**Zur Unterstützung, Kontakt zu anderen Familien und Informationen wenden Sie sich an:**


**Rare Chromosome Disorder Support Group**
PO Box 2189, Caterham, Surrey CR3 5GN, UK
Tel/Fax: +44(0)1883 330766
info@rarechromo.org I www.rarechromo.org

**LEONA e.V.**
Kreihnbrink 31, 30900 Wedemark, Deutschland
Tel. +49 (0) 5130 37 49 92
info@leona-ev.de I www.leona-ev.de


Unique ist eine gemeinnützige Organisation, die von staatlicher Seite keine finanzielle Unterstützung erhält und sich nur aus Spenden finanziert. Wenn Sie unsere Arbeit mit einem Beitrag unterstützen können, egal wie klein er auch ist, dann spenden Sie uns bitte über unsere Website:
www.rarechromo.org/html/MakingADonation.asp
Bitte helfen Sie uns, Ihnen zu helfen!

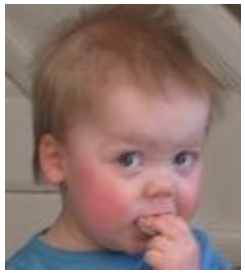

Diese Broschüre ist kein Ersatz für eine persönliche fachärztliche Beratung. Familien sollten in allen Fragen zu genetischer Diagnostik, Unterstützung und Gesundheit einen qualifizierten Mediziner konsultieren. Wir glauben, dass diese Informationen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die besten sind, die verfügbar sind. Sie wurden von Dr. Heather Mefford, Lehrbeauftragte, Pädiatrie, Abteilung für Genetik, Universität von Washington, USA und von Professor Maj Hultén, der leitenden medizinischen Beraterin von Unique, Professorin für Reproduktionsgenetik, Universität von Warwick, 2010 geprüft. Aktualisiert 06/2011 (PM)
Übersetzung von Anja Schröder-Hagenbruch 2013
Copyright © Unique 2011; 2013

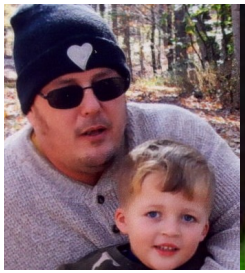


Rare Chromosome Disorder Support Group Charity Number 1110661
Registered in England and Wales Company Number 5460413




# Mikroduplikationen 1q21.1





rarechromo.org

## Quellen und Referenzen

Die Informationen in dieser Broschüre stammen von etwa 50 Personen, von denen bekannt ist, dass sie eine Mikroduplikation 1q21.1 haben.

Wir geben den erstgenannten Autoren und das Datum der Veröffentlichung an, damit Sie im Internet bei PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) die Zusammenfassungen bzw. Originalartikel suchen können. Auf Wunsch können Sie die Artikel von Unique erhalten.

Die Broschüre nimmt auch Bezug auf die Datenbank von Unique (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Aldinger 2009; Brunet 2009; Greenway 2009; Stanciewicz 2010; Unique).

## Mikroduplikationen 1q21.1

Eine Mikroduplikation 1q21.1 ist eine sehr seltene Chromosomenstörung, bei der in den Körperzellen ein winziges zusätzliches Stück von einem der Chromosomen vorhanden ist. Dieses kleine zusätzliche Stückchen erhöht das Risiko für Lernschwierigkeiten und Entwicklungsstörungen. Der Grad der Ausprägung bei den Betroffenen variiert jedoch stark. Es gibt Personen mit einer Mikroduplikation 1q21.1, die keine Symptome zeigen, bis hin zu anderen Personen mit Entwicklungsverzögerungen und gesundheitlichen Problemen.

## Gene und Chromosomen

Unser Körper besteht aus Milliarden von Zellen. Die meisten Zellen enthalten einen Satz aus rund 20.000 Genen. Gene sind wie Anweisungen für unseren Körper. Sie kontrollieren das Wachstum, die Entwicklung und wie unser Körper arbeitet. Die Gene sitzen auf mikroskopisch kleinen, fadenartigen Strukturen, die man Chromosomen nennt. Wir haben normalerweise 46 Chromosomen, von denen wir 23 von unserer Mutter und 23 von unserem Vater geerbt haben. Das heißt, wir haben zwei Sätze zu je 23 paarweisen Chromosomen. Abgesehen von den beiden Geschlechtschromosomen (zwei X für ein Mädchen, ein X und ein Y für einen Jungen), sind die Chromosomen von 1 bis 22 durchnummeriert. Chromosom 1 ist das größte Chromosom. Jedes Chromosom hat einen kurzen (p) Arm (in der Abbildung auf Seite 3 links). Die Bezeichnung *p* kommt vom französischen Wort *petit* für klein. Außerdem hat jedes Chromosom einen langen (q) Arm (in der Abbildung auf Seite 3 rechts).

## Betrachtung des Chromosoms 1q

Man kann Chromosomen nicht mit bloßem Auge sehen, aber wenn man sie einfärbt und ihr Bild unter einem Mikroskop vergrößert, kann man sehen, dass jedes einzelne ein bestimmtes Muster von hellen und dunklen Banden hat. Der Abbildung auf Seite 3 können Sie entnehmen, dass die Banden des Chromosoms von dem Punkt aus, an dem sich langer und kurzer Arm berühren, nach außen hin nummeriert sind. Bei einer Mikroduplikation 1q21.1 ist das Chromosom an zwei Stellen im Band q21.1 durchbrochen und eine winzige Menge des Chromosomenmaterials ist dazwischen doppelt vorhanden.

Betrachtet man die Chromosomen unter einem Mikroskop, ist manchmal die Stelle ersichtlich, an der das Chromosom durchbrochen ist. Ist das zusätzliche Chromosomenstück (die Duplikation) groß genug, kann man die Größe der Duplikation möglicherweise anhand des Musters der Bande abschätzen.

Bei einer Mikroduplikation ist das zusätzliche Chromosomenstück jedoch so winzig, dass man es selbst unter dem leistungsfähigsten Mikroskop nicht erkennen kann. Lediglich auf molekularer Ebene kann es durch DNA-Technologie identifiziert werden. Das am weitesten verbreitete Verfahren ist bekannt als Mikroarray (Array-CGH). Dieses Untersuchungssystem zeigt kleinste Zugewinne und Verluste von DNA-Material an den Chromosomen auf. Mithilfe von Mikroarrays kann untersucht werden, ob bestimmte Gene oder Teile davon einmal, zweimal, dreimal oder gar nicht vorliegen. Unique hat eine separate Broschüre über Array-CGH herausgegeben.

## Normale genetische Abweichung?

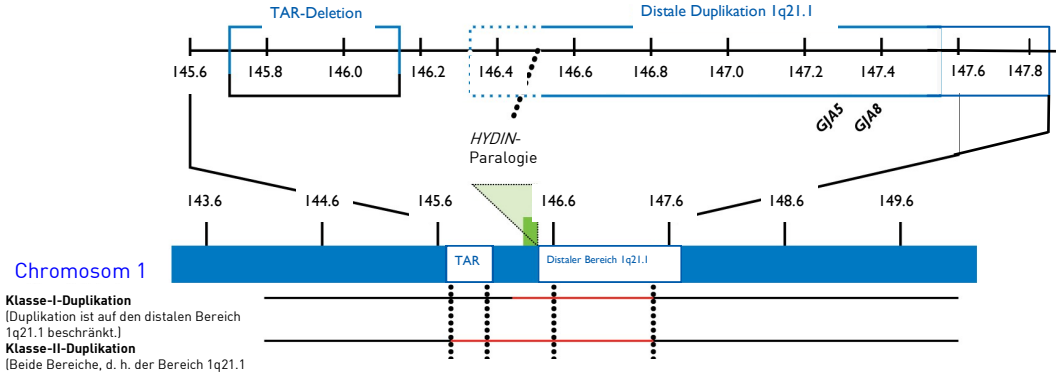
Mikroduplikationen 1q21.1 wurden sowohl in der allgemeinen Bevölkerung als auch bei Personen, die zu einer Chromosomenuntersuchung überwiesen



## Einige Gene im Bereich 1q21.1

Der Bereich von 1q21.1, in dem bei den meisten Personen eine Duplikation vorliegt, ist reich an Genen. *GJA5* ist ein Gen, das das Protein Connexin 40 produziert. Es ist in den oberen Herzkammern (Vorhöfen) exprimiert und eine verminderte Ausschüttung desselben wird mit angeborenen Herzfehlern in Verbindung gebracht. Das Herz einiger Personen, die dieses Gen nicht haben, ist dennoch gesund und der Grund dafür ist noch nicht vollständig geklärt (Christiansen 2004; Mefford 2008; Brunet 2009). *PRKAB2* ist ein weiteres Gen, das im Herz exprimiert ist (Brunet 2009).

Das auf dem Chromosom 16q22.2 gefundene Gen *HYD1N* verfügt über eine partielle Kopie, die sich im Laufe der Evolution in 1q21.1 einfügte. Das Gen *HYD1N* auf 1q21.1 ist nur im Gehirn aktiv. Der Kopf von Personen ohne dieses Gen ist klein, während der Kopf von Personen mit einem weiteren Exemplar dieses Gens groß ist. Das deutet stark darauf hin, dass das Gen *HYD1N* maßgeblich die Kopfgröße beeinflusst (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008).




Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Ankita Patel angepasste und anschließend aktualisierte Abbildung aus Nature Genetics Vol 40 (12) p1469. Die Zahlen in dieser Abbildung beziehen sich auf das menschliche Genom hg19/build 19 (siehe Seite 4 für weitere Details). Der Report Ihres Kindes kann sich auf einen anderen Build des menschlichen Genoms beziehen. Bei Fragen zum Report kontaktieren Sie bitte Unique oder Ihren Humangenetiker.

Drei Jahre alt

## Wenn eine Person innerhalb einer Familie mit der Mikroduplikation 1q21.1 nur leicht betroffen ist, werden andere Familienmitglieder dann ebenso nur leicht betroffen sein?

Nicht zwangsläufig. Zwischen den Mitgliedern ein und derselben Familie kann es große Unterschiede geben. Ist eine Person nur leicht betroffen, können andere durchaus schwerwiegender und offensichtlicher betroffen sein.

## Kann es noch einmal auftreten?

In Familien, bei denen beide Elternteile getestet wurden und die Chromosomen normal sind, dürfte das Risiko, ein Kind mit einer Mikroduplikation 1q21.1 zu bekommen, nicht größer sein als bei anderen.

In Familien, in denen die Mikroduplikation 1q21.1 von einem Elternteil vererbt wurde, steigt die Wahrscheinlichkeit, ein weiteres Kind mit der Mikroduplikation 1q21.1 zu bekommen, um 50 Prozent in jeder Schwangerschaft. Die Auswirkung der Mikroduplikation auf das Kind kann jedoch nicht verlässlich vorhergesagt werden.

Ihr Humangenetiker sollte in der Lage sein, Ihnen vor einer weiteren Schwangerschaft eine Beratung anzubieten, und wenn Sie bereits ein Kind mit der Mikroduplikation haben, ist eine Pränataldiagnostik möglich, sofern Sie sich dafür entscheiden.

## Wird mein Kind mit einer Mikroduplikation 1q21.1 gleichermaßen betroffene Kinder bekommen?

Ihr Kind mit einer Mikroduplikation 1q21.1 wird sehr wohl auch Kindern bekommen wollen. Wir haben noch nicht ausreichend Erfahrung, um zweifelsfrei sagen zu können, ob die Fruchtbarkeit beeinträchtigt wird, aber wahrscheinlich ist die Fruchtbarkeit normal. In jeder Schwangerschaft, bei der ein Elternteil die Mikroduplikation hat, stehen die Chancen 50:50 die Mikroduplikation an das Kind weiterzugeben oder auch nicht. Die Fähigkeit des Elternteils mit Mikroduplikation, sich um das Kind zu kümmern, ist sehr wahrscheinlich eng mit der eigenen Lernfähigkeit verbunden.

Fünf Jahre alt



wurden, nachgewiesen. Zunächst wurde angenommen, sie seien Teil einer normalen genetischen Abweichung zwischen Individuen. Sie sind jedoch verbreiteter bei Personen, denen eine genetische Untersuchung empfohlen wurde, und stehen nun im Verdacht, die Anfälligkeit für eine Reihe von Entwicklungsstörungen zu erhöhen.

## Mikroduplikation 1q21.1: Zwei Größen

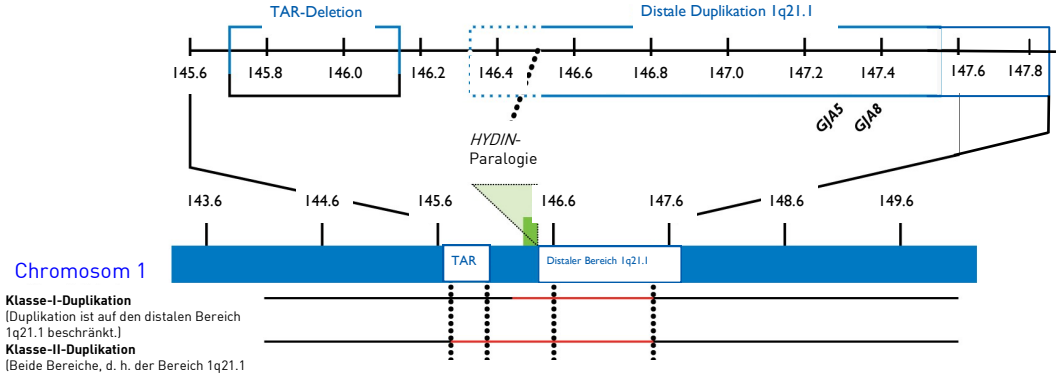
Allgemein gibt es zwei Größen einer Mikroduplikation 1q21.1. Größe eins umfasst etwa eine Millionen Basenpaare. Eine Million klingt viel, ist tatsächlich jedoch sehr wenig - so wenig, dass Sie es unter dem Mikroskop nicht sehen könnten. Man bräuchte ein Stück von etwa 5 Millionen Basenpaaren, um es unter dem Mikroskop betrachten zu können.

Basenpaare sind die Chemikalien in der DNA, der die Enden der "Sprossen" ihre leiterartige Struktur zu verdanken haben. Chromosom 1 verfügt über etwa 249 Millionen Basenbaare. Die Bande 1q21.1 umfasst 5,4 Millionen Basenpaare.

Basenpaare

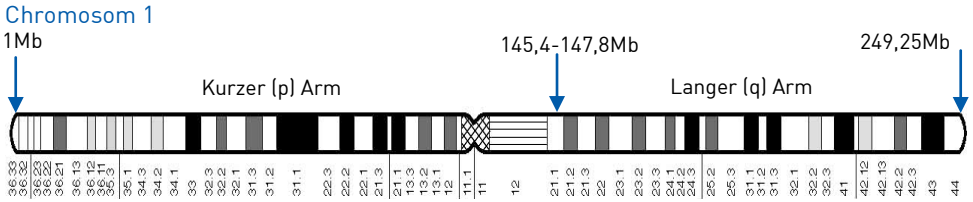
bp = 1 Basenpaar
kb = 1.000 Basenpaare
Mb = 1 Million Basenpaare

Die Duplikation 1q21.1 liegt üblicherweise etwa zwischen 146 Mb und 147,8 Mb in der nachstehenden Abbildung. Wir wissen, dass dieser Bereich mindestens neun bekannte Gene oder mehr umfasst. In der Abbildung am Seitenende (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008) benennen die Zahlen eine Position an Chromosom 1, zwischen der Position 1 Mb (Spitze des kurzen Arms) und der Position 249,25 Mb (Spitze des langen Arms).




Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Ankita Patel angepasste und anschließend aktualisierte Abbildung aus Nature Genetics Vol 40 (12) p1469. Die Zahlen in dieser Abbildung beziehen sich auf das menschliche Genom hg19/build 19 (siehe Seite 4 für weitere Details). Der Report Ihres Kindes kann sich auf einen anderen Build des menschlichen Genoms beziehen. Bei Fragen zum Report kontaktieren Sie bitte Unique oder Ihren Humangenetiker.

Größe zwei ist eine größere Duplikation von etwa 1,35 bis 2 Mb. Diese umfasst 25 bekannte Gene. Die Duplikation liegt gemäß nachfolgender Abbildung (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008) etwa zwischen 145,4Mb und 147,8 Mb.



## Array-CGH-Report

Das Labor, welches die Mikroduplikation 1q21.1 diagnostiziert, wird einen Report erzeugen, der üblicherweise ähnlich wie dieser aussehen wird:

**arr[hg19] 1q21.1(146701190-147623589)x3**

arr Bei der Analyse wurde die Mikroarray-Technologie angewandt.
hg19 Menschliches Genom Build 19. Das ist die Referenz-DNA-Sequenz, auf die sich die Nummern der Basenpaare beziehen. Da immer mehr Kenntnisse über das menschliche Genom gewonnen werden, werden neue "Builds" des Genoms vorgenommen und die Nummern der Basenpaare angepasst.
(146701190-147623589)x3 Die Basenpaare zwischen 146.701.190 (rund 146,7 Mb) und 147.623.589 (rund 147,6 Mb) werden wiederholt angezeigt. Subtrahieren Sie die erste Zahl von der zweiten, so erhalten Sie 922399. Dies ist die Anzahl der sich wiederholenden Basenpaare. x3 bedeutet, dass drei und nicht – wie normalerweise erwartet – zwei Kopien (eine an jedem Chromosom 1) dieser Basenpaare existieren.

**arr (RP11-337C18,RP11-533N14,RP11-102F23)x3**

arr Bei der Analyse wurde die Mikroarray-Technologie angewandt.
(RP11-337C18,RP11-533N14,RP11-102F23)x3 Drei unterschiedliche Marker, deren Position in der Bande 1q21.1 bekannt ist, treten wiederholt auf.

Mitunter werden Sie einen Report wie diesen erhalten. Dieser Report ist nicht so detailliert und sagt nichts darüber aus, wie groß der Zugewinn ist.

**46,XY,dup(1)(q21.1q21.1)**

46 Die Chromosomenanzahl in den Zellen Ihres Kindes
XY Die zwei Geschlechtschromosomen: XY für Jungen; XX für Mädchen
dup Eine Duplikation bzw. ein Zugewinn
(1) Die Duplikation ist vom Chromosomen 1
(q21.1q21.1) Das Chromosom hat zwei Bruchpunkte, beide auf der Bande 1q21.1. Das Material zwischen diesen zwei Bruchpunkten tritt wiederholt auf.

## Gibt es Personen mit einer Mikroduplikation 1q21.1, die sich normal entwickelt haben und keinerlei gesundheitliche Beschwerden, Lernschwierigkeiten und Verhaltensauffälligkeiten aufweisen?

Ja, die gibt es. Die Mikroduplikation 1q21.1 kann unauffällig sein. Einige Eltern von Kindern mit einer Mikroduplikation 1q21.1 haben dieselbe Mikroduplikation, weisen jedoch keinerlei offensichtliche ungewöhnliche Eigenschaften oder eine verzögerte Entwicklung auf. Die Anzeichen bei anderen Eltern mit der Duplikation sind so schwach ausgeprägt, dass man sie nur schwer erkennen kann. Einige Kinder mit einer Mikroduplikation 1q21.1 entwickeln sich ebenfalls normal.

Die Auswirkungen mancher genetischer Varianten wie dieser reicht von kaum wahrnehmbar bis hin zu offensichtlich und schwerwiegend. In dieser Hinsicht sind sie vergleichbar mit Grippeinfektionen, die leicht oder weitaus schwerwiegender verlaufen können (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Aldinger 2009; Stanciewicz 2010).

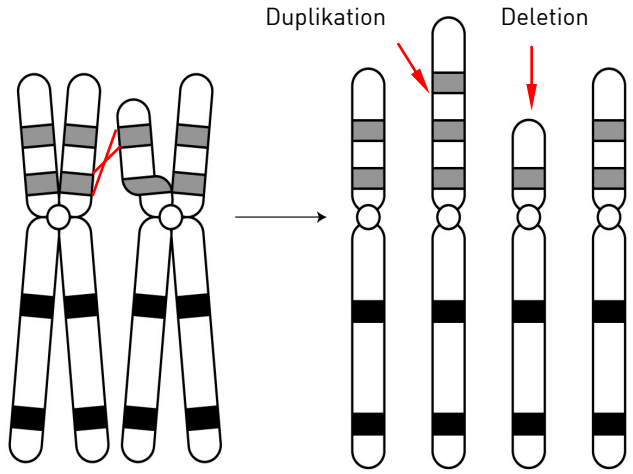
## Gibt es ein Mikroduplikation-1q21.1-Syndrom?

Nein, das gibt es nicht. Die Merkmale, die mit einer Mikroduplikation 1q21.1 assoziiert werden, sind zu unterschiedlich, um sie als Syndrom zu bezeichnen.



Mikroduplikationen 1q21.1 können aus heiterem Himmel und ohne ersichtlichen Grund auftreten oder sie können entweder von Mutter oder Vater vererbt werden. Der einzige zuverlässige Weg um herauszufinden, woher die Mikroduplikation kommt, ist die Chromosomenuntersuchung beider Elternteile. Eine Chromosomenuntersuchung der Eltern sollte selbst dann vorgenommen werden, wenn beide völlig gesund sind und keinerlei Entwicklungsstörungen aufweisen.

Hat ein Elternteil die gleiche Mikroduplikation, ist sie höchstwahrscheinlich vererbt worden.
Haben beide Elternteile normale Chromosomen, dann ist die Mikroduplikation 1q21.1 neu entstanden. Der genetische Fachbegriff hierfür lautet *de novo (dn)*. Eine neue Mikroduplikation 1q21.1 wurde durch einen bei der Bildung der elterlichen Spermien oder Eizellen oder aber kurz nach der Befruchtung auftretenden Fehler verursacht. Als Eltern hätten Sie das auf keine Weise ändern oder beeinflussen können.
Anders ausgedrückt hat keines der Elternteile vor oder während der Schwangerschaft irgendetwas getan, dass die Mikroduplikation verursacht hat.




Während der Bildung von Ei- und Samenzellen paaren sich alle Chromosomen einschließlich der zwei Chromosomen 1 und ordnen sich neu an. Damit eine genaue Rekombination erfolgt, "erkennt" jedes Chromosom die übereinstimmenden oder nahezu übereinstimmenden DNA-Sequenzen seines Partnerchromosoms. Aufgrund der vielen ähnlichen DNA-Sequenzen in allen Chromosomen kann es jedoch zu Fehlpaarungen kommen. Eine ungleichmäßige Rekombination führt entweder zu einer Deletion oder Duplikation.

Der Bereich von 1q21.1 hat eine äußerst komplexe Struktur. Drei Viertel von 1q21.1 besteht aus mindestens vier DNA-Blöcken, die sich einander mehr als 90% gleichen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese sehr ähnlichen Blöcke eine Fehlpaarung verursacht haben. Als Forscher die Bruchpunkte der Chromosomen an Einzelpersonen untersucht haben, fanden sie heraus, dass diese innerhalb der fast übereinstimmenden DNA-Sequenzen liegen. Bei den meisten Menschen traten die Bruchpunkte in den nahezu identischen Bereichen der Sequenzen auf.

## Warum unterscheiden sich Menschen mit einer Mikroduplikation 1q21.1 so stark voneinander?

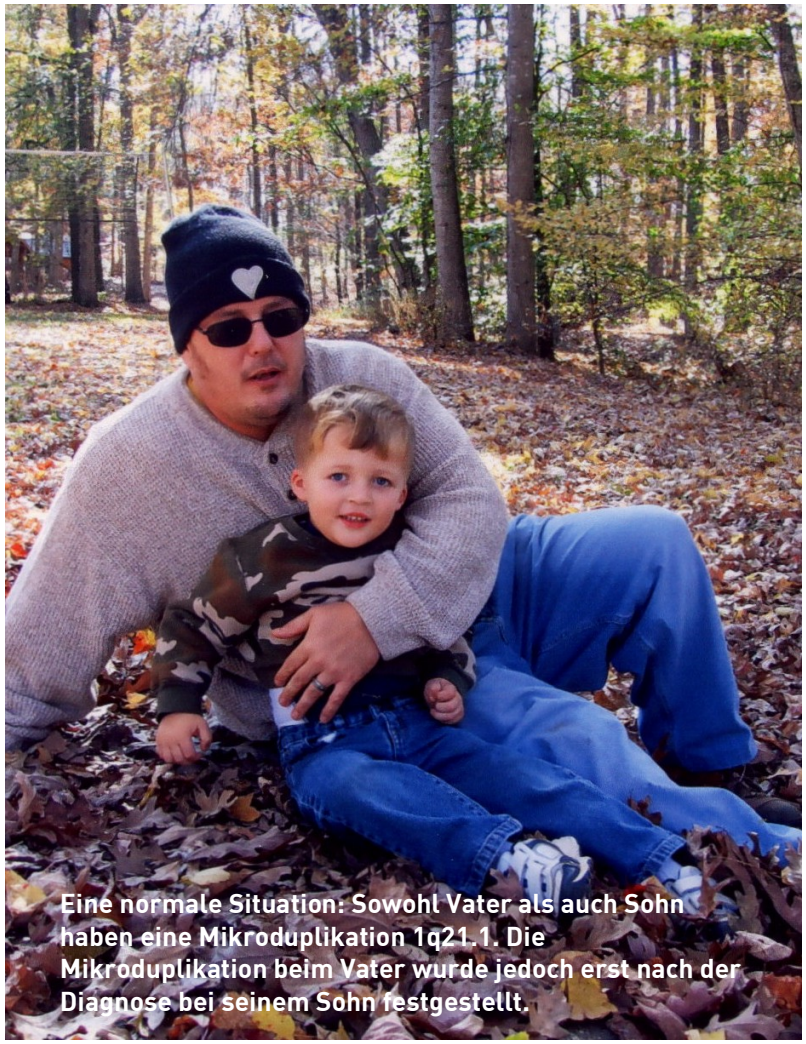
Das wissen wir noch nicht genau. Es konnten noch keine einheitlichen Unterschiede zwischen Personen mit unterschiedlich großen Mikroduplikationen festgestellt werden. Selbst Personen innerhalb einer Familie mit gleich großer Mikroduplikation weisen sehr unterschiedliche Merkmale auf.
Ein Grund für die Unwissenheit ist die so komplexe Struktur der Bande 1q21.1 des Chromosoms 1, wodurch die genaue DNA-Sequenz noch nicht vollständig entschlüsselt werden konnte. Es gibt immer noch 15 Lücken in der Chromosomenkarte und es ist möglich, dass es in diesen Lücken Gene gibt, die zu den Auswirkungen der Mikroduplikation beitragen. Darüber hinaus gibt es wahrscheinlich noch weitere genetische und umweltbedingte Faktoren, die wir zwar noch nicht kennen, die jedoch wichtig sind.

## Warum werden Personen auf die Mikroduplikation 1q21.1 hin untersucht?

Die meisten Babys und Kinder werden untersucht, weil der betreuende Kinder- oder ein Facharzt einen Chromosomendefekt vermutet.
Manchmal erklärt die Mikroduplikation bestehende gesundheitliche Probleme. In anderen Fällen gilt sie als irrelevant. Bis es mehr Menschen mit der Diagnose dieser Mikroduplikation gibt, wird die volle Bandbreite ihrer Auswirkungen nicht bekannt sein.

Unter den Unique-Mitgliedern wurden zwei Babys aufgrund ihrer Kraniosynostose (vorzeitiges Zusammenwachsen der Schädelplatten) untersucht. In einem Fall war die verzögerte Entwicklung losgelöst von der Mikroduplikation zu betrachten und auch die Kraniosynostose konnte nicht der Mikroduplikation zugeschrieben werden; ihr Vater ist Träger der gleichen Mikroduplikation 1q21.1. In einem anderen Fall bleibt der Einfluss der Mikroduplikation 1q21.1 ungewiss. Ein Kind entwickelte im Alter von sechs Jahren Krampfanfälle. Vier Kinder waren entwicklungsverzögert, eines davon wies ungewöhnliche Gesichtszüge auf; ein anderes Baby hatte eine Wirbelsäulenverkrümmung und entwickelte im Alter von 18 Monaten Krampfanfälle; ein weiteres Baby war bei der Geburt sehr schlaff, hatte aber keine Probleme mit dem Herzen. Vier der sieben Kinder haben die Mikroduplikation von ihrem Vater oder ihrer Mutter geerbt, die bis dahin keinerlei Grund hatten, etwas Ungewöhnliches an ihren Chromosomen zu vermuten.





**Eine normale Situation: Sowohl Vater als auch Sohn haben eine Mikroduplikation 1q21.1. Die Mikroduplikation beim Vater wurde jedoch erst nach der Diagnose bei seinem Sohn festgestellt.**

## Die wahrscheinlichsten Merkmale

- Relativ großer Kopf
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine leichte bis mittelschwere Entwicklungsverzögerung
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Autismus oder Autismus-ähnlichen Verhaltens
- Etwas ungewöhnliche Gesichtszüge
- Herzfehler

## Andere Merkmale

- Krampfanfälle
- Erhöhtes Risiko für andere angeborene Anomalien

## Die wahrscheinlichsten Merkmale

### Relativ großer Kopf

14 Monate alt

Studien haben gezeigt, dass rund mehr als die Hälfte der Personen mit dieser Mikroduplikation einen großen Kopf oder einen im Verhältnis zu ihrem Körper großen Kopf aufweisen. Das deutet darauf hin, dass die Mikroduplikation das Wachstum des Gehirns beeinflusst. Ziemlich viele Personen, bei denen dieser Bereich des Chromosoms 1 fehlt (Mikrodeletion), haben einen außergewöhnlich kleinen Kopf. Auch das stützt die Vermutung, dass ein Gen oder Gene innerhalb des deletierten oder duplizierten Bereichs das Wachstum des Kopfes beeinflusst. Forscher haben herausgefunden, dass es ein Gen gibt (*siehe* Einige Gene im Bereich 1q21.1, *Seite 19*), welches das Kopfwachstum wahrscheinlich bedeutend beeinflusst.

Obwohl ein möglicher Zusammenhang zwischen einem kleinen Kopf und mentaler gesundheitlicher Probleme, insbesondere Schizophrenie, vermutet wurde, gab es keine Annahme eines solchen Zusammenhangs bei Menschen mit einem großen Kopf (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Aldinger 2009).

Unter Unique-Mitgliedern mit dieser Mikroduplikation ist die Kopfgröße unterschiedlich. Vier von neun Mitgliedern haben einen großen oder relativ großen Kopf. Zwei Unique-Mitglieder wurden mit bereits zusammengewachsenen Schädelknochen (Kraniosynostose) geboren. Nach einer erfolgreichen Operation und Neumodellierung des Schädels, war das Kopfwachstum in beiden Fällen durchschnittlich. Auch hatte keines der Kinder Krampfanfälle.

> “ Ich fahre Motorrad und brauche stets den größten Helm – *ein Erwachsener mit der Mikroduplikation 1q21.1*

### Gehirn

Unter 27 in der Medizinliteratur beschriebenen Fällen, gibt es drei mit einer strukturellen Hirnanomalie. In einem Fall war das Band der Nervenfasern, das die zwei Gehirnhälften miteinander verbindet, dünn (hypoplastisches Corpus callosum) und die schmale wurmförmige Struktur zwischen beiden Seiten des Kleinhirns, einer Fläche an der Rückseite und der Unterseite des Gehirns, welche eine wichtige Rolle bei der Bewegung und Koordination spielt (Cerebellar Vermis (Kleinhirnwurm)), war ebenso unterentwickelt. Eine Person wies eine Protrusion des Kleinhirnanteils vom Gehirn in den Spinalkanal auf (Chiari-Malformation). Eine andere Person hatte eine Flüssigkeitsansammlung innerhalb des Gehirns (Hydrozephalus) (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008). Keines der Unique-Mitglieder berichtete über Missbildungen der Gehirnstruktur (Unique).

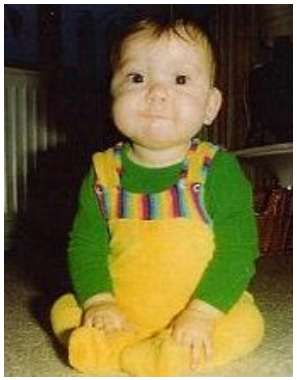
### Erhöhtes Risiko für Entwicklungsverzögerungen und Lernschwierigkeiten

Einige Kinder mit einer Mikroduplikation entwickeln sich normal, kommen schulisch gut zurecht und wachsen zu Erwachsenen heran, die ihren Platz in der Gesellschaft wie erwartet einnehmen. Andere erreichen ihre Meilensteine in der Entwicklung nur langsam, benötigen zusätzliche Unterstützung in der Schule und brauchen möglicherweise eine besondere Form der Beschulung. Ein Baby oder Kind mit der Mikroduplikation sollte also im Hinblick auf Entwicklungsverzögerungen aufmerksam beobachtet werden. Zusätzliche Hilfe und Unterstützung sollten zeitnah angeboten werden.

Bei diagnostizieter Mikroduplikation, ist es unmöglich vorherzusehen, wie schwach oder stark eventuelle Entwicklungsverzögerungen oder Lernschwierigkeiten ausgeprägt sein



### Mobilität



Neun Monate alt

27 Monate alt

Drei Jahre alt

Es ist noch zu früh, um abschätzen zu können, ob die Mikroduplikation Einfluss auf die Mobilität hat, aber aus gegenwärtiger Sicht, scheint das nicht der Fall zu sein. In Familien, in denen die Mikroduplikation bei einem Elternteil festgestellt wurde, nachdem sie beim Kind diagnostiziert wurde, bleibt die Mobilität in der Regel unberührt, auch wenn die Mobilitätsentwicklung beim Kind verzögert ist.

Von der Mikroduplikation 1q21.1 betroffene Kinder mit einer Entwicklungsverzögerung benötigen zusätzliche Unterstützung, um die Meilensteine in der Entwicklung wie Sitzen und Fortbewegung zu erreichen. Kinder mit einem schwachen Muskeltonus (Hypotonie) profitieren von Physiotherapie. Und alle Kinder profitieren von regelmäßigen Übungen zum Aufbau ihrer Kraft und Mobilität.
Unter den Unique-Mitgliedern mit einer Entwicklungsverzögerung lernten die Babys sich im Alter zwischen fünf und zehn Monaten zu drehen. Sie saßen zwischen dem sechsten und sechzehnten Monat, wurden mobil (schieben, kriechen oder krabbeln) zwischen dem siebten und zwanzigsten Monat und lernten im Alter von dreizehn bis über sechzig Monaten zu laufen. Die Kinder schafften es im Alter zwischen achtzehn Monaten und drei Jahren Treppen zu steigen.

> “ Als er sich zum ersten Mal aufsetzte, konnte er nicht aufrecht sitzen, er saß ganz schlaff da. Er krabbelte erst sehr spät, da er seinen Oberkörper nur eingeschränkt drehen kann. Als er ein Jahr alt war (rund um seinen Geburtstag), begann er zu rutschen, indem er seinen Hintern auf und ab bewegte und sich damit abstieß.
> Er tat das bis er mit etwa 23 Monaten laufen konnte. Heute ist er ein nahezu normales Kind von fast drei Jahren. Er kann seinen Oberkörper immer noch nur eingeschränkt drehen, so dass er etwas länger braucht, um sich umzudrehen. Er hat ein paar Probleme mit dem Gleichgewicht. Der Physiotherapeut denkt, dass es mit seinen etwas ungewöhnlichen Körperproportionen zusammenhängt: Er hat einen großen Kopf und kurze Arme; er fällt oft hin. Seine Arme sind hypermobil. Deshalb ist es schwierig für ihn, sich abzufangen, und er landet oft auf seinem Gesicht. Für lange Strecken hat er einen speziellen Buggy. Der Buggy ist so gemacht, dass er aufrechtes Sitzen unterstützt. Und er trägt einen Helm, um die Stürze etwas weniger schmerzhaft zu machen. – *2 Jahre alt*
> “ Er hat ein paar Schwierigkeiten mit der Sinnesverarbeitung, deshalb ist er stets in Bewegung und am Springen. Er liebt es zu klettern und zu schaukeln – *3 Jahre alt*
> “ Sie bewegt sich schnell, stolpert und stürzt viel und ist ängstlich beim Treppensteigen – *fast 3 Jahre alt*

## Kommunikation

Dreieinhalb Jahre alt

In der Medizinliteratur werden drei von 24 Fällen mit verzögerter Sprachentwicklung bei Kindern mit einer Mikroduplikation 1q21.1 beschrieben. Unter den Unique-Mitgliedern konnte eine verzögerte Sprachentwicklung selbst unter Erwachsenen, die sonst nur sehr leichte Anzeichen zeigen, regelmäßig beobachtet werden. Das kann möglicherweise der Mikroduplikation zugeschrieben werden. Häufig wird davon berichtet, dass die Fähigkeit des Verstehens besser ausgeprägt sei als die Fähigkeit, sich sprachlich auszudrücken. Zudem mangelt es an der Klarheit der Sprachlaute. Ein Kind konnte sich anfangs erfolgreich mit der Gebärdensprache mitteilen, ging im mittleren Kindesalter zum Sprechen über und sprach von der Jugend an flüssig. Kinder werden manchmal im Sprechen und Halten von Referaten unterrichtet. Der Fokus liegt hierbei auf den kommunikativen Fähigkeiten.

Die folgenden Berichte dienen der Veranschaulichung.

❝ Sie kommuniziert mit Lauten – *5 Monate alt*

❝ Sie kommuniziert mit Gebärden, Gesten, Zeigen, Ziehen und Lauten, hat jedoch Schwierigkeiten mit allen Sprachlauten – *2 Jahre und 5 Monate alt*

❝ Er versucht zu sprechen, kann aber nicht immer klar machen, was er meint. Er hat Probleme mit dem, was sein Gehirn denkt und was sein Mund sagen kann. Laut Tests, die sein Logopäde mit ihm durchgeführt hat, versteht er weit mehr als er in der Lage ist zu äußern. Deshalb verwenden wir jede Menge Ja-/Nein-Fragen. In den letzten 6 Monaten haben wir Handzeichen und Piktogramme verwendet. Wir sehen, dass es ihn traurig und manchmal wütend macht, wenn wir einfach nicht verstehen, was er sagen will. Seine Sprechstimme ist sehr weich und undeutlich. Und wenn man ihn bittet, etwas noch einmal zu wiederholen, macht er komplett zu. Sein erstes Wort hat er um seinen ersten Geburtstag herum gesprochen. Jetzt verwendet er 2- und 3-Wort-Sätze, aber viele Wörter klingen gleich, wenn er sie sagt – *3 Jahre alt*

❝ Er kommuniziert durch Zeigen mit seinen Händen: Er nimmt Deine Hand und berührt den Gegenstand, den er will. Er begann mit 2½ Jahren Wörter zu benutzen und sagte mit einem Wort, was er wollte. Jetzt spricht er 1- bis 3-Wort-Sätze, aber vieles sagt er undeutlich. Er spricht viel, aber keiner kann ihn verstehen – *3 Jahre alt*

❝ Fremde haben es schwer, sie zu verstehen. Sie hat ein gutes Ausdrucksvermögen, aber ein schlechtes Sprachverständnis – *5½ Jahre alt*

❝ Ich hatte keine Sprachtherapie, habe aber etwas spät mit dem Sprechen begonnen. Lange Zeit habe ich auf alles, was ich wollte, gezeigt – *Erwachsener mit der Mikroduplikation 1q21.1*



werden. Das Spektrum umfasst sowohl Personen ohne merkliche Probleme bis hin zu Personen, die erheblich betroffen sind. Forscher haben herausgefunden, dass eine leichte bis mittelschwere Entwicklungsverzögerung üblich ist (Mefford 2008; Aldinger 2009; Unique).

Unter den Unique-Mitgliedern reicht die Spannbreite von keiner bis hin zu schwerwiegender Entwicklungsverzögerung. Babys und Kleinkinder erreichen ihre Meilensteine in der Entwicklung (Sitzen, Krabbeln, Laufen) möglicherweise später. Auch die feinmotorischen Fähigkeiten, das Toilettentraining und die Fähigkeit zur eigenen Versorgung (An- und Ausziehen, selbstständiges Essen, Waschen) können verzögert sein.
Bei Erwachsenen mit dieser Mikroduplikation, die nicht offensichtlich betroffen sind, zeigen sich möglicherweise nur leichte Anzeichen.

❝ Ausgezeichnete feinmotorische Fähigkeiten – *3 Jahre alt*

❝ Sehr schludriger Schreiber. Eingeschränkte Fingerfertigkeit im Umgang mit kleinen Gegenständen – *Erwachsener mit einer Mikroduplikation 1q21.1*

## Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Autismus oder Autismus-ähnlichen Verhaltens

Kinder und Erwachsene mit einer Mikroduplikation 1q21.1 können ohne Verhaltensprobleme, herzlich und kontaktfreudig sein. Bei einer Minderheit besteht jedoch die Gefahr einer Reihe von Verhaltensschwierigkeiten und Autismus-ähnlichen Verhaltens. Wir wissen noch nicht, ob dieses ungewöhnliche Verhalten auf die Mikroduplikation 1q21.1zurückzuführen ist oder zufällig auftritt. In der Medizinliteratur wurden in einer Studie bei vier von acht Kindern Autismus und bei einem Kind Verhaltensauffälligkeiten diagnostiziert. In einer anderen Studie mit 24 Kindern, hatten zwei Autismus bzw. autistische Merkmale, eines hatte ein Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom mit Hyperaktivität und eines hatte eine Befindlichkeitsstörung (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Aldinger 2009).

Bei drei von elf Unique-Mitgliedern wurde Autismus oder eine Autismus-Spektrum-Störung festgestellt. Andere Eigenschaften, die sich bei den Familien bemerkbar machten: Schwierigkeit mit anderen Kindern, möglicherweise aufgrund ihres unvorhersehbaren Verhaltens, sowie deutliche Vorliebe für Erwachsene (vier Kinder: drei im Alter von 3 Jahren und ein fast sechsjähriges Kind); schnelles Weinen und Ermüden sowie Launenhaftigkeit verbunden mit Epilepsie (3 Jahre alt). Das fast sechsjährige Kind zeigte zudem ein gewisses starres Denken und Verhalten sowie unangebrachte Freundlichkeit und Ängstlichkeit. Zwei Kinder sollen Berichten zufolge eine Vielzahl sensorischer Reize benötigen. Ein Erwachsener berichtet, dass er wegen "Problemen mit Wut" Beratungsgespräche in Anspruch genommen hätte.

❝ Sie liebt es, gehalten und umarmt zu werden, hat ein hübsches Lächeln, ist lieb und sanftmütig – *2 Jahre alt*

❝ An einem normalen Tag ist er liebenswürdig und glücklich, fröhlich und lachend. Aufgrund einer Störung bei der Sinnesverarbeitung trägt er auf Anraten seines Ergotherapeuten Kompressionsachselhemden und eine Kompressionsweste während des Schultags. Diese beruhigen ihn, damit er nicht permanent nach sensorischen Eindrücken sucht – *3 Jahre alt*

❝ Er will es stets allen recht machen. Obwohl er noch so jung ist, ist es sehr wichtig für ihn, andere Menschen glücklich zu machen. Er ist wirklich sehr süß und kann ganz einfach in eine verschmuste Stimmung wechseln. Er möchte die ganze Zeit geknuddelt werden und mein Haar streicheln. Und ich muss sein Haar streicheln – *3 Jahre alt*

## Etwas ungewöhnliche Gesichtszüge

Wie der Rest der Familie: Zwei Monate

Die meisten Kinder und Erwachsenen mit einer Mikroduplikation 1q21.1 sehen wie ihre anderen Familienmitglieder aus. Ärzte, die geübt darin sind, ungewöhnliche Gesichtszüge zu erkennen, mögen einen weiten Augenabstand oder eine prominente Stirn bemerken. Allerdings können diese Anzeichen klein und kaum offensichtlich sein. In etwa der Hälfte der Fälle, die in der Medizinliteratur verzeichnet sind, wurden zumindest leicht ungewöhnliche Gesichtszüge erkannt. Unique-Eltern haben sich darüber hinaus hinsichtlich einer weiten Glabella (der Abstand zwischen den Augenbrauen oberhalb der Nase) [1]; hervortretender Augen, die im Alter zurückgehen [1]; einer kleinen Nase [1]; ausgeprägten Epikanthus-Falten (Hautfalten am inneren Randwinkel des Auges) [1]; eines breiten, flachen Nasenrückens [1]; und tiefsitzender Ohren geäußert [1] (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Aldinger 2009; Unique).

Vier Jahre alt

Es wurde eine Fotogalerie von Erwachsenen und Kindern mit der Mikroduplikation veröffentlicht (Brunetti-Pierri 1008), die auf Anfrage für Unique-Familien verfügbar ist.

❝ Schöne Gesichtszüge, keine offensichtlichen Abweichungen – *2 Jahre alt*

## Herzfehler

Es ist ungewiss, ob eine Mikroduplikation 1q21.1 das Risiko für ein Baby erhöht, mit einem Herzfehler geboren zu werden. Einige Forscher haben mehr Babys mit strukturellen Herzfehlern als erwartet vorgefunden, andere hingegen nicht. Insgesamt wurden in verschiedenen Reihen der Medizinliteratur vier von 35 Babys beschrieben. Von diesen hatten zwei einen Ventrikelseptumdefekt (VSD, *siehe Seite 9*); und eines hatte ein univentrikuläres Herz (*siehe Seite 9*) (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008). Eine andere Person wurde mit einer von seinem Vater vererbten Mikroduplikation im TAR-Bereich (*siehe Seite 3*) beschrieben (Brunet 2009). Er hatte einen komplexen Herzfehler einschließlich einer Transposition der großen Gefäße, einem VSD, einer Pulmonalstenose und einem unterentwickelten rechten Ventrikel (*siehe Seite 9*). Unter Unique-Mitgliedern wurden 7 von 31 mit einem Herzfehler geboren, drei davon mit einem VSD, eines mit Pulmonalstenose, eines mit Pulmonalvenenstenose, eines mit einem nicht näher bestimmten Loch im Herzen, dass von allein verwächst, und eines mit einer nicht näher spezifizierten chronischen Herzinsuffizienz. Zwei Babys wurden mit Fallot'scher Tetralogie [ToF, abgeleitet aus dem Englischen *Tetralogy of Fallot*] geboren. Bei fünf von den sieben bedurfte es einer Operation zur Korrektur des Herzfehlers (Unique).
Eine Studie zur ToF fand heraus, dass annähernd eines von einhundert Babys entweder eine Mikroduplikation (4/512) oder eine Mikrodeletion (1/512) am Chromosom 1q21.1 hatten. Das ist wesentlich häufiger als es der Zufall erwarten ließ. Diese Babys hatten einen Herzfehler, aber keine kognitiven, sozialen oder neurologischen Schwierigkeiten (Greenway 2009). Von den beiden Unique-Kindern mit ToF hatte eines eine mittelschwere bis schwerwiegende Entwicklungsverzögerung, während das andere Kind zu jung war, um dies zu beurteilen (Unique).



jede Nacht zwischen 2 und 3 Uhr auf und bleibt bis etwa 6 Uhr am Morgen wach; und eines kommt kaum zur Ruhe und braucht nur wenig Schlaf. Es ist noch nicht klar, ob Kinder mit einer Mikroduplikation 1q21.1 größere Schlafprobleme als andere Kinder haben, oder ob es mit der Mikroduplikation zusammenhängende Formen von Schlafstörungen gibt (Unique).

Zwei Jahre alt

## Lernen

Bei den Personen mit einer Mikroduplikation 1q21.1, die aufgrund von Lernschwierigkeiten zusätzliche Unterstützung beim Lernen benötigen, wurden die Schwierigkeiten in 8 von 11 Fällen mindestens als leicht oder mittelschwer beschrieben (Mefford 2008). Die Erfahrung von Unique spiegelt dies mit den breitgefächterten unterschiedlichen Fähigkeiten der Mitglieder ebenso wieder. Ein Erwachsener mit der Mikroduplikation betreibt ein eigenes Geschäft, ein anderer hat einen Masterabschluss. Unter den Kindern sind die Auswirkungen der Mikroduplikation auf das Lernen sehr unterschiedlich. Die nachstehenden Kommentare verdeutlichen diese große Vielfalt.

❝ Sie hat ein gutes Gedächtnis und lernt am besten mit einer einheitlichen Vorgehensweise. Sie sieht sich Bücher an, kann aber noch nicht lesen, und kritzelt mit einem Stift, wenn ihr dieser in die Hand gelegt wird – *2 Jahre alt*

❝ Wir denken nicht, dass er eine Lernschwierigkeit oder -behinderung hat. Er hat ein sehr gutes Ohr für Musik und singt sehr viel. Er schafft ganz allein Puzzles mit 50 Teilen! Er mag keine Sachen, die seine Hände schmutzig machen, wie zum Beispiel Knete oder Malen. Er ist besessen von Spielzeugautos und richtigen Autos, kennt einige Automarken und kann sie benennen. Er ist ganz begeistert, wenn er mit seinen Spielzeugautos spielt und sich die Räder drehen. Sein Gedächtnis ist normal und er lernt gerne neue Dinge. Er zeichnet nicht gern, aber wenn er es macht, dann kritzelt er mit dem Stift. Für einen Computer ist er noch zu jung, aber ich erwarte diesbezüglich keine Probleme. Er wird eine Sonderschule für Kinder mit Kommunikationsproblemen und/oder Autismus besuchen – *3 Jahre alt*

❝ Er hat ein ausgezeichnetes Gedächtnis: Er kann sich an Liedtexte erinnern, aber manchmal will er seinen Namen nicht sagen. Wenn wir an einem Restaurant vorbeikommen, sagt er, was er essen möchte oder isst dort zum Beispiel einen Hot Dog oder Hühnchen. Musik liegt ihm mehr. Um ehrlich zu sein, er ist faul: Hat er kein Interesse am Lernstoff, dann nimmt er einfach nicht teil. Er "liest" ständig Bücher. Er schaut sich die Bilder an und brabbelt über das Buch. Er hasst Malen und Zeichnen. Er ist sehr an Computern, aber nicht an der Tastatur interessiert. Er legt seine Hand auf die eines Erwachsenen auf der Maus und klickt mit der Maustaste. Er besucht einen heilpädagogischen Kleinkindergarten mit Lernunterstützung durch Sonderpädagogen – *3 Jahre alt*

❝ Sie kann bis zehn zählen, aber nicht lesen. Sie kann ihren Vornamen schreiben. In der Schule verwendet sie gern den Computer. Sie besucht eine Regelschule mit Sprech- und Sprachprogramm, hat aber keinen sonderpädagogischen Förderbedarf – *5½ Jahre alt*

## Gesundheit und Wohlbefinden

Während der Kindheit treten häufig Infekte auf. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Kinder mit einer Mikroduplikation 1q21.1 anfälliger für Infektionen als andere Kinder sind, obwohl eine Familie berichtet, dass ihr dreijähriger Sohn jede Erkältung mitnimmt und als Baby und Kleinkind viele Atemwegserkrankungen hatte. Eine andere Familie berichtet, dass ihr Kind schon in den ersten beiden Lebensjahren zahlreiche Infekte einschließlich Lungenentzündung und Meningitis hatte. Diese Familie und eine andere berichten, dass sich der Gesundheitszustand ihres Kindes rapide verschlechtert, wenn es krank ist. Zwei Kinder haben Asthma oder asthma-ähnliche Symptome und ein Kind hat eine mitochondriale Komplex-IV-Erkrankung, die mit Coenzym Q10 behandelt wird. Es wurden vier Personen mit Hauterkrankungen gemeldet: Eine Person mit Psoriasis (Schuppenflechte) und drei mit Ekzemen. Es ist nicht bekannt, ob es einen Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und der Mikroduplikation 1q21.1 gibt oder nicht. Die Eltern berichten, dass ihre Kinder zwischen den Krankheiten gesund und glücklich sind und Fortschritte machen.

> “ Ich denke, das hat auch Einfluss auf seine Atembeschwerden: Er kann den Schleim in seinen Lungen nicht abhusten, weil er nicht so kräftig wie andere Kinder husten kann – *2 Jahre alt*

## Gehör

Bei kleinen Kindern treten häufig Ohrenentzündungen auf, auch bei Kindern mit einer Mikroduplikation 1q21.1. In der Medizinliteratur werden sie bei einer von 24 Personen (Brunetti-Pierri 2008) und bei zwei von neun Unique-Mitgliedern beschrieben. Beiden hat man Paukenröhrchen eingesetzt, um den Druck auf beiden Seiten des Trommelfells auszugleichen. Keines der Kinder erlitt einen dauerhaften Gehörverlust, eines litt jedoch an sensorischen Beeinträchtigungen, reagierte überempfindlich auf laute Geräusche und fürchtete sich vor schrillen Klängen (Unique).

## Sehvermögen

Von 35 in der Medizinliteratur beschriebenen Fällen haben vier einen Sehfehler, jedoch unterschiedlicher Art. Eine Person hat einen rotatorischen Nystagmus (hierbei machen die Augen unfreiwillige Drehbewegungen), eine Person hat einen Strabismus (Schielen), eine Person hat einen Katarakt (Trübung der Augenlinse) und eine Person hat einen erhöhten Augeninnendruck (Glaukom) (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008). Unter den Unique-Mitgliedern war abgesehen von einem Erwachsenen, der mit Mitte 20 heraus fand, dass er weitsichtig ist, nur ein Kind mit beidseitigem Astigmatismus, der es dazu zwingt, ungewöhnliche Positionen zur Beobachtung einzunehmen.

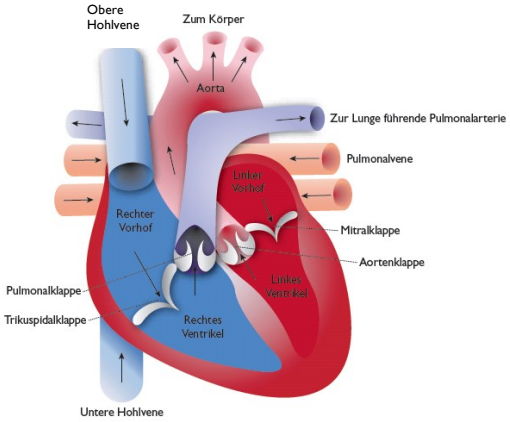
> “ Bei der Geburt und in den darauffolgenden Monaten hat er uns nie geradewegs angesehen. Er konnte uns nicht mit seinen Augen folgen. Im Alter von 10 Wochen suchten wir einen Augenarzt auf, der jedoch keine Ursache hierfür finden konnte. Es hat mehr als fünf Monate gedauert, bis er es schaffte, uns zum ersten Mal geradewegs anzusehen.

## Schlaf

Fünf von zehn Unique-Mitgliedern berichten von gewissen Schlafproblemen. Ein Baby konnte in den ersten vier Lebensmonaten nur sehr schwer einschlafen; ein Kind im Alter von sechs ist sehr unruhig und bewegt sich im Schlaf fortwährend; eines schläft schwer ein und wacht in der Nacht auf, schläft jedoch mit Musik weiter; eines wacht

Vier Monate alt






Es wurden zwei Gene identifiziert, die möglicherweise zu den Herzfehlern beitragen (*siehe* Einige Gene im Bereich 1q21.1, *Seite 19*).

> “ Nach der Herzoperation geht es ihm jetzt gut – *Drei Jahre alt*

Bei einzelnen Kindern konnten ein- oder mehrfache Herzfehler diagnostiziert werden. Diese umfassen:

Ventrikelseptumdefekte (VSDs) – Löcher in der Wand zwischen den zwei Herzkammern (Ventrikel). Dadurch fließt Blut von der linken in die rechte Kammer und erhöht den Blutfluss zur Lunge hin. Eine Behandlung wird individuell festgelegt. Kleine VSDs können sich spontan schließen; ein größerer VSD erfordert normalerweise eine chirurgische Reparatur, um Problemen mit der Lunge vorzubeugen, die durch den zusätzlichen Blutfluss entstehen würden.

Transposition der großen Gefäße – die vom Herzen weg führenden großen Blutgefäße (Aorta und Pulmonalarterie) sind vertauscht. Ein betroffenes Baby muss normalerweise sehr bald nach der Geburt operiert werden.

Pulmonalstenose – Der Eingang zur Arterie, die das Blut zur Lunge hin transportiert, ist ungewöhnlich eng. Die Verengung beeinträchtigt die Pulmonalklappe und Pulmonalarterie selbst.

Pulmonalvenenstenose – Es handelt sich um eine Obstruktion (Verschließung) in den Blutgefäßen, die sauerstoffreiches Blut von den Lungen zurück zum Herzen transportieren. Dies kann in nur einer Pulmonalvene auftreten, tritt aber oftmals in mehreren Venen gleichzeitig auf. Die Obstruktion ist auf eine Verdickung der Venenwände zurückzuführen. Eine Operation zur Erweiterung der Venen ist gewöhnlich nur eine Kurzzeitlösung.

Fallot'sche Tetralogie – Eine schwere Herzkrankheit, die sowohl einen VSD als auch eine Obstruktion unmittelbar unterhalb der Klappe in der zur Lunge führenden Arterie umfasst. Blaues (sauerstoffarmes) Blut kann nicht ohne Weiteres zur Sauerstoffaufnahme zur Lunge gelangen und Teile davon strömen durch das Loch in die andere Herzkammer, von wo aus das Blut in den gesamten Körper gepumpt wird. Gibt es keine weiteren Risikofaktoren, werden mehr als 95 % der Babys mit einer Fallot'schen Tetralogie im ersten Lebensjahr erfolgreich einer Operation unterzogen.

Univentrikuläres Herz – Univentrikulär heißt, dass es einen einzelnen Ventrikel [untere Herzkammer] anstatt zweier Ventrikel gibt, was in Wirklichkeit jedoch selten der Fall ist. Häufiger beschreibt der Begriff "univentrikuläres Herz" ein Herz, bei dem Blut aus den zwei oberen Herzkammern [Vorhöfe] über eine fehlerhafte Verbindung in eine dominante rechte oder linke untere Herzkammer [Ventrikel] strömt. Man kann dies auch als ein Doppeleinstromventrikel beschreiben. Typisch hierfür ist ein nicht dominanter, nicht ausreichend ausgebildeter zweiter Ventrikel. Ein univentrikuläres Herz bedarf gewöhnlich einer chirurgischen Reparatur.

## Andere Merkmale

### Krampfanfälle

In der Medizinliteratur wurde über fünf von 35 Personen und unter Unique-Mitgliedern über vier von 11 Personen mit Krampfanfällen berichtet. Unter den Unique-Mitgliedern hat es mit "Absencen" oder Krampfanfällen im frühen bis mittleren Kindesalter angefangen. Es wird berichtet, dass sie sich mit Standard-Antiepileptika wie Natriumvalproat behandeln lassen (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008; Unique).

### Wirbelsäulenverkrümmung

In der Medizinliteratur wurde in einer Studie mit 24 Patienten ein Fall einer Wirbelsäulenverkrümmung (Skoliose) dokumentiert (Brunetti-Pierri 2008). Bei Unique wird eine Skoliose bei vier von zehn betroffenen Mitgliedern berichtet, in zwei Fällen bei ansonsten gesunden Erwachsenen. Ein zweijähriges Mädchen hat in sechs Monaten eine Verkrümmung von 30 Grad entwickelt. Sie wurde mit einem Korsett behandelt.
Ein Jugendlicher hat nach einem Wachstumsschub eine schwerwiegende Skoliose entwickelt. Zwei Erwachsene haben von geringen Beschwerden berichtet.

> “ Als ich mich für die Armee anmeldete, teilte mir der Arzt mit, dass ich eine kleine Kurve in der Wirbelsäule habe. Das sprach jedoch nicht gegen meine Aufnahme beim Militärdienst. Nichts ernstes. – *Erwachsener*

### Geringfügige Fehlbildungen des Genitalbereichs

Kleinere Fehlbildungen im Genitalbereich wurden bei drei von 27 Fällen in der Medizinliteratur beschrieben, z. B. Hypospadie (die Mündung der Harnröhre befindet sich an der Unterseite anstatt an der Spitze des Penis) oder Hodenhochstand bei der Geburt. Beide Fehlbildungen können - wenn erforderlich - operativ korrigiert werden (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008). Unter neun Fällen bei Unique gibt es einen Jungen, der mit Hodenhochstand, und einen anderen Fall, der mit uneindeutigen primären Geschlechtsmerkmalen geboren wurde. In beiden Fällen war ein operativer Eingriff erforderlich (Unique).

### Erhöhtes Risiko für andere angeborene Anomalien

Andere sowohl geringfügige als auch gravierendere Geburtsfehler wurden beobachtet. Diese folgen jedoch anscheinend keinem Muster und es ist unklar, ob es einen kausalen Zusammenhang mit der Mikroduplikation 1q21.1 gibt oder nicht. Die Berichte der Medizinliteratur umfassen: ein kleines Steißbeingrübchen am unteren Ende der Wirbelsäule [1]; einen Halbwirbel (unvollständige Entwicklung der einen Seite des Wirbels, was eine Keilform zur Folge hat) [1]; lose oder ausgerenkte Gelenke [2]; als Arthrogrypose bekannte multiple Gelenkkontrakturen bei der Geburt [1]; Klumpfüße [1] (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008).

Zwei Tage alt

### Bei der Geburt

Die meisten Unique-Familien berichten von einer normalen Schwangerschaft, mit dem Hinweis auf das Fehlen fetaler Bewegungen bei einem von neuen Fällen. Die Babys wurden in der Regel termingerecht oder nahe am Termin geboren und hatten eine gute Größe bei der Geburt, angefangen bei 2,69 kg (5lb 15oz) bei einem Baby, dessen Geburt in der 35. Woche wegen Präeklampsie eingeleitet wurde, bis hin zu 4,36 kg (9lb 10oz) bei einem voll ausgetragenen Baby. Die meisten Babys waren gesund, obwohl das in der 35. Woche geborene Baby Gelbsucht hatte. Ein Baby war enorm



kolikanfällig und ein anderes sah aus und verhielt sich trotz guten Geburtsgewichts und guter Apgar-Werte (Bewertungsschema zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Neugeborenen) wie ein Frühgeborenes mit roter Haut, das viel schläft und zum Füttern geweckt werden und sich anstrengen muss, um die Körpertemperatur zu halten.

### Füttern

Unter neun Unique-Mitgliedern hatten fünf keine Schwierigkeiten mit dem Füttern und stillten erfolgreich. Ein Baby wurde gestillt, blieb jedoch untergewichtig. Ein Baby, das mit einer Kraniosynostose auf die Welt kam, wurde für zwei Wochen über eine Sonde ernährt, wurde aber ab der dritten Woche mit der Flasche gefüttert. Das Baby, das sich wie ein Frühgeborenes verhielt, war zu schwach und ihm fehlten die erforderlichen Saugreflexe. Es wurde alle zwei Stunden geweckt, um ihm abgepumpte Muttermilch aus einem Becher zu füttern. Nach zwei Wochen wurden die Abstände zwischen den Fütterungen in der Nacht vergrößert. Sieben Wochen später war es kräftig genug, um über einen Zeitraum von zwei Jahren gestillt zu werden. Der Junge konnte lange Zeit aus nichts anderem trinken, erlernte aber das Trinken aus einem Becher mit zwei Jahren. Trotz des komplizierten Starts reagierte er schließlich begeistert auf feste Nahrung.

> “ Er ist ein guter Esser. Als er etwa acht Monate alt war, haben wir richtige Mahlzeiten eingeführt und er war wirklich begeistert. Er hat alles und viel gegessen! Es gab Zeiten, da mussten wir einfach nein sagen, weil er die gleiche Menge wie seine Großmutter gegessen hat. Im Moment isst er normale Mengen und es läuft gut – *fast drei Jahre alt*

Ein Kind aß gut, hatte jedoch Schwierigkeiten, mit Besteck umzugehen, und hat lieber mit den Händen gegessen. Es benötigte beschwertes Besteck. Eines der Kinder bleibt auch mit sechs Jahren ein wählerischer Esser und verweigert jegliches stückiges Essen, selbst Fruchtjoghurt.

Zwei Unique-Mitglieder berichten von einem gastroösophagealen Reflux, bei dem Verdauungssäfte zurück in die Speiseröhre aufsteigen, die dann möglicherweise erbrochen oder inhaliert werden und so Infektionen im Brustbereich, eine so genannte Aspirationspneumonie, verursachen. In einem Fall betraf dies einen Erwachsenen, in einem anderen Fall ein sechsjähriges Mädchen, deren Magenflüssigkeiten aufsteigen, wenn sie sich nach vorne beugt.

### Wachstum

Bei 22 von 27 in der Medizinliteratur beschriebenen Fällen war das Wachstum normal. Drei Babys oder Kinder hatten eine Gedeihstörung, bei der das Wachstum ungewöhnlich langsam verläuft; bei einem gab es ein ungleichmäßiges Wachstum und ein Kind hatte ein fortgeschrittenes Knochenalter (Brunetti-Pierri 2008; Mefford 2008). Von neun Unique-Mitgliedern war das Wachstum bei vieren durchschnittlich, zwei waren klein und eines von ihnen schlank. Zwei Kinder sind groß und ein Kind ist dünn. Vier Familien merken an, dass ihr Kind stämmig ist oder über dem Durchschnittsgewicht liegt.

Drei Jahre alt

> “ Kräftige Statur; wenn andere ihn hochheben, sagen sie immer, wie stämmig er ist – *3 Jahre alt*

> “ Wenn ich ihn als groß, klein oder durchschnittlich beschreiben müsste, würde ich sagen, er sei klein, aber eigentlich ist er mehr gedrungen. Er hat einen großen Kopf und seine Arme sind ein wenig zu kurz. Der Rest seines Körpers ist normal. Vor ein oder zwei Jahren sah er etwas dick und pummelig aus, aber jetzt ist er gut proportioniert – *3 Jahre alt*