

Eingereicht von
Martina Probst

Angefertigt am
**Institut für Sinnes- und
Sprachneurologie,
Konventhospital
Barmherzige Brüder Linz**

Beurteiler / Beurteilerin
**MR Prof. Priv. Doz. Dr.
Johannes Fellingner**

Mitbetreuung
Prim Dr. Johannes Hofer

April 2025

DESKRIPTIVE ERHEBUNG GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN BEI PATIENT*INNEN MIT NEURONALEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Prim. Dr. Johannes Hofer, welcher mich während der gesamten Entstehung dieser Arbeit fachlich und persönlich unterstützt hat.

Die Möglichkeit, im Rahmen dieser Arbeit und Auswertung eigenverantwortlich tätig zu sein, betrachte ich als Privileg, für das ich sehr dankbar bin.

Ein großer Dank gilt Prim. Dr. Johannes Hofer und MR Prof. Priv. Doz. Dr. Johannes Fellingner für die stets wertschätzenden und inspirierenden Gespräche.

Weiters möchte ich mich beim gesamten Ambulanzteam für die Bereitstellung der Befunde und die durchgehend freundliche Unterstützung bedanken.

Meine tief empfundene Dankbarkeit gilt meiner Familie, insbesondere meiner Tochter Sophie und meinem Ehepartner Stephan, welche mich in der gesamten Zeit mit Geduld, Verständnis und Rückhalt unterstützt haben.

Auch meinen Freund*Innen und Studienkolleg*Innen danke ich von Herzen für die ermutigenden Worte und ihre unermüdliche Unterstützung.

DESKRIPTIVE ERHEBUNG DURCHGEFÜHRTER GENETISCHER UNTERSUCHUNGEN UND DEREN ERGEBNISSE BEI PATIENT*INNEN MIT NEUROGENEN ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Zusammenfassung/Abstract..... | 6 |
| 1.1. Zusammenfassung | 6 |
| 1.2. Abstract..... | 7 |
| 2. Begründung des Themas und Fragestellung der Masterarbeit..... | 9 |
| 2.1. Begründung des Themas..... | 9 |
| 2.2. Fragestellung | 9 |
| 3. Einleitung..... | 10 |
| 4. Neuronale Entwicklungsstörungen..... | 10 |
| 4.1. Definition | 10 |
| 4.2. Häufigkeit | 11 |
| 4.3. Diagnostik | 11 |
| 4.4. Genetische Testverfahren..... | 12 |
| 4.4.1. Chromosomenanalyse | 12 |
| 4.4.2. SNP-Array | 12 |
| 4.4.1. FraX PCR..... | 13 |
| 4.4.2. WES | 14 |
| 4.4.3. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) bei Mikro-Array und WES | 14 |
| 4.5. Diagnostic yield..... | 15 |
| 4.5.1. Diagnostic yield bei SNP-Arrays | 16 |
| 4.5.2. Diagnostic yield bei WES | 16 |
| 4.5.3. Diagnostic yield bei WGS (Whole Genom Sequenzing) | 16 |
| 4.5.4. Diagnostic yield bei FMR1-Analysen | 17 |
| 4.6. Umgang mit einer Diagnose/genetische Beratung | 17 |
| 4.7. Therapie..... | 19 |
| 5. Deskription der Hauptindikationsgruppen für eine genetische Abklärung an der EMA..... | 19 |
| 5.1. Autismus-Spektrum-Störung..... | 19 |
| 5.1.1. Definition der Autismus-Spektrum-Störung..... | 19 |
| 5.1.2. Prävalenz und Epidemiologie..... | 19 |
| 5.1.3. Ätiologie | 20 |
| 5.1.4. Symptome | 20 |
| 5.1.5. Diagnostik | 21 |
| 5.1.6. Therapie..... | 21 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 5.2. | <i>Entwicklungsverzögerungen</i> | 21 |
| 5.2.1. | Ätiologie | 22 |
| 5.2.2. | Prävalenz | 22 |
| 5.2.3. | Diagnostik | 23 |
| 5.2.4. | Therapie | 24 |
| 5.2.5. | Prognose | 24 |
| 5.3. | <i>Intelligenzminderung</i> | 24 |
| 5.3.1. | Klassifikation nach Schweregraden (ICD-10/11 & DSM-5) | 24 |
| 5.3.2. | Prävalenz | 25 |
| 5.3.3. | Ätiologie | 25 |
| 5.3.4. | Diagnostik | 25 |
| 6. | Ergebnisse der erhobenen genetischen Untersuchungen | 26 |
| 6.1. | <i>Erhobene Parameter</i> | 26 |
| 6.2. | <i>Personenbezogene Ergebnisse</i> | 26 |
| 6.2.1. | Anzahl der untersuchten Kinder und Geschlechtsverteilung | 26 |
| 6.2.2. | Altersverteilung bei genetischer Diagnostik | 27 |
| 6.1. | <i>Ergebnisse genetischer Untersuchungen</i> | 28 |
| 6.1.1. | Testverfahren | 28 |
| 6.1.2. | Detaillierte Ergebnisse der genetischen Befunde | 30 |
| 6.1.3. | Diagnostic yield allgemein und der einzelnen Testverfahren | 30 |
| 6.1.4. | Nicht erklärende genetische Veränderungen | 32 |
| 6.1.5. | Anzahl der genetischen Veränderungen | 33 |
| 6.2. | <i>Ergebnisse der genetischen Testung und deren Klassifikationen</i> | 34 |
| 6.2.1. | Eindeutige genetische Diagnosen inklusive Zufallsbefunde | 34 |
| 6.3. | <i>Indikationsstellung zur genetischen Abklärung</i> | 38 |
| 6.3.1. | Entwicklungsstörung | 38 |
| 6.3.2. | Autismus-Spektrum-Störung | 40 |
| 6.3.3. | Intelligenzminderung | 40 |
| 6.3.4. | Konkrete Syndromabklärungen | 41 |
| 6.4. | <i>Gefundene Veränderungen und Diagnosen/Syndrome</i> | 43 |
| 6.4.1. | Pathogene, erklärende Veränderungen | 43 |
| 6.4.2. | Pathogene, nicht erklärende Veränderungen (Zufallsbefunde) | 50 |
| 6.4.3. | Abweichende Befunde | 51 |
| 6.4.4. | Varianten unklarer Signifikanz | 52 |
| 6.5. | <i>Familiärer Zusammenhang und Anlageträgerschaften</i> | 54 |
| 6.5.1. | Anlageträgerschaft | 54 |
| 6.5.2. | Ergebnisse Untersuchung Familienmitglieder und weitere empfohlene Diagnostik | 54 |
| 6.6. | <i>Weitere erhobene Daten</i> | 60 |
| 6.6.1. | Genetische Institute | 60 |
| 6.6.2. | Dokumentation im Arztbrief | 62 |
| 7. | Diskussion und Beantwortung der Fragestellung | 63 |
| 7.1. | <i>Beantwortung der Fragestellungen</i> | 67 |

| | | |
|-----|----------------------------|----|
| 8. | Literaturverzeichnis..... | 68 |
| 9. | Abkürzungsverzeichnis..... | 71 |
| 10. | Tabellenverzeichnis..... | 72 |
| 11. | Abbildungsverzeichnis..... | 73 |

1. Zusammenfassung/Abstract

1.1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Neuronale Entwicklungsstörungen haben in den USA eine Prävalenz von etwa 17 % und umfassen Störungen der Intelligenzentwicklung, Sprach- und Sprechstörungen, Autismus, ADHS, Lernstörungen und motorische Entwicklungsstörungen. Früherkennung und spezialisierte Frühintervention sind für viele dieser Störungen entscheidend. Die Ätiologie reicht von monogenetischen bis polygenetisch-multifaktoriellen Ursachen. Genetische Diagnostik hat sich als wesentlicher Bestandteil der klinischen Abklärung etabliert und ermöglicht präzise Diagnosen, maßgeschneiderte Therapien und Prognosen (Savatt & Myers, 2021).

Methode:

Die Arbeit wertet Datensätze von Patient*innen der Entwicklungsmedizinischen Ambulanz (EMA) aus, bei denen zwischen Januar 2013 und September 2024 eine genetische Diagnostik durchgeführt wurde. Die Daten wurden als Mittelwerte für kontinuierliche Variablen und Häufigkeitsverteilungen für kategoriale Variablen beschrieben.

Ergebnisse:

Es wurden 472 Patient*innen (149 weiblich, 323 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 5 Jahren (6. Lebensjahr) zum Zeitpunkt der Diagnostik eingeschlossen. Bei 22 % (n = 103) konnte eine genetische Veränderung nachgewiesen werden, die den Phänotyp erklärte. 43 % (n = 205) wiesen keine genetischen Veränderungen auf, während 13 % (n = 62) Varianten unklarer Signifikanz (VUS) zeigten. 2,5 % (n = 12) hatten pathogene Zufallsbefunde. Der diagnostic yield (DY) lag bei 22 %, mit folgenden Ergebnissen je Verfahren:

- WES: 51 %
- Gezielte Verfahren: 20 %
- SNP-Array: 10 %
- Chromosomenanalyse: 3 %
- FraX-PCR: 1,2 % (3 Prämutationen; 0 % für Fragiles-X-Syndrom).

Häufig wurden Kombinationen verschiedener Verfahren eingesetzt, insbesondere Chromosomenanalyse, SNP-Array und Fragiles-X-PCR. In 25 Fällen (5 %) wurde die Diagnostik ausschließlich mittels WES gemacht und damit eine Diagnose gestellt.

Schlussfolgerung:

Mit einem DY von 22 % und bis zu 51 % bei WES zeigt sich der hohe klinische Nutzen umfassender genetischer Verfahren, besonders bei unspezifischen oder komplexen Phänotypen. Die Ergebnisse verdeutlichen auch die Limitationen gezielter Verfahren (z. B. Fragiles-X-PCR mit 1,2 % DY) und die Herausforderungen im Umgang mit VUS (13 %) sowie Zufallsbefunden (2,5 %). Die Interpretation genetischer Befunde erfordert eine enge Zusammenarbeit zwischen molekulargenetischer Expertise, klinischer Erfahrung und interdisziplinärer Fallkontextualisierung. Besonders die VUS-Problematik offenbart ein Spannungsfeld zwischen technischer Detektionskraft und medizinischer Handlungsfähigkeit. Zufallsbefunde werfen ethische Fragen zu Transparenz, Entscheidungsbeteiligung und elterlicher Belastung auf, insbesondere wenn die Relevanz erst im Erwachsenenalter deutlich

wird. Der Einbezug der Eltern – und altersgerecht auch der betroffenen Kinder – im Rahmen eines Shared Decision Making (SDM) ist entscheidend. Nur durch transparente Aufklärung und eine partnerschaftliche Kommunikation kann genetische Diagnostik verantwortungsvoll eingesetzt werden. Die Ergebnisse sprechen für strukturierte Entscheidungsprozesse, standardisierte Aufklärung und interdisziplinäre Zusammenarbeit als Grundlage zukunftsorientierter entwicklungsmedizinischer Praxis.

1.2. Abstract

Background:

Neurodevelopmental disorders have a prevalence of approximately 17 % in the United States and include intellectual development disorders, speech and language disorders, autism, ADHD, learning disabilities, and motor development disorders. Early diagnosis and specialized early intervention are crucial for many of these congenital disorders. The etiology ranges from monogenic to polygenic-multifactorial causes. Genetic diagnostics have become an essential part of clinical assessment, enabling precise diagnoses, tailored therapies, and prognosis (Savatt & Myers, 2021).

Methods:

This study evaluates datasets from patients at the Developmental Medicine Outpatient Clinic (EMA) who underwent genetic testing between January 2013 and September 2024. The data were described as means for continuous variables and frequency distributions for categorical variables.

Results:

A total of 472 patients (149 female, 323 male) with an average age of 5 years at the time of genetic testing were included. Genetic changes explaining the phenotype were detected in 22 % (n = 103) of the patients. In 43 % (n = 205), no genetic changes were found, while 13 % (n = 62) showed variants of uncertain significance (VUS). Pathogenic incidental findings were detected in 2.5 % (n = 12) of the patients. The overall diagnostic yield (DY) was 22%, with the following results for individual procedures:

- WES: 51 %
- Targeted methods: 20 %
- SNP array: 10 %
- Chromosome analysis: 3 %
- FraX-PCR: 1.2 % (3 premutations; 0 % for Fragile X syndrome).

Combination of various methods was frequently used, especially chromosome analysis, SNP array, and FraX-PCR. In 25 cases (45%), the diagnostic and diagnosis was solely made through WES.

Conclusion:

With a diagnostic yield (DY) of 22 % and up to 51 % for WES, the high clinical utility of comprehensive genetic methods is evident, particularly for unspecific or complex phenotypes. The results also highlight the limitations of targeted methods (e.g., Fragile X-PCR with a 1.2 % DY) and the challenges in dealing with variants of uncertain significance (VUS, 13 %) and

incidental findings (2.5 %). The interpretation of genetic findings requires a close interplay of molecular genetic expertise, clinical experience, and interdisciplinary contextualization. The VUS issue reveals a tension between technological detection capabilities and medical decision-making. Incidental findings raise ethical questions regarding transparency, decision-making involvement, and parental burden, particularly when their relevance becomes clear only in adulthood. Including parents – and, where appropriate, the affected children – in Shared Decision Making (SDM) is crucial. Transparent communication and a collaborative approach are key to responsibly using genetic diagnostics in childhood. The findings advocate for structured decision-making processes, standardized educational modules, and interdisciplinary collaboration as the foundation for forward-looking developmental medical practice.

2. Begründung des Themas und Fragestellung der Masterarbeit

2.1. Begründung des Themas

An der EMA der Barmherzigen Brüder wird bei Kindern mit Verdacht auf syndromale Entwicklungsstörung und/oder Störungen der Intelligenzentwicklung bzw. signifikanten kognitiven Entwicklungsstörungen eine genetische Abklärung empfohlen. Bei Kindern mit sonstigen Entwicklungsstörungen wird diese als Möglichkeit angesprochen.

Sämtliche genetische Befunde werden in schriftlicher Form in Ordnern in der Abteilung abgelegt. Hierbei werden oft seltene Erkrankungen detektiert. Über die detaillierten Phänotypen ist jedoch häufig wenig bekannt und ohne Datenbank sind Zusammenhänge schwer zu finden. Daher wird im Rahmen dieser Masterarbeit eine pseudonymisierte Excel Liste sämtlicher Ergebnisse der letzten zehn Jahre erstellt. In der Datenbank sollen alle erhobenen Befunde und die dazugehörigen Phänotypen erfasst und gegenübergestellt werden.

Ein weiteres Hauptaugenmerk der Arbeit wird auf die Indikationsstellungen zur genetischen Abklärung und den „diagnostic yield“ gelegt. Dies bedeutet, dass erhoben werden soll, bei wie vielen genetischen Befunden eine Auffälligkeit bzw. zugrundeliegende Erkrankung zu finden ist.

2.2. Fragestellung

Die Forschungsfrage dieser Masterarbeit lautet folgendermaßen:

„Welche Ergebnisse liefern die genetischen Befunde der EMA der letzten zehn Jahre?“

Folgende Ziele sollen im Genaueren bearbeitet werden:

- a) Die Einschätzung des „diagnostic yield“ der angewandten genetischen Verfahren in Abhängigkeit von der Indikationsstellung
 - Allgemein
 - Je nach angewandter genetischer Methode
- b) Darstellung der Indikationsstellungen an der EMA
- c) Darstellung sämtlicher Ergebnisse der durchgeführten genetischen Diagnostik

3. Einleitung

Neuronale Entwicklungsstörungen sind eine Gruppe von angeborenen oder frühkindlich auftretenden Zustände, bei denen die Entwicklung des zentralen Nervensystems beeinträchtigt ist. Diese Störungen beeinflussen typischerweise die kognitive, motorische, sprachliche, soziale und emotionale Entwicklung eines Kindes über die gesamte Lebensspanne. Darunter fallen unter anderem Störungen der Intelligenzentwicklung, Störungen der Sprech- und Sprachentwicklung, Autismus-Spektrum-Störungen, Lernentwicklungsstörungen, motorische Entwicklungsstörungen sowie ADHS. Die Ursachen von Entwicklungsstörung sind zwar sehr heterogen, jedoch kann durch den technischen Fortschritt in den letzten Jahren bei einem zunehmenden Teil der Betroffenen eine spezifische genetische Diagnose gestellt werden. Die exakte Diagnosefindung hat häufig wichtige Auswirkungen auf die Therapie, Prognose, Familienplanung aber auch auf die Diagnoseverarbeitung und Akzeptanz der Eltern (Blesson & Chohen, 2020).

4. Neuronale Entwicklungsstörungen

4.1. Definition

Neuronale Entwicklungsstörungen sind eine heterogene Gruppe von angeborenen Zuständen, welche durch Entwicklungs- und/oder Funktionsstörungen des ZNS gekennzeichnet sind und bereits im Kindesalter auftreten (Blesson & Chohen, 2020). Charakteristisch auffällig ist, dass kognitive, emotionale und motorische Meilensteine der normalen Entwicklung nicht zeitgerecht oder gar nicht erreicht werden. Sie führen zu Beeinträchtigungen der Kognition, des Sprechens und der Sprache, der Kommunikation, des Verhaltens und der psychomotorischen Fähigkeiten (Parenti, Rabaneda, Schoen, & Novarino, 2020).

Nach der Definition des ICD-11, gehören zu den neuronalen Entwicklungsstörungen unter anderem Störungen der Intelligenzentwicklung, Störungen der Sprech- und Sprachentwicklung, Autismus-Spektrum-Störungen, Lernentwicklungsstörungen, motorische Entwicklungsstörungen sowie ADHS. Diese Vielzahl von Erkrankungen werden durch Kinderneurolog*Innen, Entwicklungspädiater*Innen, klinischen Psycholog*Innen, klinische Linguist*Innen oder Psychiater*Innen optimaler Weise multiprofessionell untersucht und diagnostiziert. Die Ätiologie von neuronalen Entwicklungsstörungen ist i.d.R. multifaktoriell und umfasst genetische und nicht genetische Ursachen. Veränderungen, wie eine abnorme Chromosomenanzahl oder Mutationen einzelner Gene, können ursächlich für eine Entwicklungsstörungen sein. In verschiedene Studien gibt es Hinweise dafür, dass der Zusammenhang zwischen Umweltfaktoren und Entwicklungsstörungen einen kleineren Beitrag als die genetischen Ursachen leisten. Dies ist auch dadurch ersichtlich, dass der diagnostic yield, also die Rate eindeutiger ätiologische Zuordnung durch den angewandten Test, steigt und je nach Verfahren und Indikationsstellung sowie Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung bei bis zu 60 % liegt (Blesson & Chohen, 2020).

4.2. Häufigkeit

Weltweit sind über 20 % der Kinder von neuronalen Entwicklungsstörungen betroffen (Frances, et al., 2023). Diese hohe Zahl stellt ein bedeutendes Gesundheitsproblem für die Gesellschaft dar (Parenti, Rabaneda, Schoen, & Novarino, 2020).

Das männliche Geschlecht erscheint insgesamt häufiger von neuronalen Entwicklungsstörungen betroffen als das weibliche Geschlecht. Bei Autismus-Spektrum-Störungen liegt das Verhältnis vom männlichen zum weiblichen Geschlecht bei 4:1, bei ADHS 2:1 und bei Intelligenzminderungen liegt es bei 1,2:1 (Morris-Rosendahl & Crocq, 2020).

Insbesondere bei der ASS ist von einer Unterdiagnose des Störungsbildes bei Frauen auszugehen (Loomes, Hull, & Polmear Locke Mandy, 2017).

4.3. Diagnostik

Die Diagnostik bei neuronalen Entwicklungsstörungen ist ein komplexer, interdisziplinärer Prozess, der das Ziel hat, die Art und Ursache der Entwicklungsauffälligkeiten möglichst früh und präzise zu identifizieren. Je nach Fragestellung kommen unterschiedliche medizinische, psychologische und pädagogische Verfahren mit den Zielen der Früherkennung einer Entwicklungsstörung, der adäquaten Differenzialdiagnostik, der Feststellung des Förderbedarfs sowie Aufklärung über Ursache, Prognose und Therapieoptionen zum Einsatz.

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es rasante Fortschritte bei der Entwicklung genetischer Testverfahren für die Ursachenaufklärung. Die Genetik ist mittlerweile der Standard in ätiologischen Abklärung neuronaler Entwicklungsstörungen welche mit Störungen der Intelligenzentwicklung einhergehen. Häufig werden ätiologische Zuordnungen und Diagnosen durch Mikro-Arrays, Exom-Sequenzierungen oder FMR1-Analysen (Fragiles X Syndrom) aufgedeckt, welche oft routinemäßig bei Kindern mit Intelligenzminderung, globaler Entwicklungsstörung oder Autismus durchgeführt werden. Genetische Tests und die daraus resultierenden Diagnosen ermöglichen Familien einerseits eine Erkenntnis über die Erkrankung zu erlangen, andererseits aber auch Komorbiditäten früher zu erkennen und diese zu behandeln oder zu verhindern. Weiters können bei Betroffenen mit einer exakten Diagnose zusätzliche therapeutische Interventionen und Untersuchungen vermieden werden. Jahrelange Odysseen inklusive vieler Untersuchungen zur Diagnosefindungen können somit für Betroffene beendet werden. Studien zeigen, dass eine klare ätiologische Zuordnung neben dem potentiell damit verbundenen medizinischen Nutzen auch hilfreich zur Diagnoseverarbeitung und Störungs-Akzeptanz der Eltern sein kann. Es steigert das Wissen, vermittelt ein Gefühl der Selbstbestimmung, schafft einen inneren Frieden, erhöht die Lebensqualität für Familien, verringert Schuldgefühle der Eltern und bringt eine größere Akzeptanz. Im gleichen Ausmaß können aber unklare genetische Ergebnisse, schwerwiegende Diagnosen, Zufallsbefunde oder die einfache Tatsache eine genetische Auffälligkeit an das Kind weitergegeben zu haben zu familienbelastenden Faktoren werden (Savatt & Myers, 2021).

Zur Ursachenfindung bei diagnostizierter neuronaler Entwicklungsstörung muss eine kinderneurologische und körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Eine gezielte vorgeburtliche Anamnese, aktuelle Anamnese und Familienanamnese sind essentiell. Erkrankungen wie Epilepsie, psychiatrische Störungen und Lernbehinderungen im familiären Umfeld sollen erfragt werden. Wenn aufgrund der Anamnese und der Untersuchung, der Verdacht auf eine bestimmte Diagnose besteht, sollen gezielte genetische Tests veranlasst werden. Wird keine spezifische Ätiologie vermutet, so sollen genetische Verfahren mit Bedacht eingesetzt werden (Blesson & Chohen, 2020).

Die erste Stufe der genetischen Untersuchung bei Patient*Innen mit ätiologisch unklaren neuronalen Entwicklungsstörungen mit Beeinträchtigung der intellektuellen Entwicklung stellt i.d.R. ein Karyogramm, ein SNP-Array sowie eine FraX-PCR dar. Besteht der Verdacht einer Aneuploidie oder eine Vorgeschichte mit wiederholten Fehlgeburten, so soll ein Karyogramm durchgeführt werden. Weitere Untersuchungsverfahren der ersten Stufe sind Verfahren wie FMR1-Analysen, welche das fragile X-Syndrom detektieren können. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) soll nur durchgeführt werden, wenn eine abnormale neurologische Untersuchung, Mikro- oder Makrozephalie, Regressionen oder Krampfanfälle vorliegen. Ohne fehlender Indikation ergibt sich selten eine Bestätigung einer Erkrankung durch diese Untersuchung und problematisch ist ebenso, dass eine Sedierung bei kleinen Kindern benötigt wird und diese gut überlegt sein soll. Whole-Exom-Sequenzierungen (WES) haben einen hohen diagnostic yield bei Patient*Innen, vor allem wenn eine Trio-Untersuchung unter Einbeziehung der biologischen Eltern durchgeführt wird. WES soll ein Test der zweiten Stufe sein (Blesson & Chohen, 2020). In den letzten Jahren haben sich die Technologien in Bezug auf WES rasant verbessert. WES bieten mittlerweile durch maßgeschneiderte genetische Panels eine schnelle und kostengünstige Analyse der Gene, welche häufig für Erkrankungen ursächlich sind (Graziola et. al, 2019).

Belanger und Caron beschreiben die Vorteile einer frühzeitigen Diagnose in folgenden Bereichen: rechtzeitige Einleitung einer Therapie, Verhinderung von Komplikationen, exakte genetische Beratung, Einschätzung des Wiederholungsrisikos, bessere Unterstützungsangebote, Beendigung diagnostischer Odysseen und Vermeidung von Untersuchungen (Belanger & Caron, 2018).

4.4. Genetische Testverfahren

4.4.1. Chromosomenanalyse

Eine Chromosomenanalyse gilt als Standardverfahren für genetische Erkrankungen. Abweichungen der Anzahl oder Struktur von Chromosomen können zu einer Vielzahl von Erkrankungen führen. Solche Abweichungen lassen sich mittels Karyotypisierung ermitteln. Chromosomenabweichungen kann man in zwei Kategorien unterteilen: strukturelle und numerische Anomalien.

Eine numerische Abnormalität bedeutet, dass ein Chromosom eines Paares fehlt oder über zwei Chromosomen, anstatt des normalen Paares, vorhanden sind. Somit treten Abweichungen von der normalen Gesamtzahl von 46 Chromosomen auf. Hierzu zählt beispielsweise die Trisomie, Monosomie oder Triploidie.

Strukturelle Abweichungen liegen vor, wenn das Chromosom eine veränderte Struktur besitzt. Diese Veränderungen entstehen häufig durch Brüche oder fehlerhaftes Wiederverbinden von Chromosomenabschnitten. Hierzu zählen Deletionen, Duplikationen, Inversionen und Translokationen (Tabassum, Khan, Iqbal, Waris, & Ijaz, 2025).

4.4.2. SNP-Array

Die Mikro-Array-Analyse wird für verschiedene Indikationen, wie Intelligenzminderung, globaler Entwicklungsrückstand und multiple angeborene Anomalien als Erstlinientest empfohlen. SNP-Arrays erkennen Kopienzahlvarianten, also Verluste oder Gewinne von chromosomalem Material. Diese genannten Varianten können die Funktion von Genen beeinträchtigen und somit Auswirkungen auf die Gesundheit und die Entwicklung haben. Die Größe der Verluste oder Gewinne hängt von der verwendeten Technologie und der genomischen Distanz zwischen den DNA-Sonden ab. Die detektierbaren Veränderungen sollen wie folgt unterteilt werden:

- Pathogen: Dies sind Kopienzahlveränderungen, welche mit einer Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Sie können entweder den Phänotyp der/des Betroffenen erklären oder den Trägerstatus für eine rezessive Erkrankung anzeigen. Weiters können sie auch ein Krankheitsrisiko für Komorbiditäten aufdecken.
- Wahrscheinlich pathogen: Diese Kategorie beinhaltet Veränderungen, bei denen es Hinweise auf eine Krankheitsassoziation gibt, wo jedoch zusätzliche Tests oder Daten erforderlich sind, um die Pathogenität zu bestätigen.
- Variante unklarer Signifikanz (VUS): Hier liegen nicht genug Informationen vor, um sie als benigne oder pathogen einzustufen. In diesem Fall können genetische Tests der Eltern herangezogen werden, um die Pathogenität zu klären.
- Wahrscheinlich benigne: Höchstwahrscheinlich gibt es keine Verbindung mit einer Erkrankung. Zum sicheren Ausschluss werden jedoch noch mehr Daten benötigt.
- Benigne: Gewinne oder Verluste, welche nicht mit Krankheiten assoziiert sind. Solche Veränderungen kommen oft bei phänotypischen normalen Personen oder in der allgemeinen Bevölkerung vor.

Bei SNP-Arrays können auch Auffälligkeiten entdeckt werden, welche nicht mit der primären Indikation des Tests in Verbindung stehen.

Mittels SNP-Arrays können Regionen von Homozygotien nachgewiesen werden. Homozygotien werden durch uniparentale Disomien (UPD) verursacht, was bedeutet, dass das Chromosomenpaar nur von einem Elternteil stammt. Erkrankungen wie das Silver-Russel-Syndrom (maternale UPD Chromosom 7), das Angelman-Syndrom (paternale UPD Chromosom 15) oder das Prader-Willi-Syndrom (maternale UPD Chromosom 15) fallen unter solche UPDs. Ebenfalls kann eine elterliche Blutsverwandtschaft ersichtlich werden.

SNP-Arrays sind in der Lage sehr viele Kopienzahlen zu erkennen, haben jedoch auch Limitationen. Nicht erkennbar sind Translokationen, Inversionen oder auch kleinere Veränderungen mit weniger Kilobasen (Savatt & Myers, 2021).

4.4.1. FraX PCR

Das fragile X-Syndrom wird durch einen Funktionsverlust des FMR1-Gen verursacht. Es kann eine Ursache für erblich bedingte Intelligenzminderung mit oder ohne ASS sein. Hierbei kommt es zu einer Expansion der instabilen CGC-Wiederholungssequenz. In der Allgemeinbevölkerung sind 44 oder weniger solcher CGC-Wiederholungen vorhanden. Mehr von diesen Wiederholungen können zur Hypermethylierung und zur Stilllegung dieses Gens führen. Das FMR1-Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. Somit macht eine Mutation geschlechtsspezifisch unterschiedliche Phänotypen. Es gibt verschiedene Stadien:

- Normal: unter 44 Wiederholungen
- Intermediäre Grauzone: 45-54 Wiederholungen. Diese Anzahl an Wiederholungen dehnt sich in dieser Generation zwar nicht zu einer Vollmutation aus, jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für zukünftige Generationen an fragilen X-Syndrom zu erkranken
- Prämutation: 55-200 Wiederholungen. In diesem Größenbereich werden Expansionen von den Eltern auf die Kinder vererbt
- Vollmutation: über 200 Wiederholungen. Es können auch mehrere tausend Wiederholungen vorliegen

Weibliche Mutationsträgerinnen haben ein erhöhtes Risiko für hypergonadotropen Hypogonadismus vor dem vierzigsten Lebensjahr. Beide Geschlechter haben ebenso ein Risiko für das Fragile-X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (Savatt & Myers, 2021).

4.4.2. WES

Durch die Durchführung von Whole-Exom-Sequenzierungen (WES) konnte die Geschwindigkeit von Sequenzierungen stark erhöht und die Kosten gesenkt werden. Dies bietet die Möglichkeit, dass viele Gene gleichzeitig untersucht werden. Im Vergleich konnten früher nur einzelne Gene getestet werden. Durch den massiven Fortschritt in den letzten Jahren ist es nun möglich, umfangreiche Genpanels oder das gesamte Genom zu sequenzieren. Beim WES werden die proteinkodierenden Regionen untersucht, welche für eine Vielzahl von Erkrankungen ursächlich sind. WES ermöglicht die Erkennung von Varianten auf Sequenzebene in fast allen Exons. Deletionen und Duplikationen, welche mehrere Exons erfassen, können ebenfalls nachgewiesen werden. Aufgrund der hohen Anzahl an Informationen, welche durch WES erstellt werden, ist es sinnvoll, eine Trio-Untersuchung mit den Eltern durchzuführen. Dies kann die Interpretation von Abweichungen erleichtern. Die Einteilung der Ergebnisse erfolgt in den Kategorien pathogen, wahrscheinlich pathogen, Variante unklarer Signifikanz (VUS), wahrscheinlich benigne und benigne. Aufgrund des schnellen Fortschritts im genetischen Bereich, kann eine neuerliche Analyse der mittels WES erhobenen Daten immer wieder neue und zusätzliche Diagnosen bringen. Auch die Pathogenität einer Variante kann im Laufe der Zeit neu eingestuft werden, sobald neue Daten vorliegen. Ebenfalls können neue unbekannte Veränderungen, welche noch nicht mit einem speziellen Phänotyp in Verbindung gebracht werden, identifiziert werden. Daher können auch hier Neuanalysen immer wieder neue Verbindungen und Erkenntnisse zwischen Auffälligkeiten und Phänotypen liefern. Im Weiteren können auch Befunde entdeckt werden, welche zwar pathogen sind, jedoch nichts mit der neuronalen Entwicklungsstörung zu tun haben. Hierbei können Betroffenen vorab entscheiden, ob sie über solche Zufallsbefunde informiert werden wollen. Empfehlenswert ist die Information definitiv bei Erkrankungen, welche einen medizinischen Handlungsbedarf haben. WES ist nicht in der Lage Trinukleotid-Wiederholungen (CGG-Wiederholungsexpansion, wie bei fragilem X-Syndrom), mitochondriale Varianten, Methylierungsanomalien oder balancierte chromosomale Umlagerungen zu erkennen (Savatt & Myers, 2021).

4.4.3. Varianten unklarer Signifikanz (VUS) bei Mikro-Array und WES

Obwohl Mikro-Arrays und WES die genetischen Verfahren revolutioniert haben, gibt es immer noch Befunde mit unklarer Signifikanz. Hierbei gibt es Einschränkungen in der Interpretation und Unklarheit über den Einfluss auf Krankheiten und die Entwicklung der Kinder. VUS beinhalten sowohl Varianten, für welche es nicht genügend Informationen gibt, ob sie pathogen oder benigne sind, als auch Veränderungen in Genen, die bisher noch nicht mit einem Phänotyp oder einer Krankheit in Verbindung gebracht wurden. Bei Mikro-Arrays werden VUS in 7,9-19 % der untersuchten Fälle beschrieben. Bei WES hängt die VUS Rate stark davon ab, wie die phänotypischen Merkmale sind, wie die Zuweisung ist und ob elterliche Proben miteinbezogen werden. In mehreren Studien, welche Savatt & Myers untersucht habe, liegen VUS Raten von 25,3-85 % vor. Befunde mit dem Ergebnis einer unklaren Signifikanz sind sowohl für Eltern als auch genetische Berater eine Herausforderung. Die Reaktionen von Eltern auf eine VUS können unterschiedlich sein. Einige sehen die Chance, dass zukünftige Fortschritte ein Ergebnis immer hin noch liefern können, andere neigen eher dazu, dass sie die VUS missverständlich als Ursache ansehen. Betroffene Eltern sollen dahingehend gut beraten werden, um Missverständnisse über diese unklaren Ergebnisse aufzuklären. Zusätzlich zur Diagnose einer VUS sollen elterliche Tests oder bildgebende Verfahren der Kinder zur Klärung der Pathogenität helfen. Das Wissen über viele VUS wird mit der Zeit präziser und man kann vielleicht später Information geben, ob die Variante als benigne oder pathogen zu werten ist (Savatt & Myers,

2021). In der Studie von Liu et al. wurden 2250 Patient*Innen nach einiger Zeit erneut einer WES-Analyse unterzogen. Hierbei zeigte sich, dass 23 Varianten welche zuvor als VUS eingestuft wurden, nun neu eingestuft und bewertet wurden (Liu, et al., 2019).

4.5. Diagnostic yield

Der diagnostic yield, also die Ausbeute bei genetischen Tests ist der Anteil, bei denen eine Veränderung identifiziert wird, welche ursächlich für den Phänotyp des Betroffenen ist (Savatt & Myers, 2021). In der Studie von Lee et al. wurde 214 pädiatrische Patient*Innen mit dem Verdacht auf eine genetisch bedingte Erkrankung mittels WES untersucht. Kinder mit Entwicklungsstörungen, Epilepsie, neuromuskuläre Erkrankungen und Bewegungsstörungen wurden in die Studie eingeschleust. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 13,8 Monaten und das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt bei 71,7 Monaten. 128 männliche und 86 weibliche Betroffene wurden untersucht. Eine genetische Ursache konnte bei 43,9 % gefunden werden. Dadurch erfolgte bei 23,4 % eine sofortige Änderung und Verbesserung der Behandlung. Der diagnostic yield bei Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen lag bei 41,4 %. 30 von 73 Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen haben durch die Durchführung eines WES eine präzise Diagnose erhalten (Lee, Chi, & Tsai, 2020).

Graziola et al. haben in ihrer Studie den diagnostic yield bei Kindern mit Bewegungsstörungen untersucht. Es wurde eine dreijährige Studie über die Ausbeute eines maßgeschneiderten, gezielten NGS-Panels speziell für Kinder mit Bewegungsstörungen durchgeführt. Solche Bewegungsstörungen können oftmals in Kombination mit anderen neurologischen Erkrankungen vorkommen, was zu komplexen neurogenen Entwicklungsstörungen führen kann. 204 Patient*Innen wurden einer Genanalyse unterzogen, wobei 38 ausgeschlossen wurden. Bei 134 Fällen war kein weiterer Angehöriger betroffen. Bei 14 Patient*Innen wurde bei weiteren Angehörigen eine auffällige Anamnese detektiert. Kinder mit Dystonie, paroxysmalen Bewegungsstörungen, Chorea und Tremor wurde untersucht und eingeschleust. 68,9 % der Kinder zeigten zusätzlich zu der Bewegungsstörung andere neurologische Auffälligkeiten. Pathogene Variationen konnten bei 42 von 148 Patient*Innen gefunden werden. Dies bedeutet einen diagnostic yield von 28 %. Bei 28 Fälle wurde ein de-novo, bei 11 Fällen ein autosomal-dominanter und bei zwei Fällen ein autosomal-rezessiver Erbgang festgestellt. Die häufigste Auffälligkeit (neun Fälle) ist die PRRT2-Mutation. Weiters sechsmal eine ATP1A3, fünfmal eine SLC2A1 und dreimal eine GNAO1-Mutation. Andere Mutationen traten nur zwei- oder einmal auf (Graziola et. al, 2019).

Savatt und Myers veröffentlichten 2021 eine Studie über den Nutzen von genetischen Tests, die am häufigsten verwendeten Verfahren und den diagnostic yield verschiedener Tests, wie Mikro-Array, Exom-Sequenzierung und FMR1-Analysen, bei Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen. Eine erhöhte Ausbeute an positiven Befunden bei SNP-Arrays, WES und FMR1-Analysen ist dann gegeben, wenn spezifische Merkmale und zusätzliche Diagnosen vorliegen und bekannt sind. Bei ASS betroffenen Personen ist die Ausbeute im SNP-Array und WES höher, sobald ein niedriger IQ, dysmorphe Merkmale und kongenitale Anomalien vorliegen (Savatt & Myers, 2021). Fan et al. berichten von einem erhöhten diagnostic yield im SNP-Array, sobald Begleiterkrankungen wie Herzfehler, faziale Dysmorphien, Mikrozephalie und Hypotonie bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung vorlagen (Fan et al., 2018). Ebenso lag eine höhere diagnostische Ausbeute bei moderater bis schwerer Intelligenzminderung, im Vergleich zu leichter Intelligenzminderung, vor (Savatt & Myers, 2021). Zusammengefasst aus einigen Studien, kamen Savatt und Myers zu folgendem Ergebnis:

- Diagnostic yield bei Patient*Innen mit Intelligenzminderung und Entwicklungsverzögerung: SNP-Array bei 15 %, WES bei 35 %, FMR1-Analyse 1-2 %
- Diagnostic yield bei Patient*Innen mit primärer ASS: SNP-Array bei 10 %, WES bei 15 % und FMR1-Analyse bei unter 0,5 % (Savatt & Myers, 2021)

4.5.1. Diagnostic yield bei SNP-Arrays

Savatt und Myers haben mehrere Studien, bei denen Kinder mit intellektueller Beeinträchtigung, Entwicklungsrückstand oder ASS ein SNP-Array erhalten haben, zusammengefasst. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass etwa bei 15-20 % eine Ursache durch Mikro-Arrays gefunden werden konnte. Dieser hohe Anteil weist darauf hin, dass SNP-Arrays einen wesentlichen Anteil zur Diagnosefindung leisten. Klinisch signifikante Zufallsbefunde wurden in <1 % der Untersuchten gefunden. Hierzu zählen Tumor-Präkursorveränderungen und Erkrankungen, welche erst im Erwachsenenalter auftreten (Savatt & Myers, 2021).

Belanger und Cohen beschreiben bei globalem Entwicklungsrückstand und Intelligenzminderung einen diagnostic yield zwischen 8-20 % (Belanger & Caron, 2018).

4.5.2. Diagnostic yield bei WES

Eine Meta-Analyse von 21 Studien über den diagnostic yield bei Entwicklungsstörungen, ASS und Intelligenzminderung mittels WES ergab eine gemittelte Rate von 31 %. Die Anzahl der Studienteilnehmer war 3173. Neun weitere Studien wurden mit einbezogen, bei welchen zusätzlich neurologische oder syndromale Merkmale vorlagen. Somit konnte die Teilnehmerzahl auf 3350 erhöht werden und der diagnostic yield stieg auf 36 % an (Srivastava S et al., 2019). In der Studie von Yang et al. 2014 zeigte sich ein diagnostic yield von 25,4 %. Es wurden 1673 Patient*Innen mit neuronalen Entwicklungsstörungen, ASS und Intelligenzminderung mit oder ohne Beteiligung von anderen Organsystemen eingeschlossen. (Yang Y. et al., 2014).

Bei circa 1 % der untersuchten Personen zeigen sich mehrere genetische Veränderungen welche gemeinsam als Ursache des Entwicklungsphänotyps anzusehen sind.

Mehrere Studien, welche in der Publikation von Savatt & Myers beschrieben werden, legen nahe, dass der diagnostic yield höher ist, wenn eine Trio-Analyse durchgeführt wird. Das heißt, dass die Genetik des Kindes und der Eltern gemeinsam untersucht wird (Savatt & Myers, 2021). WES kann bei bis zu 40 % der schwer betroffenen Kinder mit schwerer Intelligenzminderung eine Diagnose liefern (Belanger & Caron, 2018).

Eine retrospektive Studie über fünf Jahre aus Beirut ergab folgendes: Untersucht wurden 45 Kinder mit Epilepsie und Entwicklungsverzögerung beziehungsweise medikamentös nicht einstellbarer Epilepsie. Die Ergebnisse zeigten einen diagnostic yield von 68,9 % für Next-Generation-Sequenzierung. Bei 27 von 38 WES und 4 von 7 WGS (Whole Genom Sequenzierung) konnte eine genetische Ursache identifiziert werden. Der diagnostic yield betrug bei konsanguinen Eltern 77,8 % und bei nicht konsanguinen Eltern 61,5 % (Charouf, et al., 2024).

Zusammenfassend ist also insbesondere bei WES Untersuchungen die DY stark von der zugrundeliegenden Indikation abhängig und variiert demnach bei neuronalen Entwicklungsstörungen zwischen 25 und bei Durchführung eines Trio WES knapp 70%.

4.5.3. Diagnostic yield bei WGS (Whole Genom Sequenzierung)

In der Studie von Shin et al. wird über den Vorteil von WGS berichtet. WGS hat im Vergleich zu den anderen Tests eine höhere Wahrscheinlichkeit, bei Patient*Innen welche durch konventionelle Tests keine Diagnosen erhielten, eine Erkrankung aufzudecken. Die Kosten und

der Arbeitsaufwand sind jedoch höher, als bei konventionellen Verfahren. 78 Patient*Innen und deren Familien, für Trio-Analysen, wurden in die Studie eingeschlossen. Untersucht wurden Kinder mit Entwicklungsverzögerungen (43 % der Untersuchten), Gesichtsdysmorphien, Epilepsien und anderen neurologischen Erkrankungen. Die Entwicklung und kognitiven Funktionen wurden mittels Bayley-Skalen überprüft. Die Studie wurde mit 43 männlichen und 35 weiblichen Betroffenen gemacht. Das durchschnittliche Alter bei der Untersuchung lag bei 5,9 Jahren. Bei 75 von 78 Proband*Innen wurden im Vorfeld bereits andere genetische Tests, wie WES, SNP-Array und Karyotypisierung durchgeführt, ohne dabei eine Diagnose zu liefern. 26 von 78 Proband*Innen (33,3 %) konnten durch diese Untersuchung eine genetische Diagnose erhalten. In 84,6 % lagen de-novo Varianten vor. Das Ergebnis unterstreicht die Relevanz von de novo-Varianten bei Kindern mit neurogenen Entwicklungsstörungen. Informationen, welche durch die Trio-Analysen erworben wurden, sind von wichtiger Bedeutung für die Beurteilung (Shin, Lee, & Kim et al., 2023).

4.5.4. Diagnostic yield bei FMR1-Analysen

Borch et al. haben in ihrer Studie einen diagnostic yield für das Fragile X-Syndrom von 1,2 % ermittelt. Eingeschlossen wurden 2486 Patient*Innen mit folgenden Kriterien: 0-18 Jahre alt, ASS, Intelligenzminderung oder globaler Entwicklungsrückstand unklarer Ursache. Männer, welche getestet wurden, hatten eine Ausbeute von 1,3 %. Bei 25 von 1919 männlichen Untersuchten wurde die Diagnose bestätigt. Bei Frauen waren es 0,9% und somit waren fünf von 567 untersuchten weiblichen Personen vom fragilen X-Syndrom betroffen. Die Mehrheit von den betroffenen Personen, 29 von 30 (96 %), wiesen klinische Merkmale und/oder eine Familienanamnese auf, welche auf das fragile X-Syndrom hinwies. Bei 22 Betroffenen lag eine Vollmutation, bei acht eine Mosaikmutation und bei zehn Betroffenen eine Prämutation vor. Obwohl der diagnostic yield bei Analysen auf fragiles X-Chromosom sehr gering ist, wird die Untersuchung vom American College of Medical Genetics and Genomics als Erstlinienuntersuchung bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung und ASS empfohlen (Borch, Parboosingh, Thomas, & Veale, 2020).

4.6. Umgang mit einer Diagnose/genetische Beratung

Jede Familie, bei welcher ein Kind die Diagnose einer neuronalen Entwicklungsstörung erhalten hat, hat individuelle Erwartungen und Interessen an eine genetische Beratung und Untersuchung. Eine genetische Beratung soll somit diese Erwartungen und Interessen zu verstehen versuchen. Durch gezielte Ansprache dieser Themen, können Familien dabei unterstützt werden, den Einfluss der Genetik auf die Diagnose einer neuronalen Entwicklungsstörung besser zu verstehen und eine informierte und gemeinsam getragene Entscheidung für oder gegen eine genetische Untersuchungen und den daraus resultierenden Behandlungen zu treffen (Blesson & Chohen, 2020). Die Reaktionen auf und der Umgang mit einer erhaltenen Diagnose einer neuronalen Entwicklungsstörung beim eigenen Kind kann bei den Familien sehr vielfältig sein. Kummer und Trauer über die Veränderung der erhofften Zukunft werden oftmals empfunden. Betroffene Eltern sind damit konfrontiert, die Aussicht zu haben, dass die Kinder möglicherweise nie ein eigenständiges Leben ohne Unterstützung führen können. Weitere Sorgen sind die Auswirkungen auf das alltägliche Leben, auf finanzielle Faktoren und die Sorge über normal entwickelte Geschwisterkinder. Die Diagnose bringt Ängste und Ungewissheit über die Zukunft mit sich. Betroffene erleben häufig Stigmatisierung und soziale Isolation. Oft quält Eltern die Frage nach dem Warum stark. Im Weiteren können Schuldgefühle ausgelöst werden und somit sind Eltern oft auf der Suche nach Erklärungen für

ihre Situation. Der Drang eine exakte Diagnose zu finden, kann oftmals direkt nach der Diagnosestellung einer Entwicklungsstörung sehr hoch sein. Auch wenn eine Diagnose gefunden wird, ist es für Eltern nicht immer plausibel und sie geben trotzdem anderen Faktoren die Schuld (wie zum Beispiel ein Nabelschnurvorfal während der Geburt oder Stress der Mutter in der Schwangerschaft). Wichtig ist es, den Eltern trotzdem fachliche Fakten zu übermitteln, damit sie über die Erkrankung Bescheid wissen und das Entwicklungspotenzial des Kindes maximieren können (Blesson & Chohen, 2020).

Die in der Regel gültige Aussage „Sie sind nicht schuld“ wird nicht selten von Eltern, insbesondere Müttern als entlastend erlebt (persönliche Kommunikation: Johannes Hofer, April 2025).

Das Wissen über den möglichen Nutzen einer präzisen ätiologischen Klärung mit den ggf. damit verbundenen Möglichkeiten einer therapeutischen bzw. prophylaktischen Begleitung kann für Eltern ein entscheidender Faktor für die Entscheidung zu einer genetischen Abklärung sein, soll aber i.d.R. nicht genutzt werden um Druck in Richtung dieser Entscheidung auszuüben. Wissen über die Vererbung gewisser Krankheiten und das Wiederholungsrisiko für eine weitere Familienplanung soll den Eltern im Rahmen der Beratung erörtert werden. Immer wieder gibt es plausible Gründe, warum sich Familien gegen eine genetische Untersuchung entscheiden. Einerseits haben Eltern keine Garantie, dass eine ursächliche Krankheit gefunden werden kann, andererseits können Variationen mit unklarer Signifikanz detektiert werden und mehr Unsicherheit als Sicherheit bringen. Auch wenn die genetische Ätiologie gefunden wird, hat man keine Garantie, dass es einen Einfluss auf die medizinische Behandlung oder Prognose hat. Ein Ergebnis kann starke emotionale Auswirkungen und Schuldgefühle mit sich bringen, wenn bekannt wird, dass ein oder beide Elternteile die Krankheit vererbt haben. Im Weiteren können Dinge, wie Blutsverwandtschaften oder falsch zugeordnete Elternteile, aufgedeckt werden. Ein großer Beweggrund für Familien zur genetischen Beratung ist die spezifische Frage über das Wiederholungsrisiko. Ob es wahrscheinlich ist, dass weitere Kinder die Erkrankung vererbt bekommen können bzw. wie es ist, wenn das eigene Kind Nachwuchs bekommt. Vielmals sind aber die Vererbungswege de-novo, also neu entstanden und das Risiko für weitere Geschwister ist gering. Liegen jedoch autosomal dominante, autosomal rezessive oder x-chromosomale Störungen vor, so ist mit einem wesentlich höherem Wiederholungsrisiko zu rechnen. Das Wissen über genaue Vererbungsmuster ermöglicht eine bessere Beratung für Eltern. Ebenso können bei einem positiven Ergebnis andere Familienmitglieder untersucht werden, um somit frühzeitige Interventionen veranlassen zu können. Ein wichtiger Teil der Beratung ist, den Eltern zu erklären, dass sie keinen Einfluss auf die Vererbung hatten und nichts falsch gemacht haben. Die Art und Weise, wie die Diagnose mitgeteilt wird, spielt eine große Rolle, wie Eltern die Situation annehmen können.

Ein großes Problem ist die Stigmatisierung bei Kindern mit Entwicklungsstörungen oder zugrundeliegenden Erkrankungen. Stigmatisierungen können sich negativ auf die Gefühle der betroffenen Eltern auswirken, welche dann zu Angststörungen oder Depressionen führen können. Soziale Unterstützung und ein gutes Selbstwertgefühl der Eltern können davor schützen, dass es zu negativen Auswirkungen aufgrund von Stigmatisierung kommt. Genetische Berater*Innen sollen die Probleme über Stigmatisierung ansprechen und Informationen über Bewältigungsstrategien geben. Das soziale Netzwerk soll beurteilt und im Bedarf für die Eltern verbessert werden. Betroffenen sollen über Selbsthilfegruppen und professionelle Hilfen beraten werden (Blesson & Chohen, 2020).

4.7. Therapie

Die Feststellung eines genetischen Hintergrundes einer Erkrankung kann Informationen über die Prognose liefern und das Angebot an Unterstützungsmaßnahmen optimieren. Bei neuronalen Entwicklungsstörungen mit genetischer Ursache sind die Therapieoptionen derzeit zwar noch sehr begrenzt, können jedoch in naher Zukunft unter anderem durch die neuen Möglichkeiten der Gentherapie steigen. Eine Vielzahl an Behandlungen, welche in Tierversuchen und klinischen Studien getestet werden, gibt die Hoffnung, dass in Zukunft mehr Erkrankungen eine Ätiologie spezifische Behandlung bekommen werden. In der Zwischenzeit können die genetischen Daten helfen, die Forschung weiter voranzubringen. Darüber hinaus ist es wichtig, die pathophysiologischen Vorgänge genau zu untersuchen, um klinische Studien durchzuführen und Mechanismus basierte Behandlungen für neuronale Entwicklungsstörungen zu entwickeln (Savatt & Myers, 2021).

5. Deskription der Hauptindikationsgruppen für eine genetische Abklärung an der EMA

5.1. Autismus-Spektrum-Störung

5.1.1. Definition der Autismus-Spektrum-Störung

Die Autismus-Spektrum-Störung wird den neuronalen Entwicklungsstörungen zugeordnet und ist gekennzeichnet durch Defizite in der sozialen Kommunikation, fehlende Interessen und repetitive Verhaltensweisen (Barbaresi, et al., 2022).

Symptome einer ASS zeigen sich meist schon während dem Kleinkindalter und liegen in unterschiedlicher Ausprägung vor. Ab dem zweiten Lebensjahr ist oftmals eine frühe Erkennung bereits möglich (Hofer & Fellingner, 2021). Die Prävalenz für Autismus liegt 2-3 %. Männer sind mit einem Verhältnis von 3-4:1 häufiger als Frauen betroffen (Maenner et al., 2023).

5.1.2. Prävalenz und Epidemiologie

Laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lag 2010 die Prävalenz von ASS bei 0,76 %. Diese Schätzung umfasste jedoch nur 16 % der weltweiten Population von Kindern. 2005-2009 wurde in Südkorea eine Prävalenzerhebung mit dem Ergebnis von 2,64 % für sieben bis zwölfjährige Kinder gemacht. 2011 lag die ASS Prävalenz in Finnland und Schweden bei 1 % und in Dänemark bei 1,5 %. Diese Ergebnisse spiegeln einen stetigen Anstieg der Prävalenz von ASS wider. In entwickelten Ländern liegt nach neueren Angaben die Prävalenz bei etwa 1,5 %. Die jährlichen Gesamtkosten durch ASS wird in den USA für 2025 auf über 450 Milliarden US-Dollar geschätzt. Diese hohe Summe verursacht starke Belastungen für finanzielle Ressourcen (Lyll, et al., 2017).

Autismus-Spektrum-Störungen kommen in allen ethnischen und sozioökonomischen Gruppen vor, die Diagnosestellung ist jedoch sehr unterschiedlich. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Ein Verhältnis von 3-4:1 wird beschrieben. Mädchen werden jedoch häufiger nicht oder später diagnostiziert, da sie die typischen Symptome oft nicht so eindeutig zeigen wie Jungen. Mädchen können ihre sozialen Defizite besser verbergen.

Einige genetische Syndrome, wie das fragile X-Syndrom, Rett-Syndrom oder Down-Syndrom, weisen eine höhere Rate an gleichzeitiger Diagnose von ASS auf. Kinder mit Aneuploidie der Geschlechtschromosomen haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an ASS zu erkranken. Weitere Risikofaktoren sind frühgeborenen Kinder und ein höheres Alter der Eltern (Hodges, Fealko, & Soares, 2020).

5.1.3. Ätiologie

Schätzungen über die Erblichkeit von ASS liegen in Europa und den USA zwischen 50-95 %. Das Wiederholungsrisiko von Geschwistern mit ASS liegt bei 3-18 %. In den letzten Jahren wurden immer mehr Mutationen bekannt, welche mit ASS in Verbindung stehen. Jedoch wird bei Kindern mit nicht syndromalen Autismus das Vorliegen von de-novo oder vererbten Mutationen auf nur ca. 10 % geschätzt. Veränderungen, wie in folgenden Genen, sind oftmals bei ASS-Betroffenen identifiziert worden: SHANK3, CNTN4, CNTNAP2 oder CHD2 (Lyll, et al., 2017).

Zwillingsstudien haben gezeigt, dass es ein erhöhtes Erblichkeits-Risiko gibt. Dies wurde in vielen Studien in den letzten Jahren nachgewiesen. Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass Familienmitglieder von ASS-Betroffenen, welche eigentlich keine ASS Diagnose haben, jedoch häufig autistische Merkmale aufweisen. Diese Merkmale waren vor allem Kommunikationsschwierigkeiten und Probleme bei sozialer Interaktion. Diese Studien deuten auch darauf hin, dass es bei männlichen Geschwistern häufiger zu ASS-Wiederholungen als bei weiblichen Geschwistern kommt (Havdahl, et al., 2021).

Ein weiterer Faktor, welcher das Risiko für eine ASS mitbedingt, ist ein erhöhtes Alter der Eltern. Ein verkürzter Geburtsabstand (< 12 Monate) kann ebenfalls mit einem erhöhten Risiko einhergehen. Auslösend können hierbei Ursachen wie Nährstoffmangel, Stress oder Entzündungen sein. Ebenfalls können Infektionen während der Schwangerschaft das Risiko erhöhen. Auch die Familienanamnese bezüglich Autoimmunerkrankungen kann auf eine Prädisposition hinweisen. Ein Zusammenhang zwischen Medikamenten während der Schwangerschaft wurde ebenfalls ermittelt. Ein erhöhtes Risiko liegt vor allem bei Antidepressive (SSRI), Anti-Asthma-Medikamente (β 2-Agonisten) und Antiepileptika vor. Frühgeburten oder sehr hohe Größe bei der Geburt wurden ebenfalls untersucht und als Risikofaktoren eingestuft. Weiters gibt es auch einen Zusammenhang von ASS und mütterlichen Stoffwechselerkrankungen (Lyll, et al., 2017). Gemischte Ergebnisse gibt es über den Zusammenhang von Ernährungsfaktoren während der Schwangerschaft, Schwermetallen, Luftverschmutzung, Pestizide oder Nikotinkonsum und ASS (Havdahl, et al., 2021). Viele Ergebnisse legen nahe, dass die genetische Architektur von ASS sehr komplex und vielfältig ist. Verschiedene Arten von genetischen Varianten müssen daher gemeinsam betrachtet werden. Genetische und nicht-genetische Faktoren müssen ebenso in Zusammenhang gebracht werden, um die phänotypische Heterogenität besser abzubilden (Havdahl, et al., 2021).

5.1.4. Symptome

Ein Kernsymptom von Kindern mit ASS ist die eingeschränkte soziale Interaktion und Kommunikation. Vor allem sind das Imitieren, Aufbau von Blickkontakt, soziales Lächeln, Verständnis von Nähe und Distanz und die geteilte Aufmerksamkeit auffällig. Weiters ist die nonverbale Kommunikation beeinträchtigt. Sichtbar ist dies durch Schwierigkeiten beim Blickkontakt, Gestik, Mimik und Körpersprache. Die Verwendung von Sprache, insbesondere zum zwischenmenschlichen Austausch ist beeinträchtigt. Die Fähigkeit zum Schließen von Freundschaften ist meist nicht vorhanden.

Zur Diagnosestellung von ASS wird ebenfalls eine Auffälligkeit von repetitiven Verhaltensweisen, vermindertem Interesse und Aktivität benötigt. Sogenannte Stereotypen zeigen sich im Motorikbereich, im Spielverhalten oder auch sprachlich. Häufig kann ein

Spielverhalten mit exakten Ritualen beobachtet werden. Belastend für die gesamte Familie kann das Bestehen von Routinen sein. Veränderungen werden hierbei nicht toleriert.

Solche ASS typischen Symptome können bei circa zwei Drittel der Betroffenen bereits vor dem zweiten Lebensjahr auffallend sein. Bei Kindergartenkindern sind insbesondere mangelndes Interesse, fehlende Empathie und Stressreaktionen ersichtlich. Später in der Schule sind eher Probleme im Bereich der Ängstlichkeit, Vermeidung, Hauptfokus auf Lieblingsthemen und verminderte soziale Fertigkeiten vorliegend.

30-40 % der an Autismus Erkrankten haben eine Intelligenzminderung, hingegen sind 3 % hochbegabt. Bei 28-43 % der Kinder mit Autismus liegt zusätzlich ein Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom vor (Hofer & Fellingner, 2021). Weitere häufige Komorbiditäten sind Angstzustände, Depressionen, Epilepsie, Schlafstörung, Autoimmunerkrankungen und gastrointestinale Erkrankungen. Ebenso besteht leider ein erhöhtes Risiko für frühzeitige Letalität wegen Begleiterkrankungen, Unfällen oder Suizid. Es gibt aber auch positive Eigenschaften, wie Aufmerksamkeit für Details oder die Fähigkeit zur Mustererkennung, bei Autist*Innen (Havdahl, et al., 2021).

5.1.5. Diagnostik

Liegt ein Verdacht auf ASS vor, so soll eine spezialisierte Abklärung erfolgen. In erster Linie ist eine Entwicklungsabklärung notwendig. Die Anamnese kann mit standardisierten Fragebögen unterstützt werden. Wichtig für die Stellung einer Diagnose ist das Ausschließen von Differentialdiagnosen und Komorbiditäten. Je nach klinischen Symptomen kann im weiteren Verlauf eine Stoffwechselabklärung, MRT oder EEG indiziert sein. Standardmäßig beim reinen Verdacht auf eine ASS sollen diese Abklärungen nicht durchgeführt werden - nur bei klinischer Indikation. Eine genetische Untersuchung bei Hinweisen auf eine syndromale Genese oder zusätzlicher Intelligenzminderung soll durchgeführt werden (Hofer & Fellingner, 2021).

5.1.6. Therapie

Frühinterventionen bei Kindern mit ASS sind besonders effektiv. Wichtig ist hierbei, dass strukturierte Elternanleitungsprogramme zur Stärkung der Eltern-Kind-Interaktion etabliert werden. Spielangebote und Möglichkeiten zur sozialen Interaktion sollen in patientenzentrierten Interventionen umgesetzt werden. Solche Programme mit Therapeut*Innen sollen in Einzelsitzungen sehr intensiv (15-20h pro Woche) durchgeführt werden. Damit sind gute Effekte für die kognitiven und sprachlichen Entwicklung ersichtlich. Erklärungen durch Bildgeschichten können hilfreich sein, um auf Ereignisse im Alltag vorzubereiten. Schulungen der Pädagog*Innen und Mitschüler*Innen können helfen, um Traumatisierungen zu verhindern und die Entwicklung zu fördern. Mit zunehmendem Alter kommen immer häufiger Psychopharmaka zum Einsatz. Eine direkte medikamentöse Therapie zur Lösung der Symptome ist nicht möglich (Hodges, Fealko, & Soares, 2020).

5.2. Entwicklungsverzögerungen

Unter einer Entwicklungsverzögerung wird eine zeitliche Abweichung von der altersentsprechenden Entwicklung in einem oder mehreren Funktionsbereichen – etwa der motorischen, sprachlichen, kognitiven, sozialen oder emotionalen Entwicklung – verstanden. Kinder mit Entwicklungsverzögerungen erreichen bestimmte Meilensteine später als der durchschnittliche Altersnormbereich, ohne dass eine klare organische Ursache vorliegt. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch interdisziplinäre Entwicklungsdiagnostik und orientiert sich an standardisierten Normwerten sowie Beobachtungen im Alltag (Khan & Leventhal, 2023).

5.2.1. Ätiologie

Die Ursachen von Entwicklungsverzögerungen sind multifaktoriell und lassen sich in biologische, psychosoziale und umweltbezogene Einflussfaktoren unterteilen. Häufig liegt eine Kombination mehrerer Risikofaktoren vor, die in ihrer Wechselwirkung die individuelle Entwicklung beeinflussen können (Khan & Leventhal, 2023).

1. Biologische Ursachen

Biologische Faktoren betreffen genetische, neurologische oder perinatale Aspekte:

Genetische Störungen (z. B. Trisomie 21, Fragiles-X-Syndrom)

- Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht
- Pränatale Schädigungen (z. B. durch Alkohol, Medikamente, Infektionen)
- Perinatale Komplikationen (z. B. Sauerstoffmangel bei der Geburt)
- Störungen des Zentralnervensystems (z. B. Epilepsie, cerebrale Bewegungsstörungen)

2. Psychosoziale Ursachen

Diese umfassen emotionale, familiäre und soziale Bedingungen:

- Vernachlässigung und fehlende emotionale Zuwendung
- Chronischer Stress in der Familie (z. B. durch Armut, Gewalt, psychische Erkrankungen der Eltern)
- Fehlende Anregung und sprachliche Interaktion im Alltag

3. Umweltbezogene Einflüsse

Umwelteinflüsse betreffen sowohl die Qualität der sozialen Umgebung als auch strukturelle Bedingungen:

- Geringe Bildungsnähe im sozialen Umfeld
- Unzureichender Zugang zu frühkindlicher Bildung und Förderung
- Ungünstige Wohn- und Lebensverhältnisse (Khan & Leventhal, 2023).

Nicht jede Entwicklungsverzögerung stellt eine manifestierte Störung im Sinne diagnostischer Klassifikationen (z. B. ICD-10, ICD-11 oder DSM-5) dar. Oft handelt es sich um vorübergehende Entwicklungsabweichungen, die sich bei günstiger Förderung ausgleichen können. Zur Diagnostik ist daher eine differenzierte, interdisziplinäre Einschätzung notwendig (persönliche Kommunikation: Johannes Hofer, April 2025).

5.2.2. Prävalenz

Entwicklungsstörungen zählen zu den häufigsten Auffälligkeiten im Kindesalter. Die Prävalenz variiert je nach Erhebungsmethode, Diagnosekriterien und untersuchter Altersgruppe.

Schätzungen zufolge sind etwa 10–15 % aller Kinder im Vorschulalter von einer behandlungsbedürftigen Entwicklungsstörung betroffen (Weltgesundheitsorganisation [WHO], 2018); (Khan & Leventhal, 2023).

Die Prävalenz von Entwicklungsrückständen im Detail (Daten von 2007):

- Kognitive Entwicklungsverzögerung: 1-1,5 %
- Lernschwierigkeiten: 8 %
- Sprachverzögerungen: 2-19 % (Khan & Leventhal, 2023)

5.2.3. Diagnostik

Die Diagnostik von Entwicklungsstörungen erfolgt interdisziplinär, standardisiert und orientiert sich an entwicklungsmedizinischen Normen. Ziel ist es, sowohl Art und Ausmaß der Abweichung als auch mögliche Ursachen und Ressourcen des Kindes zu erfassen. Dabei ist die Unterscheidung zwischen einer vorübergehenden Verzögerung und einer manifesten Störung von zentraler Bedeutung.

1. Anamnese und Erstgespräch

Zu Beginn steht eine umfassende anamnestische Erhebung, die Informationen über Schwangerschaft, Geburt, frühkindliche Entwicklung, bisherige Erkrankungen, bisherige Fördermaßnahmen sowie familiäre und soziale Rahmenbedingungen liefert.

2. Standardisierte Testverfahren

Zur quantitativen Erfassung des Entwicklungsstandes werden psychometrische Testverfahren eingesetzt, wie beispielsweise: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Sprachspezifische Verfahren (z. B. SETK, TROG-D) etc..

Diese Tests liefern Normwerte für kognitive, sprachliche, motorische und soziale Entwicklung und ermöglichen eine objektive Einschätzung.

3. Ätiologische Abklärung

Die ätiologische Abklärung stellt einen zentralen Bestandteil der Entwicklungsdiagnostik dar. Ziel ist es, mögliche organische, genetische, psychosoziale oder umweltbedingte Ursachen für die beobachteten Entwicklungsauffälligkeiten zu identifizieren und daraus geeignete Förder- oder Behandlungsansätze abzuleiten.

Die medizinische Abklärung umfasst:

- Neurologischer Status (Muskeltonus, Reflexe, Bewegungsmuster)
- Laboruntersuchungen (z. B. bei Verdacht auf Stoffwechselstörungen)
- Bildgebung (z. B. MRT bei Verdacht auf strukturelle Hirnveränderungen)
- Genetische Diagnostik (bei signifikanten kognitiven Entwicklungsrückständen, bei Verdacht auf spezifisches Syndrom etc.)

Die Familienanamnese soll über drei Generationen erfolgen und es sollen die nachfolgenden Punkte erfragt werden: wiederholte Aborte, angeborene Fehlbildungen, plötzliche Kindstode, Familienmitglieder mit Entwicklungsverzögerungen, genetische Erkrankungen, ethnischer Background, Blutsverwandtschaft der Eltern. Die pränatale Anamnese soll Informationen über Ultraschalle in der Schwangerschaft, Screeningmaßnahmen auf Aneuploidien, maternalen Hypertonus oder Gestationsdiabetes, Infektionen und Einnahme von Medikamenten oder Toxinen in der Schwangerschaft beinhalten.

Im körperlichen Status soll auf folgendes Augenmerk gelegt werden: Perzentilenverlauf über Kopfumfang, Größe, Gewicht und BMI, allgemeine vollständige körperliche Untersuchung, kompletter neurologischer Status, Seh- und Hörtest, Untersuchung auf Dysmorphologien. Eine Labordiagnostik soll mit Bedacht eingesetzt werden. Nützliche Untersuchungen können zum Beispiel die Bestimmung von Blutbild, Elektrolyten, Eisen, Calcium, Phosphat, Blei, Kupfer, Ammoniak und Schilddrüsenparameter sein. Infektionsdiagnostik auf Toxoplasmose, HBV, HIV, CMV oder Herpesviren und eine Harnanalyse kann erforderlich sein. Eine Liquorpunktion ist in der Regel nicht sofort notwendig. Sie sollte nur bei gezielter Indikation durchgeführt werden.

Genetisch können, bei Verdacht auf eine syndromale Genese oder spezifische Indikation folgende Untersuchungen indiziert sein: Chromosomenanalyse, SNP-Array, Frau-X-PCR oder WES.

Eine Routine-MRT-Untersuchung ist in den seltensten Fällen notwendig. Die Durchführung eines MRT soll nur bei spezifischer Familienanamnese, fokale neurologische Auffälligkeiten oder nach Verletzungen durchgeführt werden. Im Kleinkindalter können diese radiologischen Untersuchungen nur in Narkose durchgeführt werden, wobei oftmals das Risiko dem Nutzen überwiegt. Das MRT soll bei Kindern mit Makro-/Mikrozephalie, Anfällen, auffällige neurologische Zeichen oder bei Symptomen eines Hydrozephalus eingesetzt werden. Zusätzlich kann eine EEG Untersuchung bei Krampfanfällen durchgeführt werden (Khan & Leventhal, 2023); (Belanger & Caron, 2018); (persönliche Kommunikation: Johannes Hofer, April 2025).

5.2.4. Therapie

Wesentlicher Bestandteil ist eine ausführliche Elternberatung und Begleitung. Allgemeine Frühförderung kann hierbei sehr hilfreich sein um entwicklungssensible und entwicklungsadäquate Eltern-Kind-Interaktion und Lernumgebungen zu schaffen (Khan & Leventhal, 2023).

5.2.5. Prognose

Die Prognose ist sehr unterschiedlich. Leichte Entwicklungsverzögerungen können sich spontan ohne spezifische Therapie zurückbilden. In der Regel handelt es sich aber um lebensbegleitende Entwicklungseinschränkungen die eine behutsame Begleitung insbesondere während der Transitionsphasen bedürfen (z.B. Kindergarten in ein entsprechendes Schulangebot etc.) (Khan & Leventhal, 2023).

5.3. Intelligenzminderung

Intelligenzminderung (nach ICD-11: Disorder of Intellectual Development also Störung der Intelligenzentwicklung [SIE]) bezeichnet eine generalisierte Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die sich durch ein unterdurchschnittliches intellektuelles Funktionsniveau und Beeinträchtigungen in der Alltagsbewältigung äußert. Die Störung beginnt in der Kindheit, entspricht in den ersten Lebensjahren meist der Diagnose einer allgemeinen/globalen Entwicklungsverzögerung und betrifft sowohl die intellektuelle Kapazität als auch adaptive Fertigkeiten in den Bereichen Kommunikation, Selbstversorgung, soziale Teilhabe und schulische bzw. berufliche Anforderungen (WHO, International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11), 2019).

Die Diagnose basiert auf drei zentralen Kriterien:

- Signifikant unterdurchschnittliche intellektuelle Leistungsfähigkeit (IQ unter ca. 70)
- Beeinträchtigungen der adaptiven Funktionen, welche die Selbstständigkeit im Alltag beeinträchtigen
- Beginn vor dem 18. Lebensjahr (Belanger & Caron, 2018).

5.3.1. Klassifikation nach Schweregraden (ICD-10/11 & DSM-5)

- Leichte Intelligenzminderung (IQ 50–69) – betrifft den größten Anteil (~85 %); oft selbstständig mit Unterstützung
- Mittelgradige (IQ 35–49) – teilweise selbstständig, häufig betreuungsbedürftig
- Schwere (IQ 20–34) – erheblicher Hilfebedarf im Alltag

- Tiefgreifende (IQ < 20) – umfassender Unterstützungsbedarf in allen Lebensbereichen (WHO, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision (ICD-10) – German Modification., 2008).

5.3.2. Prävalenz

Laut Belanger und Caron betreffen circa 3 % der pädiatrischen Bevölkerung globale Entwicklungsverzögerungen und Intelligenzminderung (Belanger & Caron, 2018).

In England liegt die Prävalenz für intellektuelle Beeinträchtigungen bei 2,7 % der schulpflichtigen Kinder (Vasudevan & Suri, 2017).

5.3.3. Ätiologie

Die Ursachen sind vielfältig und reichen von genetischen Faktoren (z. B. Trisomie 21, Fragiles-X-Syndrom), perinatalen Komplikationen, Infektionen oder Traumata bis hin zu psychosozialen Vernachlässigungsfaktoren in der frühen Kindheit (Belanger & Caron, 2018).

5.3.4. Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt durch standardisierte Intelligenztests (z. B. WISC-V, KABC-II) sowie Erhebungen zur Alltagskompetenz. Ein interdisziplinärer Zugang ist dabei entscheidend, um komorbide Störungen (z. B. Autismus, ADHS) zu erkennen oder auszuschließen. Bezüglich der ätiologischen Klärung spielt die genetische Abklärung mittlerweile eine zentrale Rolle. Aufbauend auf einer Familienanamnese über drei Generationen, einer adäquaten Entwicklungsanamnese und einem detaillierten neuropädiatrischen und allgemein pädiatrischen Status wird über die weiterführende Diagnostik entschieden (Vasudevan & Suri, 2017):

- SNP-Array: bei Intelligenzminderung und globalem Entwicklungsrückstand soll das der First-Line-Test sein. Der diagnostic yield liegt laut Belanger und Caron zwischen 8-20 % (Belanger & Caron, 2018). Vasudevan und Suri beschreiben in ihren Analysen einen diagnostic yield von 12 %. Häufig werden Mikrodeletions- oder Duplikations-Syndrome erkannt (Vasudevan & Suri, 2017).
- Karyogramm: Der diagnostic yield ist um einiges geringer als bei SNP-Arrays. Chromosomenanalysen sind bei klinisch verdächtiger Aneuploidie, rezidivierende Aborte in der Familiengeschichte oder chromosomalen Auffälligkeiten in der Familie empfohlen.
- Frag-X-PCR: Die American Academy of Pediatrics empfiehlt eine Untersuchung auf das FXS bei Intelligenzminderung als Erstuntersuchung (Belanger & Caron, 2018). Der diagnostic yield liegt bei etwas 2 % (Vasudevan & Suri, 2017).
- Testung auf Rett-Syndrom: Empfohlen beim Vorliegen von charakteristischen Symptomen oder bei mäßig bis schwer betroffenen Mädchen.
- WES: Durch WES erhält man bis zu 40 % diagnostic yield bei schwer betroffenen Kindern. Empfohlen wird ein WES laut dem Canadian College of Medical Geneticists bei Kindern mit moderater bis schwerer Intelligenzminderung und beim Vorliegen von syndromalen Auffälligkeiten.

Zusätzlich können Screenings auf Stoffwechselerkrankungen notwendig sein, falls diese nicht durch das Neugeborenen-Screening abgedeckt wurde. Ebenso können weitere Untersuchungen, wie Bestimmung des Eisens, Vitamin B12, Schilddrüsenhormone, Testung auf kongenitale Infektionen, MRT oder EEG durchgeführt werden (Belanger & Caron, 2018).

6. Ergebnisse der erhobenen genetischen Untersuchungen

Im Rahmen dieser Masterarbeit wurde eine Datenbank über die Ergebnisse der genetischen Befunde am Institut ab Jänner 2013 bis September 2024 erstellt. In den nachfolgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der Erhebung genauer erläutert.

6.1. Erhobene Parameter

Pro Patient*In wurden die nachfolgenden Parameter erhoben:

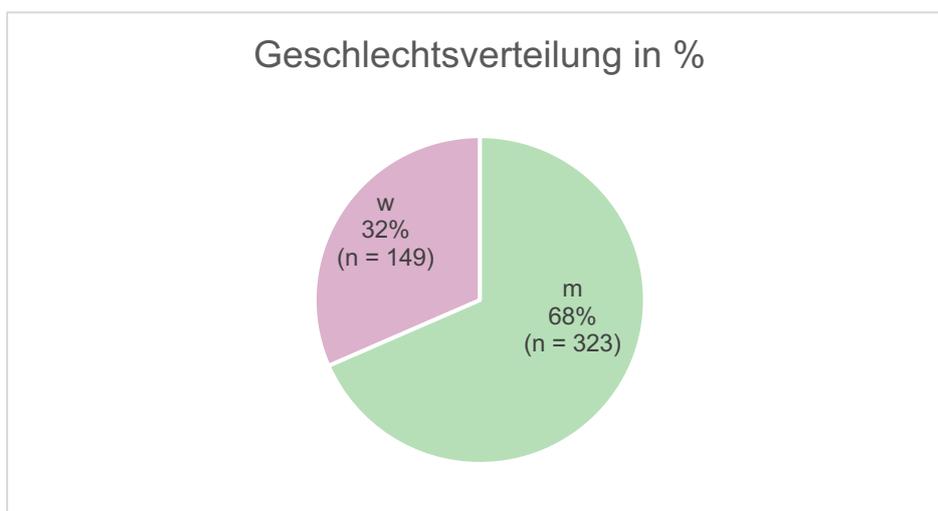
- Geburtsdatum
- Alter bei Untersuchung (Jahre)
- Geschlecht
- Eingesetzte genetische Verfahren
- Ergebnisse der genetischen Testung
- Diagnose(n)
- Syndromgruppen
- Weitere Abklärung empfohlen: Empfehlung vom Genetiker im Befund
- Genetik von Familienmitgliedern: falls vorhanden
- Indikation zur Untersuchung
- Dokumentation untersagt oder erlaubt
- Genetisches Institut: wo Befunde ausgewertet wurden

6.2. Personenbezogene Ergebnisse

6.2.1. Anzahl der untersuchten Kinder und Geschlechtsverteilung

Es wurden Datensätze von 472 Kindern ausgewertet. Davon 149 weiblich (32 %) und 323 männlich (68 %) (Abbildung 1).

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der untersuchten Kinder

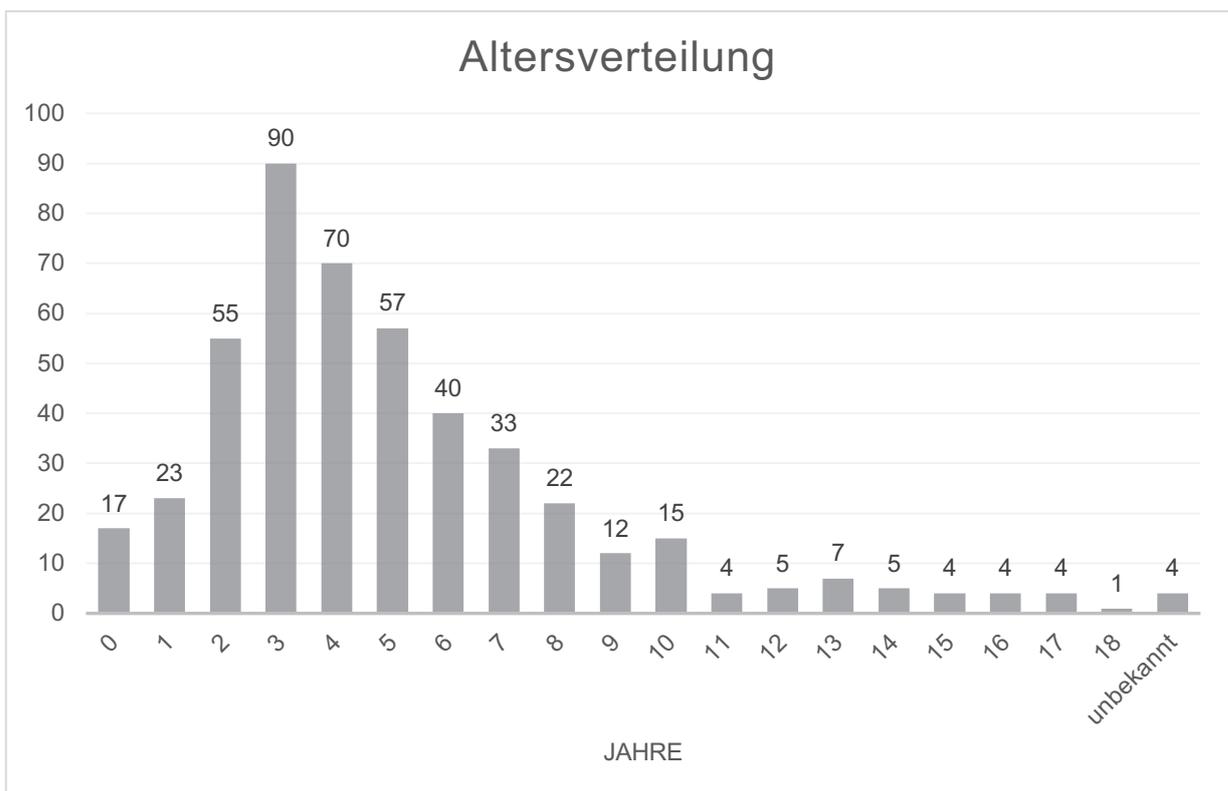


Abkürzungen: m – männlich, w – weiblich

6.2.2. Altersverteilung bei genetischer Diagnostik

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der genetischen Diagnostik. Das mittlere Alter liegt bei 5 Jahren (6,01. Lebensjahr). Das Minimum liegt bei 0 und das Maximum bei 18 Jahren. Bei 66% (n=312) der 472 Kinder wurde die genetische Diagnostik vor dem 6 Lebensjahr initiiert. Der Peak der genetischen Diagnostik liegt im 3. bis 4. Lebensjahr.

Abbildung 2: Altersverteilung bei erster genetischer Diagnostik



6.1. Ergebnisse genetischer Untersuchungen

6.1.1. Testverfahren

Bei den Testverfahren wird zwischen den Standardverfahren und gezielten Verfahren unterschieden.

In einer Vielzahl der Fälle wird eine Kombination aus mehreren Verfahren verwendet (Abbildung 3).

Bei 30% (n = 142) der 472 Kinder wurde eine Kombination aus Chromosomenanalyse, SNP-Array und FraX-PCR, durchgeführt. Gefolgt von 88x der Zweierkombination aus SNP-Array und FraX-PCR und 59x rein ein SNP-Array.

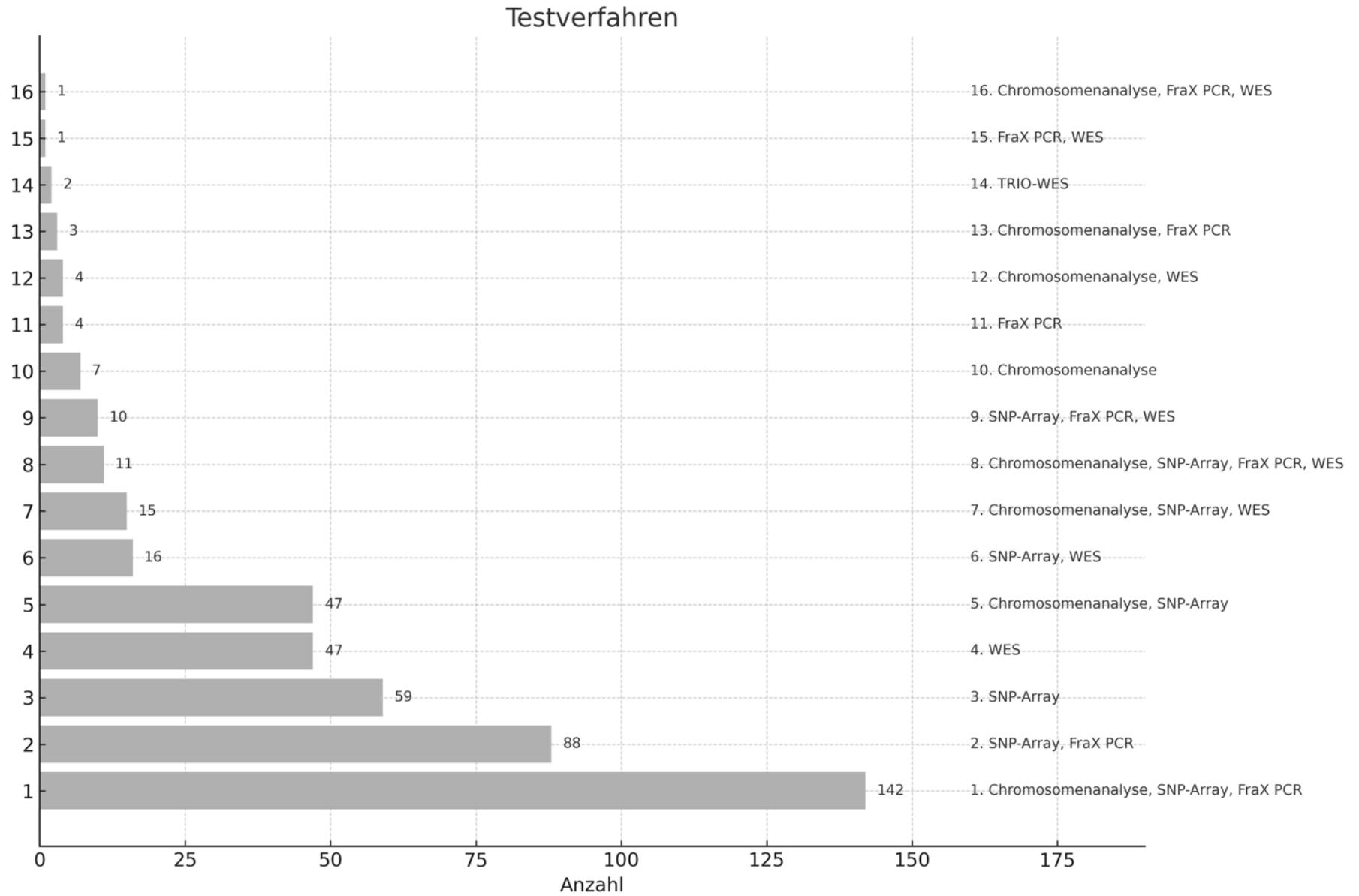
In Summe wurde bei 23 % (n = 107) der 472 Patient*Innen ein WES durchgeführt. Bei zwei Patient*Innen davon ein TRIO-WES.

Zusätzlich wurde zu einem oder mehreren Standardverfahren in 10 % (n = 47) der Fälle ein gezieltes Verfahren angewandt. Alleinig nur gezielte Verfahren wurden in 3 % (n = 15) der Fälle durchgeführt.

Folgende gezielte Verfahren wurde durchgeführt:

- MLPA-Analysen (DMD, SMN1, Prader Willi/Angelmann Locus, EXA1 und TCOF1, POLR1C- und D Analyse, PTPN11, PTEN)
- D4Z4-Repeats Analyse
- CFTR-Sequenzierung
- FISH (pränatal, Di-George, Williams-Beuren, 22q11.21)
- SCN1A-Gen Analysen
- Genpanels (SGSH, Twist Comprehensive Exome, TruSight One Expanded Sequencing, SAID-Panel Stufe 1)
- Methylierungstests
- qPCR-Analyse
- Multiplex-PCR
- Fragmentanalyse Prader Willi
- MECP2-Gen Analyse
- Molekulargenetische Untersuchung (Sphärozytose)
- KTM2C-Gen Sequenzierung
- Molekulare Typisierung
- PRRT1-Analyse
- Abklärung auf Hämoglobinopathien
- STR-Analyse
- GCG-Repeats

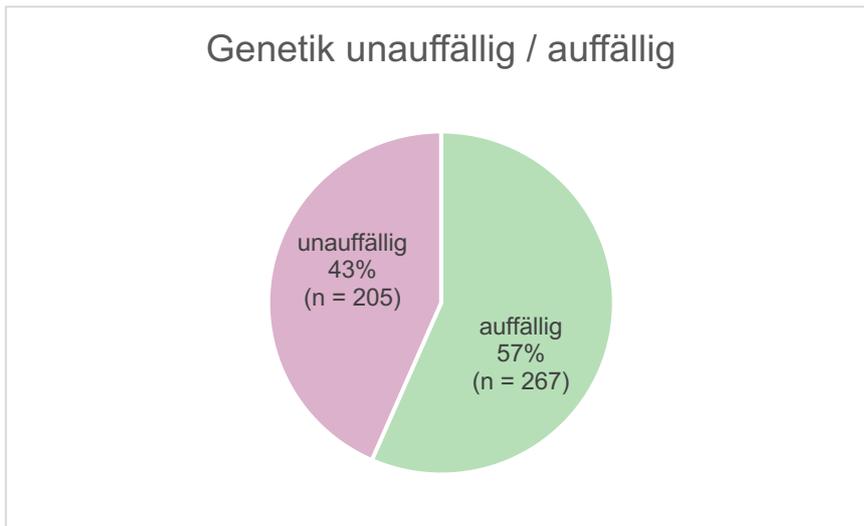
Abbildung 3: Häufigkeit der angewandten Testverfahren und die verschiedenen Kombinationen



6.1.2. Detaillierte Ergebnisse der genetischen Befunde

43 % (n = 205) der 472 Patient*Innen hatten in der Auswertung einen völlig unauffälligen Befund. Das bedeutet, dass weder pathogene, noch abweichende Ergebnisse, Anlageträgerschaften oder Befunde mit unklarer Signifikanz detektiert wurden. Somit wurden diese 43 % in die Kategorie „Genetik unauffällig“ eingestuft (Abbildung 4).

Abbildung 4: Genetischer Befund unauffällig oder auffällig



Bei 57 % (n = 267) der 472 Patient*Innen wurde ein auffälliges Ergebnis festgestellt.

Als auffällig gelten folgende Untergruppen:

- Erklärend pathogen
- Nicht erklärend, jedoch pathogen (Neben- oder Zufallsbefunde)
- Abweichender Befund, nicht erklärend
- Varianten unklarer Signifikanz (VUS)
- Anlageträgerschaften

6.1.3. Diagnostic yield allgemein und der einzelnen Testverfahren

Bei 23 % (n = 107) der 472 Patient*Innen wurde ein WES durchgeführt. Davon ergab sich bei 51 % (n = 55) der Untersuchten ein genetisch erklärender Befund.

SNP-Arrays wurde bei 388 Kinder durchgeführt. In 10 % (n = 40) wurde im SNP-Array eine genetische Diagnose gestellt.

Bei 49 % (n = 230) der 472 Patient*Innen wurde eine Chromosomenanalyse durchgeführt. 3 % (n = 6) erhielten dadurch eine genetisch ursächliche Diagnose.

Eine Testung auf das FraX-Syndrom wurde 260 mal durchgeführt. In null Fällen kam ein eindeutiges fragiles X-Syndrom zum Vorschein. In drei Fällen wurde jedoch eine Prämutation detektiert und in einem Fall ein Ergebnis in der Grauzone.

Gezielte Verfahren wurden 64 mal durchgeführt. In 20 % (n = 13) ergab die Untersuchung eine genetisch erklärende Diagnose.

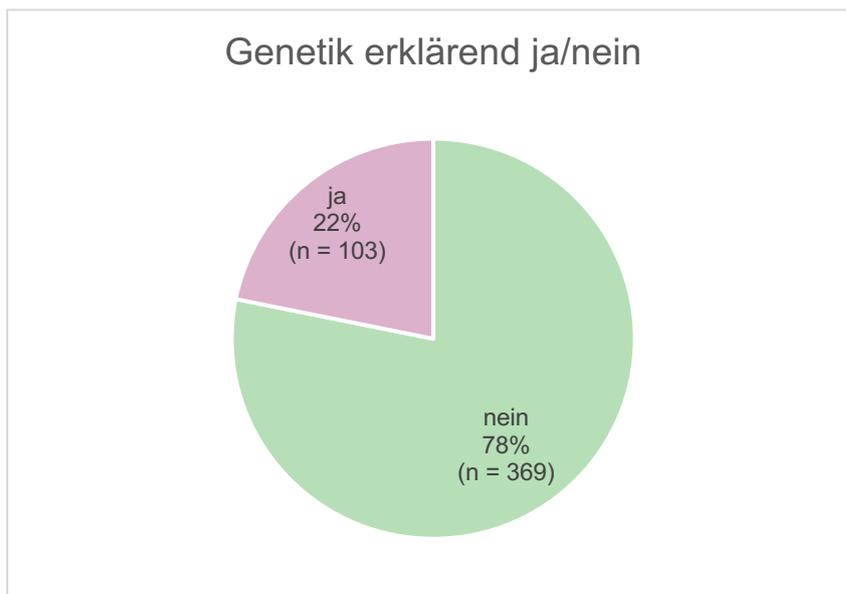
Diagnostic yield der einzelnen Verfahren:

- WES: 51 %
- Gezielte Verfahren: 20 %
- SNP-Array: 10 %
- Chromosomenanalyse: 3 %
- FraX-PCR: 1,2 %

Bei 22 % (n = 103) der insgesamt 472 untersuchten Patient*Innen konnte eine genetische Ursache, welche für den Phänotyp ursächlich ist, detektiert werden (Abbildung 5).

Diese diagnostischen relevanten Befunde stellen einen wichtigen Fortschritt in der individuellen Diagnostik dar. Weiters ermöglichen sie gezielte medizinische, therapeutische und genetische Beratung.

Abbildung 5: Genetische Einschätzung: Genetik erklärend oder nicht erklärend (nicht erklärende, aber pathogene Zufallsbefunde, abweichende genetische Ergebnisse, Varianten unklarer Signifikanz sowie Anlageträgerschaften)



Bei zwei Kindern wurden gleich zwei pathogene erklärende Diagnosen detektiert.

Insgesamt konnten somit 105 pathogene, phänotypisch erklärende genetische Veränderungen identifiziert werden.

Bei fünf Kindern wurde zusätzlich zur erklärenden pathogenen Auffälligkeit eine nicht erklärende, aber pathogene Veränderung (Neben- oder Zufallsbefund) gefunden. Diese gelten als nicht für den Phänotyp erklärende Nebenbefunde, welche jedoch ebenfalls klinisch relevant sein können.

Von den 472 untersuchten Patient*Innen erhielten 78 % (n = 369) Kinder keine erklärende genetische Diagnose (Abbildung 5). Dennoch wurde in dieser Gruppe zahlreiche andere genetische Abweichungen dokumentiert, die zwar den klinischen Phänotyp nicht erklären, jedoch trotzdem von Bedeutung sein können. Hierzu zählen nicht erklärende, aber pathogene

Nebenbefunde, abweichende genetische Ergebnisse, Varianten unklarer Signifikanz sowie Anlageträgerschaften.

Bei 3 % (n = 12) der untersuchten Patient*Innen konnte eine pathogene Mutation gefunden werden, welche jedoch nicht den Phänotyp erklärt und somit als pathogener Zufallsbefund gewertet wird.

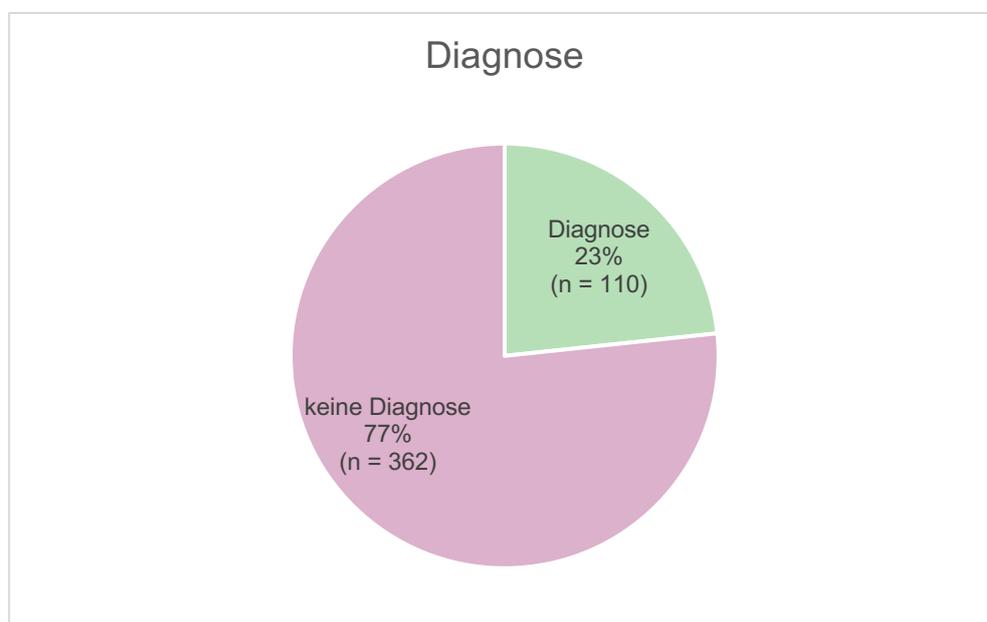
Der diagnostic yield, also der Anteil der Fälle, in denen eine phänotypisch erklärende genetische Diagnose gestellt wurde, liegt bei dieser Datenerhebung bei 22 %.

Zählt man jedoch erklärende pathogene Veränderungen und nicht erklärende, jedoch pathogene Auffälligkeiten (Zufallsbefunde) zusammen, so ergibt sich sogar ein diagnostic yield von 23 %.

Das bedeutet, dass insgesamt 23 % (n = 110) der untersuchten Patient*Innen eine genetische Diagnose und 77 % (n = 362) keine Diagnose erhalten haben. Darunter fallen die erklärenden und nicht für den Phänotyp erklärenden Befunde (Zufallsbefunde).

Insgesamt konnten in der Datenbank 117 Pathogenitäten detektiert werden.

Abbildung 6: Einteilung der Kinder welche eine eindeutig genetische Diagnose erhalten oder keine Diagnose erhalten haben



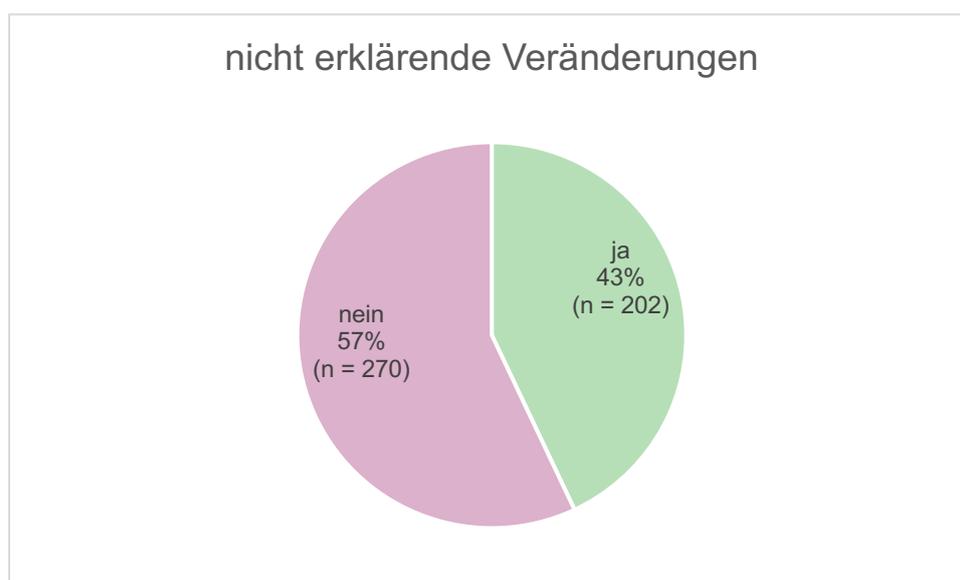
6.1.4. Nicht erklärende genetische Veränderungen

Nicht erklärende genetische Veränderungen wurde bei 43 % (n = 202) der Betroffenen gefunden. Zu dieser Gruppe zählen Varianten unklarer Signifikanz (VUS), Anlageträgerschaften, abweichende und pathogene Veränderungen, die klinisch nicht mit dem Phänotyp übereinstimmen (nicht erklärende pathogene Veränderungen).

Somit wurden bei 43 % (n = 202) der 472 Patient*Innen Auffälligkeiten gefunden, welche entweder nur unter der Kategorie „nicht erklärend“ sind oder welche, die zusätzlich zu einer erklärenden Veränderung, eine nicht erklärende Auffälligkeit haben.

Im Gegensatz dazu wurden bei 57 % (n = 270) der 472 Kinder, keine „nicht erklärenden Veränderungen“ gefunden. Das bedeutet jedoch nicht, dass keine genetische Ursache identifiziert wurde. In diesen Fällen konnten möglicherweise erklärende pathogene Variationen nachgewiesen werden.

Abbildung 7: Nicht erklärende Veränderungen vorhanden (VUS, Anlageträgerschaften, abweichende Befunde, Zufallsbefunde) oder nicht vorhanden



6.1.5. Anzahl der genetischen Veränderungen

In dieser Kategorie wurden alle genetischen Veränderungen pro Patient*In gezählt. Hierzu zählen pathogene (erklärende und nicht erklärende) Auffälligkeiten, abweichende Befunde, Varianten unklarer Signifikanz und Anlageträgerschaften.

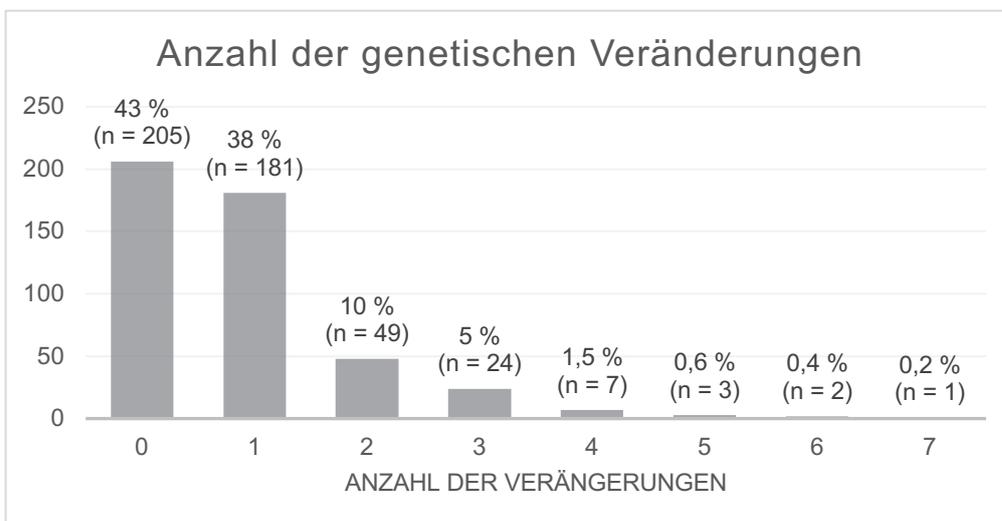
Bei 43 % (n = 205) der 472 untersuchten Kinder konnte keine einzige genetische Auffälligkeiten festgestellt werden (Abbildung 8).

38 % (n = 181) der 472 Patient*Innen weisen eine einzige genetische Veränderung auf. 10 % (n = 49) der Betroffenen haben gleichzeitig zwei vorliegende Auffälligkeiten, was auf eine komplexere genetische Situation hindeutet.

Ab drei oder mehr gleichzeitig vorliegenden genetischen Veränderungen nimmt die Zahl der Betroffenen stetig ab. Solche Konstellationen sind selten, jedoch klinisch relevant.

Nur ein Kind hatte gleichzeitig sieben vorliegende Auffälligkeiten (Abbildung 8).

Abbildung 8: Anzahl der genetischen Veränderungen pro Kind



6.2. Ergebnisse der genetischen Testung und deren Klassifikationen

In diesem Kapitel werden jene diagnostischen Verfahren angeführt, welche zur Ermittlung einer genetischen Diagnose beigetragen haben. Dies beinhaltet die Diagnosestellung von erklärenden Pathogenitäten und auch von Zufallsbefunden.

6.2.1. Eindeutige genetische Diagnosen inklusive Zufallsbefunde

Tabelle 1: Auflistung der erklärenden genetischen Veränderung, des zur Diagnose führenden Verfahrens und sämtlicher angewandter Verfahren bis zur Detektion

| Erklärende genetische Veränderung | Zur Diagnose führendes Verfahren | Insgesamt angewandte genetische Verfahren |
|---|----------------------------------|---|
| TBL1XR1-Mutation, COQ8A Mutation, GATA 3 Gen Mutation, POGZ Gen Mutation, KDM6A Mutation, Deletion Chr. 15q15.3 (STRC & CATSPER2), CUX1-Mutation, ROBO3-Gen Mutation, WFS1-Gen Mutation, Stopp Variante im TRIO Gen, GJB2-Gen Mutation (5x), ATP2B1-Gen Mutation, ADNP-Gen Mutation, SOS2-Gen Mutation, ZBTB20-Gen Mutation, SCN2A-Gen Mutation, Deletion SMARCC2, CBL-Gen Mutation, CNOT1-Gen Mutation, USH2A-Gen Mutation, SMC1A-Gen Mutation | WES (25x) | WES |

| | | |
|---|------------------------------|---|
| Mikrodeletion Chromosom 8p23.3, Mikrodeletion SH2B1-Gen, Mikrodeletion 2q24.3, Mikroduplikation 22q11.21, Deletion 5p15.2 (Cri-du-Chat- Region), Duplikation 22q13, Deletion 22q11 (TBX1), Deletion 16p13.2 (GRIN2A-Gen) | SNP-Array (8x) | SNP-Array |
| Deletion GRIN2B | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array, FraX PCR, WES, MLPA-Analyse |
| <i>CHD3-Mutation</i> | <i>WES (von Schwester)</i> | <i>Chromosomenanalyse, SNP- Array, FraX PCR</i> |
| Duplikation Chr. 10q11.22q11.23, Mikrodeletion 22q11.21q11.23, Deletion 5p15.2, Mikroduplikation 15q13.3, Mikrodeletion 1q21.1q21.1, Mikrodeletion 3q29, Mikroduplikation 2p25.2p24.3, Deletion 16p12.2, | SNP-Array (8x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array, FraX PCR |
| Translokation X-Autosom | Chromosomenanalyse (1x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array, FraX PCR |
| FSHD1 Mutation | Analyse D4Z4 Repeats (1x) | SNP-Array, Analyse D4Z4 Repeats |
| XXY Karyotyp, XYY Karyotyp, Duplikation RNF168-201 Gen, Deletion Chromosom 22q13.33, Duplikation 22q11.2, Mikrodeletion 15q13.3, Deletion NRXN1 | SNP-Array (7x) | SNP-Array, FraX PCR |
| OCA2-Gen Mutation, KCNQ2-Gen Mutation | NGS (2x) | NGS |
| LTBP3- und CABP4-Gen Mutation, RYR1-Gen Mutation, PTEN-Gen Mutation, GJB2-Gen Mutation, H4C3-Gen Mutation (TEVANED1), DHCR7-Gen Mutation | WES (7x) | SNP-Array, WES |
| GDF5-Gen Deletion | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array |
| XXXY Karyotyp, XXYY Karyotyp, XXY Karyotyp | Chromosomenanalyse (3x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array |
| Deletion 3q22.1q23 (FOXL-Gen), Mikrodeletion 16p11.2, Mikrodeletion 1q21.1q21.1, Deletion 5p15.2 (Cri-du-Chat- Region) (2x), Mikrodeletion 1q21.1q21.2, Deletion 22q11.2, 11p11.2 x 4 | SNP-Array (8x) | Chromosomenanalyse, SNP- Array |

| | | |
|---|--|---|
| COL5A1 Mutation | MLPA (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, MLPA-Analyse |
| CNTNAP2-Gen Mutation | WES (1x) | SNP-Array, WES, qPCR-Analyse |
| IGSF1-Mangel | Multiplex-PCR (1x) | SNP-Array, Multiplex-PCR |
| SGSH-Gen Mutation | Panel NGS (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, NGS SGSH Gen |
| Mikrodeletion Di-George-Region (2x) | SNP-Array (2x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, Di-George-FISH (22q11.21) |
| große Tetrasomie Chrom. 22 | Chromosomenanalyse (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, Di-George-FISH |
| MECP2-Gen Mutation | MECP2-Gen Analyse (1x) | Chromosomenanalyse, MECP2-Gen Analyse |
| Mutation POLR1C-Gen | MLPA (1x) | Chromosomenanalyse, MLPA-Analyse EXA1 und TCOF1, POLR1C- und D Analyse |
| CHD3-Gen Mutation CEACAM16-Gen Mutation | WES (2x) | molekulargenetische Untersuchung |
| FBXO11-Gen Mutation, PUM1-Gen Mutation | WES (2x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, WES |
| Mikrodeletion 16p11.2 | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR, MLPA-Analyse Prader Willi/Angelman-Locus |
| NF1-Gen Mutation | WES (1x) | Chromosomenanalyse, WES, FISH |
| ANK1-Gen Mutation | molekulargenetische Untersuchung auf Sphärozytose (1x) | molekulargenetische Untersuchung auf Sphärozytose |
| Mikrodeletion 15q13.1-15q13.3 | SNP-Array (1x) | SNP-Array, FraX PCR, DMD-MLPA, SMN1-MLPA |
| Deletion DMD Exon 48-50 | MLPA (1x) | MLPA-Analyse DMD-Gen |
| GJB2-Gen Mutation, FGFR2-Gen Mutation | Panel (1x) | TruSight One Expanded Sequencing Panel |
| HbS Heterozygotie | Abklärung Hämoglobinopathien (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR, Abklärung Hämoglobinop. |
| WAC-Gen Mutation, ACAD8-Gen Mutation, ATP2B1-Gen Mutation | WES (3x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR, WES |
| Deletion 17p12 (PMP22-Gen) | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR, WES |
| Mikroduplikation 22q11.21 | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, SMN1-MLPA |
| PTPN11-Gen Mutation | MLPA (1x) | MLPA PTPN11-Gen |

| | | |
|--|----------|---|
| ZBTB18-Mutation, MARVELD2-Mutation, Tmprss3-Mutation | WES (1x) | SNP-Array, FraX PCR, WES |
| KAT6A-Gen Mutation | WES (1x) | Chromosomenanalyse, FraX PCR, WES |
| OTOG-, PTPRQ-Mutation | WES (1x) | FraX PCR, WES |
| MC4R-Gen Mutation | WES (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, WES, MLPA Prader-Wili/Angelman |

Im Folgenden werden jene genetischen Verfahren, welche zur Identifikation pathogener Zufallsbefunde geführt haben, angeführt.

Hier sind also Befunde gemeint, welche nicht direkt im Zusammenhang mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patient*Innen stehen, aber dennoch als pathogen und somit medizinisch relevant eingestuft wurden.

Tabelle 2: Auflistung der nicht erklärenden genetischen Veränderungen (Zufallsbefunde), des zur Diagnose führenden Verfahrens und sämtlicher angewandter Verfahren bis zur Detektion.

| Nicht Erklärende genetische Veränderung (Zufallsbefunde) | Zur Diagnose führendes Verfahren | Insgesamt angewandte genetische Verfahren |
|--|----------------------------------|---|
| MYH-Gen Mutation, G6PD-Mutation | WES (2x) | WES |
| MRC4-Mutation, MYBPC3-Gen Mutation | WES (2x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, WES |
| PRDM16-Gen Mutation, CCNF-Gen Mutation, LTBP2-Gen Mutation | WES (3x) | SNP-Array, WES |
| G6PD-Gen-Deletion | SNP-Array (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR |
| Trisomie X (XXX) | Chromosomenanalyse (1x) | Chromosomenanalyse, WES, FISH |
| LZTR1-Gen Mutation | WES (1x) | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR, WES, Trio-HPO-Auswertung, MLPA |
| G6PD-Mangel | WES (1x) | SNP-Array, FraX PCR, WES |
| TMEM127-Gen Mutation | WES (1x) | Chromosomenanalyse, WES |

6.3. Indikationsstellung zur genetischen Abklärung

Die häufigste Indikationsstellung zur genetischen Abklärung ist der allgemeine Entwicklungsrückstand, gefolgt von Autismus-Spektrum-Störung.

In den meisten Fällen wurden mehrere Indikationen für die genetische Untersuchung pro Kind angegeben.

Die häufigste erfasste Kombination war der Entwicklungsrückstand und die Autismus-Spektrum-Störung.

Da viele Kinder mehrere Symptome und Merkmale gleichzeitig aufweisen, sind deutlich höhere Zahlen an Indikationen, als untersuchte Patient*Innen angegeben.

6.3.1. Entwicklungsstörung

Bei 64 % (n = 302) der untersuchten 472 Kinder wurde im Rahmen der Indikationsstellung zur genetischen Diagnostik eine Entwicklungsstörung angegeben (Tabelle 3). Diese weitgefaste Kategorie wurde in der Erhebung weiter unterteilt. Die Subgruppen sind unter anderem in allgemeine Entwicklungsrückstände, sprachliche oder motorische Entwicklungsstörungen, kognitive Entwicklungsstörungen oder Kombination mit Dysmorphiezeichen bzw. anderen Erkrankungen eingeteilt.

In 20 % (n = 93) der untersuchten 472 Kinder wurde ein sprachlicher EWR, Sprach- oder Sprechstörung detektiert.

In vielen Fällen liegen mehrere Auffälligkeiten gleichzeitig vor, sodass es zu Mehrfachnennungen innerhalb einzelner Kategorien kommt.

Im Folgenden werden die wichtigsten Gruppierungen dieser Entwicklungsstörungen aufgelistet, jeweils mit Angabe der Häufigkeit, wobei Kombinationen mehrfach berücksichtigt wurden.

Tabelle 3: Details der Indikationsstellung Entwicklungsrückstand (es werden nur die häufigsten Untergruppen und Kombinationen angegeben) – (Mehrfachnennungen, folglich höhere Anzahl)

| Entwicklungsrückstand | Anzahl |
|---|-------------------|
| EWR und ASS | 121 mal angegeben |
| Sprachlicher EWR | 93 mal angegeben |
| Mentaler/kognitiver EWR | 40 mal angegeben |
| Allgemeiner, globaler, generalisierter EWR | 50 mal angegeben |
| EWR und Intelligenzminderung | 9 mal angegeben |
| EWR und ADHS-Verdacht, Verhaltensauffälligkeiten | 6 mal angegeben |
| Rein motorischer EWR | 2 mal angegeben |
| EWR, Epilepsie und Sprachentwicklungsstörung | 2 mal angegeben |
| Psychomotorischer EWR | 1 mal angegeben |
| Neuromotorischer EWR | 1 mal angegeben |

In Tabelle 4 werden nun einige Kombination aus EWR und Dysmorphiezeichen bzw. anatomische und andere Auffälligkeiten aufgezählt:

Tabelle 4: Kombination aus Entwicklungsrückstand und andere Auffälligkeiten

| EWR und andere Auffälligkeiten | Anzahl |
|---|---------------|
| Faziale Dysmorphie (Epikanthus, Ohranhängsel, hoher Gaumen, schmaler Augenabstand, Blepharphimose, Mikrognathie, breiter Nasenrücken, wulstige Ohrmuschel, flache Nasenwurzel, dreieckige Gesichtsform, langes Philtrum, Zungenhypotonie, hohe Stirn | 31 |
| Mikrozephalie | 22 |
| Gaumenspalte | 2 |
| Uvula bifida | 1 |
| Strabismus, Astigmatismus | 6 |
| Retinitis pigmentosa, Keratokonus, Netzhautdystrophie | 3 |
| Schluckstörung | 3 |
| Eisenmangelanämie | 1 |
| Schwerhörigkeit | 5 |
| Makrozephalie | 3 |
| Epilepsie | 8 |
| Erweiterte Liquorräume | 2 |
| Symbrachydaktylie, Syndaktylie, Klumpfuß, Klinodaktylie, Knickfuß, Sandalenlücken | 9 |
| Spitzfuß | 1 |
| Herzfehler allgemein, muskulärer VSD, Herzrhythmusstörungen, Kanalopathie | 4 |
| Hodenhochstand, Leistenhoden | 2 |
| Zentrale Hypotonie | 6 |
| Knochenbrüche, verminderter Knochenhaushalt | 2 |
| Frakturen, mild gräuliche Skleren | 1 |
| Z.n. Asphyxie | 1 |
| Kleinwuchs | 2 |
| Hypertelorismus | 1 |
| Hypotelorismus | 1 |
| Adipositas | 4 |
| West Syndrom, frontale Hirnatrophie, geringe Hepatomegalie | 1 |
| Markosomie | 2 |
| Gehirnblutung, cerebrale Zysten | 1 |
| Tremor | 1 |
| Dystrophie | 1 |
| Alkoholembryopathie | 1 |
| Hypertrichose, dichtes fester Haupthaar | 1 |
| Hyperhidrose | 1 |
| Spastische Zerebralparese | 1 |

6.3.2. Autismus-Spektrum-Störung

In 36 % (n = 169) der 472 Fälle wurde im Rahmen der Indikationsstellung zur genetischen Abklärung eine Autismus-Spektrum-Störung als zentrales Merkmal angegeben. Jedoch wurden nur bei 8 % (n = 40) der 472 Patient*Innen ausschließlich der Verdacht einer Autismus-Spektrum-Störung ohne begleitende Auffälligkeiten angegeben. In der Mehrzahl der Verdachtsfälle von ASS sind diverse Kombinationen mit anderen Auffälligkeiten angeführt. Meistens ist die Kombination mit einem allgemeinen, nicht näher definierten Entwicklungsrückstand vorliegend.

Zusätzlich zum Verdacht einer ASS liegen häufig folgende Dysmorphiezeichen vor: faziale Auffälligkeiten, Kleinwuchs, knollige Nase, tiefe Ohren, kleine Ohren, betonte Augenbrauen, weiter Augenabstand, Augenachse nach lateral abfallend, Ptose.

Tabelle 5: Autismus-Spektrum-Störungen als Indikation und in Kombination mit anderen Auffälligkeiten

| Autismus-Spektrum-Störung | Anzahl |
|---|-------------------|
| ASS und Entwicklungsrückstand (Sprache, Intelligenz, Motorik) | 121 mal angegeben |
| <i>Davon Auffälligkeiten in:</i> | |
| <i>Sprache</i> | 15 mal angegeben |
| <i>Intelligenz</i> | 18 mal angegeben |
| <i>Motorik</i> | 2 mal angegeben |
| <i>Epilepsie + EEG Veränderung</i> | 5 mal angegeben |
| <i>Makrocephalie</i> | 3 mal angegeben |
| <i>Mikrocephalie</i> | 3 mal angegeben |
| <i>MRT Auffälligkeiten (white-matter-lesions, Leukomalazie)</i> | 1 mal angegeben |
| <i>Strabismus</i> | 3 mal angegeben |
| <i>Dysmorphiezeichen</i> | 5 mal angegeben |
| <i>Frakturen, gräuliche Skleren</i> | 1 mal angegeben |
| <i>LKG-Spalte, ASD II</i> | 1 mal angegeben |
| ASS/frühkindlicher Autismus | 40 mal angegeben |
| ASS und Adipositas | 3 mal angegeben |
| ASS und ADHS | 2 mal angegeben |
| ASS, ADHS und Analatresie | 1 mal angegeben |
| ASS, Innenohrschwerhörigkeit, auffällige Gesichtszüge | 1 mal angegeben |
| ASS und chronische Obstipation | 1 mal angegeben |

6.3.3. Intelligenzminderung

In 19 % (n = 88) der untersuchten 472 Fällen wurde im Rahmen der Indikationsstellung zur genetischen Diagnostik eine Intelligenzminderungen angegeben. Diese Intelligenzminderungen treten selten isoliert, sondern häufig in diversen Kombinationen auf. Diese sind unter anderem Kombinationen mit einem allgemeinen Entwicklungsrückstand, Autismus-Spektrum-Störungen, dysmorphologische Merkmale, Epilepsien und vielen weiteren klinischen Auffälligkeiten.

Tabelle 6: Intelligenzminderung als Indikation und Kombination mit anderen Auffälligkeiten (Mehrfachnennungen, folglich höhere Anzahl)

| Intelligenzminderung | Anzahl |
|---|---------------|
| nur Intelligenzminderung oder mit allgemeinen EWR | 26 |
| Muskeldystrophie | 1 |
| Sprachentwicklungsstörungen | 6 |
| ASS | 18 |
| ADHS, Verhaltensauffälligkeit | 2 |
| Adipositas | 6 |
| Mikrozephalie | 9 |
| Mäusezähne | 1 |
| Faziale Dysmorphiezeichen (knollige Nase, große Ohren, schmale Oberlippe, schmales Kiefer, verspätete Dentitis, Gesicht dreieckförmig) | 13 |
| Kurze Finger | 1 |
| Hirsutismus | 1 |
| Makrozephalie | 3 |
| Orofaziale Hypotonie | 1 |
| Strabismus | 6 |
| Kleinwuchs | 2 |
| Hypertelorismus | 3 |
| Syndaktilie, Hohlfuß, Klinodaktylie | 3 |
| Epilepsie | 4 |
| Schluckstörung | 1 |
| Chronische Mittelohrergüsse | 1 |
| Balkenhypoplasie | 1 |
| Kurzer Hals, Trigonocephalus | 1 |
| Vermindertes Knochenalter | 1 |
| Leistenhoden | 1 |
| Tremor, Lachanfalle | 1 |
| Katarakt | 1 |
| Muskelhypotonie | 2 |
| Hirsutismus | 1 |

6.3.4. Konkrete Syndromabklärungen

In 10 % (n = 49) der Fällen wurde bereits in der Indikationsstellung ein konkreter Verdacht auf ein Syndrom oder eine spezifische Verdachtsdiagnose angegeben (Tabelle 7). Diese gezielten klinischen Einschätzungen basierten auf phänotypische Auffälligkeiten oder einer bekannten familiären Vorerkrankung.

In 3 % (n = 12) der 472 Kinder wurde der Verdacht auf ein Syndrom gestellt und dieser konnte auch bestätigt werden.

Bei den 49 angegebenen Verdachtsdiagnosen konnte in 24 % (n = 12) die Verdachtsdiagnose als konkrete Diagnose bestätigt werden. In acht Fällen wurde in der Indikation der Verdacht auf ein allgemeines syndromales Geschehen gestellt. Dabei bestätigte sich bei drei Patient*Innen eine

genetische Veränderung (Cowden-Syndrom, Deletionssyndrom 22q11 und eine PRDM16 Mutation).

In zwei Fällen wurde der Verdacht auf ein konkretes Syndrom gestellt, jedoch wurde ein anderes Syndrom detektiert.

Tabelle 7: konkrete Verdachtsdiagnosen und Verdachtssyndrome, deren Anzahl und Angabe ob sie tatsächlich ursächlich sind

| Verdachtsdiagnosen und -syndrome | Anzahl | Bestätigung des Verdachts |
|---|--------|--|
| Angelman-Syndrom | 1 | nein |
| Syndrom allgemein | 8 | nein 5x, ja 3x (Cowden-Syndrom, 22q11 Deletionssyndrom, PRDM16 Mutation) |
| Dravet-Syndrom | 1 | nein |
| SLO-Syndrom | 1 | ja |
| Rett-Syndrom | 2 | nein 1x ja 1x |
| Ehlers-Danlos-Syndrom | 1 | ja |
| Prader-Willi-Syndrom | 3 | nein |
| Fragiles X-Syndrom | 8 | nein 8x |
| Unklare Retardierungs-Syndrom | 1 | nein |
| Langer-Giedion-Syndrom | 1 | nein |
| Treacher-Collins-Syndrom DD BOR-Syndrom | 1 | ja (Treacher-Collins-Syndrom) |
| Mabry-Syndrom | 1 | nein |
| Hereditäres autoinflammatorisches Syndrom | 1 | nein |
| Duchenne´sche Muskeldystrophie | 1 | ja |
| Mikrodeletions-Syndrom | 2 | nein 2x |
| Unspezifische Bindegewebsstörung | 1 | nein |
| Mukopolysachharose | 1 | nein |
| Crouzon-Syndrom | 1 | ja |
| Williams-Beuren-Syndrom | 1 | nein |
| Coffin-Siris-Syndrom | 1 | nein |
| V.a. familiäre Hypercholesterinämie | 1 | nein |
| Kartagena-Syndrom | 1 | nein |
| Kabuki-Syndrom | 1 | nein aber anderes Syndrom (Primrose Syndrom) |
| V.a. Sphärozytose | 1 | ja |
| Noonan-Syndrom | 1 | ja |
| Nijmegen-Breakage-Syndrom (V.a. angeborener Immundefekt) | 1 | nein |
| Osteogenesis imperfecta | 1 | nein |
| Sotos-Syndrom | 1 | nein |
| V.a. Alkoholembryopathie | 1 | nein |
| Syndromaler Autismus | 1 | nein |
| V.a. Kanalopathie DD GRIN2A Mutation | 1 | nein aber anderes Syndrom (Arboleda-Tham-Syndrom) |

6.4. Gefundene Veränderungen und Diagnosen/Syndrome

6.4.1. Pathogene, erklärende Veränderungen

Bei 22 % (n = 103) der insgesamt 472 untersuchten Kinder konnte im Rahmen der genetischen Diagnostik eine ursächliche Diagnose gestellt werden. Insgesamt wurden 105 pathogene und zugleich erklärende genetische Veränderungen in der Datenbank detektiert, die einen direkten Zusammenhang mit dem beobachteten Phänotyp haben.

Bei zwei Patient*Innen sind gleichzeitig zwei ursächliche Mutationen detektiert worden.

Darüber hinaus wurde bei fünf Kindern eine erklärende pathogene Mutation in Kombination mit einer nicht erklärenden pathogenen Mutation nachgewiesen.

Nachfolgend werden in Tabelle 8 die nachgewiesenen pathogenen und phänotypisch erklärenden Veränderungen aufgezählt und die dazu passenden Diagnosen bzw. Syndrome angeführt. Zusätzlich wird die Anzahl der gleichen Veränderung aufgezählt. Einige Erkrankungen sind mehrmals in der Datenbank registriert worden.

Tabelle 8: pathogene erklärende Veränderungen, deren Anzahl, das daraus resultierende Syndrom/Diagnose und der beschriebene Phänotyp

| Gruppe | Pathogene Veränderung | Anzahl | Diagnose/Syndrom | Phänotyp |
|----------------------|-----------------------|--------|----------------------------------|---|
| Genmutationen | TBL1XR1-Mutation | 1 | TBL1XR1-Mutation | umschriebene Entwicklungsstörung |
| | COQ8A-Mutation | 1 | primäre Defizienz Coenzym-Q Typ4 | Entwicklungsstörung, V.a. ASS |
| | FSHD1-Mutation | 1 | FSHD1-Mutation | Fazialisparese, mittelgradige Innenohrschwerhörigkeit, progr. Schwäche, Atrophie Schultergürtelmuskulatur |
| | GATA3-Mutation | 1 | HDR-Syndrom bzw. Barakat-Syndrom | mittelgradige Hörstörung, V.a. nicht-syndromale Innenohrschwerhörigkeit |
| | POGZ-Mutation | 1 | White-Sutton-Syndrom | Entwicklungsrückstand, Phänotypveränderungen |
| | KDM6A-Mutation | 1 | Kabuki Syndrom Typ 2 | Wachstumsretardierung, Mikrocephalie, globaler Entwicklungsrückstand, Sprachstörung, Fingerpads, Schielen |
| | OCA2-Mutation | 1 | OCA2-Mutation | okulärer Albinismus |
| | DHCR7-Mutation | 1 | Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (OPL) | V.a. SLO Syndrom, Kleinwuchs, motorische und sprachliche Entwicklungsstörung |

| | | | | |
|--|------------------|---|---|--|
| | CUX1-Mutation | 1 | CUX1-Mutation | EWR, Sprachentwicklungsstörung, zentrale Hypotonie |
| | COL1A5-Mutation | 1 | Ehler-Danlos-Syndrom | V.a. Ehlers Danlos |
| | CNTNAP2-Mutation | 1 | CNTNAP2 Enzephalopathie | epileptische Enzephalopathie |
| | GDF5-Mutation | 1 | GDF5-assoziierte Brachytakylie Typ C und proximale Symphalangismus Typ 1B | Extremitätenanomalien |
| | ROBO3-Mutation | 1 | Familiäre horizontale Blicklähmung mit progressiver Skoliose 1 | Pendelnystagmus, leichte Rumpfinstabilität |
| | WFS1-Mutation | 1 | Wolfram Syndrom | beidseitige Schwerhörigkeit |
| | SGSH-Mutation | 1 | Mukopolysachharidose Typ 3A | Verdacht auf Speichererkrankung |
| | KCNQ2-Mutation | 1 | KCNQ2-Mutation | globale Entwicklungsstörung, Sprache, grobmotorische Funktion, Kognition, therapiebedürftige Epilepsie im Säuglingsalter |
| | MECP2-Mutation | 1 | Retts-Syndrom | V.a. Rett-Syndrom |
| | POLR1C-Mutation | 1 | Treacher-Collins-Syndrom | V.a. Treacher-Collins-Syndrom DD BOR-Syndrom |
| | CHD3-Mutation | 2 | Snijders-Blok-Campeau Syndrom | 1. muskuläre Hypotonie 2. allg. EWR, ausgeprägter Sprachentwicklungsrückstand, milde muskuläre Hypotonie, unspezifische Dysmorphiezeichen, Schwester auch betroffen |
| | LTBP3-Mutation | 1 | LTBP3-Mutation | rotatorischer Nystagmus, Dentindysplasie, Herzklappeninsuffizienz, Wachstumsstörung, expr. Sprachentwicklungsverzögerung, Mitralklappeninsuffizienz bei Mitralklappenprolaps |
| | CABP4-Mutation | 1 | CABP4-Mutation | rotatorischer Nystagmus, Dentindysplasie, Herzklappeninsuffizienz, Wachstumsstörung, expr. Sprachentwicklungsverzögerung, |

| | | | | |
|--|-------------------|---|--|---|
| | | | | Mitralklappeninsuffizienz bei Mitralklappenprolaps |
| | FBXO11-Mutation | 1 | FBOX11-assoziierte Entwicklungsstörung | komb. Entwicklungsstörung mit schwerer expressiver Sprachentwicklungsstörung, Dysmorphiezeichen, Hypotelorismus, Klinodaktylie, Adipositas |
| | CEACAM16-Mutation | 1 | CEACAM16 assoz. Hörstörung | Hörstörung |
| | GJB2-Mutation | 6 | GJB2 assoz. Schwerhörigkeit | 1. Schwerhörigkeit 2. bds. Innenohrschwerhörigkeit, Sprachentwicklungsverzögerung 3. Schwerhörigkeit, EWR, Bruder ebenfalls betroffen 4. Mikrozephalie, schwere globale Entwicklungsverzögerung, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Schluckstörung, Hyperhidrose, rez. Inekte, Astigmatismus, spastische Zerebralparese, Tetraplegie, Eltern konsanguin 5. beidseitige Taubheit, pos. FA 6. Hydrocephalus externus, mittelgradige Schwerhörigkeit |
| | NF1-Mutation | 1 | Neurofibromatosis-Noonan-Syndrom | 4-Fingerfurche, grenzwertige Lidachsenstellung, Hypertelorismus, niedrige Ohren |
| | ANK1-Mutation | 1 | ANK1 Mutation, Sphärozytose | V.a. Sphärozytose |
| | ATP2B1-Mutation | 2 | autosomal dominanter Entwicklungsrückstand mit Intelligenzminderung Typ 66 | 1. mentaler EWR 2. mentaler EWR, ADHS, Auto- und Fremdaggressivität, Minderwuchs, Selbstverletzung, retardiertes Knochenalter, Mikrozephalie, Leistenhoden rechts |
| | ACAD8-Mutation | 1 | ACAD8-Mutation | ASS, generalisierte Epilepsie, EWR |

| | | | | |
|--|-------------------|---|---|---|
| | ADNP-Mutation | 1 | Helsmoortel-van der AA Syndrom | generalisierter EWR |
| | PUM1-Mutation | 1 | PUM1-Mutation | EWR, Sprachverzögerung, Fingertippads, Sandalenlücken |
| | SOS2-Mutation | 1 | Noonan-Syndrom Typ 9 | Intelligenzminderung, faziale Dysmorphie |
| | RYR1-Mutation | 1 | RYR1-Mutation | Myopathie |
| | PTEN-Mutation | 1 | Cowden-Syndrom | syndromales Geschehen mit EWR, Autismus, Makrozephalus |
| | PTPN11-Mutation | 1 | Noonan-Syndrom | V.a. Noonan-Syndrom |
| | FGFR2-Mutation | 1 | Crouzon-Syndrom | V.a Crouzon Syndrom |
| | ZBTB18-Mutation | 1 | ZBTB18-Mutation | EWR, Mikrozephalie |
| | ZBTB20-Mutation | 1 | Primrose Syndrom | Intelligenzminderung, Muskelhypotonie, Sprechapraxie, kong. Fazialisparese, Strabismus, faziale Dysmorphie, lange Lidspalten, flache und breite Nase, Klinotaktylie DD Kabuki Syndrom |
| | SCN2A-Mutation | 1 | SCN2A-assoziierte Erkrankung | EWR, auffälliges Verhalten, Muskelhypotonie |
| | KAT6A-Mutation | 1 | Arboleda-Tham-Syndrom | Sprachapraxie, EWR, Rotardo-Epilepsie, V.a. Kanalopathie DD GRIN2A Mutation |
| | CBL-Mutation | 1 | CBL-Mutation - Noonan-ähnliches Syndrom mit oder ohne juveniler myelomonozytischer Leukämie | einseitige hochgradige Innenohrschwerhörigkeit re., ASS, vergrößerte Gesichtszüge, St.p. unauffällige Genanalyse IDUA-ass. Mucopolysaccharidose, Mama gehörlos |
| | MARVELD2-Mutation | 1 | MARVELD2-Mutation | Entwicklungsstörung, Innenohrschwerhörigkeit |
| | OTOG-Mutation | 1 | OTOG-Mutation | EWR, Mikrozephalie, Schwerhörigkeit |
| | PTPRQ-Mutation | 1 | PTPRQ-Mutation | EWR, Mikrozephalie, Schwerhörigkeit |
| | MC4R-Mutation | 1 | Monogene Adipositas | kindliche Adipositas, V.a. Prader-Willi |
| | CNOT1-Mutation | 1 | Vissers-Bodmer Syndrom | EWR, Kleinwuchs, Sprachstörung |

| | | | | |
|----------------------|------------------------------|---|---|---|
| | USH2A-Mutation | 1 | Usher-Syndrom | kongenitale spät progrediente hochgradige Innenohrschwerhörigkeit beidseits |
| | SMC1A-Mutation | 1 | Cornelia de Lange Syndrom 2 | 3 Krampfanfälle und auffallendes EEG |
| | H4C3-Gen Mutation (TEVANED1) | 1 | Tessadori-van Haften neurodevelopmental syndrome 1 | Kombinierte Entwicklungsretardierung |
| | TMPRSS3-Mutation | 1 | TMPRSS3 ass. Schwerhörigkeit | bds. Progrediente Innenohrschwerhörigkeit |
| | WAC-Mutation | 1 | DeSanto Shinawi Syndrom | EWR vor allem Kognition |
| | | | | |
| Mikrodeletion | 8p23.3 | 1 | Mikrodeletions-syndrom 8p23.3 | kombinierte Entwicklungsstörung |
| | 22q11.21q11.23 | 1 | Mikrodeletions-syndrom 22q11 | Sprachentwicklungsstörung, Mikrocephalie, Ohranhängsel, hoher Gaumen, schmaler Augenabstand |
| | SH2B1 | 1 | Mikrodeletions-syndrom SH2B1 Verlust Leptin Regulator | Adipositas, Knochenbrüche, verminderter Knochenmineralhaushalt, Entwicklungsrückstand |
| | 2q24.3 | 1 | Mikrodeletions-syndrom 2q24.3 | EWR, Verhaltensauffälligkeit, Intelligenzminderung |
| | 16p11.2 | 2 | Mikrodeletions-syndrom 16p11.2 | 1. Intelligenzminderung 2. Adipositas, Sprachentwicklungsverzögerung, unterdurchschnittliche Kognition |
| | 1q21.1q21.1 bzw. 1q21.1q21.2 | 3 | Mikrodeletions-syndrom 1q21.1 | 1. allgemeiner Entwicklungsrückstand (sprachlich) mit leichter Intelligenzminderung 2. Mikrocephalie, unterdurchschnittliche Intelligenz, gestörte Sprachentwicklung 3. Entwicklungsverzögerung |
| | 3q29 | 1 | Mikrodeletions-syndrom 3q29 | atypischer Autismus |
| | 15q13.1-15q13.3 bzw. 15q13.3 | 2 | Mikrodeletions-syndrom 15q13.3 | 1. generalisierte Muskelhypotonie 2. globaler EWR, Microcephalie, Dysmorphiezeichen |
| | Di George Region | 1 | DiGeorge Syndrom | Minderwuchs, Dystrophie, motorischer |

| | | | | |
|-----------------|------------------------------------|---|---|---|
| | | | | und sprachlicher EWR, dreieckige Gesichtsform, Knickfuss |
| Deletion | GRIN2B | 1 | GRIN2B-Mutation de novo | Entwicklungsverzögerung rumpfbetonte Hypotonie, Mikrozephalie, Strabismus |
| | 5p15.2 Cri-du-Chat-Region) | 4 | Cri-du-Chat-Syndrom | 1. Intelligenzminderung (familiär), V.a. autosomalen Erbgang 2. syndromale Intelligenzminderung 3. EWR, Mikrozephalie, unterdurchschnittliche kognitive Leistungsfähigkeit, Epilepsie, milde faziale Auffälligkeiten, V.a. ASS 4. Probleme mit der Satzbildung, geringe Aufmerksamkeitsspanne, Konzentrationsschwäche, Wahrnehmungsverarbeitungsstörung, starke Bindung, leichte Ermüdbarkeit, geringe Kooperation, geringe Hemmung, geringe soz-em. Fähigkeit,... |
| | Deletion 15q15.3 (STRC & CATSPER2) | 1 | Schwerhörigkeit-Infertilitäts-Syndrom | leicht bis mittelgradige Innenohrschwerhörigkeit |
| | 3q22.1q23 (FOXL-Gen) | 1 | Blepharophimose-Epikanthus inversus-Ptose-Syndrom | EWR, intrauterine Wachstumsretardation, Blepharophimose, Mikrokanthie, muskuläre Hypotonie |
| | 22q13.33 | 1 | Phelan-McDermid Syndrom | Intelligenzminderung, allgemeiner EWR |
| | DMD Exon 48-50 | 1 | Duchenne'sche Muskeldystrophie | V.a. Duchenne'sche Muskeldystrophie |
| | 17p12 (PMP22-Gen) | 1 | HNPP | EWR, Sprachstörung |
| | 22q11.2 | 1 | 22q11.2 Deletionssyndrom | TPF, LPA-Stenose, Hautanhängsel |
| | 22q11 (TBX1) | 1 | 22q11 Deletionssyndrom | V.a. syndromale Erkrankung |
| | 16p12.2 | 1 | 16p12.2 recurrent Deletion | Entwicklungsstörung |

| | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|---|-------------------------------------|--|
| | SMARCC2 | 1 | SMARCC2 Deletion | Entwicklungsretardierung ASS |
| | 16p13.2 (GRIN2A- Gen) | 1 | GRIN2A Deletion | allg. EWR, 3 von 4 Kinder betroffen, Mutter Epilepsie, Stigmata |
| | NRXN1 | 1 | Deletion NRXN1 | mittelgradige Intelligenzminderung, unspezifische Dysmorphiezeichen |
| | | | | |
| Duplikation | 10q11.22q11.23 | 1 | Duplikation 10q11.22q11.23 | Frühkindlicher Autismus |
| | RNF 168-201- Gen | 1 | Riddle Syndrom | allgemeiner EWR |
| | 22q11.2 | 1 | Duplikationssyndrom 22q11.2 | generalisierter EWR |
| | 22q13 | 1 | Duplikation 22q13 | Entwicklungsretardierung |
| | | | | |
| Mikroduplikation | 15q13.3 | 1 | Mikroduplikation 15q13.3 | frühkindlicher Autismus, Sprachentwicklungsverzögerung |
| | 22q11.21 | 2 | Mikroduplikationssyndrom 22q11.2 | 1. Makrozephalus, EWR motorisch, Intelligenzminderung 2. kongenitaler Muskelhypotonus |
| | 2p25.2p24.3 | 1 | Mikroduplikation 2p25.2p24.3 | generalisierter EWR |
| | | | | |
| Translokationen | X-Autosom | 1 | X-Autosom- Translokation | ASS, allg. Entwicklungsverzögerung |
| | | | | |
| Tetrasomie | Chromosom 22 | 1 | Cat-Eye-Syndrom | Analatresie mit skrotaler Fistel, multizystische Nierendysplasie link, Kleinwuchs, Systolikum, Z.n. PFO/ASDII |
| | | | | |
| Karyotyp-anomalien | XXY | 2 | Klinefelter-Syndrom | 1. Autismus-Spektrum- Störung 2. EW-Störung Grobmotorik, Mikrocephalie mit perzentilem Abfall im Verlauf, Dystrophie |
| | XYY | 1 | XYY Karyotyp | gen. EWR, V.a. ASS |
| | XXXY | 1 | XXXY Karyotyp | generalisierter EWR, faciale Auffälligkeit, Mikrozephalie, muskulärer VSD, Hodenhochstand |
| | XXYY | 1 | XXYY Karyotyp | Entwicklungsverzögerung |

| | | | | |
|-----------------|-------------------------|---|----------------------------|---|
| Sonstige | IGSF1-Mangel | 1 | IGSF1-Mangel-Syndrom | Makrocephalie, intellektuelle Einschränkung |
| | Stopp Variante TRIO Gen | 1 | Stopp Variante im TRIO Gen | gen. EWR, unterdurchschnittliche Intelligenzentwicklung, Dystrophie bei SGA, primärer Mikrozephalus |
| | HbS Heterozygotie | 1 | HbS Heterozygotie | frühkindlicher Autismus, allg. EWR |
| | 11p11.2 x 4 | 1 | 11p11.2 x 4 | Herzfehler, EWR, Mikrozephalie, Gesichtsauffälligkeiten |
| | | | | |

6.4.2. Pathogene, nicht erklärende Veränderungen (Zufallsbefunde)

Bei 3 % (n = 12) der 472 Kindern wurden im Rahmen der genetischen Diagnostik pathogene Veränderung detektiert, die jedoch nicht mit dem beobachteten Phänotyp in Zusammenhang stehen (Tabelle 9).

Dies bedeutet, dass die nachgewiesenen genetischen Varianten zwar als krankheitsrelevant eingestuft werden, aber keine direkte Erklärung für die aktuellen klinischen Symptome liefern. Zusätzlich konnten bei fünf Kindern auch erklärende Ursachen gefunden werden, welche eine plausible Erklärung für den bestehenden Phänotyp liefert.

Tabelle 9: pathogene nicht erklärende Veränderungen (Zufallsbefunde), deren Anzahl, das daraus resultierende Syndrom/Diagnose und der beschriebene Phänotyp

| Pathogene Veränderung | Häufigkeit | Diagnose/Syndrom | Phänotyp |
|-----------------------|------------|---------------------|--|
| G6PD-Mutation | 3 | G6PD-Mangel | 1. Entwicklungsrückstand (sprachlich und kognitiv) 2. Mikrozephalie, schwere globale Entwicklungsverzögerung, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Schluckstörung, Hyperhidrose, rez. Infekte, Astigmatismus, spastische Zerebralparese, Tetraplegie, Eltern konsanguin 3. Entwicklungsstörung, Innenohrschwerhörigkeit |
| MRC4-Mutation | 1 | Monogene Adipositas | dysharmonisches Entwicklungsprofil (kogn. Fähigkeiten, visuell-perzeptorischen Fertigkeiten, Sprache) |
| Trisomie X (XXX) | 1 | Trisomie X | 4-Fingerfurche, grenzwertige Lidachsenstellung, Hypertelorismus, niedrig gesetzte Ohren |

| | | | |
|------------------|---|---|--|
| LZTR1-Mutation | 1 | LZTR1-Mutation | Kleinwuchs, Entwicklungsverzögerung, Hypotonie |
| MYBPC3-Mutation | 1 | MYBPC3-Mutation | EWR, Sprachverzögerung, Fingertippads, Sandalenlücken |
| MYH-Mutation | 1 | MYH-Mutation | EWR, Sprachentwicklungsstörung, faziale Dysmorphie |
| PRDM16-Mutation | 1 | PRDM16-Mutation left ventricular non-compaction kardiomyopathie 8 | Innenohrschwerhörigkeit beidseits, Makrozephalie, V.a. syndromale Genese |
| CCNF-Mutation | 1 | CCNF Mutation ass. mit frontotemp. Demenz/ALS | Hydrocephalus externus, mittelgradige Schwerhörigkeit |
| LTBP2-Mutation | 1 | LTBP2 Mutation - Megalocornea with ectopia lentis | schwerer EWR, visuelle Beeinträchtigung mit Keratokonus |
| TMEM127-Mutation | 1 | TMEM127-Mutation | ASS, globaler EWR, keine Dysmorphiezeichen |

6.4.3. Abweichende Befunde

In 30 % (n = 140) der insgesamt 472 untersuchten Patient*Innen konnten abweichende genetische Befunde festgestellt werden. Diese Befunde sind als nicht pathogen, also benigne, oder derzeit klinisch nicht relevant eingestuft.

Es zeigte sich, dass einige Kinder gleichzeitig mehrere solcher abweichenden Befunde oder abweichende Befunde zusätzlich zu pathogenen Veränderungen oder Anlageträgerschaften aufwiesen, was die Vielfalt genetischer Befunde widerspiegelt.

In 18 % (n = 87) der 472 untersuchten Kinder wurden sogenannte homozygote Bereiche identifiziert. Diese lagen entweder isoliert vor oder traten zusätzlich zu anderen genetischen Veränderungen auf.

Tabelle 10: Auflistung und Häufigkeit der detektierten abweichenden Befunde

| Gruppe | Veränderung | Anzahl |
|--------------------------|--|--------|
| Homozygot | Homozygoter Bereich bzw. homozygote Bereiche | 87x |
| Gen-Veränderungen | ATL1, ZIC1, TRPA1, IGF2, TRPS1, SAMD9, MED13, KMT2D, COL3A1, ADAMTS2, SLC9A4- und CDH9, KMT2C, EYA4, CHD4, NFIA, KMT2A, MYCN, PTCH1, KCNMA1, CHD2, GFAP | 1x |
| | SOX3 | 2x |
| Fragiles X | Fragiles X-Prämutationsallel | 3x |
| | FMR1-Grauzone | 1x |
| Deletionen | Chrom. 1p31.1, Chrom. 9q33.1, Chrom. 2q13, Chrom. 4q32.1, Chrom. 3p25.1 (TMEM43), Chrom. 5p13.3, Chrom. 7q14.1, Chrom. 15q15.3, Wq26.1-q26.2, Chrom. 12p12.2p12.1, Chrom. 16q23.3, Chrom. 19p13.3, Chrom. 1q43q44, Chrom. 3p, Chrom. 9q33, Chrom. 18p11.23, Chrom. 7p21.3, | 1x |

| | | |
|-------------------------------|--|----|
| Duplikationen | Chrom. 20q13.31, Chrom. 5q11.2, Chrom. Xp 22.2, Chrom. 2q31.2, Chrom. 18p11.31, Chrom. 5p15.31, Chrom. 12p12.1, Chrom. 4q21.22, Chrom. 1p1.3 (PLCG2), Chrom. 12p13.31p13.2, IRX5-Gen, Chrom. 19q, Chrom. X28, Chrom. Yq11.22, Chrom. 2q14.1, Chrom. 2p, Chrom. 9q24.1, Chrom. 19q, 20p, Chrom. 18p11.21 (AFG3L2), Chrom. 2q37.1, Chrom. 3p25.1, Chrom. 7p22.1, Chrom. 1q41 (SLC30A1), Chrom. 8p22 Chrom. Xp22.11, Chrom. Xp22.1 | 1x |
| Andere Auffälligkeiten | Chromosom 16 fraglich auffällig, uniparenterale Disomie, Glaktosamine-6-Sulfat Sulfatase, Inversion Chromosom 5 | 1x |

6.4.4. Varianten unklarer Signifikanz

In 13 % (n = 62) der 472 Patient*Innen wurde eine Variante unklarer Signifikanz detektiert. In diese Kategorie fallen Befunde, welche zum aktuellen Zeitpunkt nicht als pathogen oder benigne eingestuft werden können. Entweder ist über die Genveränderung noch zu wenig bekannt oder es werden noch weitere Informationen, wie die Genetik von Familienmitgliedern benötigt.

Bei neun Kindern wurden gleichzeitig zwei Varianten unklarer Signifikanz detektiert. Bei sechs Patient*Innen wurden gemeinsam drei VUS gefunden.

Bei einem Kind wurden gleichzeitig vier beziehungsweise sechs Varianten unklarer Signifikanz festgestellt. (Tabelle 11)

Tabelle 11: Auflistung der VUS und das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer VUS pro Kind

| Varianten unklarer Signifikanz | Name des Gens |
|--------------------------------|---|
| 1 VUS pro Kind | <ul style="list-style-type: none"> - LCA5-Gen - Duplikation Xp22.31 - Deletion 4q35.2 - ARFGEF1 Gen Mutation - Deletion Chrom. 10q22.1 - TBX-Gen Mutation - Inversion Chromosom 12 - Deletion 7q35 - WFS1-Gen Mutation - Zugewinn Dystrobrevin beta Gen - AP1G1-Mutation - SLC12A3-Gen Mutation - Duplikation Chromosom 18q22.1 - Deletion Xp11.3 (KDM6A) - Deletion 2p25.1 - Deletion 6p21.2p21.2 (LRFN2 und TDRG1-Gen) - Verlust Chrom. 2q21.1 - Duplikation 6p22.3 - NR1H3-Gen Mutation - Duplikation 22q13 - SPTA1-Gen Mutation - Zugewinn Chrom. 4q32.1 - GLRA2-Gen Mutation - COL4A5-Gen Mutation - Zugewinn Xq22.3 |

| | |
|-----------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Zugewinn 19p13.3 - COL4A3 - Deletion 2q13 - Deletion 15q13.3 - Deletion 15q11.1 - Duplikation 15q26.3 (IGF1R) - Duplikation 15q26.3 (IGF1R) - Deletion 10q22.3 - Deletion 10q22.3 - ABCD1-Gen Mutation - TBC1D32-Gen Mutation - ARFGEF3-Gen Mutation - Duplikation Xp11.3p11.23 - IFIH1-Gen Mutation - Duplikation 1p32.3 - TSC2-Gen Mutation - GNE-Gen Mutation - COL11A1-Gen Mutation - MYO7A-Gen Mutation - Zugewinn Xp22.2 |
| 2 VUS pro Kind | <ul style="list-style-type: none"> - PRKD1, TRIO - NRROS, SPAG5 - SYT2-, TSC2-Gen Mutation - ASXL3-, GATAD2B-Gen Mutation - KMT2C- und POGZ-Gen Mutation - ARID2-, CHD2-Gen Mutation - Duplikation 1p32.3, Deletion 21q21.1 - PTPRM-, TRHDE-Gen Mutation - Deletion 5p21 und 14q32.2 |
| 3 VUS pro Kind | <ul style="list-style-type: none"> - MACF1, EHMT1, CIC - WDR73, CDKN1c, NEXMIF Mutationen - DLL1, TAOK1, PDE2A-Mutation - AHDC1-, ARHGAP31-, HIVEP2-Gen Mutation - ANKRD11-, ATAD3A-, RERE-Gen Mutation - EP300, FRMPD4, MN1-Gen Mutation |
| 4 VUS pro Kind | <ul style="list-style-type: none"> - CIC, GPT2, MAP2K2 und SHANK3 |
| 6 VUS pro Kind | <ul style="list-style-type: none"> - SPTBN4, POLA1, TRPC5, KIF1A, ASH1L und SON Mutation |

6.5. Familiärer Zusammenhang und Anlageträgerschaften

6.5.1. Anlageträgerschaft

In 5 % (n = 25) der untersuchten Kinder wurde im genetischen Befund eine Anlageträgerschaft festgestellt (Tabelle 12). Das bedeutet, dass es Hinweise auf eine mögliche Weitervererbung bestimmter Krankheiten geben könnte, ohne dass das Kind selbst betroffen ist.

Bei fünf dieser untersuchten Kinder wurden zugleich zwei oder drei Anlageträgerschaften detektiert.

Tabelle 12: Auflistung der detektierten Anlageträgerschaften und deren Anzahl

| Anlageträgerschaft | Anzahl |
|--|--------|
| Deletion CFTR-Gen | 2 |
| ATP7B-Gen | 2 |
| PAH-Gen | 1 |
| GJ2B-Gen (1x in Kombination mit FBP1-Gen) | 2 |
| CPLANE1, DNAAF4 und KDM5B | 1 |
| PNPLA6-Gen | 1 |
| USH2A-Gen | 1 |
| CNGA1-Gen | 1 |
| AP4B1-Gen | 1 |
| CDH23-Gen | 1 |
| PRKN-Gen | 1 |
| KDM5C-Gen | 1 |
| HEXA- und CYP27A1-Gen | 1 |
| TRIOBP-Gen | 1 |
| FANCA-Gen | 1 |
| TYR-Gen | 1 |
| GAA-Gen | 1 |
| CTNS-Gen | 1 |
| DMD-Gen | 1 |
| SLC26A4-Gen | 1 |
| FAM161A- und DNAH9-Gen | 1 |
| NCF1-, MEFV- und NBAS-Gen | 1 |

6.5.2. Ergebnisse Untersuchung Familienmitglieder und weitere empfohlene Diagnostik

In 17 % (n = 79) der untersuchten Fälle wurde eine genetische Untersuchung der Familienangehörigen durchgeführt. In einigen Fällen wurde nur angegeben, dass Angehörige untersucht wurden, jedoch kein genaues Ergebnis. Nachfolgend werden einige Ergebnisse in Tabelle 13 aufgelistet.

Tabelle 13: Angabe der genetischen Veränderung des Kindes, die Indikation, das Ergebnis der Eltern, die genetische Beurteilung und ob weitere Abklärungen notwendig sind

| Genetische Veränderung, Indikation | Anzahl, weitere Abklärung, genetische Beurteilung |
|--|---|
| <p>Beide Eltern unauffällig = de novo Mutation</p> <p>GATA 3 Mutation = HDR-Syndrom bzw. Barakat-Syndrom</p> <p>POGZ Mutation = White-Sutton-Syndrom</p> <p>Deletion 3q22.1q23 (FOXL-Gen) = Blepharophimose-Epikanthus inversus- Ptose-Syndrom</p> <p>GDF5-Gen Mutation = GDF5-assoziierte Brachytaktylie Typ C und proximale Symphalangismus Typ 1B</p> <p>WFS1-Gen Mutation = Wolfram Syndrom</p> <p>KCNQ2-Gen Mutation</p> <p>FBXO11-Gen Mutation = FBOX11-assoziierte Entwicklungsstörung</p> <p>LZTR1-Gen Mutation = Mutation ass. mit erhöhtem Schwannomatoserisiko</p> <p>ADNP-Gen Mutation = Helsmoortel-van der AA Syndrom</p> <p>Mikrodeletionssyndrom 1q21</p> <p>11p11.2 x 4</p> <p>SMARCC2 Deletion</p> <p>CNOT1-Gen Mutation = Vissers-Bodmer Syndrom (+ 2 VUS: PTPRM-, TRHDE-Gen Mutation)</p> <p>Deletion GRIN2B</p> | <p>14 mal wurde eine de-novo Mutation dezidiert angegeben</p> |
| <p>3 Brüder wurden untersucht</p> | <p>Alle 3 haben Cri-du-Chat Syndrom</p> |
| <p>Kind mit EWR, faziale Dysmorphie, Mikrozephalie, Sprachverzögerung, Gangprobleme, Gaumenspalte, kein genetische Ursache gefunden</p> | <p>Schwester gleiche Symptome – noch in Abklärung</p> |

| | |
|---|---|
| Kind mit: ARFGEF1 Gen Mutation | Mutter gleiche Variante, somit als VUS eingestuft |
| Kind mehrere VUS, IGF2 Mutation abweichend | Mutter IGF2 Mutation, als abweichend eingestuft |
| Kind mit: Deletion 9q33.1 | bei Vater auch Deletion 9q33.1, Mutter und Cousins unauffällig als abweichend eingestuft |
| Kind mit: KDM6A-Mutation, Kabuki Syndrom 2 | Mutter und Schwester auch Kabuki Syndrom |
| Kind mit: DHCR7-Gen Mutation, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (OPL) nachgewiesen | Eltern tragen beide diese Veränderung heterozygot |
| Kind mit: MED13-Gen Mutation | Mutter heterozygote Form, daher benigne als abweichend eingestuft |
| Zwillingsbrüder: beide SOX3-Mutation, Autismus und Adipositas | derzeit als benigne eingestuft Weitere Abklärung der Eltern empfohlen |
| Kind mit: Zugewinn 18p11.31 | Vater gleiche Duplikation, als abweichend eingestuft, Mutter unauffällig |
| 2 Brüder: einer XXY und einer Deletion 4q32.1 | Deletion als abweichend eingestuft |
| Kind mit: Deletion Chrom. 3p25.1 (TMEM43) | Mutter gleiche Deletion, als abweichend eingestuft |
| Kind mit: globaler Entwicklungsrückstand Inversion Chromosom 21 | Eltern unauffällig, weitere Abklärung empfohlen als VUS eingestuft |
| Kind mit: globale Entwicklungsverzögerung, Frühgeburt 32. SSW, Microcephalus | Trio Analyse empfohlen bisherige Untersuchung unauffällig (SNP-Array) |
| Kind mit: Muskelschwäche, EWR, Sprachverzögerung | WES der Eltern empfohlen bisher Untersuchung unauffällig (Chromosomenanalyse, SNP-Array, WES) |
| Kind mit: globaler Entwicklungsrückstand im Sinne einer leichten Intelligenzminderung | Weitere Abklärung empfohlen im SNP-Array und Chromosomenanalyse - Deletion Chrom. 2q13, abweichend |
| Kind mit: WDR73, CDKN1c, NEXMIF Mutationen - alle 3 als VUS beschrieben, WDR73 2x heterozygot vorliegend, CPLANE1, DNAAF4, KDM5B - nur Anlageträger | Vater: Träger DNAAF4, KDM5B, NEXMIF, WDR73 (keine Symptome), Mutter: Trägerin CDKN1C, CPLANE1, WDR73 keine eindeutige Diagnose |
| CUX-1 Mutation ursächlich, KMT2D Mutation (Kabuki-Syndrom) | Mutter MKT2D Mutation, Vater CUX1- Mutation familiäre Variante ohne Krankheitsrelevanz |
| Kind mit: COL1A5-Mutation | Mutter auch COL1A5-Mutation Ehler-Danlos Syndrom bestätigt |
| Kind mit: Mikroduplikation 15q13.3 | Vater selbe Duplikation, Mutter unauffällig Mikroduplikation ursächlich |
| Kind mit: CNTNAP2 Enzephalopathie als Diagnose | Mutter SPTAN1 het., Vater CNTNAP2 het., Lond-Read-Sequenzierung empfohlen |
| Kind mit: beidseitige Innenohrschwerhörigkeit | Abklärung der Eltern empfohlen WFS1-Gen Mutation als VUS |
| Zwillingschwestern mit: | FraX und SNP-Array bei beiden Schwestern unauffällig |

| | |
|--|--|
| EWR Sprache und Kognition, Syndaktylie, Epikanthus, ZW gleiche Symptome und Morpho | |
| Kind mit: Adipositas, Sprachentwicklungsverzögerung | WES unauffällig Trio-Analyse empfohlen |
| Kind mit: dysharmonisches Entwicklungsprofil, sekundäre Makrozephalie | DLL1, TAOK1, PDE2A-Mutation – als VUS unklar weil Eltern nicht vorliegend, heterozygote Bereiche unklarer Sign., konsanguin, Abklärung beider Eltern empfohlen |
| Kind mit: psychomotorische Entwicklungsverzögerung | unklare Signifikanz AP1G1 Mutation, mit Auffälligkeiten vereinbar Untersuchung beider Eltern empfohlen |
| Kind mit: Entwicklungsstörung, Kognition-Sprache mit Referenzalter 18 LM | Anlageträgerschaft AB4B1 (spastic paraplegie 47) Gen und 2 Gene für Gitelman-Syndrom, alle autosomal rez., aber nicht eindeutige Ursache, SLC12A3-Gen Mutation als VUS Trio-Analyse empfohlen |
| Kind mit: ASS, Entwicklungsretardierung Zugewinn Chromosom 5p15.31 | Vater gleicher Zugewinn, keine Einträge über Gen-Veränderung, weitere Abklärungen empfohlen |
| Kind mit: allgemeiner Entwicklungsrückstand (kognitiv und sprachlich) | kein eindeutiger Zusammenhang, SYT2-Gen und TSC2-Gen Mutation pathogen und AD, aber Phänotyp nur zum Teil erklärend genetische Analyse und Syndromsuche und Eltern |
| Kind mit: generalisierter EWR, Dystrophie, Mikrocephalie, Dysmorphiezeichen DD Langer-Giedion Syndrom | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR unauffällig Humangenetische Beratung empfohlen |
| Kind mit: IUGR, postnatale Wachstumsretardierung, mediane Gaumenspalte, ASS, kogn. Entwicklungsverzögerung | keine eindeutige Ursache, ASXL3 und GATAD2B unklarer Signifikanz, ASXL3 (Bainbridge Ropers Syndrom) und GATAD2B (GAND Syndrom) Abklärung beider Elternteile empfohlen |
| Kind mit: ROBO3-Gen Mutation sehr hochwahrscheinlich ursächlich, familiäre horizontale Blicklähmung mit progressiver Skoliose 1 | Eltern beide heterozygot |
| Kind mit: SGSH-Gen Mutation = Mukopolysachharidose Typ 3A | beide Eltern sind Anlageträger für SGSH |
| Brüder: beide mit Mikrodeletionssyndrom 1q21.1 | Humangenetische Beratung empfohlen |
| Kind mit: generalisierter EWR, Strabismus convergens mit Nystagmus und Retinitis pigmentosa, periventrikuläre Leukomalazie | EXOM-Analyse empfohlen keine genetische Ursache erklärbar, Verlust PLCG2-Gen könnte zu Autoinflammation-Syndrom gehören aber keine Symptomatik dazu |

| | |
|---|---|
| Kind mit: XYY Syndrome | Humangenetische Beratung empfohlen |
| Kind mit: ASS mit ADHS | Humangenetische Beratung empfohlen KDM6A-Deletionen sind beim Kabuki 2 Syndrom beschrieben, phänotypische Präsentation sollte überprüft werden ob es zusammenpasst oder Artefakt ist, weil nur kleiner Bereich (20 Marker) |
| Schwestern: beide mit Snijders-Blok-Campeau Syndrom Schwester 1 - auffälliger Befund, Snijders-Blok-Campeau Syndrom ursächlich und X-chrom. Assoziierte, rezessiv vererbete Intelligenzminderung als Anlageträger, bei Schwester 2 - kein WES mehr durchgeführt | KDM5C de novo Mutter CHD3, Vater und Bruder (CHD3 het), Schwester kein WES |
| Kind mit: Sprachentwicklungsstörung, V.a. FraX Deletion 1q43q44, Duplikation 2q14.1 | großer Zugewinn und große Deletion, nicht ursächlich, da bei Mutter auch Zugewinn und somit nicht de novo, kein FraX |
| Kind mit: globaler Entwicklungsrückstand Duplikation 22q13 | Mutter selbe Duplikation, als VUS eingestuft |
| Kind mit: Mikrodeletionssyndrom 16p11.2 und Deletion 7p21.3 - abweichend | Vater unauffällig, Mutter auch beide Veränderungen, nicht de novo |
| Kind mit: SLC9A4- und CDH9 Varianten | Mutter unauffällig, Vater selbe Varianten, nicht de novo und somit nicht ursächlich |
| Kind mit: NF1-Gen Mutation ursächlich = Neurofibromatosis-Noonan-Syndrom Triple X Konstellation Zufallsbefund und ohne Relevanz | Mutter auch NF1-Mutation, Schwester unauffällig |
| Kind mit: Anarthrie, Dysphagie, Mikrozephalie, mittelgradige Intelligenzminderung mit EWR, Z.n. cerebrale Anfälle | KMT2C-Gen Mutation – als abweichend eingestuft Mutter selbe Mutation |
| Kind mit: epileptische Enzephalopathie, Ataxie, Intelligenzminderung, chronische Mittelohrergüsse | mehrere VUS: AHDC1 (Xia-Gibbs syndrom), ARHGAP31 (Adams-Oliver syndrom 1), HIVEP2 (mental ret. Auto. Dom. 34) Beide Eltern sollen weiter abgeklärt werden |
| Kind mit: ASS GLRA2 Mutation | GLRA2 am X-Chromosom, typische Symptome sind EWR und ASS Vater unauffällig, Mutter heterozygote Form Segregation und Familienanamnese notwendig, um genau Pathogenität zu bestimmen |

| | |
|---|--|
| Kind mit: globale Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie | Abklärung unauffällig (SNP-Array) Mutter unauffällig |
| Brüder mit: mentaler EWR autosomal dominanter Entwicklungsrückstand mit Intelligenzminderung Typ 66 | Beide Brüder haben selbe Mutation |
| Kind mit: ATP7B-Gen Mutation aber nur Anlageträger für Mb. Wilson, da nicht 2 krankheitsverursachende Veränderungen gefunden, Duplikationen abweichend | Mutter hat bekannten Mb. Wilson |
| Kind mit: ACAD8-Gen Mutation, als ursächlich eingestuft | Abklärungen beider Eltern wurde empfohlen, Mutter auch heterozygot, Vater und Bruder unauffällig |
| Kind mit: Schwerhörigkeit, EWR, Bruder ebenfalls betroffen | GJB2 Mutation ursächlich für Schwerhörigkeit, EYA4 Mutation abweichend, COL4A3 VUS, CHD4 familiäre Variante, TYR Anlageträgerschaft ja Eltern und Bruder, Mutter auch EYA4, alle GJB2 |
| Kind mit: Mikroduplikation 22q11.21 | humangenetische Beratung empfohlen |
| Zwei Schwestern mit: ASS, EWR (Kognition, Sprache, Feinmotorik), milde Dismorphiezeichen, nach außen abfallende Lidachse, langes Philtrum | WES bei beiden unauffällig |
| Bruder mit: EWR, Sprachverzögerung, Fingertippads, Sandalenlücken Schwester mit: EWR, Sprachentwicklungsverzögerung | Junge: PUM1 Mutation ursächlich, MYBPC3 Mutation (Zufallsbefund), NFIA-, KMT2A-Gen Mutation sind abweichend Schwester: unauffällig Beide WES, SNP, Karyogramm |
| Kind mit: EWR und Sprachstörung, PMP22- Mutation ursächlich, MYCN-Gen Mutation familiäre Variante ohne klinische Relevanz, CDH23-Gen Mutation - Anlageträger für Usher- Syndrom, normaler männlicher Karyotyp, kein FraX, homoz. Bereich | Eltern unauffällig |
| Kind mit: RYR1-Gen Mutation | LDB3-Gen Mutationen mit unklarer Signifikanz Humangenetische Beratung empfohlen Eltern wurde untersucht |
| Kind mit: schwer hypoton, Hypertelorismus, Augenptosis, hoher Gaumen, niedergesetzte Ohren, breite Stirn, ASD, Dysphagie, leichte Dystrophie, Balkenagenesie, Aquäduktusstenose, periventriculäre Zysten | PTCH1 Gen Mutation, nur abweichend, keine Diagnose Mutter abgeklärt, nicht auffällig |
| Kind mit: KCNMA1-, CHD2-, GFAP-Gen Mutation | Alle als benigne eingestuft Genetik der Eltern vorhanden |
| Kind mit: ASS | als VUS eingestuft |

| | |
|---|---|
| TRRAP Mutation nachgewiesen | Bruder und Vater auch TRRAP-Mutation, Mutter nicht, daher unklar ob pathogen, wird aber mit Autismus beschrieben |
| Kind mit: Xp21.1 Deletion am DMD-Gen | Anlageträgerschaft für Becker - Mukeldystrophie Humangenetische Beratung empfohlen |
| Kind mit: ASS TBC1D32 Mutation mit unklarer Pathogenität - VUS | beide Eltern heterozygot weitere Untersuchungen der Geschwister empfohlen |
| Kind mit: Minderwuchs, Intelligenzminderung | Chromosomenanalyse, SNP-Array, FraX PCR Unauffällig WES empfohlen |
| Kind mit: komb. EWR, fehlende Sprachentwicklung | ASARFGF3 Mutation mit unklarer Signifikanz, normaler männlicher Karyotyp, kein FraX beide Eltern haben selbe Variante |
| Kind mit: Mikrozephalie, schwere globale Entwicklungsverzögerung, Schwerhörigkeit, Epilepsie, Schluckstörung, Hyperhidrose, rez. Inekte, Astigmatismus, spastische Zerebralparese, Tetraplegie | GJB2 Mutation für Schwerhörigkeit ursächlich, G6PD Mutation nebenbefundlich, IFIH1 VUS - Aicardi-Goutieres Syndrom 7 Teilsymptomatik, MEFV, NCF1 und NBAS Anlageträger Eltern und Geschwister, alle GJB2 Mutation Eltern konsanguin |
| Schwester: Deletion 16p13.2 - GRIN2A Gen erklärt klinische Phänotyp, Zugewinn wie bei Bruder 1p32.3 unklarer Signifikanz, Deletion 21q21.1 unklarer Sign., homozygoter Bereich Bruder: Duplikation 1p32.3 erklärt den Phänotyp nicht, unklarer Signifikanz | allg. EWR, 3 von 4 Kinder betroffen, Mutter Epilepsie, Stigmata |
| Kind mit: Gehörgangstenose bds., dreigliedriger Daumen re., Muskelhypotonie unklarer Ursache | TSC2-Gen Mutation unklarer Signifikanz, Vater auch heterozygot |
| Kind mit: Entwicklungsstörung, Innenohrschwerhörigkeit MARVELD2 Mutation ursächlich für Hörstörung, G6PD-Mangel | GNE unklarer Signifikanz, Eltern, beide MARVELD2, G6PD Mutter auch |
| Kind mit: Schwerhörigkeit COL11A1-Mutation | unklarer Signifikanz Beide Eltern wurden untersucht |

6.6. Weitere erhobene Daten

6.6.1. Genetische Institute

Die genetischen Befunde wurden am häufigsten an der Humangenetik im Kepler Universitätsklinikum und im Ordensklinikum Linz - Barmherzigen Schwestern durchgeführt. In zahlreichen Fällen zeigt sich eine enge Zusammenarbeit beider Institute, was auf eine gegenseitige Ergänzung der diagnostischen Verfahren hinweist.

Hierbei wurde meistens eine Kombination aus Chromosomenanalyse, SNP-Array und FraX-Untersuchung durchgeführt.

WES wurden am häufigsten an der Uni Wien durchgeführt, was auf deren Expertise und Spezialisierung in diesem Bereich hinweist.

In einem einzigen Fall war kein Institut angegeben, wodurch eine Zuordnung des Institutes nicht möglich war.

Tabelle 14: Angabe der durchführenden Institute und Kombinationen aus den Instituten inklusive die Anzahl davon

| Durchführende Institute und Kombinationen | Anzahl |
|---|--------|
| KUK, BHS | 171 |
| BHS | 139 |
| KUK | 33 |
| Uni Wien | 26 |
| Uniklinikum Salzburg | 26 |
| KUK, Uni Wien | 24 |
| KUK, BHS, Uni Wien | 11 |
| Uni Graz | 7 |
| KUK, BHS, Uni Innsbruck | 3 |
| KUK, Uni Innsbruck | 3 |
| BHS, Uni Wien | 3 |
| BHS, Uniklinikum Salzburg | 2 |
| Labdia Wien | 2 |
| Uni Innsbruck | 2 |
| KUK, BHS, Uniklinikum Salzburg | 2 |
| KUK, Uni Innsbruck, Uni Wien | 1 |
| KUK, Uniklinikum Salzburg | 1 |
| TU München | 1 |
| MVZ Humangenetik | 1 |
| Uniklinikum Salzburg, Uni Innsbruck | 1 |
| Centogene Rostock | 1 |
| Wels-Grieskirchen | 2 |
| Praxis für Humangenetik Wien | 1 |
| Innsbruck | 1 |
| MVZ Martinsried | 1 |
| KUK, Centogene Rostock, Uni Innsbruck | 1 |
| Praxis für Humangenetik | 1 |
| Uniklinikum Salzburg, BHS | 1 |
| MGZ München | 1 |
| Würzburg, KUK | 1 |
| Uni Wien, Uni Innsbruck | 1 |
| Unbekannt | 1 |
| | 472 |

In der nachfolgenden Tabelle 15 sind die Institute nach ihrer Häufigkeit angegeben.

Tabelle 15: Angabe der verschiedenen Institute und deren Anzahl

| Institut | Anzahl |
|-------------------------------------|--------|
| BHS | 331 |
| KUK | 250 |
| Uni Wien | 66 |
| Uniklinikum Salzburg | 33 |
| Uni Innsbruck | 12 |
| Uni Graz | 7 |
| Labdia Wien | 2 |
| Centogene Rostock | 2 |
| MGZ München | 1 |
| Würzburg | 1 |
| Praxis für Humangenetik | 1 |
| Wels-Grieskirchen | 1 |
| MVZ Martinsried | 1 |
| Innsbruck | 1 |
| Praxis für Humangenetik Wien | 1 |
| MVZ Humangenetik | 1 |
| Wels | 1 |
| TU München | 1 |

6.6.2. Dokumentation im Arztbrief

In 94 % (n = 445) der 472 Patient*Innen wurde die Dokumentation der Ergebnisse im Arztbrief erlaubt, was auf eine hohe Zustimmungsrates der Eltern hinweist.

Jedoch wurde in 6 % (n = 27) der Fälle hingegen die Dokumentation im Arztbrief ausdrücklich untersagt. Diese Entscheidungen spiegeln individuelle Wünsche hinsichtlich des Datenschutzes wider und wurden selbstverständlich respektiert.

7. Diskussion und Beantwortung der Fragestellung

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse genetischer Abklärungen an der EMA der Barmherzigen Brüder Linz. Sie liefert damit einen umfassenden Einblick in die diagnostische Relevanz genetischer Untersuchungen bei Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen.

Ziel dieser Arbeit war es, die genetischen Diagnosen geordnet darzustellen, den diagnostic yield zu ermitteln und die klinische Praxis der Indikationsstellungen zur genetischen Abklärung zu beurteilen.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse bestätigen, dass genetische Diagnostik ein zentrales Instrument in der differenzialdiagnostischen Abklärung neuronaler Entwicklungsstörungen im Kindesalter darstellt. Mit einem diagnostic yield (DY) von 22 %, insbesondere einem hohen Wert von 51 % bei WES, wird klar, dass moderne molekulargenetische Verfahren einen erheblichen Beitrag zur Diagnosestellung leisten können – auch dort, wo klinische Beobachtung allein keine klare Kausalhypothese erlaubt. Die diagnostische Erfolgsquote der gezielten Verfahren bleibt dagegen deutlich geringer (z. B. SNP-Array 10 %, Fragiles-X-PCR 1,2 %).

Die Nachweisrate von Varianten unklarer Signifikanz (VUS) lag in dieser Arbeit bei 13 %. Dies ist ein beachtlicher Anteil, der – so klinisch wenig verwertbar er zunächst erscheinen mag – dennoch den wachsenden Umfang unseres genetischen Wissens widerspiegelt. VUS bezeichnen genetische Varianten, deren klinische Relevanz zum aktuellen Zeitpunkt nicht eindeutig beurteilt werden kann. Sie stehen beispielhaft für das Spannungsfeld zwischen technologischer Detektionsfähigkeit und medizinischer Interpretierbarkeit.

In der klinischen Praxis bedeutet dies: Ärzt*Innen und Familien stehen vor der Herausforderung, mit diagnostischer Unsicherheit umzugehen. Eine VUS kann weder eine definitive Diagnose bestätigen noch sicher ausschließen. Sie kann je nach familiärer Konstellation, molekularer Genposition und begleitenden klinischen Merkmalen eine differenzierte Bedeutung gewinnen – oder irrelevant sein. Hier sind interdisziplinäre Fallbesprechungen zwischen Genetik und Neuropädiatrie/Entwicklungs pädiatrie essenziell, um adäquate Einordnungen vornehmen zu können (Reiff, et al., 2015).

Gerade bei komplexen Entwicklungsphänotypen, bei denen mehrere Auffälligkeiten gleichzeitig bestehen, ist die Gefahr groß, dass eine VUS überinterpretiert oder – umgekehrt – unterschätzt wird. Die medizinische Verantwortung besteht darin, Eltern transparent über den Informationsgehalt der Befunde aufzuklären und dabei auch den Raum für Nichtwissen offen zu kommunizieren. Auch Nachbeobachtungen im Rahmen von Re-Evaluierungen (z. B. durch neue Publikationen oder Datenbanken) spielen eine Rolle, um VUS im Verlauf gegebenenfalls umklassifizieren zu können.

Ein weiteres zentrales Ergebnis dieser Arbeit war der Nachweis von pathogenen Zufallsbefunden bei 2,5 % der Kinder. Diese Befunde standen teils in keinem Zusammenhang mit der klinischen Fragestellung, hatten aber potenziell große Tragweite – etwa für zukünftige Gesundheitsrisiken, familiäre Belastungen oder reproduktive Entscheidungen.

Hier entsteht ein ethisches Spannungsfeld: Auf der einen Seite besteht das Potenzial für präventive Medizin, auf der anderen Seite drohen psychosoziale Überforderung und Stigmatisierung. Die American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) empfiehlt die gezielte Rückmeldung einer definierten Liste klinisch relevanter Gene (z. B. BRCA1/2, TP53), jedoch nur nach vorheriger informierter Zustimmung (Green, et al., 2013); (ACMG Board, 2015). Für Kinder ist die Frage nach der Rückmeldung von Zufallsbefunden, die erst im Erwachsenenalter relevant werden (z. B. Tumorrisiko), besonders sensibel – gerade wenn die Information keine therapeutische Konsequenz im Kindesalter hat.

Ein bedeutsamer Aspekt im Umgang mit genetischer Diagnostik ist die Tatsache, dass nicht jeder klinisch eindeutige Phänotyp durch einen genetischen Befund abgesichert werden kann, und umgekehrt: nicht jeder genetische Befund spiegelt sich im klinischen Erscheinungsbild klar wider. Dies führt zu einem Spannungsfeld zwischen klassischer pädiatrisch-neuropädiatrischer Diagnostik und molekulargenetischer Befundung.

Die medizinische Realität ist oft weniger eindeutig als Lehrbücher suggerieren: Ein Kind kann einen typischen Phänotyp für eine bestimmte genetische Erkrankung aufweisen, ohne dass der genetische Nachweis gelingt – etwa weil die kausale Variante außerhalb des kodierenden Genoms liegt oder ein epigenetischer Mechanismus vorliegt. Umgekehrt kann ein klarer genetischer Befund in einem unspezifischen klinischen Kontext detektiert werden, ohne dass die Bedeutung auf Anhieb eindeutig ist.

Gerade in Fällen mit VUS oder diskrepanten klinischen Befunden ist die pädiatrische Erfahrung, die langjährige Beobachtung des Kindes und die Kontextualisierung durch das multiprofessionelle Team entscheidend für die Einordnung und das weitere diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen. Das verlangt von behandelnden Ärzt*Innen eine hohe diagnostische Demut: Nicht jede genetische Variante bringt Klarheit – nicht jede klinische Beobachtung lässt sich genetisch erklären.

Die Indikationsstellung stellt einen zentralen und oft unterschätzten Aspekt im diagnostischen Prozess von Kindern mit neuronalen Entwicklungsstörungen dar. Sie bildet die Schnittstelle zwischen klinischer Einschätzung, elterlicher Sorge, diagnostischen Ressourcen und der molekulargenetischen Realität. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Wahl des diagnostischen Verfahrens maßgeblich den diagnostic yield (DY) beeinflusst – mit Werten von bis zu 51 % bei WES, aber nur 1,2 % bei Fragiles-X-PCR. Dies unterstreicht, wie entscheidend eine wohlbegründete, individualisierte Indikationsstellung für die Effektivität genetischer Abklärung ist.

Gerade im Bereich der Entwicklungsmedizin, wo sich klinische Symptome häufig unspezifisch und überlappend darstellen, ist die präzise Formulierung einer genetischen Indikation essenziell. Die Kunst besteht darin, aus einer Vielzahl an klinischen Informationen – etwa globaler Entwicklungsverzögerung, Sprachentwicklungsstörung, Verhaltensauffälligkeiten, motorischer Ungeschicklichkeit – Kernsymptome abzuleiten, diese in verwertbare HPO terms zu übersetzen und so die klinische Kontextualisierung für die angewandten genetischen Verfahren und die bioinformatische Auswertung zu ermöglichen. Die in dieser retrospektiven Arbeit ausgewerteten Indikationsstellungen spiegeln dieses Dilemma wieder. Die reine Auflistung von Symptomen erfolgte je nach Zuweiser sehr unterschiedlich und teils ohne klar erkennbares Schema. Hervorzuheben ist dabei aber die in Summe erkennbare Leitlinien getreue Fokussierung des Einsatzes genetischer Diagnostik insbesondere bei Störungen der intellektuellen Entwicklung und der zurückhaltende Einsatz bei beispielsweise ASS ohne begleitende SIE.

Eine pauschale Anwendung genetischer Diagnostik ohne klinische Kontextualisierung birgt das Risiko von Fehldiagnosen, Überdiagnostik oder irrelevanten Zufallsbefunden (Riggs, et al., 2020).

Die Indikationsstellung muss daher stets im Spannungsfeld zwischen klinischer Notwendigkeit, diagnostischer Wahrscheinlichkeit und ethischer Vertretbarkeit erfolgen.

Wie die Ergebnisse zeigen, wurde in vielen Fällen eine Kombination verschiedener Verfahren genutzt, was auf eine differenzierte diagnostische Strategie hinweist. Diese differenzierte Indikationsstellung basiert nicht allein auf standardisierten Leitlinien, sondern häufig auf der klinischen Erfahrung und Intuition von erfahrenen Pädiater*Innen, Genetiker*Innen und Entwicklungsdiagnostiker*Innen. Insbesondere in Grenzfällen – bei subtilen Auffälligkeiten, multiplen unklaren Symptomen oder familiärer Vorbelastung – kann eine strukturierte interdisziplinäre Indikationsstellung helfen, Fehleinschätzungen zu vermeiden.

Die Indikationsstellung ist mehr als ein formaler Akt – sie ist ein hochkomplexer, klinisch-ethischer Entscheidungspunkt, der wesentlich über die Qualität und Zielgerichtetheit genetischer Diagnostik entscheidet. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Notwendigkeit, die Indikationsstellung nicht nur als medizinische Routine, sondern als prozesshaftes, multiprofessionelles und partizipatives Geschehen zu begreifen. Nur so kann genetische Diagnostik im Kindesalter sowohl zielgerichtet als auch verantwortungsvoll eingesetzt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen, wie notwendig strukturierte Aufklärungsgespräche und Entscheidungsfindungsprozesse sind, die über den rein medizinischen Kontext hinausgehen. Eltern sollten frühzeitig über das mögliche Auftreten von Zufallsbefunden informiert und in die Entscheidung über den Umgang damit einbezogen werden.

Ein bedeutsamer Aspekt im Kontext der Indikationsstellung ist der Prozess des Shared Decision Making (SDM) mit den Eltern bzw. – bei älteren Kindern und Jugendlichen – mit den Betroffenen selbst. Die Entscheidung für oder gegen ein genetisches Verfahren ist nicht rein medizinisch, sondern auch sozial, emotional und ethisch aufgeladen. Elterliche Erwartungen, Ängste, Vorstellungen über genetische "Erklärbarkeit" von Verhalten oder Entwicklung sowie Erfahrungen im Gesundheitssystem beeinflussen maßgeblich die Bereitschaft zur Diagnostik. Die Indikationsstellung sollte daher nicht autoritativ, sondern im Rahmen einer transparenten, dialogischen Entscheidungskultur erfolgen (Makela, Birch, Friedman, & Marra, 2009).

Dazu gehört:

- eine Aufklärung über diagnostische Chancen und Limitationen,
- eine Diskussion möglicher Zufallsbefunde oder unklarer Varianten,
- die Berücksichtigung individueller Werte, Überzeugungen und familiärer Lebensrealitäten,
- und – nicht zuletzt – die Option eines Verzichts auf genetische Diagnostik als informierte Entscheidung.

Gerade bei älteren Kindern und Jugendlichen gewinnt zudem das Thema der autonomen Entscheidungsfindung an Bedeutung. Je nach Entwicklungsstand sollten sie aktiv in den Prozess einbezogen und nicht nur als Objekt der elterlichen Entscheidung gesehen werden.

Dies entspricht nicht nur ethischen Standards, sondern fördert auch eine altersgerechte Auseinandersetzung mit der eigenen Diagnosegeschichte.

Für die Integration genetischer Diagnostik in den pädiatrischen Alltag der EMA lassen sich aus den dargestellten Daten folgende Handlungsempfehlungen ableiten:

- Einführung strukturierter Einwilligungs- und Aufklärungsmodule, insbesondere für WES und andere umfassende Verfahren
- Nutzung standardisierter Entscheidungsbäume bei Zufallsbefunden und VUS
- Multiprofessionelle Fallbesprechungen zur Befundinterpretation unter Einbeziehung klinischer Erfahrung
- Etablierung von Follow-up-Strukturen, um Re-Evaluierungen bei VUS oder neuen Datenlagen zu ermöglichen
- Altersadäquate Beteiligung jugendlicher Betroffener, auch im Hinblick auf informierte Entscheidungen über genetische Diagnostik

Insgesamt zeigen die vorliegenden Daten deutlich: Genetische Diagnostik ist ein kraftvolles Werkzeug – dessen gewinnbringende Anwendung multiprofessionelles Denken und Familienzentriertes Handeln erfordert - welches aber nicht als quasi Orakelstein zur höchst möglichen Absicherung für den Diagnostiker dienen kann und soll. Ihre Stärke liegt im Zusammenspiel mit fundierter klinischer Einschätzung, wissenschaftlicher Vernetzung, partnerschaftlicher Kommunikation und ethischer Reflexion.

7.1. Beantwortung der Fragestellungen

„Welche Ergebnisse liefern die genetischen Befunde der neuro-linguistischen Ambulanz der letzten zehn Jahre?“

a) *Die Einschätzung des „diagnostic yield“ der angewandten genetischen Verfahren in Abhängigkeit von der Indikationsstellung:*

- Allgemein:

Der Diagnostic yield, also der Anteil der Fälle, in denen eine phänotypisch erklärende genetische Diagnose gestellt wurde, liegt bei dieser Datenerhebung bei 22 %.

Zählt man jedoch erklärende pathogene Veränderungen und nicht erklärende, jedoch pathogene Auffälligkeiten (Zufallsbefunde) zusammen, so ergibt sich sogar ein Diagnostic yield von 23 %.

- Je nach angewandter genetischer Methode:

- WES: 51 %
- SNP-Array: 10 %
- Chromosomenanalyse: 3 %
- FraX-PCR: 0 %
- Gezielte Verfahren: 20 %

b) *Darstellung der Indikationsstellungen an der EMA:*

Die Auswertung der Indikationsstellungen zeigt, dass in einem Großteil der Fälle mehrere Gründe für eine genetische Abklärung angegeben wurden.

Entwicklungsrückstände und Autismus-Spektrum-Störungen wurden jedoch am häufigsten als Indikation angegeben.

Im Kapitel 6.6 wurden die Indikationsstellungen genau angeführt und in Gruppen unterteilt (Tabelle 3 bis 7). In Tabelle 8 und 9 wurden die Indikationen zu den gefundenen Auffälligkeiten angeführt.

c) *Darstellung sämtlicher Ergebnisse der durchgeführten genetischen Diagnostik:*

Siehe gesamtes Kapitel 6.

8. Literaturverzeichnis

- ACMG Board. (2015). *ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing*. Von [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)04921-2/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)04921-2/fulltext) abgerufen
- Barbarese, W., Cacia, J., Friedman, S., Fussell, J., Hansen, R., Hofer, J., . . . Sideridis, G. (2022). *Clinician Diagnostic Certainty and the Role of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Autism Spectrum Disorder Diagnosis in Young Children*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC36251287/> abgerufen
- Belanger, S., & Caron, J. (2018). *Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6234423/> abgerufen
- Blesson, A., & Chohen, J. (2020). *Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7117955/pdf/cshperspectmed-GEN-a036533.pdf> abgerufen
- Borch, L., Parboosingh, J., Thomas, M., & Veale, P. (2020). *Re-evaluating the first-tier status of fragile X testing in neurodevelopmental disorders*. Von [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)00843-1/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)00843-1/fulltext). abgerufen
- Charouf, D., Miller, D., Haddad, L., White, F., Boustandy, R.-M., & Obeid, M. (2024). *High Diagnostic Yield and Clinical Utility of Next-Generation Sequencing in Children with Epilepsy and Neurodevelopmental Delays: A Retrospective Study*. Von <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9645> abgerufen
- Fan et al. (2018). *Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions*.
- Frances, L., Ruiz, A., Soler, V. C., Frances, J., Caules, J., Hervas, A., . . . Quintero, J. (2023). *Prevalence, comorbidities, and profiles of neurodevelopmental disorders according to the DSM-5-TR in children aged 6 years old in a European region*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38025459/> abgerufen
- Graziola et. al, F. (2019). *Diagnostic Yield of a Targeted Next- Generation Sequencing Gene Panel for Pediatric-Onset Movement Disorders: A 3-Year Cohort Study*.
- Green, R. C., Berg, J. S., Grody, W. W., Kalia, S. S., Korf, B. R., Martina, C. L., . . . Biesecker, L. (2013). *ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing*. Von <https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2821%2902762-3> abgerufen
- Hadders-Algra, M. (2018). *Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752957/> abgerufen
- Havdahl, A., Niarchou, M., Starnawska, A., Uddin, M., van der Merwe, C., & Warrier, V. (2021). *Genetic contributions to autism spectrum disorder*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8477228/pdf/S0033291721000192a.pdf> abgerufen
- Hodges, H., Fealko, C., & Soares, N. (2020). *Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206584/> abgerufen
- Hofer, J., & Fellingner, J. (2021). *Autismus-Spektrum-Störungen: von der Früherfassung zu Intervention und Begleitung*. Von <https://link.springer.com/article/10.1007/s00112-020-01116-2> abgerufen
- Khan, I., & Leventhal, B. (2023). *Developmental Delay*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965902/> abgerufen

- Lee, H.-F., Chi, C.-S., & Tsai, C.-R. (2020). *Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders* .
- Liu, P., Meng, L., Normand, E., Xia, F., Song, X., Ghazi, A., & et al. (2019). *Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data*. *New Engl J Med*.
- Loomes, R., Hull, L., & Polmear Locke Mandy, W. (2017). *What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545751/> abgerufen
- Lyall, K., Croen, L., Daniels, J., Fallin, D., Ladd-Acosta, C., Lee, B., . . . Newschaffer, C. (2017). *The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6566093/> abgerufen
- Maenner et al., M. (2023). *Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36952288/> abgerufen
- Makela, N. L., Birch, P. H., Friedman, J. M., & Marra, C. A. (2009). *Parental perceived value of a diagnosis for intellectual disability (ID): a qualitative comparison of families with and without a diagnosis for their child's ID*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19842198/> abgerufen
- Mezinska, S., Gallagher, L., Verbrugge, M., & Bunnik, E. (2021). *Ethical issues in genomics research on neurodevelopmental disorders: a critical interpretive review*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/33712057/> abgerufen
- Morris-Rosendahl, D., & Crocq, M.-A. (2020). *Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7365295/pdf/DialoguesClinNeurosci-22-65.pdf> abgerufen
- Parenti, I., Rabaneda, L., Schoen, H., & Novarino, G. (2020). *Neurodevelopmental Disorders: From Genetics to Funtional Pathways*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507511/> abgerufen
- Protic, D., Aishworiya, R., Salcedo-Arellano, M., Tang, S., Milisavljevic, J., Mitrovic, F., . . . Budimirovic, D. (2022). *Fragile X Syndrome: From Molecular Aspect to Clinical Treatment*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8875233/pdf/ijms-23-01935.pdf> abgerufen
- Reiff, M., Giarelli, E., Bernhardt, B., Easley, E., Spinner, N., Sankar, P., & Mulchandani, S. (2015). *Parents' Perceptions of the Usefulness of Chromosomal Microarray Analysis for Children with Autism Spectrum Disorders*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/33712057/> abgerufen
- Riggs, E. R., Andersen, E. F., Cherry, A. M., Kantarci, S., Kearney, H., Patel, A., . . . Martina, C. L. (2020). *Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731880/> abgerufen
- Salcedo-Arellano, M., Hagerman, R., & Martinez-Cerdeno, V. (2019). *Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026885/> abgerufen
- Savatt, J., & Myers, S. M. (2021). *Genetic Testing in Neurodevelopmental Disorders*. Von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/33681094/> abgerufen

- Shin, S., Lee, J., & Kim et al., Y.-G. (2023). *Genetic Diagnosis of Children With Neurodevelopmental Disorders Using Whole Genome Sequencing*. Von [https://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(23\)00311-9/fulltext](https://www.pedneur.com/article/S0887-8994(23)00311-9/fulltext). abgerufen
- Srivastava S et al. (2019). *Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders*. Von <https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2821%2901077-7>. abgerufen
- Tabassum, S., Khan, M., Iqbal, J., Waris, A., & Ijaz, M. (2025). *Automated karyogram analysis for early detection of genetic and neurodegenerative disorders: a hybrid machine learning approach*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/39911161/> abgerufen
- Vasudevan, P., & Suri, M. (2017). *A clinical approach to developmental delay and intellectual disability*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196358/> abgerufen
- Veldman, S., Jones, R., Chandler, P., Robinson, L., & Okely, A. (2019). *Prevalence and risk factors of gross motor delay in pre-schoolers*. Von <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705779/> abgerufen
- WHO. (2008). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision (ICD-10) – German Modification*. Von <https://www.icd-code.de/icd/code/F70.-.html> abgerufen
- WHO. (2019). *International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)*. Von https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/uebersetzung/_node.html abgerufen
- Yang Y. et al. (2014). *Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing*. Von <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4326249/pdf/nihms661397.pdf>. abgerufen

9. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|--|
| NLA..... | Neurolinguistische Ambulanz |
| ASS..... | Autismus-Spektrum-Störung |
| MRT..... | Magnetresonanztomografie |
| WES..... | Whole-Exom-Sequenzierung |
| UPD..... | Uniparentale Disomie |
| VUS..... | Variante unklarer Signifikanz |
| WGS..... | Whole-Genom-Sequenzierung |
| PCR..... | Polymerase-Kettenreaktion |
| FXS..... | fragiles X-Syndrom |
| FMRP..... | Fragile-X-Mental-Retardation-1-Protein |
| ZNS..... | zentrales Nervensystem |
| WHO..... | Weltgesundheitsorganisation |
| SIE..... | Störung der Intelligenzentwicklung |
| i.d.R..... | in der Regel |
| EMA..... | Entwicklungsmedizinische Ambulanz |
| NGS..... | Next Generation Sequenzierung |
| DY..... | Diagnostic yield |
| BHS..... | Barmherzige Schwestern Linz |
| KUK..... | Kepler Uniklinikum Linz |

10. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Auflistung der erklärenden genetischen Veränderung, des zur Diagnose führenden Verfahrens und sämtlicher angewandter Verfahren bis zur Detektion | 34 |
| Tabelle 2: Auflistung der nicht erklärenden genetischen Veränderungen (Zufallsbefunde), des zur Diagnose führenden Verfahrens und sämtlicher angewandter Verfahren bis zur Detektion. 37 | |
| Tabelle 3: Details der Indikationsstellung Entwicklungsrückstand | 38 |
| Tabelle 4 Kombination aus Entwicklungsrückstand und andere Auffälligkeiten | 39 |
| Tabelle 5: Autismus-Spektrum-Störungen als Indikation und in Kombination mit anderen Auffälligkeiten | 40 |
| Tabelle 6 Intelligenzminderung als Indikation und Kombination mit anderen Auffälligkeiten..... | 41 |
| Tabelle 7: konkrete Verdachtsdiagnosen und Verdachtssyndrome, deren Anzahl und Angabe ob sie tatsächlich ursächlich sind | 42 |
| Tabelle 8: pathogene erklärende Veränderungen, deren Anzahl, das daraus resultierende Syndrom/Diagnose und der beschriebene Phänotyp..... | 43 |
| Tabelle 9: pathogene nicht erklärende Veränderungen (Zufallsbefunde), deren Anzahl, das daraus resultierende Syndrom/Diagnose und der beschriebene Phänotyp | 50 |
| Tabelle 10: Auflistung und Häufigkeit der detektierten abweichenden Befunde | 51 |
| Tabelle 11: Auflistung der VUS und das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer VUS pro Kind. 52 | |
| Tabelle 12: Auflistung der detektierten Anlageträgerschaften und deren Anzahl | 54 |
| Tabelle 13: Angabe der genetischen Veränderung des Kindes, die Indikation, das Ergebnis der Eltern, die genetische Beurteilung und ob weitere Abklärungen notwendig sind..... | 55 |
| Tabelle 14: Angabe der durchführenden Institute und Kombinationen aus den Instituten inklusive die Anzahl davon..... | 61 |
| Tabelle 15: Angabe der verschiedenen Institute und deren Anzahl..... | 62 |

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der untersuchten Kinder

Abbildung 2: Altersverteilung bei erster genetischer Diagnostik

Abbildung 3: Häufigkeit der angewandten Testverfahren und die verschiedenen Kombinationen

Abbildung 4: Genetischer Befund unauffällig oder auffällig

Abbildung 5: Genetische Einschätzung: Genetik erklärend oder nicht erklärend (nicht erklärende, aber pathogene Nebenfunde, abweichende genetische Ergebnisse, Varianten unklarer Signifikanz sowie Anlageträgerschaften)

Abbildung 6: Einteilung der Kinder welche eine eindeutig genetische Diagnose erhalten oder keine Diagnose erhalten haben

Abbildung 7: Nicht erklärende Veränderungen vorhanden (VUS, Anlageträgerschaften, abweichende Befunde, Zufallsbefunde) oder nicht vorhanden

Abbildung 8: Anzahl der genetischen Veränderungen pro Kind