



Multidisziplinäre Diagnostik von Entwicklungsstörungen: Grundlage der „personalized precision medicine“

Die „Murmeltiersprechstunde“

S. B. Wortmann^{1,2} · M. Preisel¹ · R. G. Feichtinger¹ · E. Floride³ · J. Koch¹ · N. Kleber⁴ · K. Kranewitter⁴ · C. Rauscher¹ · J. Spenger¹ · K. Steinbrücker¹ · W. Sperl¹ · D. Weghuber¹ · J. A. Mayr¹

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

² Amalia Children's Hospital, Radboudumc, Nijmegen, Niederlande

³ Einheit für Klinische Genetik, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

⁴ Lebenshilfe, Ambulatorium für Entwicklungsdiagnostik und Therapie, Salzburg, Österreich

In diesem Beitrag

- **Hinführung zum Thema**
- **Entwicklungsstörungen**
Spektrum · Genetische Architektur
- **Murmeltiersprechstunde**
Einschlusskriterien und Ablauf · Diagnostik · Ergebnisse
- **Diskussion und Resümee**

Zusammenfassung

Das Spektrum der Entwicklungsstörungen gehört zum Alltag des Facharztes für Kinder- und Jugendmedizin. Durch den zunehmenden Einsatz von „Next-generation sequencing“-Methoden in den letzten 10 Jahren werden die genetischen Hintergründe besser verstanden. Hiermit eröffnen sich Möglichkeiten in der Routinediagnostik und auch für pathomechanismusbasierte individuelle Therapieansätze („personalized precision medicine“). Dieser Beitrag beschreibt die patientenzentrierte Einbettung einer multidisziplinären Tagesklinik („Murmeltiersprechstunde“) zu zeit- und ressourcensparender Diagnostik und Behandlung von Entwicklungsstörungen. Bei 43 an der Murmeltiersprechstunde teilnehmenden Kindern (Durchschnittsalter 4,9 Jahre) mit einer Entwicklungsstörung konnte in 24 Fällen (56 %) eine pathogene Variante in einem bereits bekannten Krankheitsgen, in 4 weiteren Fällen (12 %) in einem Kandidatengen gefunden werden und somit eine Diagnose gestellt werden. Hierdurch konnte in 6 Fällen (14 %) eine pathomechanismusbasierte Therapie erfolgreich eingeleitet werden. Die durchschnittliche Dauer zwischen der Aufnahme in der Tagesklinik und der Befundmitteilung betrug 6 Monate. Die Murmeltiersprechstunde zeigt, wie „personalized precision medicine“ in den Alltag einer Kinderklinik eingebaut werden kann und direkten Einfluss auf die Behandlung hat.

Schlüsselwörter

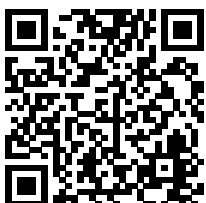
Intelligenzmindering · Epilepsie · Next-generation sequencing · Exom-Sequenzierung · Bewegungsstörung

Hinführung zum Thema

Das Spektrum der kindlichen Entwicklungsstörungen betrifft ca. 1 % aller Kinder; die Ursache ist überwiegend genetisch. Die Einführung der „Next-generation sequencing“-Methoden (NGS) eröffnet ungeahnte Möglichkeiten zur zeitsparenden und v. a. zur wenig belastenden Diagnostik. Für einen Überblick über die

Methoden der genetischen Diagnostik in der Pädiatrie wird auf den Übersichtsbeitrag von Wortmann und Duba in einer früheren Ausgabe der *Monatsschrift Kinderheilkunde* verwiesen [12].

Mithilfe der Exom-Sequenzierung („whole exome sequencing“, WES) kann eine diagnostische Ausbeute bis zu 50 % erreicht werden kann. Basis sind eine gute klinische Charakterisierung („phenotyping“)



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

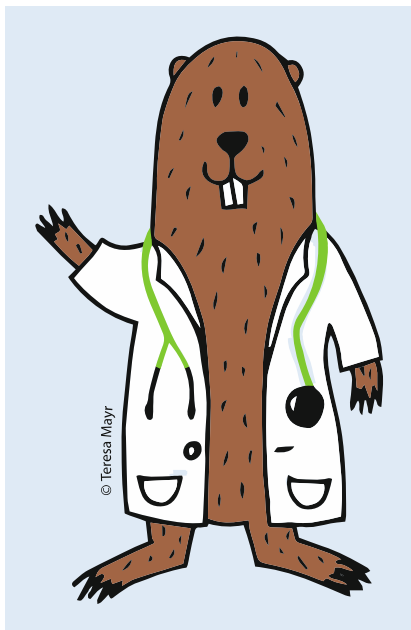


Abb. 1 ▲ Maskottchen der Murmeltiersprechstunde: Dr. Murrel. (Mit freundl. Genehmigung, ©Teresa Mayr, alle Rechte vorbehalten)

des betroffenen Kindes sowie ein enger Austausch zwischen dem behandelnden Team (niedergelassener Kinderfacharzt, sozialpädiatrische Zentren/Ambulatorien der Lebenshilfe, Kinderneurologen) und dem genetischen Labor („genotyping“). Nur im engen Austausch aller Beteiligten können eine hohe diagnostische Ausbeute erzielt sowie in konkrete Angebote zu genetischer Beratung, individueller Betreuung und Behandlung („personalized precision medicine“) umgesetzt werden. In der Universitätskinderklinik Salzburg wurde hierzu die „Murmeltiersprechstunde“ gegründet (▣ Abb. 1 zeigt das Maskottchen „Dr. Murrel“), in der bisher 48 Kinder mit Entwicklungsstörungen betreut werden.

Entwicklungsstörungen¹

Spektrum

Im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) werden Entwicklungsstörungen als eine Gruppe von Krankheiten mit Beginn in der Reifungsperiode des Gehirns definiert; diese führen zu einer Funktionseinschränkung. Einer

Entwicklungsstörung geht üblicherweise keine Periode normaler Reifung der betroffenen Funktion voraus, sondern die Entwicklung der jeweiligen Funktion ist von Anfang an gestört oder dauerhaft unterbrochen. Entwicklungsstörungen umfassen Entwicklungsverzögerung („developmental delay“, DD), Intelligenzminderung („intellectual disability“, ID), Störungen der Kommunikation, Autismus-Spektrum-Erkrankungen (ASD), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHD), umschriebene Entwicklungsstörung motorischer Funktionen (UEMF; „developmental coordination disorder“, DCD) und umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten. Diese Klassifikation findet sich auch in der 11. Ausgabe der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11), wobei eine weitere Spezifizierung der zugrunde liegenden Ursache, „assoziiert mit einer bekannten (genetischen) Erkrankung oder Umweltfaktoren“, berücksichtigt wird. Häufig treten zusätzliche neurologische Symptome wie Epilepsie oder Bewegungsstörungen auf.

Hierbei wird das Modell des „neurodevelopmental continuum“ angewendet (▣ Abb. 2), worin die verschiedenen Krankheitsbilder, einschließlich der Schizophrenie, als Ausdruck oder Endpunkt der gestörten oder unterbrochenen Entwicklung des Gehirns abgebildet werden. Folglich können die kindlichen Entwicklungsstörungen (DD, ID, ASD, ADHD) ebenso wie psychiatrische Erkrankungen im Erwachsenenalter (einschließlich bipolarer Störung und Schizophrenie) am besten innerhalb des ätiologischen Neurodevelopmental continuum statt als gesonderte Entitäten gesehen zu werden.

Dieses Modell basiert auf der sich zunehmend abzeichnenden Evidenz für gemeinsame zugrunde liegende genetische Krankheitsfaktoren sowie umweltbedingte Risikofaktoren, bedingt durch sich überlappende Krankheitsmechanismen. Die Validität dieses Ansatzes wird durch die hohe Komorbidität der verschiedenen Erkrankungen untermauert. Beispielsweise erfüllen 22–83 % aller Kinder mit ASD die DSM-Kriterien für ADHD, und umgekehrt zeigen 30–65 % der Kinder mit ADHD klinisch signifikante Symptome eines ASD [10]. Ebenso sind hinzukommende intel-

lektuelle Einschränkungen oder Sprachstörungen im Rahmen der ASD häufig und müssen beachtet und beschrieben werden. Generell werden Entwicklungsstörungen häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht diagnostiziert (laut DSM-5 beträgt das Verhältnis männlich zu weiblich 4:1 für ASD und 1,6:1 bzw. 1,2:1 für milde bzw. schwere ID).

Genetische Architektur

„Neu und selten“

Entwicklungsstörungen gehen mit einer erniedrigten Fruchtbarkeit bzw. Reproduktion einher [6]. Aufgrund des negativen Selektionsdrucks ist davon auszugehen, dass genetische Varianten, die ein hohes Risiko für das Auftreten einer Entwicklungsstörung beinhalten, in der Allgemeinbevölkerung selten sind. Die hohe Rate von seltenen *de novo*, also neu auftretenden, nichtvererbten genetischen Varianten im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen unterstützt diese Theorie.

» In ungefähr der Hälfte aller schweren Entwicklungsstörungen sind *de novo* Varianten ursächlich

Die Deciphering Developmental Disorders Study (DDDS, [1]) zeigte, dass in Individuen mit schwerer, ungeklärter Entwicklungsstörung „damaging“ Varianten in entwicklungsrelevanten Genen gehäuft auftreten. In dieser großen DDDS-WES-Studie wurden die Daten von > 4000 Individuen mit Entwicklungsstörungen mit den Daten aus einer Metaanalyse einer vergleichbaren Zahl von Individuen ohne derartige Erkrankungen kombiniert. Hierbei identifizierte die DDDS 94 Gene, in denen „damaging“ *de novo* Varianten gehäuft auftreten und die sich somit als Kandidatengene für Entwicklungsstörungen qualifizieren. (Von Krankheitsgenen spricht man erst, sobald der Zusammenhang zwischen einem Gen und einer Krankheit in mindestens zwei unabhängigen Studien bzw. in einer ausreichend großen Kohorte erbracht wird.) Die Autoren schätzen, dass ungefähr 42 % der Teilnehmer krankheitsverursachende „damaging“ *De-novo*-Varianten in kodierenden Genabschnitten aufweisen. Von diesen Varianten wird ange-

¹ Einen guten Überblick bietet [4].

nommen, dass ungefähr die Hälfte die Genfunktion vollständig zerstört und die restlichen die Genfunktion nachhaltig verändern. Hieraus schlussfolgern die Autoren, dass *de novo* Varianten in ungefähr der Hälfte aller schweren Entwicklungsstörungen ursächlich sind. Gleiches konnte in einer Studie zu ASD gezeigt werden, bei der sich bei 5,2 % aller Patienten eine Anreicherung seltener De-novo-Varianten fand, im Vergleich zu 1,6 % der nichtbetroffenen Geschwister [8].

„Neurodevelopmental continuum hypothesis“ und „gradient hypothesis“

Diese Zahlen unterstützen auch die Hypothese eines Kontinuums der Entwicklungsstörungen, beginnend mit sehr hohen Raten seltener „damaging“ De-novo-Varianten in den schweren frühkindlich beginnenden Entwicklungsstörungen, abflachend zu den psychiatrischen Erkrankungen mit niedrigeren Raten und dabei einem erhöhten Einfluss von Umweltfaktoren („gradient hypothesis“), **Abb. 2**.

SCN2A: von benigner familiärer Säuglingsepilepsie zur Autismus-Spektrum-Störung

Dieses Phänomen und seine praktische Bedeutung lässt sich am Beispiel pathogener Varianten des *SCN2A*-Gens illustrieren. Das *SCN2A*-Gen kodiert eine Untereinheit des „neuronal voltage-gated sodium channel NaV1.2“. Pathogene Varianten des *SCN2A*-Gens sind als Ursache eines weiten Spektrums von Entwicklungsstörungen bekannt, einschließlich der benignen familiären neonatal/infantilen epileptischen Anfälle, verschiedener Formen der frühen infantilen epileptischen Enzephalopathie („early infantile epileptic encephalopathy“, EIEE) und ASD/ID mit oder ohne epileptische Anfälle. Varianten mit einem Funktionsgewinn („gain of function“, GoF) resultieren in einer gesteigerten Aktivität des Natriumkanals und sind mit dem infantilen Beginn einer Epilepsie assoziiert, wohingegen Varianten mit einem Funktionsverlust („loss of function“, LoF) zu einer verminderten Funktion des Natriumkanals führen und sich als ASD oder DD/ID (mit/ohne Epilepsie) präsen-

tieren. Der Vollständigkeit halber soll erwähnt sein, dass auch eine periodische Ataxie zum Spektrum der *SCN2A*-Erkrankungen gehört. Diese Genotyp-Phänotyp-Assoziationen können bei der Vorhersage der Art und Schwere des resultierenden klinischen Verlaufs helfen.

Die durch *SCN2A* kodierte Untereinheit des Natriumkanals ist an der Initiierung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen beteiligt. Die genaue Kenntnis dieses zugrunde liegenden Pathomechanismus ist für die Wahl der Antiepileptika wichtig; so können Natriumkanalblocker erfolgreich bei GoF-Varianten eingesetzt werden, verschlimmern aber – erwartungsgemäß – die Epilepsie bei Kindern mit ID/ASD und Epilepsie als Folge von LoF.

1 % Risiko der Vererbung einer autosomal-rezessiven Erkrankung
Neben diesem Neuaufreten als häufigstem „Vererbungsmodus“ spielen auch andere Vererbungsmodi eine wichtige Rolle beim Auftreten von Entwicklungsstörungen. Kürzlich konnte in einer Studie gezeigt werden, dass ca. 1 % aller europäischen

Hier steht eine Anzeige.

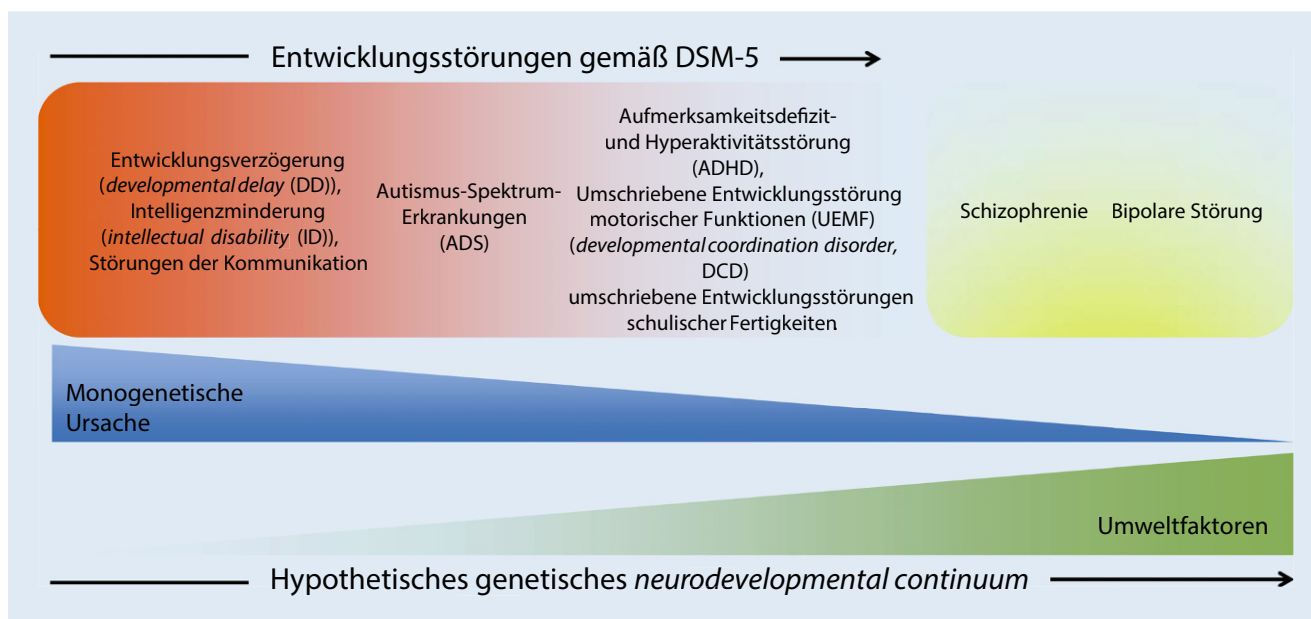


Abb. 2 ▲ „Neurodevelopmental continuum“ und „Grading“-Hypothese

Paare das genetische Risiko haben, ein Kind mit einer autosomal-rezessiv (AR) vererbten genetischen Erkrankung zu bekommen. Dieses Risiko steigt auf 16,5 % in konsanguinen Partnerschaften [3]. Die Daten beruhen auf der Auswertung von > 6400 WES-Analysen, bei der festgestellt wurde, dass jeder Teilnehmer mindestens 2 pathogene Varianten in bekannten Krankheitsgenen trägt. Diese Daten sind insbesondere in der präkonzeptionellen Beratung von konsanguinen Paaren wichtig. Eine weitere Studie derselben Autoren [7] konnte diese theoretischen Annahmen bestätigen. In den präkonzeptionellen WES-Analysen von 100 konsanguinen Paaren wurden in 28 Paaren bei beiden Partnern AR-Varianten nachgewiesen, die folglich ein 25%-Risiko beinhalten, ein Kind mit dieser Krankheit zu bekommen.

„Treatable intellectual disability“: vom Gen zur maßgeschneiderten Behandlung

Aufgrund der Behandlungsmöglichkeiten sind angeborene Stoffwechselerkrankungen („inborn metabolic diseases“, IMD) als Beispiel für AR vererbte Entwicklungsstörungen zu nennen. Im Rahmen des Treatable-Intellectual-Disability(Treat-ID)-Projekts wurden 116 IMD identifiziert, für die eine evidenzbasierte Behandlung beschrieben ist. Diese Interventionen sind häufig ebenso überraschend güns-

tig, nebenwirkungsarm wie effektiv und umfassen neben spezielle Diäten Vitamingaben oder die Anwendung anderer Nahrungsergänzungsmittel. Die website www.treatable-id.org (ebenso die gleichnamige kostenlose App, erhältlich für Apple und Android) listet alle Erkrankungen, die zugrunde liegenden Krankheitsgene, diagnostische Tests und Behandlungsmöglichkeiten auf.

„Mind the gap!“

Die Suche in der Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) mit dem Begriff „(neuro)developmental disorder“ liefert aktuell (April 2021) > 546 Einträge für Krankheitsbilder, in deren phänotypischer Beschreibung der Begriff Entwicklungsstörung vorkommt und für die der zugrunde liegende genetische Defekt bekannt ist. Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, dass Entwicklungsstörungen auch aufgrund anderer (mono)genetischer Varianten z.B. der mitochondrialen DNA oder aufgrund von intragenischen Expansionen von Basentriplets (z. B. Fragiles-X-Syndrom) entstehen können, und dass epigenetische Phänomene („Imprinting“-Erkrankungen wie das Prader-Willi-/Angelman-Syndrom) eine Rolle spielen. Diesen Beispielen für monogenetische Erkrankungen liegen meist „single nucleotide variants“ (SNV, Substitution, Deletion oder Duplikation eines

einzelnen Basenpaars) zugrunde. Daneben ist zu beachten, dass auch „copy number variants“ (CNV, z. B. Mikrodeletionssyndrome, detektierbar mithilfe des WES oder chromosomaler Microarrays) oder Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21, detektierbar mithilfe der Karyotypisierung) Entwicklungsstörungen verursachen können. Dies ist wichtig bei der Auswahl der diagnostischen Methoden (auch im WES lassen sich nicht alle Krankheiten „sehen“), soll aber hier nicht weiter vertieft werden (einen Überblick bietet [12]).

Murmeltiersprechstunde

Einschlusskriterien und Ablauf

Das einzige Einschlusskriterium zur Teilnahme an der Murmeltiersprechstunde stellt eine bisher ungeklärte Entwicklungsstörung dar. Bis auf einzelne Ausnahmen sind die Kinder mit Entwicklungsstörungen bereits im Kinderzentrum Salzburg bekannt; Anmeldungen werden von der Koordinatorin (S.B.W.) beurteilt; die ggf. notwendige Anforderung zusätzlicher (externer) Befunde sowie die Terminabstimmung und Zusendung schriftlicher Informationen zum Ablauf mit den Eltern erfolgen durch das Sekretariat. Zweimal monatlich ist ein Einzelzimmer in der Tagesklinik von 8.30 Uhr–ca. 14.00 Uhr

für die Murretiersprechstunde reserviert; die Anwesenheit beider Elternteile wird vorausgesetzt. Alle Daten der Murretiersstudie werden im Rahmen einer hypothesengenerierenden Registerstudie erhoben (Votum der Ethikkommission Salzburg, 415-E/2552/10-2019).

Diagnostik

„Deep phenotyping“

Nach Erhebung der anthropometrischen Daten (und Ausschluss einer Infektion) in der allgemeinen Ambulanz erfolgt die Aufnahme in die Tagesklinik. Nacheinander (8.30–11.00 Uhr) finden die ausführliche Erhebung der Vorgeschichte/die Sichtung der Vorbefunde, die Anamnese sowie die körperliche Untersuchung durch jeweils einen Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde (KJH) mit Spezialisierung auf angeborene Stoffwechselerkrankungen (S.B.W., J.S.) und Neuropädiatrie (M.P., K.S., J.K., C.R.) statt, ebenfalls erfolgt ein Konsil durch einen Facharzt für Humangenetik (E.F.). Jeder Facharzt legt den Nachdruck auf sein Fachgebiet, z. B. durch die neurologische Untersuchung (Neuropädiatrie) bzw. das Anfertigen des ausführlichen Stammbaums über 3 Generationen, das Beschreiben und Festlegen von (fazialen) Dysmorphien (Humangenetik) etc.

Um 11.30 Uhr treffen sich die genannten Kollegen mit dem Laborleiter (J.A.M.), um gemeinsam die weiteren diagnostischen Schritte festzulegen. Im Anschluss bespricht die Koordinatorin (S.B.W.) die erhobenen Daten und das weitere Vorgehen mit den Eltern, holt die Einverständnisse für die genetischen Untersuchungen ein und führt die Blutabnahmen bei Kind und Eltern durch. Sobald die WES-Daten ausgewertet und befundet (R.G.F., J.A.M., S.B.W.) sind, werden die Eltern zur Befundbesprechung (M.P., S.B.W.) eingeladen.

Genetische Stufendiagnostik

Die Karyotypisierung (Auflösung 5–15 Mb), ein niedrig auflösender „whole genome approach“, wird genutzt, um Mono-, Trisomien oder andere große chromosomale Imbalancen zu diagnostizieren. Zur Entdeckung kleinerer CNV eignet sich die Methode der genomischen Microarrays (Auflösung ca. 50–100 kb). Hiermit lassen sich CNVs an jeder Position im Genom

entdecken, einschließlich rekurrenter Varianten, assoziiert mit Mikrodeletions-/Mikroduplikationssyndromen (z. B. Williams-Beuren-, Smith-Magenis-Syndrom). Eine Metaanalyse von 30 Studien zur Diagnostik von Entwicklungsstörungen konnte jedoch zeigen, dass die diagnostische Ausbeute („diagnostic yield“) der genomischen Microarrays mit 15–20 % gering ist [11]. Die Studie zeigte des Weiteren, dass die diagnostische Ausbeute mithilfe des WES mit 36 % (31 % für isolierte Entwicklungsstörung und 53 % für Entwicklungsstörung mit assoziierten Symptomen, wie z. B. Epilepsie) deutlich höher ist. (Außerdem ist die CNV-Analyse heutzutage auch aus WES-Daten möglich [5] und in vielen genetischen Laboren in den Auswertungsalgorithmus („diagnostic pipeline“) der WES integriert.)

» Zur Erlangung einer hohen diagnostischen Ausbeute wird ein „WES-first“-Ansatz verfolgt

Daher wird, entsprechend dem publizierten „consensus statement“ [11], im Rahmen der Murretiersprechstunde ein „WES-first“-Ansatz verfolgt. Da eine Karyotypisierung schnell und kostengünstig verfügbar ist, wird diese vorab durchgeführt, um mithilfe der WES nicht entdeckte Chromosomenaberrationen auszuschließen.

Die Methode des WES wurde ausführlich in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* beschrieben [12]. Hierzu werden ca. 3–5 ml mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) versetztes Blut benötigt (bei Säuglingen genügen 2 ml). Die generierten WES-Daten zeigen alle Abweichungen von der Referenzsequenz; diese werden als Varianten bezeichnet. Im Mittel finden sich bei jedem Menschen ca. 30.000 Varianten in den proteinkodierenden DNA-Abschnitten (Exonen) bzw. an den Exon-Intron-Grenzen. Die Mehrzahl dieser Varianten ist nicht krankheitsrelevant, es bedarf daher verschiedener Filterschritte. Zunächst wird geprüft, ob sich Varianten in bekannten OMIM-gelisteten Krankheitsgenen finden; häufig wird diese Suche als „klinisches WES“ bezeichnet. Abhängig von der Einschätzung der Variante kann diese direkt als pathogen berichtet werden. Bei einer „Variante unklarer Signifi-

kanz (VUS)“ sind ergänzende funktionelle Untersuchungen z. B. in Fibroblasten und/oder eine erneute/erweiterte Phänotypisierung des Patienten notwendig, um diese als krankheitsverursachend einzustufen. Oben genannte Schritte werden sowohl unter den Annahmen eines autosomal-dominanten (AD), eines AR, eines X-gebundenen und mtDNA-bezogenen Vererbungsmodus durchgeführt. Zusätzlich wird aus den WES-Daten eine CNV-Analyse durchgeführt.

Generell ist ein Eltern-Kind(Trio)-WES leichter auszuwerten, da sofort ersichtlich ist, ob z. B. 2 Varianten beim Kind biallelisch vorliegen oder eine Variante de novo entstanden ist. Prinzipiell ist es aber auch möglich, einzelne Varianten im „single WES“ zu priorisieren und diese bei den Eltern gezielt mithilfe der Sanger-Sequenzierung zu untersuchen.

Finden sich in den bekannten krankheitsrelevanten Genen keine Varianten, die ursächlich mit dem Phänotyp des Patienten in Zusammenhang gebracht werden können, folgt die Suche nach potenziell pathogenen Varianten in allen Genen.

Ergebnisse

Bisher wurden 48 Patienten im Rahmen der Murretiersprechstunde gesehen (37 Jungen, 77%). In **Tab. 1** sind alle klinischen Phänotypen sowie vorhandene zusätzliche Befunde der gelösten Patienten aufgelistet; die entsprechenden Daten für die ungelösten bzw. exkludierten Patienten sind in **Tab. 2** zu finden. Neben der Entwicklungsstörung (in 8/48 = 17% lag ebenfalls ASD vor) wurden die folgenden klinischen Phänotypen am häufigsten gefunden: Bewegungsstörung, Tonusdysregulation (muskuläre Hypo-/Hypertonie, z. T. kombiniert), Epilepsie und (faziale) Dysmorphien, Makrozephalie (**Abb. 3**).

Das Alter der Patienten bei Vorstellung betrug 1,2 bis 12,0 Jahre (Median 4,0 Jahre). Nach Exklusion von 5 Patienten (Details: **Tab. 1**) wurde bei 43 Patienten die weitere Diagnostik eingeleitet.

Bei 42 Patienten wurde eine WES eingeleitet, bei einem Patienten (P3) ergab sich bereits bei der Karyotypisierung eine Diagnose. Insgesamt konnten bei 21/43 Patienten (49%) pathogene Varianten in einem bekannten Krank-

heitsgen (*GFUS bei Patient 5 und CHD3 bei Patient 16 wurden von den Autoren als Krankheitsgene publiziert [2, 9]*) sowie bei 3/43 Patienten (7 %) ein bekanntes Deletionssyndrom gefunden werden. Bei 5/43 Patienten (12 %) wurden Varianten in Kandidatengen identifiziert, die weiter funktionell charakterisiert werden. Alle Genotypen sind in **Tab. 1** gelistet. Die Diagnoserate war höher bei Individuen mit Entwicklungsstörungen ohne ASD (Varianten in Krankheitsgenen 67 %, in Krankheits- und Kandidatengen 70 %) als mit ASD (15 % bzw. 63 %).

Diese 29 Diagnosen wurden den Eltern mitgeteilt; in den restlichen 14 Fällen wurde mitgeteilt, dass mithilfe des WES und der Karyotypisierung keine Diagnose gestellt werden konnte. Insgesamt fanden sich für 14 dieser 29 Diagnosen (48 %) zugrunde liegende monoallelische De-novo-Varianten, in 2/29 Fällen (7 %) monoallelische AD vererbte Varianten (mit unterschiedlicher Penetranz), in 11/29 Fällen (38 %) AR vererbte biallelische Varianten. In einem Fall wurde eine X-gebundene vererbte Variante (mit skewed X-inactivation bei der Mutter) identifiziert; in einem Fall war keine Untersuchung beider Elternteile möglich. Mitochondriale DNA-Varianten/maternale Erbgänge wurden nicht gefunden (**Abb. 4**). Die Zeit zwischen der Aufnahme in die Tagesklinik und der Befundmitteilung betrug durchschnittlich 6,4 Monate.

» Bei 7 von 43 (16 %) der Patienten gelang der Schritt vom Genotyp zur maßgeschneiderten Therapie

Bei 2 Kindern (P9 und P10) mit motorischer Entwicklungsverzögerung und nichtprogressiver Stand- und Gangataxie wurden pathogene Varianten des *NKX2-1*-Gens gefunden. Das Spektrum der *NKX2-1*-Erkrankungen betrifft das zentrale Nervensystem, die Schilddrüse und die Lungen. Kennzeichnend ist die choreatiform-ataktische Bewegungsstörung; in den meisten Fällen findet sich eine behandlungsbedürftige Schilddrüsenunterfunktion. Zusätzliche Symptome reichen von neonatalen respiratorischen Anpassungsstörungen bis zur Lungenfibrose. Bei beiden Kindern wurde ein individueller Heilversuch mit Tetrabena-

zin begonnen. Dieser verbesserte die Bewegungsstörung bei dem seit 1,5 Jahren behandeltem Jungen (Patient 9). Bei dem Mädchen (Patient 10) wurde die Therapie erst kurz vor Druckfreigabe dieses Artikels eingeleitet; bei ihr wurde bereits vor der genetischen Diagnose eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion mithilfe einer Thyroxingabe erreicht. Der Junge hat keine Schilddrüsenfehlfunktion.

Bei einem anderen Jungen (P 4) wurde eine *HPRT1*-bezogene Erkrankung festgestellt (X-gebunden, Mutter symptomfreie Trägerin mit Skewed X-inactivation). Bei Aufnahme in die Studie lagen eine DD und Rumpfhypotonie vor; der 1,2-Jährige äußert sich nonverbal. Zum Zeitpunkt der Befundmitteilung 5 Monate später hatte er bereits eine deutliche Bewegungsstörung der oberen Extremitäten entwickelt, sodass die Diagnose eines Lesch-Nyhan-Syndroms gestellt wurde. Dies ist die schwerste Form der *HPRT1*-bezogenen Erkrankungen. Allen Formen dieser Purinstoffwechselstörung gemeinsam ist die erhöhte Harnsäureproduktion, die das Auftreten von Nierensteinen und Gichtarthritis bedingt. Hinzu kommen verschiedenen schwer ausgeprägte ID/DD sowie nahezu therapierefraktäre Bewegungs- und Verhaltensstörungen mit schwer selbstverletzendem Verhalten. Eine pathomechanismusbasierte Therapie mit Allopurinol zur Verhinderung der nichtneurologischen Symptome wurde eingeleitet ebenso wie eine symptomatische Therapie der Bewegungsstörung mit oral verabreichtem Baclofen.

Bei 2 weiteren Patientinnen (P5 und P6) wurden „congenital disorders of glycosylation“ (CDG) diagnostiziert. Auch hieraus ergaben sich pathomechanismusbasierte Therapieansätze mithilfe der oralen Supplementierung mit Fucose [2] bzw. einer anderen Substanz, letztere kann im vorliegenden Beitrag aufgrund laufender Begutachtung der Studie nicht weiter vertieft werden. Interessant ist, dass diese CDG-Syndrome keine Auffälligkeiten in der isoelektrischen Fokussierung von Transferrin aufweisen und somit auch nicht bei einem erweiterten Stoffwechselscreening gefunden worden wären.

Für eine *CLTC*-Defizienz ist in der Literatur in einem Fall ein Neurotransmittermangel beschrieben, der sich nach Ga-

be des Monoaminoxidase(MAO)-B-Hemmers Selegilin besserte. Eine notwendige diagnostische Liquorpunktion wurde in diesem Fall (P7) jedoch von den Eltern abgelehnt.

Bei Patientin 8 wurde eine doppelte Diagnose (metachromatische Leukodystrophie und Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie) diagnostiziert und eine palliative Behandlung eingeleitet.

Diskussion und Resümee

Die vorgestellte Studie zeigt, dass die Diagnostik von Entwicklungsstörungen durch ein multidisziplinäres Team alltagstauglich ist. Es konnte eine hohe diagnostische Ausbeute erzielt werden, und die Diagnosen hatten vielfach eine über die reine Beratung und Familienplanung hinausgehende Behandlungskonsequenz. Die Autoren hoffen, hiermit einen Impuls zum Aufbau ähnlicher Programme geben zu können. Dabei ist sicherlich die Finanzierung des WES ein wichtiger Faktor. Für alle Patienten der Murrempfehlung wurde die WES jeweils auf Antrag von der Krankenkasse übernommen.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnostik von Entwicklungsstörungen unter Einsatz von Karyotypisierung und „whole exome sequencing“ (WES) ermöglicht eine hohe diagnostische Ausbeute (56 %, unter Berücksichtigung von Kandidatengen 68 %) in einer kurzen Zeit (durchschnittlich 6 Monate zwischen Aufnahme in die Tagesklinik und Befundmitteilung).
- Die dargestellte Vorgehensweise mit einer eng abgestimmten tagesklinischen Untersuchung im multiprofessionellen Team aus (niedergelassenen) FachärztInnen für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatern, FachärztInnen für Humangenetik und genetischen Laborspezialisten ist ein schneller und unkomplizierter Weg zur Diagnose.
- Aus einer genetisch basierten Diagnostikstellung konnte in 7 von 43 Patienten (16 % der Fälle) eine „personalized precision medicine“-Behandlung abgeleitet werden.
- Die Versorgung von Patienten mit Entwicklungsstörungen sollte multidisziplinär und in enger Absprache mit den heimatnahen ÄrztInnen im Rahmen von Zentren für seltene Erkrankungen gebündelt werden.

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Klinische Phänotypen und zusätzliche Befunde der Patienten aus der Murrentiersprechstunde mit geklärtem Gendefekt						
	Alter (Jahre) bei Aufnahme in die Tagesklinik (Dauer von der Aufnahme bis zum Befunderhalt [Monate])	Entwicklungsstörung	Sonstige neurologische Symptome	Sonstiges	Genotyp	Vererbungsmodus
1	3,1 (6)	GDD	Nein	Nein	16p11.2-Deletion	<i>De novo</i>
2	6,3 (12)	GDD	Makrozephalus	Nein	16p11.2-Deletion	AD (symptomfreie Mutter)
3	4,5 (1)	GDD	Nein	FD	11q13.5q14.3 Deletion	Unbekannt (Eltern nicht untersucht)
4	1,2 (5)	GDD	Rumpfhypotonie, Tonuserhöhung der Extremitäten	Nein	HPRT1 (NM_000194.3) c.573T > A (p.Tyr191Ter)	XL (Mutter Trägerin, verschobene X-Inaktivierung)
5	3,9 (3)	GDD	Nein	FD, Gedeihstörung	GFUS (NM_003313.3) c.[632G > A];[659C > T] (p.[Gly211Glu];[Ser220Leu])	AR
6	6,8 (5)	GDD	Epilepsie, Ataxie, Dysarthrie	Nein	DHDDS (NM_024887.3) c.[632G > A];[=] (p.[Arg211Gln];[=])	<i>De novo</i>
7	9,1 (4)	GDD	Absencen-Epilepsie, schnelle Ermüdbarkeit	Erhöhte CK-Konzentration	CLTC (NM_004859.3) c.[1516A > T];[=] (p.[Lys506Ter];[=])	<i>De novo</i>
8 ^a	2,9 (2)	GDD	Gen. muskuläre Hypotonie, Gangataxie	Nein	ARSA (NM_000487.5) c.[465+1G > A];[988dupC] (p.[?];[His330ProfsTer30]), SH3TC2 (NM_024577.3) c.[2860C > T];[2860C > T] (p.[Arg954Ter];[Arg954Ter])	AR, AR
9	3,8 (3)	Sprache, Motorik	Ataxie, Dyspraxie	Nein	NKX2-1 (NM_003317.3) c.[374-2delA];[=] (p.[?];[=])	<i>De novo</i>
10	3,4 (3)	Motorik	Ataxie, Dystonie, Chorea	Hypothyreose	NKX2-1 (NM_003317.4) c.[160C > T];[=] (p.[Gln54Ter];[=])	<i>De novo</i>
11	7,8 (17)	GDD, ASD ^b	Nein	Nein	GRIA4 (NM_000829.3) c.[142A > T];[=] (p.[Ile48Phe];[=])	AD, (Bruder, Vater ASD)
12	10,5 (3)	GDD ^c	Epileptische Enzephalopathie	Marfanoider Habitus	AP3B2 (NM_004644.5) c.[1990T > G];[1990T > G] (p.[Cys664Gly];[Cys664Gly])	AR
13	1,4 (6)	GDD	Fragliche Ataxie	Abduktionsprobleme der Augen	KIAA0586 (NM_014749.3) c.[392delG];[704_705delAA] (p.[Arg131Lysfs*4]; [Gln235Argfs*7])	AR
14	12 (3)	GDD ^c	V. a. Dysautonomie, typisches Bewegungsmuster der Arme	FD, rezidivierende pulmonale Infektionen, Gedeihstörung Leistenhoden, Z. n. Hüftluxation	KLHL7 (NM_001031710.2) c.[367C > T];[367C > T] (p.[Gln123Ter];[Gln123Ter])	AR
15	2 (1)	GDD ^b	„Dystonic posturing“, grenzwertig erhöhter Muskeltonus (untere > obere Extremitäten)	Nein	VPS13D (NM_015378.2) c.[1862A > C];[8350C > T] (p.[His621Pro];[Arg2784Cys])	AR (Bruder identischer Genotyp und Phänotyp)
16	3,7 (4)	GDD	Muskuläre Hypotonie	FD, nein	CHD3 (NM_005852.3) c.[1369G > T];[=] (p.[Glu457*];[=])	<i>De novo</i>
17	4,3 (7)	GDD, ASD	Nein	Nein	CSDE1 (NM_007158.6) c.[1708_1711delGTAA];[=] (p.[Val570PhefsTer4];[=])	<i>De novo</i>

Tab. 1 (Fortsetzung)						
	Alter (Jahre) bei Aufnahme in die Tagesklinik (Dauer von der Aufnahme bis zum Befunderhalt [Monate])	Entwicklungsstörung	Sonstige neurologische Symptome	Sonstiges	Genotyp	Vererbungsmodus
18	11,4 (6)	GDD	„Giggle incontinence“	Adipositas, Pes planus, Skoliose, Keilwirbel, Z. n. Strabismus-Op., Hypermetropie	<i>CTNNB1</i> (NM_001904.3) c.[1759C > T];[=] (p.[Arg587Ter];[=])	<i>De novo</i>
19	4 (9)	Sprache (expressiv)	Makrozephalus	Nein	<i>FOXP1</i> (NM_032682.5) c.[1653_1654dupCTTACA CAGT];[=] (p.[Asn552Leufs*4]; [=])	<i>De novo</i>
20	3,3 (4)	GDD ^c	Hyperkinetische Bewegungsstörung, übermäßiges Speicheln	FD	<i>KCNB1</i> (NM_004975.2) c.[916C > T];[=] (p.[Arg306Cys];[=])	<i>De novo</i>
21	5,1 (12)	GDD	Gen. muskuläre Hypotonie	Nein	<i>NR2F1</i> (NM_005654.4) (c.[244C > T];[=]) (p.[Gln82Ter];[=])	<i>De novo</i>
22	9,5 (3)	GDD, nonverbal	Rumpfhypotonie, intermittierender horizontaler Nystagmus	Nein	<i>PURA</i> (NM_005859.4) (c.[416delC];[=]) (p.[Pro139ArgfsTer86];[=])	<i>De novo</i>
23	4 (7)	GDD	Epilepsie (nicht sicher klassifiziert)	Primärer Großwuchs	<i>STXBP1</i> (NM_003165.3) c.[1461+1G > A];[=] (p.[?];[=]); Mosaik? 30% von 61 Reads	<i>De novo</i>
24	5,1 (15)	GDD ^c	Nein	Knick-Senk-Füße	<i>WDFY3</i> (NM_014991.4) c.[8901+1G > T];[=] (p.[?];[=])	<i>De novo</i>
25	1,8 (4)	GDD	Nein	FD, hypoplastischer 5. Zehennagel	Kandidatengen	AR
26	1,6 (4)	GDD	Zentrale muskuläre Hypotonie, sekundäre Mikrozephalie	Gedeihstörung	Kandidatengen	AR
27	3 (22)	GDD, schwere ASD	Regression (Verlust der Sprache, nachdem ca. 40 Wörter erlernt wurden)	Nein	Kandidatengen	AR
28	2,9 (4)	GDD, schwere ASD	Ausgeprägte Verhaltensprobleme	Nein	Kandidatengen	AR
29	3,6 (4)	GDD, ASD	Auffälliges EEG ohne klinisches Korrelat, ausgeprägte Schlafstörung	Nein	Kandidatengen	AR

AD autosomal-dominant, *ASD* Autismus-Spektrum-Störung, *AR* autosomal-rezessiv, *CK* Kreatinkinase, *FD* faciale Dysmorphien, *GDD* globale Entwicklungsverzögerung, *ESES/CSWS* „electrical status epilepticus during slow sleep/continuous spikes and slow-waves during slow sleep“, *XL* „X-linked“

Fett gedruckt Fälle mit pathomechanismusbasierter Behandlung

^aDoppelte Diagnose

^bPositive Familienanamnese

^cNahezu abwesende Entwicklung

Tab. 2 Klinische Phänotypen und zusätzliche Befunde der Patienten aus der Murremtiersprechstunde mit ungeklärtem Gendefekt bzw. exkludierten Patienten					
	Alter (Jahre) bei Aufnahme in die Tagesklinik (Dauer von der Aufnahme bis zum Befunderhalt, Monate)	Entwicklungsstörung	Sonstige neurologische Symptome	Sonstiges	Genotyp
30	3,2 (4)	GDD	Proximale Muskelschwäche	Nein	Ungelöst
31	2,5 (5)	GDD	Genetische muskuläre Hypotonie	Nein	Ungelöst
32	2,8 (13)	GDD	Nein	Nein	Ungelöst
33	3,4 (5)	GDD	Hörstörung (Cochleaimplantat geplant)	Nein	Ungelöst
34	10,9 (0,5)	GDD	Verhaltensauffälligkeiten	Nein	Ungelöst
35	6,2 (9)	Sprache und Intellekt	Sekundäre Mikrozephalie, „clumsiness“ bei formal altersgerechter motorischer Entwicklung	Hyperphagie/ „overeating“	Ungelöst
36	5 (6)	GDD	Tremor der Hände und Füße, Verhaltensauffälligkeiten (selbstverletzend, Wutanfälle)	Adipositas	Ungelöst
37	5,6 (6)	GDD, ASD	ESES/CSWS (bioelektrischer Status im Schlaf), Epilepsie mit fokalen dyskognitiven Anfällen	Nein	Ungelöst
38	4,3 (14)	GDD, insbesondere Sprache	Nein	Nein	Ungelöst
39	6,4 (6)	GDD	Dyspraxie	Nein	Ungelöst
40	7,6 (5)	Motorik	Intermittierende Schleuderbewegungen des Kopfes und Schultergürtels	Nein	Ungelöst
41	3 (8)	GDD	Nein	Eisenmangelanämie, Obstipation	Ungelöst
42	3,9 (6)	GDD (nonverbal), ASD	Nein	Nein	Ungelöst
43	4,2 (6)	GDD, ASD	Makrozephalie	Großwuchs, Adipositas	Ungelöst
44	2 (6)	Motorik	Dystonie	Bekannte Glutaracidurie I	Exklusion: DD im Rahmen der Grunderkrankung (Glutaracidurie I)
45	4,8	GDD	Nein	Nein	Exklusion: beide Eltern auch intelligenzgemindert und bevormundet
46	3,4	Sprache, ASD	Nein	Nein	Exklusion: Eltern möchten keine weitere Diagnostik
47	3,4	GDD	Nein	Hochwuchs	Exklusion: DD aufgrund sozialer Deprivation, separate Abklärung Hochwuchs
48	5	GDD, v. a. ASD	Nein	Nein	Exklusion: Eltern wollen noch warten

ASD Autismus Spektrum Störung, DD „developmental delay“, FD faziale Dysmorphien, GDD globale Entwicklungsverzögerung, ESES/CSWS Electrical status epilepticus during slow-wave sleep

Hier steht eine Anzeige.



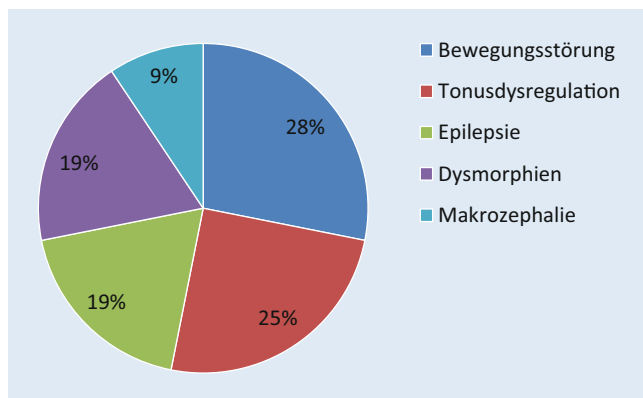


Abb. 3 ◀ Zusätzlich zur Entwicklungsstörung vorliegende klinische Phänotypen der Patienten aus der Murmeltiersprechstunde

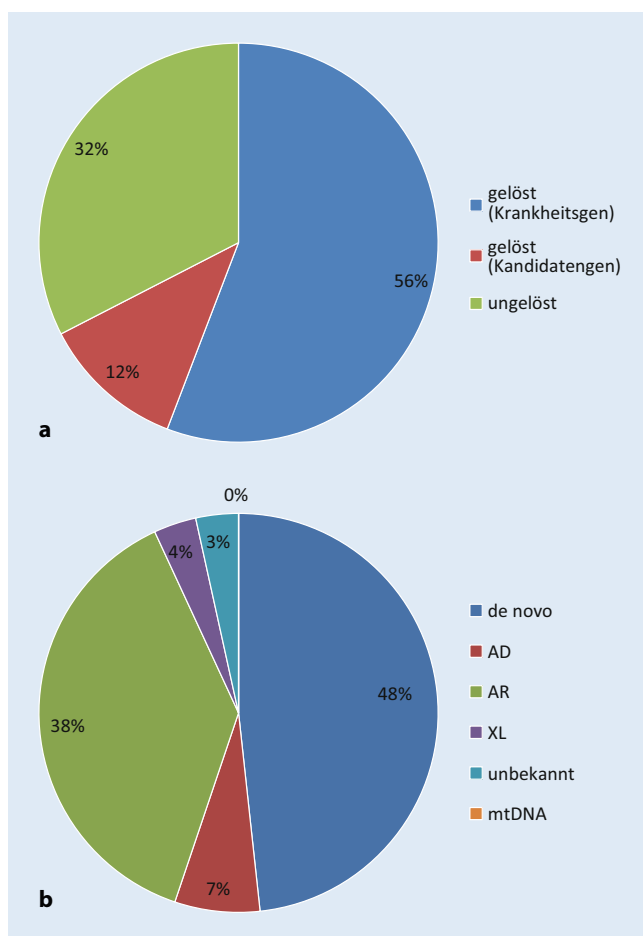


Abb. 4 ◀ Diagnostische Ausbeute und Vererbungsmodi bei den Patienten der Murmeltiersprechstunde. AD autosomal-dominant, AR autosomal-rezessiv, mtDNA mitochondriale DNA, XL „X-linked“

Korrespondenzadresse

PD Dr. S. B. Wortmann, PhD
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität
 Müllner Hauptstr. 48, 5020 Salzburg, Österreich
 s.wortmann@salk.at

Danksagung. Wir danken Frau Martina Brunner für die sekretarielle Unterstützung und Frau Evelyn Gamsjäger für die Unterstützung bei der Umsetzung in den klinischen Alltag. Die Studie entstand im Rahmen des von der Österreichischen Nationalbank geförderten Projektes *Kindliche Entwicklungsstörung – vom Gendefekt zur maßgeschneiderten Behandlung* (Jubiläumsfond Nr. 18023, Projektleiterin S.B.W.).

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S.B. Wortmann, M. Preisel, R.G. Feichtinger, E. Floride, J. Koch, N. Kleber, K. Krauswetter, C. Rauscher, J. Spenger, K. Steinbrücker, W. Sperl, D. Weghuber und J.A. Mayr geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen oder an menschlichem Gewebe wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethikkommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Deciphering Developmental Disorders Study (2017) Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 542:433–438
2. Feichtinger RG, Hüllen A, Koller A, Kotzot D, Grote V, Rapp E et al (2021) A spoonful of L-fucose – An efficient therapy for GFUS-CDG, a new glycosylation disorder. *EMBO Molec Med*. (In press)
3. Fridman H, Yntema HG, Magi R et al (2021) The landscape of autosomal-recessive pathogenic variants in European populations reveals phenotype-specific effects. *Am J Hum Genet* 108:608–619
4. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA (2020) Neurodevelopmental disorders – the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues Clin Neurosci* 22:65–72
5. Pfundt R, Del Rosario M, Vissers L et al (2017) Detection of clinically relevant copy-number variants by exome sequencing in a large cohort of genetic disorders. *Genet Med* 19:667–675
6. Power RA, Kyaga S, Uher R et al (2013) Fecundity of patients with schizophrenia, autism, bipolar disorder, depression, anorexia nervosa, or substance abuse vs their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry* 70:22–30
7. Sallevelt S, Stegmann APA, De Koning B et al (2021) Diagnostic exome-based preconception carrier testing in consanguineous couples: results from

- the first 100 couples in clinical practice. *Genet Med* 23:1125–1136
8. Sanders SJ, He X, Willsey AJ et al (2015) Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron* 87:1215–1233
 9. Snijders Blok L, Rousseau J, Twist J et al (2018) CHD3 helicase domain mutations cause a neurodevelopmental syndrome with macrocephaly and impaired speech and language. *Nat Commun* 9:4619
 10. Sokolova E, Oerlemans AM, Rommelse NN et al (2017) A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *J Autism Dev Disord* 47:1595–1604
 11. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA et al (2019) Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med* 21:2413–2421
 12. Wortmann SB, Duba HC (2018) Angewandte Genetik in der Pädiatrie. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:774–784

Multidisciplinary diagnostics of developmental disorders: basis for personalized precision medicine. The “groundhog” consultation

Pediatricians are regularly involved in the daily care of patients with neurodevelopmental disorders. Due to the increasing use of next generation sequencing techniques in the last 10 years there is a better understanding of the genetic background of these disorders. This opens up possibilities in routine diagnostics and also for pathomechanism-based individual treatment approaches (personalized precision medicine). This article describes the implementation of a patient-centered multidisciplinary day care clinic (“groundhog consultation”) for time and resource sparing diagnostics and treatment of neurodevelopmental disorders. A total of 43 children (mean age 4.9 years) with a neurodevelopmental disorder were included in the study and in 24 cases (56%) a pathogenic variant was found in a previously known disease gene and in a candidate gene in another 4 cases (12%). In 6 cases (14%) a pathomechanism-based treatment could be successfully implemented. The mean turnaround time between admission to the day clinic and communication of the results was 6 months. The groundhog consultation demonstrates how personalized precision medicine can be incorporated into the daily routine of a pediatric clinic and has a direct influence on the treatment.

Keywords

Mental retardation · Epilepsy · Next-generation sequencing · Exome sequencing · Movement disorder

Hier steht eine Anzeige.

