

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	X
Abbildungsverzeichnis.....	XII
1 Theoretischer Hintergrund.....	1
1.1 Genomische Prägung (Genomic Imprinting).....	1
1.2 Imprinting-Erkrankungen (ImpDis).....	4
1.3 Silver-Russell-Syndrom (SRS).....	7
1.3.1 Phänotyp und Häufigkeit des SRS.....	7
1.3.2 Molekulare Ursachen.....	7
1.3.2.1 Chromosom 11.....	8
1.3.2.2 Chromosom 7.....	9
1.3.3 (Epi)genotyp-Phänotyp-Korrelation.....	9
1.4 Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS).....	10
1.4.1 Phänotyp und Häufigkeit des BWS.....	10
1.4.2 Molekulare Ursachen.....	11
1.5 Multi-Lokus Imprinting Disturbance (MLID).....	11
1.5.1 Definition.....	11
1.5.2 Häufigkeit.....	13
1.5.3 Ursachen.....	13
1.5.3.1 Monogenetische Ursachen.....	14

	1.5.3.2	Maternale Effektmutationen.....	15
	1.5.3.3	Umweltfaktoren.....	16
2		Zielsetzung.....	17
3		Material und Methoden.....	18
	3.1	Material.....	18
	3.1.1	Geräte und Zubehör.....	18
	3.1.2	Chemikalien.....	20
	3.1.3	Feinchemikalien und Enzyme.....	21
	3.1.4	Verwendete Software.....	22
	3.2	Patientenkollektiv.....	22
	3.3	Methoden.....	23
	3.3.1	Netchine–Harbison clinical scoring system (NH-CSS).....	23
	3.3.2	Scoring System des Beckwith-Wiedemann-Spektrums.....	23
	3.3.3	DNA-Isolation.....	24
	3.3.4	DNA-Konzentrationsbestimmung.....	24
	3.3.5	Polymerase-Ketten-Reaktion.....	25
	3.3.6	Agarose-Gelelektrophorese.....	26
	3.3.7	Bisulfit-Behandlung genomischer DNA.....	27
	3.3.8	MS-Pyrosequenzierung.....	27
	3.3.9	MS-MLPA.....	29
	3.3.9.1	BWS-SRS-MLPA (ME030).....	30
	3.3.9.2	GNAS-MLPA (ME031).....	32
	3.3.9.3	UPD7-UPD14-MLPA (ME032).....	33

3.3.9.4	Multi-locus imprinting-MLPA (ME034).....	33
3.3.10	Auswertung der ImprintSeq-Daten.....	33
3.3.11	Whole Exome Sequencing (WES).....	34
4	Ergebnisse.....	35
4.1	Übersicht der durchgeführten molekulargenetischen Untersuchungen.....	35
4.2	Klinische Charakterisierung.....	36
4.2.1	Klinische Befunde der MLID-Patienten.....	36
4.2.2	Reproduktive Vorgeschichte der MLID-Mütter.....	40
4.3	WES-Ergebnisse.....	41
4.3.1	WES der Mütter.....	41
4.3.2	WES der Patienten.....	42
4.4	Ergebnisse der MS-MLPAs.....	43
4.5	Ergebnisse des ImprintSeq.....	44
4.5.1	SRS/MLID-Patienten.....	44
4.5.2	BWS/MLID-Patienten.....	45
4.5.3	Vergleich zwischen BWS/MLID- und SRS/MLID-Patienten.....	46
4.5.4	Geschwisterpaare.....	47
4.5.5	Klassifikation der Methylierungsveränderungen.....	47
4.6	Vergleich der Ergebnisse zwischen MS-MLPA und ImprintSeq.....	49
5	Diskussion.....	51
5.1	MLID als molekulares Merkmal verschiedener ImpDis.....	51
5.2	Klinische Unterschiede zwischen MLID-Patienten und Patienten mit isolierter IC1- bzw. IC2-LOM.....	52
5.2.1	Geschlechterverhältnis.....	52

5.2.2	Klinische Merkmale.....	52
5.2.3	Geburtsparameter.....	53
5.2.4	Frühgeburtlichkeit.....	54
5.3	Assoziation mit ART.....	54
5.4	WES-Ergebnisse.....	55
5.4.1	WES der Mütter.....	55
5.4.2	WES der Patienten.....	56
5.5	Befunde der Methylierungsanalysen.....	56
5.5.1	Unterschiede zwischen BWS/MLID und SRS/MLID.....	56
5.5.2	Relevanz von ZDBF2/GPR1.....	57
5.5.3	Relevanz zusätzlicher betroffener iDMRs.....	58
5.5.4	Epigenotyp-Phänotyp-Korrelation.....	58
5.5.5	Einfluss maternaler Effektmutationen auf das kindliche Methylierungsprofil.....	58
5.6	Bedeutung von ImprintSeq für die Diagnostik.....	60
6	Zusammenfassung.....	61
7	Literaturverzeichnis.....	65
8	Anhang.....	75

Eigene Publikation

Danksagung

Erklärung § 5 Abs. 1 zur Datenaufbewahrung

Eidesstaatliche Erklärung

Lebenslauf