

Williams-Beuren- Syndrom

Genetische Grundlagen, Symptomatik, Diagnostik & Therapie

Bachelorarbeit

an der Karl-Franzens-Universität Graz

vorgelegt von

Johanna Hochegger

01615958

Betreuer Fröhlich Kai-Uwe, Univ.-Prof. Dr. rer. Nat.
am Institut für Molekulare Biowissenschaften

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Allgemein.....	2
2.1	Namensgebung	2
2.2	Prävalenz.....	2
2.3	Ursache.....	2
3	Genetik	3
3.1	LCR´s (Low Copy Repeats)	3
3.2	Entstehung der Deletion.....	4
3.3	Gene der WBS-Deletionsregion.....	5
3.3.1	Elastin Gen (ELN).....	6
3.3.2	Neutrophiler Cystologischer Faktor 1 (NCF1).....	6
3.3.3	Lim Kinase 1 (LIMK1)	7
3.3.4	General Transcription Factor 2I (GTF2I)	7
4	Symptome, Merkmale und Persönlichkeit	8
4.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	8
4.1.1	Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS)	8
4.1.2	Hypertonie (Bluthochdruck).....	9
4.1.3	Pulmonalstenosen	10
4.2	Physische Merkmale	11
4.3	Persönlichkeit	14
5	Diagnostik.....	15
5.1	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH).....	15
5.2	Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH)	18
6	Therapie.....	19
7	Ausblick	20
8	Literaturverzeichnis.....	21
9	Abbildungsverzeichnis.....	24

1 Einleitung

Das Williams-Beuren Syndrom wurde erstmals von J. C. P. Williams beschrieben. Es zählt zu den Mikrodeletionssyndromen und ihm zugrunde liegt eine Gendeletion auf dem Chromosom 7q11.23. Die Deletion kann durch ungleiches Crossing-Over bzw. in einigen Fällen aufgrund einer Inversion während der Meiose auftreten. (Morris 2017)

Die deletierte Region umfasst 28 Gene, allerdings ist die Genotyp-Phänotyp-Korrelation nur bei einigen vollständig bekannt. Zu diesen zählen das Elastin-Gen (ELN), der Neutrophile Cystologische Faktor 1 (NCF1), die Lim Kinase 1 (LIMK1), sowie der General Transcription Factor 2I (GTF2I). (Frohnauer 2011)

Die Symptome des Williams-Beuren-Syndroms treten in unterschiedlichen Ausprägungen auf. In vielen Fällen liegt eine kardiovaskuläre Erkrankung vor. Dazu zählen verschiedene Arten von Stenosen, wie etwa die supra-avalvuläre Aortenstenose (SVAS) oder Pulmonalstenosen. (Pankau et al. 2015)

Physische Merkmale variieren ebenfalls je nach Patient*in und umfassen kraniofaziale Dysmorphien, Zahnfehlstellungen, eingeschränktes Körperwachstum, sowie in einigen Fällen eine Iris stellata.

Die einzigartige Persönlichkeit der vom Williams-Beuren-Syndrom Betroffenen umfasst ein übermäßig freundliches Wesen, soziale Enthemmung und, Aufgeschlossenheit. Allerdings zeigen sich bei einigen ebenfalls Aufmerksamkeitsstörungen, Hyperaktivität, eine geistige Behinderung und Angstzustände. (Marcia Wilson und Iverson B. Carter 2020)

Die Diagnostik erfolgt aufgrund der auftretenden klinischen Symptome mittels Fluoreszenz-in-Situ Hybridisierung (FISH) bzw. mittels Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH). (Lottspeich 2012)

Diese Arbeit soll einen Einblick in die Symptomatik, Diagnostik und Therapie des Williams-Beuren-Syndroms, sowie den zugrundeliegenden genetischen Faktoren geben und einen kleinen Einblick in mögliche zukünftige Behandlungsmöglichkeiten liefern.

2 Allgemein

2.1 Namensgebung

Das Williams-Beuren Syndrom (WBS), auch bekannt als Williams-Syndrom oder Fanconi-Schlesinger-Syndrom, wurde erstmals 1961 von J. C. P. Williams beschrieben. Er publizierte über Kinder, die sowohl eine supraaortale Aortenstenose (SVAS), als auch „ungewöhnliche“ Gesichtszüge und ein „übermäßig freundliches“ Wesen gemein hatten. (Center for Interdisciplinary Brain Sciences Research 2021.000Z)

1962 beschrieb Beuren eine Reihe von Kindern mit ähnlichen psychischen und physischen Merkmalen. Die Bezeichnung des Williams-Beuren-Syndroms wurde erstmals 1969 offiziell in die deutschsprachige Literatur eingeführt. (Chen 2017)

2.2 Prävalenz

Die Prävalenz des Syndroms liegt zwischen 1 : 7.500 und 1 : 10.000, weswegen es als „seltene Erkrankung“ bezeichnet wird, die zu den Mikrodeletionssyndromen zählt. Die erwähnte Prävalenz beruht allerdings auf Schätzungen, da von einer möglichen Dunkelziffer ausgegangen werden kann.

Die Vererbung des Syndroms erfolgt autosomal-dominant und betrifft sowohl weibliche als auch männliche Patient*innen gleichermaßen. (Pankau et al. 2015)

2.3 Ursache

Das Williams-Beuren-Syndrom wird durch eine hemizygot zusammenhängende Gendeletion auf dem Chromosom 7q11.23 verursacht. Dabei geht ein Teil des Genoms verloren. (Morris 2017)

Die Deletion umfasst im Großteil der Fälle (etwa 80%) eine Region von 1,55 bis 1,84 Megabasenpaaren (Mb), allerdings wurden bereits seltene Fälle mit atypischen Deletionsgrößen dokumentiert. (Fusco et al. 2014)

3 Genetik

3.1 LCR's (Low Copy Repeats)

Die Ursache der Deletion liegt in der fehlerhaften Ausrichtung der Gameten während der Meiose. Die WBS-Deletionsregion wird von den Low-Copy-Repeats (LCR's) A, B und C flankiert. Diese Sequenzabschnitte haben eine Länge von etwa 400 Kilobasen und liegen mit einer Homologie von etwa 90%, vor. (Bayés et al. 2003)

LCR's kodieren für aktiv transkribierte Gene, konservierte Pseudogene mit fast identer Genomstruktur und Pseudogene, die einem transkribierten Gen an einer anderen Stelle des Chromosom 7 entsprechen. (Paweł Stankiewicz et al. 2012)

Die Low-Copy-Repeats A, B und C sind zu drei Komplexen verbunden und können sich auf dem centromerischen (c), medialen (m) oder telomerischen (t) Teil des WBS-Lokus befinden. Bei Centromeren und Medialen LCR's liegen die Blöcke in der gleichen Orientierung vor, allerdings nicht in derselben Reihenfolge. Telomere LCRs liegen in der entgegengesetzten Richtung zu medialen und centromeren Blöcken. Dies ist in Abb. 1 ersichtlich.

Durch nicht-allelisch homologe Rekombination zwischen direkt orientierten Blöcken in centromerischen und medialen LCR's kommt es zur Deletion, die für das Williams-Beuren-Syndrom verantwortlich ist. (Bayés et al. 2003)

Bei einer typischen Deletionsgröße von 1,55 Mb befindet sich der Bruchpunkt zwischen Bc und Bm (LCR B centromerisch und LCR B medial). (Frohnauer 2011)

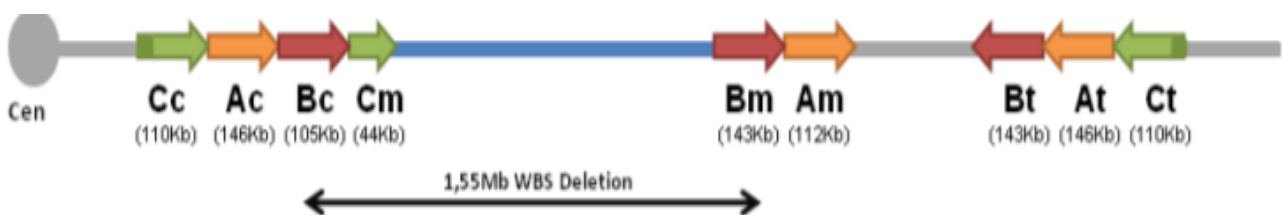


Abb. 1 Darstellung Chromosomenregion 7q11.23 – Die Low Copy Repeats (LCRs) sind in drei Blöcke aufgeteilt, A, B und C (unterschiedlich gefärbt). Diese liegen centromerisch (c), medial (m) oder telomerisch (t). Die Orientierung der Blöcke ist anhand der Pfeilrichtung dargestellt. Ebenfalls ersichtlich ist die typische 1,55 Mb Deletion, deren Bruchpunkt innerhalb der Blöcke Bc und Bm liegt. (Frohnauer 2011)

3.2 Entstehung der Deletion

Durch das Anlagern der homologen Chromosomenpaare kommt es während der Meiose zur Rekombination des genetischen Materials. Während dieses Prozesses kann es allerdings zu Fehlern kommen, wie etwa ungleichem Crossing-Over.

Da die Informationen der angelagerten Chromosomen nicht in der gleichen Reihenfolge vorliegen, können sich die Abschnitte fehlerhaft aneinanderreihen. Bereiche, die sich nicht im invertierten Bereich befinden, lagern sich ebenso aneinander - wie einige repetitive DNA-Abschnitte am invertierten Bereich.(Frohnauer 2011)

Für diesen Prozess muss sich die DNA in gegenläufige Schleifen legen, wodurch sich Querverbindungen bilden, die zu ungleichem Crossing-Over führen. Dadurch haben die rekombinierten Chromosomen eine andere Länge als die ursprünglichen Chromosomen. Der Längenunterschied wird durch das Fehlen der WBS spezifischen Region erklärt. (Pawel Stankiewicz et al. 2012)

Mehr als die Hälfte der Deletionen 7q11.23 entstehen durch das zuvor erwähnte ungleiche Crossing-Over, allerdings wird ein Teil der Deletionen auch durch Inversion verursacht. (Schubert 2009)

Durch eine Studie konnten Osborne et. al. nachweisen, dass in einigen Fällen Eltern, deren Kinder vom Williams-Beuren-Syndrom betroffen sind, eine Inversion des 7q11.23 tragen.

Dadurch wurde aufgezeigt, dass bei etwa 27 % der WBS Patient*innen zumindest ein Elternteil Inversionsträger*in ist.

Bei etwa 73 % der Patient*innen liegt eine *de novo* Deletion vor, was bedeutet, dass die Genvariante erstmals bei einem Familienmitglied auftritt.

Für Elternteile mit WBS liegt eine etwa 50-prozentige Chance vor, dass die Nachkommen ebenfalls davon betroffen sind. (Carolyn B Mervis et al. 2021)

3.3 Gene der WBS-Deletionsregion

Die deletierte Region umfasst bis zu 28 Gene, die in Tabelle 1 ersichtlich sind. Das erste Gen, dem nachgewiesen werden konnte, dass es in direkter Verbindung mit WBS steht, ist das Elastin-Gen (ELN-Gen). (Pankau et al. 2015)

Nach wie vor ist die Genotyp-Phänotyp Korrelation aller Gene nicht vollständig bekannt. In diesem Abschnitt werden daher nur die Gene ELN, NCF1, LIMK1 und GTF2I beschrieben, da diese bisher am besten charakterisiert worden sind.

Table 1 Deletierte Gene im Williams-Beuren-Syndrom – Die Tabelle zeigt die deletierten 28 Gene in der 7q11.23 Region. Die Gene sind angeordnet von Centromer nach Telomer. Zusätzlich ersichtlich, ist die Position des Gens in Kilobasen (Kb). Hervorgehoben (fettgedruckt) sind die Gene ELN, NCF1, LIMK1 und GTF2I - modifiziert nach (Pankau et al. 2015)

Position am Chromosom 7 in Kilobasen (Kb)		Gen	Nr		
				3'	5'
Centromer ↑	72,716	-	72,222	NSUN5	1
	72,726	-	72,739	TRIM50	2
	72,742	-	72,772	FKBP6	3
	72,848	-	72,850	FZD9	4
	72,854	-	72,936	BAZ1B	5
	72,950	-	72,972	BCL7B	6
	72,983	-	72,993	TBL2	7
	73,007	-	73,038	MLXIPL	8
	73,082	-	73,086	VPS37D	9
	73,095	-	73,097	DNAJC30	10
	73,097	-	73,112	WBSCR22	11
	73,113	-	73,134	STX1A	12
	73,150	-	73,153	ABHD11	13
	73,183	-	73,184	CLDN3	14
	73,245	-	73,247	CLDN4	15
	73,248	-	73,256	WBSCR27	16
	73,275	-	73,280	WBSCR28	17
Telomer ↓	73,442	-	73,484	ELN	18
	73,498	-	73,536	LIMK1	19
	73,588	-	73,611	EIF4H	20
	73,624	-	73,644	LAT2	21
	73,645	-	73,668	RFC2	22
	73,703	-	73,820	CLIP2	23
	73,868	-	74,016	GTF2IRD1	24
	73,946	-	73,947	WBSCR23	25
	74,072	-	74,175	GTF2I	26
	74,188	-	74,203	NCF1	27
	74,210	-	74,267	GTF2IRD2	28

3.3.1 Elastin Gen (ELN)

Das Elastin Gen oder ELN befindet sich an der Williams-Beuren-Syndrom spezifischen Region an der Position 73,442 bis 73,484 Kb und ist das 18te Gen am Chromosom 7. (Pankau et al. 2015) Das Elastin Gen kodiert für das Strukturprotein, Tropoelastin, das ein Bestandteil von elastischen Fasern ist. Diese Fasern sind für die Elastizität von Organen und Geweben, wie etwa dem Herzen, der Haut und der Blutgefäße zuständig. Das von ELN kodierte Protein ist unter anderem für den Aufbau der Gefäßwände verantwortlich. (Frankle 1976)

Durch die Deletion des Elastin Gens kommt es während der kardiovaskulären Entwicklung zu einer abnormalen Elastinablagerung, was bei von WBS betroffenen Personen zu kardiovaskulären Abnormalitäten führt. Die am häufigsten auftretenden, angeborenen Herzerkrankungen, die mit der Deletion von ELN assoziiert werden, sind die supraaortale Aortenstenose (SVAS) und Cutis Laxa. SVAS tritt bei etwa 80% aller betroffenen Personen auf. (Yuan 2017)

Zudem führt eine Mutation des ELN teilweise zu weiteren Verengungen von anderen Arterien, was beispielsweise zu einer Stenose der Nierenarterie oder Koronararterie führen kann. (Frohnauer 2011)

3.3.2 Neutrophiler Cystologischer Faktor 1 (NCF1)

Der neutrophile cystologische Faktor 1 oder NCF 1 kodiert für die p47^{Pox}- Untereinheit des NADPH -Oxidase-Komplexes. Es ist das 27te Gen am Chromosom 7 und befindet sich an der Position 74,188 bis 74,203 Kb. (Morris 2017)

NCF1 ist nur von einem Locus auf dem medialen Block B (Bm) aus aktiv. Zwei weitere Kopien des NCF1 befinden sich auf dem centromerischen und dem telomerischen Block B (Bc und Bt), diese sind allerdings Pseudogene mit verkürzten Mutationen (siehe Abb. 1). (Del Campo et al. 2006)

Bei etwa 75% der Patient*innen, die von WBS betroffen sind, tritt aufgrund von Hemizygotie bei ELN eine Hypertonie (Bluthochdruck) auf. Allerdings fanden Del Camp et. al. in einer Studie heraus, dass Patient*innen, bei deren Deletion eine funktionelle Kopie von NCF1 vorliegt, die p47^{Pox}- Untereinheit kodiert. Dadurch wurde eine wesentlich geringere Rate an Hypertonien festgestellt. Es wird daher vermutet, dass Hemizygotie von NCF1 Schutz vor Bluthochdruck bietet. (Del Campo et al. 2006)

3.3.3 Lim Kinase 1 (LIMK1)

Die Lim Kinase 1 oder LIMK1 ist das 19te Gen des Chromosom 7 und liegt an der Position 73,498 bis 73,536 Kb. (Pankau et al. 2015) Sie ist ein regulierender Bestandteil von Aktin-abhängigen Prozessen wie etwa Zellmotilität und Zelldifferenzierung und zudem für die Stabilisierung des Aktin-Zytoskeletts verantwortlich. (Nishita et al. 2005)

Die Deletion von LIMK1 wird mit den für das Williams-Beuren-Syndrom typischen schweren Defekten des Langzeitgedächtnisses und der visuell-räumlichen Wahrnehmung in Verbindung gebracht. Das Kurzzeitgedächtnis ist davon allerdings nicht betroffen. LIMK1 interagiert mit dem zyklischen AMP-Response-Element Bindungsprotein (CREB). Dieses ist ein Transkriptionsfaktor, der für die Funktionalität des Langzeitgedächtnisses entscheidend ist.

Todorovski et. al. zufolge konnten bei Versuchen mit LIMK1-Knock-Out Mäusen die Defizite des Langzeitgedächtnisses durch Erhöhung der CREB-Aktivität minimiert werden. (Todorovski et al. 2015)

3.3.4 General Transcription Factor 2I (GTF2I)

GTF2I (General Transcription Factor 2 I) kodiert für den Transkriptionsfaktor TF2-I. Es ist das 26te Gen im Chromosom 7 und liegt bei 74,072 bis 74,174 Kb. (Frohnauer 2011)

Der Transkriptionsfaktor wirkt multifunktional im Zellkern und regulatorisch für den Calciumeintrag im Zytoplasma. Das Gen wird mit der mentalen Retardierung von WBS-Patient*innen in Verbindung gebracht. (Morris 2017)

Die genaue Genotyp-Phänotyp Korrelation ist noch nicht vollständig geklärt, allerdings wird angenommen, dass die Deletion des Gens den IQ negativ beeinflusst und die Duplikation mit der typischen Trennungsangst von WBS betroffenen Personen assoziiert werden kann.

Varianten der Nukleotidsequenz auf demselben Chromosom werden mit verminderter sozialer Angst, verminderten Kommunikationsfähigkeiten mit „fremden“ Personen, sowie der Manifestation bei Autismus-Spektrum Störungen in Verbindung gebracht. (Morris et al. 2003)

4 Symptome, Merkmale und Persönlichkeit

Das Vorhandensein bzw. die Ausprägung der Symptome bei von WBS betroffenen Personen variiert stark. Daher wird in diesem Abschnitt nur auf die am häufigsten, auftretenden Merkmalen bzw. Symptome eingegangen.

4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Eines der häufigsten Symptome bei von WBS betroffenen Personen sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Dazu zählt vorrangig die supraaortale Aortenstenose (SVAS) die mit der Deletion des Elastin Gens in Verbindung gebracht wird. (Siehe Abschnitt Elastin Gen ELN)

4.1.1 Supraaortale Aortenstenose (SVAS)

Die supraaortale Aortenstenose zählt zu den angeborenen Herzfehlern, etwa 91% aller WBS-Patient*innen sind davon betroffen. (Bundesverband WBS 2021.000Z). Es handelt sich dabei um eine Verengung oberhalb der Aortenklappe, die als Auslass aus dem Herzen in die Aorta (Hauptschlagader) dient. Die Verengung entsteht durch zu kleine bzw. zu dicke Aortenklappensegel oder durch eine bikuspidale Aortenklappe, was bedeutet, dass zwei anstatt drei Taschen vorhanden sind. (Aortenstenose 2021.000Z)

Über die linke Herzkammer wird sauerstoffreiches Blut durch die Aortenklappe in die Aorta gepumpt. Liegt eine Aortenstenose vor, so muss die linke Herzkammer weitaus mehr Blut pumpen, was zu einer Linksherzhypertrophie führt. Darunter versteht man die Gewebsvergrößerung (Hypertrophie) der linken Herzkammer. (Schmidt und Lang 2007)

Obwohl die meisten Patient*innen keine Symptome zeigen, liegt ein Risiko für eine bedrohliche Herzrhythmusstörung vor, die von einer Aorteninsuffizienz (unvollständiges Schließen der Aortenklappe) bis zum plötzlichen Herztod führen kann. (Aortenstenose 2021.000Z)

Die supraaortale Aortenstenose kann chirurgisch behandelt werden. Die ober der Aortenklappe liegende Verengung wird chirurgisch erweitert. Dabei ist oft die Implantation eines künstlichen Gefäßes notwendig. (Schmidt und Lang 2007)

Besonders an Bedeutung gewonnen hat die Operationsmethode nach Doty. Dabei wird die rechte aufsteigende Koronararterie, die das Herz mit Blut versorgt, im linken Bereich Y-förmig aufgeschnitten und es wird ein Patch darübergerlegt, um die Arterie zu vergrößern und einen besseren Blutfluss zu ermöglichen. Unter einem Patch versteht man ein künstliches Implantat, das verwendet wird, um bei chirurgischen Eingriffen Öffnungen zu verschließen. Eine schematische Darstellung ist in Abb. 2 ersichtlich.

Patient*innen mit angeborenen Herzfehlern sind besonders gefährdet, an einer Endokarditis (infektiöse Entzündung der Herzinnenhaut) zu erkranken. Um dies zu vermeiden, werden oft als Prophylaxe Antibiotika verabreicht. (Bierwirth 2015)

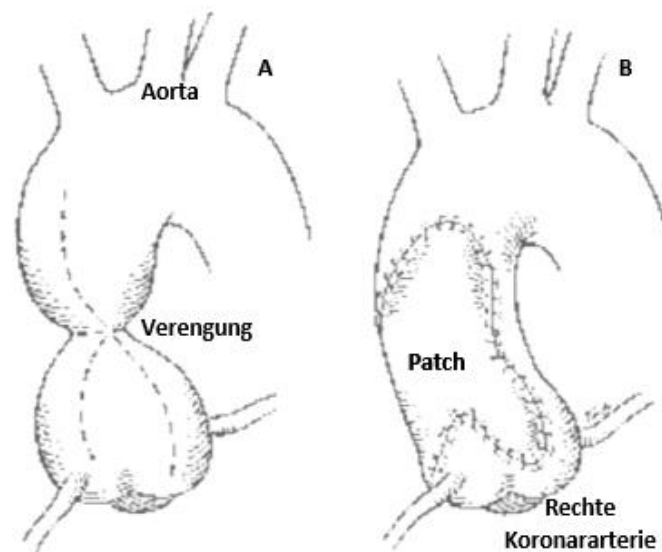


Abb. 2 Schematische Abbildung supralvalvuläre Aortenstenose – In Abbildung A ist die Verengung oberhalb der Aortenklappe, die bei SVAS auftritt, abgebildet. In Abbildung B ist eine schematische Illustration des Herzens nach der Operationsmethode nach Doty ersichtlich. Die Verengung wird dabei durch Aufbringen eines Patches behoben - modifiziert nach (Bundesverband WBS 2021.000Z)

4.1.2 Hypertonie (Bluthochdruck)

Bei etwa 40% aller WBS Patient*innen liegt eine chronische Hypertonie (Blutdruckerhöhung) vor. Ein Standardblutdruck liegt bei 120mmHg systolischer Wert zu 80mmHg diastolischer Wert. Im Gegensatz dazu stehen die Werte von WBS Patient*innen im Durchschnitt mit 135mmHg systolischer Wert zu 95mmHg diastolischer Wert. Bei etwa 60% der Betroffenen wird Hypertonie mit zuvor bestehender Hypercalzämie (erhöhter Kalziumspiegel im Blut) in Verbindung gebracht (Broder et al. 1999) Zudem erhöhen vorhandene Stenosen in kleinen Arterien den Blutdruck, weswegen viele Patient*innen mit WBS Betablocker zur Blutdrucksenkung einnehmen. (Bundesverband WBS 2021.000Z)

4.1.3 Pulmonalstenosen

Etwa 86% der vom Williams-Beuren-Syndrom Betroffenen weisen periphere Pulmonalstenosen auf. (Bundesverband WBS 2021.000Z)

Dabei handelt es sich entweder um eine Verengung der Lungenschlagaderklappe oder eine Verengung des Auslasses aus der rechten Hauptkammer. Diese Verengungen können in unterschiedlichen Schweregraden vorliegen – niedrig, mittel- oder hochgradig. Bei einer hochgradigen Schwere vergrößert bzw. verdickt sich die rechte Herzkammer, wodurch der Druck in der Kammer höher ist als der Druck im Systemkreislauf. Bei unbehandelten Pulmonalstenosen kann es aufgrund dieses Druckunterschieds zu Kreislaufversagen kommen. (Pulmonalstenose 2021.000Z)

Die Behandlung hängt vom Stenostyp ab. Es wird zwischen drei Arten unterschieden, deren schematische Darstellung in Abb. 3 ersichtlich ist:

- Subvalvuläre Pulmonalstenosen (Abb. 3 C) – Bei dieser Art wird durch überschüssiges Gewebe der Auslass der rechten Kammer unterhalb der Klappe eingeengt.
- Valvuläre Pulmonalstenosen (Abb. 3 B) – Die Klappentaschen selbst sind verdickt bzw. in einigen Fällen verschmolzen, wodurch die Klappen keine vollständige Öffnung aufweisen.
- Supralvuläre Pulmonalstenosen (Abb. 3 A) – In diesen Fällen wird der Auslass aus der rechten Kammer oberhalb der Klappe durch überschüssiges Gewebe verengt. (Schmidt und Lang 2007)

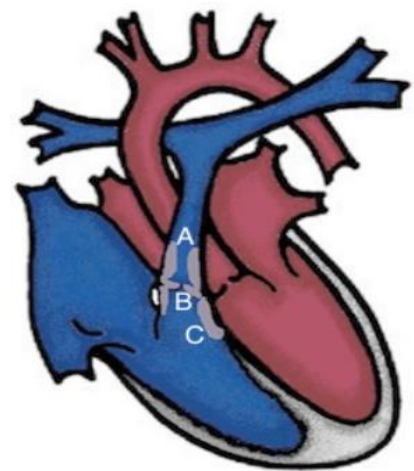


Abb. 3 Schematische Abbildung Pulmonalstenosen (PS) – In der schematischen Darstellung eines Herzens zeigt A eine supralvuläre PS, mit der Verengung über der Klappe. B zeigt eine valvuläre PS, bei der die Klappentaschen verdickt/verschmolzen sind und C zeigt eine subvalvuläre PS mit Verengung unter der Klappe. Modifiziert nach (Pulmonalstenose 2021.000Z)

Die Behandlung der Pulmonalstenosen erfolgt im Falle einer supralvulären Pulmonalstenose durch eine Ballondilatation. Dabei wird die eingeengte Lungenschlagader mittels Ballon gedehnt und über einen Stent offengehalten. Bei valvulären Pulmonalstenosen wird ebenfalls eine Ballon-dilatation angewandt. Ist dies, etwa in Fällen einer starken Fehlbildung der Pulmonalklappen, nicht möglich, so muss eine Herztransplantation durchgeführt werden. Im Falle von subvalvulären Pulmonalstenosen wird das einengende, überschüssige Gewebe über einen operativen Eingriff entfernt. (Pulmonalstenose 2021.000Z)

4.2 Physische Merkmale

Ein Großteil der WBS-Patient*innen weist charakteristische kraniofaziale Dysmorphien, eine von der Norm abweichende Gesichtsanatomie, auf. Die Ausprägung dieser variiert je nach Patient*in, sowie je nach Alter.

Zu den typischen Gesichtszügen im Kindesalter zählen

- breite Stirn
- bauchige Nasenspitze
- Strabismus (schielen)
- langes Philtrum (Rille die sich von der Nasenspitze bis zur Oberlippe zieht)
- epikantale Falten (siehelförmige Hautfalte am inneren Randwinkel des Auges) und
- volle Wangen (Pankau et al. 2015)

Einige der zuvor erwähnten Merkmale, die vor allem im Kindesalter ausgeprägt auftreten, sind in Abb. 4 ersichtlich.

Bis zum Erwachsenenalter kann sich das Aussehen verändern zu den typischen Merkmalen zählen

- hageres Gesicht
- schmale Nasenwurzel
- volle Nasenspitze
- abgeflachte Backen
- breiterer Mund und
- langer Nacken (Frohnauer 2011)

Abb. 5 zeigt eine WBS Patientin im Erwachsenenalter, mit einigen typischen Dysmorphien.

Sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter sind ein dichtes Zinnoberrot der Lippen, ein kleiner Kiefer, sowie hervorstehende Ohr läppchen prominente Gesichtszüge bei von WBS betroffenen Personen. (Pankau et al. 2015)



Abb. 4 WBS Patientin im Kindesalter – Die Abbildung zeigt ein von WBS betroffenes Kind mit einigen charakteristischen kraniofazialen Dysmorphien. Ersichtlich sind die für WBS typischen etwas abstehenden Ohrläppchen, eine etwas breitere Stirn, eine bauchige Nasenspitze, sowie volle Wangen. © Hohegger



Abb. 5 WBS Patientin im Erwachsenenalter – Die Patientin weist einige, für das Erwachsenenalter typische, WBS Merkmale auf, wie etwa einen langen Nacken, ein hageres Gesicht, etwas abstehende Ohrläppchen, sowie eine volle Nasenspitze. (Bundesverband WBS 2021.000Z)

Ein weiteres, vor allem im Kindesalter auftretendes physisches Merkmal ist die Iris stellata. Dies bezeichnet eine weißliche, Musterung der Iris, die durch ihre Form einer Radspeiche an einen Sternenhimmel erinnert. Die Iris stellata ist vor allem bei grünen bzw. blauen Augen stark ausgeprägt, wohingegen bei braunen Augen die Radspeichenform oft kaum erkennbar ist (siehe Abb. 6)



Abb. 6 Iris stellata – Unter einer Iris stellata versteht man eine kraniofaziale Dysmorphie die das Auge betrifft bzw. eine weißliche Musterung der Iris mit einer Radspeichenartigen Form. © Hohegger

Die Milchzähne von WBS-Patient*innen sind häufig weit auseinanderstehend und klein. Die Größe der bleibenden Zähne liegt meist in der Norm, allerdings liegt öfter eine unregelmäßige Anordnung und eine höhere Anfälligkeit für Karies vor. (Pankau et al. 2015)

Das Körperwachstum ist bei vielen von WBS betroffenen Personen bereits in der Schwangerschaft leicht vermindert. Bei etwa 70% der Säuglinge liegt eine schlechte Gewichtszunahme vor. WBS-Kleinkinder weisen meist eine geringere Körpergröße auf als Kinder derselben Altersstufe. Bei erwachsenen Personen wird die genetische Endgröße um etwa 10cm unterschritten. Nicht selten kommt es zudem im Jugendalter zu einer seitlichen Verbiegung der Wirbelsäule. (Bundesverband WBS)

Durch das Williams-Beuren-Syndrom kann es zu Entwicklungsverzögerungen kommen. Das Erlernen der Sprache oder des Laufens dauert in einigen Fällen länger als in der Norm, dies gilt allerdings oft nicht für die körperliche Entwicklung. In einigen Fällen tritt beispielsweise die Pubertät, vor allem bei weiblichen Patientinnen, bereits im achten Lebensjahr ein.

Zudem zeigen sich bei einige Betroffenen motorische Probleme bereits im Kindesalter, etwa durch unbeholfene Bewegungen. (Pankau et al. 2015)

4.3 Persönlichkeit

WBS-Patient*innen weisen eine einzigartige Persönlichkeit auf. Ein Großteil der Betroffenen zeigt ein übermäßig freundliches Wesen, gekennzeichnet durch Empathie, Aufgeschlossenheit und Geselligkeit. In einigen Fällen zeigt sich zudem eine ungewöhnlich gute Anwendung der Sprache, bzw. ein ungewöhnlich großer Wortschatz bereits im Kindesalter. (Colleen A Morris 2017)

Vor allem soziale Enthemmung ist ein auffallendes Merkmal von Kindern mit WBS. Kleinkinder zeigen nur selten das ansonsten für diese Altersgruppe typische Misstrauen gegenüber fremden Personen. (Einfeld et al. 2001)

Allerdings weisen WBS-Patient*innen oft Aufmerksamkeitsstörungen und Verhaltensprobleme auf, in Form von Schwierigkeiten der emotionalen Regulierung, sensorische Empfindlichkeit, Problemen mit der sensorischen Verarbeitung und Hyperaktivität. (Marcia Wilson und Iverson B. Carter 2020)

Ein weiterer bedeutender Aspekt der Persönlichkeit ist die „Angst“. Diese tritt bereits im Kindesalter auf und äußert sich meist als spezifische Phobie. Da bereits vom Säuglingsalter an eine Empfindlichkeit gegenüber Geräuschen besteht, assoziieren viele diese Geräusche mit Gefahr, wodurch sich eine Phobie entwickelt. Um mit dieser Angst umzugehen, entwickeln viele Kinder „Beschäftigungen“, wie etwa sich die Hände zu reiben, ihren Körper zu „schaukeln“, Nägelkauen, etc. Für viele Betroffene ist diese Angst ein lebenslanger Begleiter mit einer Prävalenz von 80% (Bundesverband WBS 2021.000Z)

In einigen Fällen kommt es zu einer Überlappung der Symptome von WBS mit jenen des Autismus-Spektrums. Dazu zählen etwa ein scheinbar geringes Interesse an der Umwelt oder sich wiederholende Verhaltensmuster. (Colleen A Morris 2017)

Eine geistige Behinderung kann in verschiedenen Stufen, von leicht bis mittelschwer auftreten. Allgemein sind viele Kinder überdurchschnittlich intelligent, leiden allerdings an schweren Lernbehinderungen. (Marcia Wilson und Iverson B. Carter 2020)

Zudem liegen bei einige Sehstörungen vor, was dazu führt, dass sie Bilder nicht im Ganzen, sondern in Teilen betrachten. (Bundesverband WBS 2021.000Z)

Studien zeigen außerdem, dass Personen mit WBS stark ausgeprägte musikalische Fähigkeiten haben, was auf der atypischen Hörverarbeitung beruhen kann. (Thakur et al. 2018)

5 Diagnostik

Die Diagnose des Williams-Beuren-Syndroms erfolgt zum einen über klinische Diagnostik und zum anderen über genomischen Testmethoden. Dazu zählen die Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) sowie die Cytogenomic-Array Untersuchung (Array-CGH) . (Colleen A Morris 2017) Die Merkmale bzw. Symptome, die in der klinischen Diagnostik auf WBS deuten lassen, sind im Abschnitt Symptome angeführt.

5.1 Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH)

Die Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) wird in zwei Arten unterteilt, Metaphase-FISH, und Interphase-FISH. Für die Diagnostik von WBS wird Metaphase-FISH verwendet. Bei etwa 95 % der von WBS Betroffenen liegt eine Deletion vor, die mittels FISH bestimmt werden kann.

FISH dient der Lokalisierung einer bekannten Sequenz, mittels einer spezifischen Sonde. Die Sonden sind kleine DNA-Stücke, die mit einem Fluoreszenzfarbstoff gekoppelt sind und einen Bereich der DNA-Sequenz des Elastin-Gens beinhalten.

Es werden Metaphase-Zellen verwendet, mit einer Sonde für das ELN Gen am Chromosom 7q11.23 und einer Kontrollsonde für Chromosom 7. Bei Multicolour-FISH werden für die beiden Sonden verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe verwendet. Es werden etwa 10 Metaphase-Zellen untersucht. (Saint Francis Health System 2021.000Z)

Die Zellen werden mit Colchizin behandelt, einem Zellgift, dass die Zellen in ihrem Zellzyklus unterbricht und so in der Metaphase fixiert. Anschließend werden die Zellen hypotonisch so lange gequollen, bis sie auf einem Träger aufplatzen. Durch dieses Verfahren liegen die Chromosomen einzeln in Gruppen zusammen. (Lottspeich 2012)

Die In-Situ-Hybridisierung lässt sich in drei Phasen unterteilen:

- Denaturierung
 - Die Sonden-DNA wird durch Erhitzen denaturiert, die doppelsträngige DNA wird in Einzelstränge getrennt. Um die Ziel-DNA zu schonen, wird diese mit niedrigeren Temperaturen denaturiert. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die Zugabe von destabilisierenden Agenzien die Schmelztemperatur erniedrigt. (Chen 2017)

- Pre-Annealing
 - Um sicherzustellen, dass nur die Zielsequenz für die Hybridisierung am Target zur Verfügung steht, werden die IRS (Interspersed Repetitive Sequences) blockiert. Dies geschieht über die Zugabe von unmarkierter C₀t 1 – DNA im Überschuss.
- Hybridisierung
 - Die Hybridisierung der Sonde an der Target-DNA erfolgt bei einer Temperatur, die unter der Schmelztemperatur liegt. Die Sonde, die selbst eine Region des Elastin-Gens beinhaltet, lagert sich komplementär an die Region des Elastin-Gens von Chromosom 7 an. Kommt es zu einer Anlagerung der Sonde, liegt keine Deletion vor. (Lottspeich 2012)

Fluoreszenz-in-situ Hybridisierungen werden mittels Mikroskop ausgewertet. In

Abb. 7 ist ein negatives Ergebnis eines FISH-Tests ersichtlich. Da sich die Sonde an die Target-DNA anlagern kann, ist ein Fluoreszenzsignal sowohl für Chromosom 7 als auch für die Sonde vorhanden. (Sugayama et al. 2004)

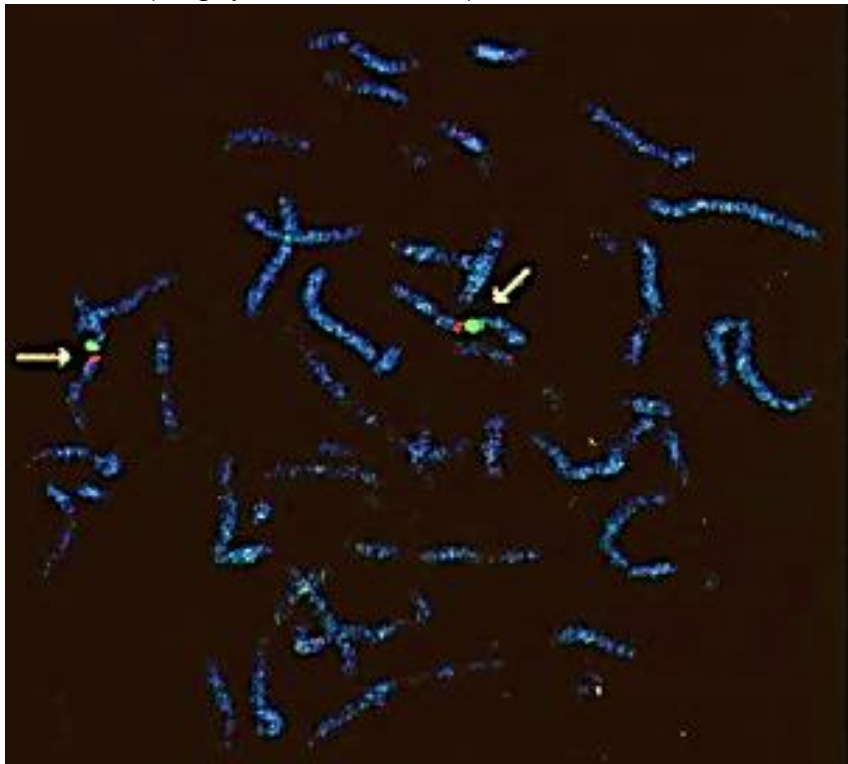


Abb. 7 Negativer FISH-Test – Das Elastin Gen scheint als rotes Signal auf, Chromosom 7 hingegen als grünes Signal. Da beide Signale aufscheinen, liegt keine Deletion vor. Modifiziert nach (Sugayama et al. 2004)

Bei einer vorliegenden Deletion kann sich die Sonde allerdings nicht an die Target-DNA binden, da der benötigte Genabschnitt fehlt. Daher scheint am Mikroskop kein Fluoreszenzsignal für das ELN-Gen auf. Ein positives Ergebnis ist in Abb. 8 ersichtlich.

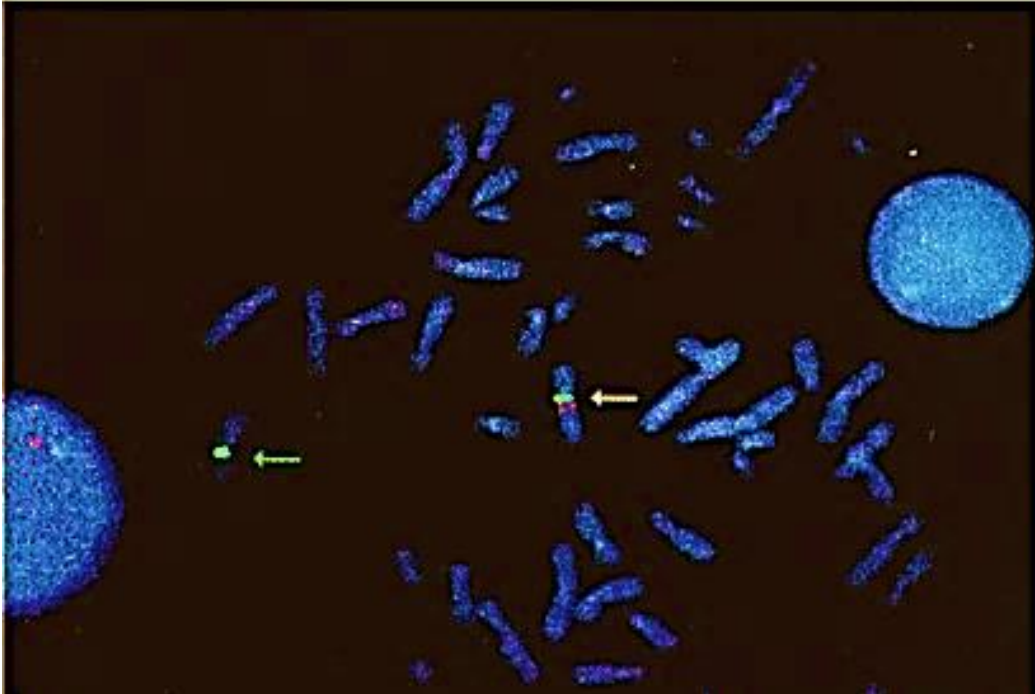


Abb. 8 Positiver FISH Test - Das Elastin Gen scheint als rotes Signal auf, Chromosom 7 hingegen als grünes Signal. Da nur ein grünes Signal, anstatt zwei aufscheinen, liegt eine Deletion des Elastin-Gens vor. Modifiziert nach (Sugayama et al. 2004)

Der FISH-Test wird standardmäßig durchgeführt, wenn bei Patient*innen der Verdacht auf WBS aufgrund von verschiedenen Merkmalen vorliegt (siehe Abschnitt Symptome).

Der Test könnte theoretisch auch in der Pränataldiagnostik verwendet werden, allerdings ist eine Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchungen) mit hohen Risiken verbunden und wird daher nicht routinemäßig durchgeführt, weshalb eine Pränatale Diagnose nur selten vorliegt. Im Großteil der Fälle erfolgt die Diagnose erst nach der Geburt bzw. teilweise auch später etwa im Kindergarten bzw. Volksschulalter. (Bundesverband WBS 2021.000Z)

5.2 Array-based Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH)

Eine weitere Methode, um die Deletion am Chromosom 7 nachzuweisen, ist die Comparative Genomic Hybridization oder Array-CGH. Die Methode ähnelt dem FISH-Test und basiert ebenfalls auf Hybridisierung. Allerdings liegt bei dieser Untersuchung eine weitaus höhere Auflösung vor. (MVZ Martinsried GmbH 2021.000Z)

Bei diesem Verfahren wird genomische DNA isoliert, amplifiziert sowie anschließend gereinigt. Die Patient*innen DNA hybridisiert mit kurzen Oligonukleotiden (zwischen 40 und 60bp), die durch eine Matrix auf einem Trägerchip immobilisiert wurden und komplementäre Sequenzen zur Referenz-DNA tragen. Diese immobilisierten Sonden decken das gesamte menschliche Genom ab (Hussein et al. 2016)

Eine Ergänzung bietet die Verwendung von polymorphen Oligonukleotiden, auch SNP-Markern. Dabei wird sowohl die DNA der Patient*innen, als auch eine Referenz-DNA mit zwei unterschiedlichen Farbstoffen markiert und anschließend hybridisiert. Durch die Verwendung eines Laser-Scanners können die Fluoreszenzsignale beider DNA´s abgelesen werden. Das Vorliegen einer Deletion führt zur Farbverschiebung (siehe Abb. 9) des Fluoreszenzsignals für die jeweiligen Sonden. Mittels Software können die jeweiligen Signale unterschiedlichen Genregionen zugeordnet werden. (Praxis für Humangenetik Tübingen 2021+00:00)

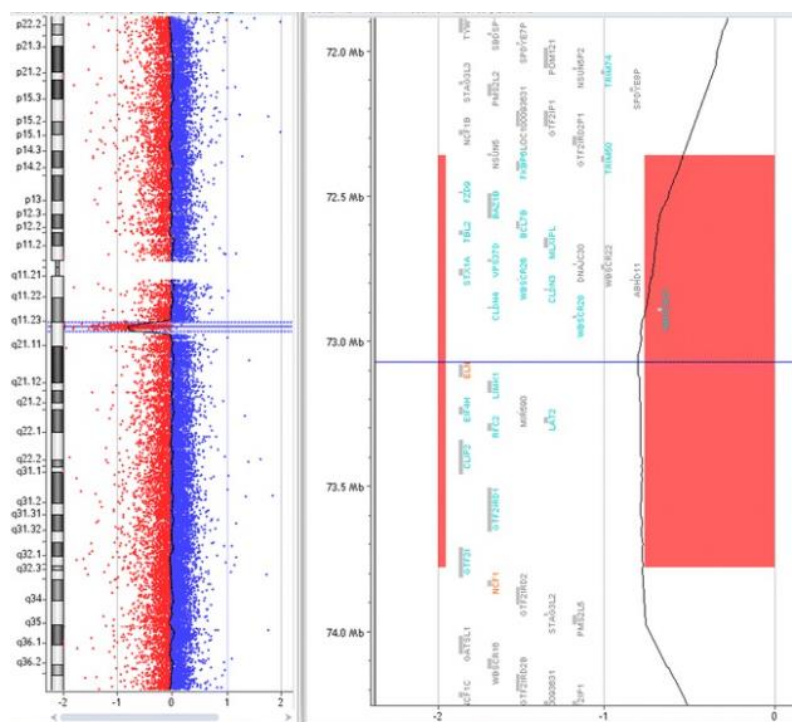


Abb. 9 Software Darstellung eines deletierten Segments am Chromosom 7 – Die Abbildung zeigt ein Beispiel für die, für eine Deletion typische Farbverschiebung, sowie die Gene der deletierten Region. Rot abgebildet ist die Referenz-DNA, während die Patient*innen DNA in blau dargestellt ist (Hussein et al. 2016)

6 Therapie

Zurzeit ist keine Therapie, die die Heilung des Williams-Beuren-Syndroms ermöglichen würde, bekannt. Daher erfolgt die Behandlung symptomatisch.

Die Behandlung der möglicherweise auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen findet sich im Abschnitt Physische Symptome.

Ein wichtiger Schritt im Management der Entwicklungsstörungen, die bei WBS auftreten können, sind Frühinterventionsprogramme sowie Sonderschulprogramme. Bereits im Kleinkindalter werden verschiedene Therapien wie etwa Physio-, Ergo-, sowie Sprachtherapie empfohlen. (Colleen A Morris 2017)

Zusätzlich werden Therapien bzw. psychiatrische Untersuchungen empfohlen, die sowohl bei der Bewältigung der für WBS typischen „Angst“, als auch bei Verhaltensproblemen eine Hilfestellung liefern. Bei etwa 50% der von „Angst“ Betroffenen wird zusätzlich eine Behandlung mit psychotropen Medikamenten eingesetzt. (Pankau et al. 2015)

Bei etwa 15-20% aller Betroffenen wird eine Hyperkalzämie diagnostiziert. Da diese mit Dehydration in Verbindung gebracht wird, ist eine erhöhte Wasseraufnahme von großer Bedeutung. Die Ernährung sollte über Ernährungsberater*innen eingestellt werden. Zudem sollten Vitamin-D-haltige Nahrungsergänzungsmittel vermieden werden, da diese die Kalziumaufnahme zusätzlich steigern.

In einigen Fällen tritt Strabismus (schielen) auf. Dies kann durch einen operativen Eingriff am Auge behandelt werden. Der Überempfindlichkeit gegenüber Geräuschen, kann mit einem Gehörschutz entgegengewirkt werden. Kiefer- bzw. Zahnfehlstellungen können mittels Kieferoperation behandelt werden- (Bundesverband WBS)

Die verfrüht eintretende Pubertät, die vor allem bei weiblichen Kindern beobachtet wird, kann über die Einnahme von einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten gestoppt werden. (Marcia Wilson und Iverson B. Carter 2020)

Viele von WBS Betroffene haben einen ausgeprägten Sinn für Musik. Dies äußert sich in einem erhöhten Interesse sowie einer erhöhten emotionalen Reaktionsfähigkeit für Musik. In einigen Fällen wird Musiktherapie angewandt, um die Erinnerungsfähigkeit zu verbessern, sowie die Sprachentwicklung zu fördern. (Thakur et al. 2018)

7 Ausblick

Aktuelle Studien, die sich auf das Williams-Beuren-Syndrom beziehen, versuchen hauptsächlich symptomatische Therapien zu entwickeln. Zum Zeitpunkt dieser Bachelorarbeit finden sich in den USA und Europa etwa 35 laufende Studien. In diesem Abschnitt wird allerdings nur auf zwei näher eingegangen, die einen Ausblick auf eine mögliche Behandlung von Symptomen des WBS bzw. ein besseres Verständnis des Syndroms selbst ermöglichen.

Eine derzeitige Studie des Massachusetts General Hospital untersucht die Wirkung von Buspiron bei der Behandlung von Angstzuständen von WBS betroffenen Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die Studie läuft über 16 Wochen, die Bewertung erfolgt über die Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS). Diese Skala dient der Bewertung von Angstsymptomen in Verbindung mit sozialer Angst und Angststörungen. (Thom 2021)

Buspiron ist ein angstlösendes Medikament. Im Gegensatz zu den oft verschriebenen Benzodiazepinen wirkt es allerdings nicht sedierend und es stellt sich keine Abhängigkeit ein. Während Benzodiazepine sofort wirken, tritt die Wirkung dieses Medikaments erst nach einigen Wochen der regelmäßigen Einnahme ein. Bei Erfolg der Studie und Zulassung des Medikaments für die Behandlung von Angststörungen bei WBS Patient*innen könnte dieses, im Gegensatz zu Benzodiazepinen eine sicherere Alternative bieten, die keine Abhängigkeit von Medikamenten verursacht(Sigma-Aldrich)

Das National Institut of Mental Health führt derzeit eine Studie durch, die sich auf Entwicklungsveränderungen im Hirn bei Kindern mit Williams-Beuren Syndrom bezieht. Es ist bekannt, dass genetische Merkmale des WBS die Hirnentwicklung beeinflussen, allerdings nicht im Detail. Mittels Magnetresonanztomographie und klinischer Beobachtung der Patient*innen soll über einen Zeitraum von etwa einem Monat ein genaueres Verständnis darüber gewonnen werden, wie Gene den Veränderungsprozess des Hirns bei WBS Kindern genau beeinflussen, im Verhältnis zu Kindern, die nicht mit WBS diagnostiziert wurden. Das Verfahren wird alle zwei Jahre bis zum 18ten Lebensjahr wiederholt und aufgezeichnet.

Durch das Verstehen der Veränderungen im Hirn erhofft man sich zum einen ein besseres Verständnis des Hirn Phänotyps bei WBS Kindern und zum anderen basierend auf diesen Erkenntnissen weitere Behandlungsmethoden für WBS Symptome. (Berman 2021.000Z)

8 Literaturverzeichnis

- Aortenstenose (2021.000Z). Online verfügbar unter <https://www.meduniwien.ac.at/hp/kinderherzzentrum-wien/fachinformation-herz-abc/angeborene-herzfehler/aortenstenose/>, zuletzt aktualisiert am 05.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 05.08.2021.059Z.
- Bayés, Mònica; Magano, Luis F.; Rivera, Núria; Flores, Raquel; A. Pérez Jurado, Luis (2003): Mutational Mechanisms of Williams-Beuren Syndrome Deletions. In: *American Journal of Human Genetics* 73 (1), S. 131–151.
- Berman, Karen F. (2021.000Z): Defining the Brain Phenotype of Children With Williams Syndrome. Hg. v. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01132885?cond=williams&draw=2&rank=4>, zuletzt aktualisiert am 21.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 21.08.2021.945Z.
- Bierwirth, Hannelore (2015): Langzeitergebnisse nach chirurgischer Intervention bei kongenitalen linksventrikulären Ausflusstraktobstruktionen. Dissertation. Technische Universität München.
- Broder, K.; Reinhardt, E.; Ahern, J.; Lifton, R.; Tamborlane, W.; Pober, B. (1999): Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome. In: *American journal of medical genetics* 83 (5). DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(19990423)83:5<356::aid-ajmg2>3.0.co;2-x.
- Bundesverband WBS: WBS Elternbrochure, zuletzt geprüft am 18.08.2021.
- Bundesverband WBS (2021.000Z): Home - Bundesverband Williams-Beuren-Syndrom e.V. Online verfügbar unter <https://www.w-b-s.de/>, zuletzt aktualisiert am 15.07.2021.000Z, zuletzt geprüft am 15.07.2021.579Z.
- Carolyn B Mervis; Colleen A Morris; Bonita P Klein-Tasman; Shelley L Velleman; Lucy R Osborne (2021): 7q11.23 Duplication Syndrome. In: Carolyn B. Mervis, Colleen A. Morris, Bonita P. Klein-Tasman, Shelley L. Velleman und Lucy R. Osborne (Hg.): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327268/#dup7q11_23.Genetic_Counseling.
- Center for Interdisciplinary Brain Sciences Research (2021.000Z): Williams Syndrome. Online verfügbar unter <https://cibsr.stanford.edu/research/previous-studies/williams-syndrome.html>, zuletzt aktualisiert am 16.07.2021.000Z, zuletzt geprüft am 20.07.2021.097Z.
- Chen, Harold (2017): Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New York, NY, s.l.: Springer New York.
- Colleen A Morris (2017): Williams Syndrome. In: Colleen A. Morris (Hg.): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle. Online verfügbar unter https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/#williams.Molecular_Genetics.
- Del Campo, Miguel; Antonell, Anna; Magano, Luis F.; Muñoz, Francisco J.; Flores, Raquel; Bayés, Mònica; Pérez Jurado, Luis A. (2006): Hemizygoty at the NCF1 Gene in Patients with Williams-Beuren Syndrome Decreases Their Risk of Hypertension. In: *American Journal of Human Genetics* 78 (4), S. 533–542.
- Einfeld, S. L.; Tonge, B. J.; Rees, V. W. (2001): Longitudinal course of behavioral and emotional problems in Williams syndrome. In: *American journal of mental retardation : AJMR* 106 (1). DOI: 10.1352/0895-8017(2001)106<0073:LCOBAE>2.0.CO;2.

Frankle, R. T. (1976): Nutrition education in the medical school curriculum: a proposal for action: a curriculum design. In: *The American journal of clinical nutrition* 29 (1), S. 105–109. DOI: 10.1093/ajcn/29.1.105.

Frohnauer, Judith (2011): Molekularzytogenetische Analysen zur Bedeutung des Inversionspolymorphismus in der Chromosomenregion 7q11.23 für die Entstehung des Williams-Beuren-Syndroms. Dissertation. Universität Kiel, Kiel.

Fusco, Carmela; Micale, Lucia; Augello, Bartolomeo; Teresa Pellico, Maria; Menghini, Deny; Alfieri, Paolo et al. (2014): Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. In: *European Journal of Human Genetics* 22 (1), S. 64–70. DOI: 10.1038/ejhg.2013.101.

Hussein, I. R.; Magbooli, A.; Huwait, E.; Chaudhary, A.; Bader, R.; Gari, M. et al. (2016): Genome wide array-CGH and qPCR analysis for the identification of genome defects in Williams' syndrome patients in Saudi Arabia. In: *Molecular Cytogenetics* 9. DOI: 10.1186/s13039-016-0266-4.

Lottspeich, Friedrich (Hg.) (2012): Bioanalytik. 3. Aufl. Berlin u.a.: Springer Spektrum.

Marcia Wilson; Iverson B. Carter (2020): Williams Syndrome. In: Marcia Wilson und Iverson B. Carter (Hg.): StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/#article-31366.s2>.

Morris, C. A.; Mervis, C. B.; Hobart, H. H.; Gregg, R. G.; Bertrand, J.; Ensing, G. J. et al. (2003): GTF2I hemizygotie implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. In: *American journal of medical genetics. Part A* 123A (1). DOI: 10.1002/ajmg.a.20496.

Morris, Colleen A. (Hg.) (2017): GeneReviews® [Internet]: University of Washington, Seattle.

MVZ Martinsried GmbH (2021.000Z): Array-CGH / chromosomale Mikroarray-Analyse (CMA) / SNP-Array: Labor & Diagnostik. Online verfügbar unter <https://www.medicinische-genetik.de/diagnostik/allgemeine-informationen/methoden/array-cgh>, zuletzt aktualisiert am 16.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 16.08.2021.775Z.

Nishita, Michiru; Tomizawa, Chinatsu; Yamamoto, Masahiro; Horita, Yuji; Ohashi, Kazumasa; Mizuno, Kensaku (2005): Spatial and temporal regulation of cofilin activity by LIM kinase and Slingshot is critical for directional cell migration. In: *J Cell Biol* 171 (2), S. 349–359. DOI: 10.1083/jcb.200504029.

Pankau, R.; Gosch, A.; Wessel, A.; Partsch, C. J. (2015): Das Williams-Beuren-Syndrom: Veröffentlichung zum Williams-Beuren-Syndrom Christina Kaufmann Hochschulkommunikation Hochschule München: epubli GmbH. Online verfügbar unter <https://books.google.at/books?id=L711BgAAQBAJ>.

Paweł Stankiewicz; Shashikant Kulkarni; Avinash V. Dharmadhikari; Srirangan Sampath; Samarth S. Bhatt; Tamim H. Shaikh et al. (2012): Recurrent deletions and reciprocal duplications of 10q11.21q11.23 including CHAT and SLC18A3 are likely mediated by complex low-copy repeats. In: *Human Mutation* 33 (1), S. 165–179. DOI: 10.1002/humu.21614.

Praxis für Humangenetik Tübingen (2021+00:00): Array-CGH - Praxis für Humangenetik Tübingen. Online verfügbar unter <https://www.humangenetik-tuebingen.de/diagnostikangebot/array-cgh/>, zuletzt aktualisiert am 08.04.2021+00:00, zuletzt geprüft am 16.08.2021.592Z.

Pulmonalstenose (2021.000Z). Online verfügbar unter <https://www.meduniwien.ac.at/hp/kinderherzzentrum-wien/fachinformation-herz-abc/angeborene-herzfehler/pulmonalstenose/>, zuletzt aktualisiert am 09.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 09.08.2021.958Z.

Saint Francis Health System (2021.000Z): Fish Analysis, Williams Syndrome, Saint Francis Health System, Tulsa, Oklahoma. Online verfügbar unter <https://www.saintfrancis.com/physicians/laboratory-testing/cytogenetics/available-tests/fish-analysis-williams-syndrome>, zuletzt aktualisiert am 04.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 04.08.2021.283Z.

Schmidt, Robert F.; Lang, Florian (2007): Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie. 30., neu bearbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-32910-7>.

Schubert, C. (2009): The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. In: *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 66 (7), S. 1178–1197. DOI: 10.1007/s00018-008-8401-y.

Sigma-Aldrich: Buspirone. Safety Data Sheet. Online verfügbar unter <https://www.sigmaaldrich.com/AT/de/product/sigma/b7148>.

Sugayama, Sofia Mizuho Miura; Koch, Vera Hermina Kalika; Furusawa, Érica Arai; Leone, Cláudio; Kim, Chong Ae (2004): Renal and urinary findings in 20 patients with Williams-Beuren syndrome diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). In: *Rev. Hosp. Clin.* 59 (5), S. 266–272. DOI: 10.1590/S0041-87812004000500008.

Thakur, Donovan; Martens, Marilee A.; Smith, David S.; Roth, Ed (2018): Williams Syndrome and Music: A Systematic Integrative Review. In: *Frontiers in Psychology* 9. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.02203.

Thom, Robyn P. (2021): Buspirone Treatment of Anxiety in Williams Syndrome. ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04807517?cond=williams&draw=2&rank=8>, zuletzt aktualisiert am 21.08.2021.000Z, zuletzt geprüft am 21.08.2021.809Z.

Todorovski, Z.; Asrar, S.; Liu, J.; Saw, N. M.; Joshi, K.; Cortez, M. A. et al. (2015): LIMK1 regulates long-term memory and synaptic plasticity via the transcriptional factor CREB. In: *Molecular and cellular biology* 35 (8). DOI: 10.1128/MCB.01263-14.

Yuan, S. M. (2017): Congenital heart defects in Williams syndrome. In: *The Turkish journal of pediatrics* 59 (3). DOI: 10.24953/turkyped.2017.03.001.

9 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Darstellung Chromosomenregion 7q11.23 – Die Low Copy Repeats (LCRs) sind in drei Blöcke aufgeteilt, A, B und C (unterschiedlich gefärbt). Diese liegen centromerisch (c), medial (m) oder telomerisch (t). Die Orientierung der Blöcke ist anhand der Pfeilrichtung dargestellt. Ebenfalls ersichtlich ist die typische 1,55 Mb Deletion, deren Bruchpunkt innerhalb der Blöcke Bc und Bm liegt. (Frohnauer 2011) 3
- Abb. 2 Schematische Abbildung supralvalvuläre Aortenstenose – In Abbildung A ist die Verengung oberhalb der Aortenklappe, die bei SVAS auftritt, abgebildet. In Abbildung B ist eine schematische Illustration des Herzens nach der Operationsmethode nach Doty ersichtlich. Die Verengung wird dabei durch Aufbringen eines Patches behoben - modifiziert nach (Bundesverband WBS 2021.000Z) 9
- Abb. 3 Schematische Abbildung Pulmonalstenosen (PS) – In der schematischen Darstellung eines Herzens zeigt A eine supralvalvuläre PS, mit der Verengung über der Klappe. B zeigt eine valvuläre PS, bei der die Klappentaschen verdickt/verschmolzen sind und C zeigt eine subvalvuläre PS mit Verengung unter der Klappe. Modifiziert nach (Pulmonalstenose 2021.000Z)..... 10
- Abb. 4 WBS Patientin im Kindesalter – Die Abbildung zeigt ein von WBS betroffenes Kind mit einigen charakteristischen kraniofazialen Dysmorphien. Ersichtlich sind die für WBS typischen etwas abstehenden Ohrläppchen, eine etwas breitere Stirn, eine bauchige Nasenspitze, sowie volle Wangen. © Hohegger 12
- Abb. 5 WBS Patientin im Erwachsenenalter – Die Patientin weist einige, für das Erwachsenenalter typische, WBS Merkmale auf, wie etwa einen langen Nacken, ein hageres Gesicht, etwas abstehende Ohrläppchen, sowie eine volle Nasenspitze. (Bundesverband WBS 2021.000Z) 12
- Abb. 6 Iris stellata – Unter einer Iris stellata versteht man eine kraniofaziale Dysmorphie die das Auge betrifft bzw. eine weißliche Musterung der Iris mit einer Radspeichenartigen Form. © Hohegger..... 13
- Abb. 7 Negativer FISH-Test – Das Elastin Gen scheint als rotes Signal auf, Chromosom 7 hingegen als grünes Signal. Da beide Signale aufscheinen, liegt keine Deletion vor. Modifiziert nach (Sugayama et al. 2004) 16
- Abb. 8 Positiver FISH Test - Das Elastin Gen scheint als rotes Signal auf, Chromosom 7 hingegen als grünes Signal. Da nur ein grünes Signal, anstatt zwei aufscheinen, liegt eine Deletion des Elastin-Gens vor. Modifiziert nach (Sugayama et al. 2004) 17
- Abb. 9 Software Darstellung eines deletierten Segments am Chromosom 7 – Die Abbildung zeigt ein Beispiel für die, für eine Deletion typische Farbverschiebung, sowie die Gene der deletierten Region. Rot abgebildet ist die Referenz-DNA, während die Patient*innen DNA in blau dargestellt ist (Hussein et al. 2016) 18