

[Deutsche Übersetzung]

**American Journal of Medical Genetics: Part A**

[Logo: Wiley] American Journal of  
Medical Genetics  
Part A

**Gehirnblutungen beim Jacobsen-Syndrom: Eine Analyse von sechs  
Fällen und klinische Empfehlungen**

Journal:	<i>American Journal of Medical Genetics: Part A</i>
Manuskript-ID	16-0774.R1
Wiley – Manuskript-Typ:	Klinischer Bericht
Einreichungsdatum des Autors:	26. September 2016
Vollständige Liste der Autoren:	Grossfeld, Paul; UCSD,
Stichwörter:	Jacobsen-Syndrom, Gehirnblutung, Paris-Trousseau-Syndrom, Hirnaneurysma
Suchbegriffe:	Jacobsen-Syndrom

[Logo: SCHOLARONE  
Manuscripts]

1 **TITEL:** Gehirnblutungen beim Jacobsen-Syndrom: Eine retrospektive Analyse von sechs Fällen  
2 und klinische Empfehlungen

3

4 Paul Grossfeld, M.D.\*

5 Professor für Pädiatrie

6 Bereich für Kardiologie

7 Abteilung für Pädiatrie

8 UCSD School of Medicine

9

10 \*Entsprechender Autor

11

12 Adresse:

13 3020 Children's Way, MC 5004

14 San Diego, California 92123, USA

15 Telefon: 858-966-5855

16 Telefax: 858-571-7903

17 E-Mail: [pgrossfeld@ucsd.edu](mailto:pgrossfeld@ucsd.edu)

1

2 **ABSTRACT**

3 Das Jacobsen-Syndrom ist eine seltene Chromosomenstörung, die durch distale Deletionen auf  
4 dem langen Arm des 11. Chromosoms verursacht wird. Alle Patienten mit Jacobsen-Syndrom  
5 haben das Paris-Trousseau-Syndrom, eine Blutungsstörung, die Thrombozytopenie im  
6 Säuglingsalter sowie eine dauerhafte Blutplättchendysfunktion hervorruft. Trotz dieser  
7 Tatsache gibt es bis heute keine berichteten Fälle von hämorrhagischen Schlaganfällen bei  
8 Patienten mit Jacobsen-Syndrom. In den letzten sechs Jahren traten mindestens sechs Fälle von  
9 Gehirnblutungen bei Patienten mit Jacobsen-Syndrom auf. In diesem Bericht nehmen wir eine  
10 retrospektive Analyse dieser sechs Fälle vor. Die Analyse weist darauf hin, dass die Ätiologie der  
11 Gehirnblutungen beim Jacobsen-Syndrom wahrscheinlich multifaktoriell ist. Eine  
12 wahrscheinliche Ursache (bzw. Ursachen) wurde(n) in drei Fällen bestimmt, und es wurden  
13 zusätzliche Risikofaktoren identifiziert. Auf Grundlage dieser Ergebnisse werden klinische  
14 Empfehlungen ausgesprochen, die bei der Identifizierung jener Patienten mit Jacobsen-Syndrom  
15 als Hilfestellung dienen sollen, die ein erhöhtes Risiko für Gehirnblutungen aufweisen, und die  
16 hoffentlich das Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikation bei Menschen mit Jacobsen-  
17 Syndrom senken.

18 **STICHWÖRTER:** Jacobsen-Syndrom, Paris-Trousseau-Syndrom, hämorrhagischer Schlaganfall

## 1 EINFÜHRUNG

2 Das Jacobsen-Syndrom (JBS; MIM 147791) ist eine seltene Chromosomenstörung, die durch  
3 distale Deletionen bei 11q verursacht wird [Jacobsen, et al., 1973, Grossfeld, et al., 2004, Mattina,  
4 et al., 2009]. Vorherige Genotyp-/Phänotypstudien [Favier, et al., 2015] identifizierten mehrere  
5 krankheitsverursachende Gene für das Spektrum klinischer Störungen, die das Syndrom  
6 charakterisieren, darunter angeborene Herzfehler [Ye, et al., 2010], intellektuelle Behinderung  
7 [Coldren, et al., 2009], Verhaltensprobleme [Akshoomoff, et al., 2015 und Nakamura, et al.,  
8 2016], Blutungsstörung Paris-Trousseau [Favier, et al., 1993 und Raslova, et al., 2004],  
9 strukturelle Nierendefekte [Ye, et al., unveröffentlichte Daten, 2016] und Immundefizienz [Dalm,  
10 et al., 2015].

11 Zur Zeit unserer ersten Konferenz für Patienten und deren Familien, die von der 11q Research  
12 and Resource Group im August 1998 in San Diego abgehalten wurde, gab es einen bekannten,  
13 unveröffentlichten Fall von einem Kind mit Jacobsen-Syndrom, das eine Gehirnblutung erlitten  
14 hatte. Die Ursache war unklar, und 15 Jahre später erlag sie den Komplikationen eines  
15 angeborenen Herzfehlers. Bis vor kurzem waren keine Folgefälle von Gehirnblutungen bei  
16 Menschen mit Jacobsen-Syndrom bekannt, und bis heute finden sich in der medizinischen  
17 Literatur keine Berichte zu Hirnaneurysmen oder hämorrhagischen Schlaganfällen beim  
18 Jacobsen-Syndrom. Seit 2010 wurden sechs weitere Fälle von Gehirnblutungen bei Menschen  
19 mit Jacobsen-Syndrom festgestellt.

20 Patienten mit Jacobsen-Syndrom weisen möglicherweise ein erhöhtes potenzielles Risiko auf,  
21 eine Gehirnblutung durch verschiedene Faktoren zu erleiden. Erstens haben alle Patienten das  
22 Paris-Trousseau-Syndrom, eine Blutplättchenstörung, die durch Thrombozytopenie und  
23 dauerhafte Blutplättchendysfunktion gekennzeichnet ist. Zweitens bestimmten mindestens zwei

1 vorherige Genkopplungsstudien einen Zusammenhang zwischen einer distalen Deletion bei 11q  
2 und Aneurysmen im Gehirn bzw. der Aorta [Vaughan, et al., 2001 und Ozturk, et al., 2006].

3 Der vorliegende Bericht untersucht retrospektiv sechs Fälle von Gehirnblutungen, die in  
4 jüngerer Zeit bei Menschen mit Jacobsen-Syndrom aufgetreten sind. Zudem werden potenzielle  
5 Risikofaktoren bestimmt und auf Grundlage dieser Beobachtungen werden klinische  
6 Empfehlungen und Richtlinien für die zukünftige Handhabung bereitgestellt.

## 7 **METHODIK**

8 Die Patienten wurden durch den direkten Kontakt seitens der Familien der Patienten über  
9 E-Mail und/oder soziale Medien ermittelt, insbesondere durch die Unterstützungsgruppen  
10 European Chromosome 11 Network ([www.chromosome11.org](http://www.chromosome11.org)) und 11q Research and Resource  
11 Group ([www.11qusa.org](http://www.11qusa.org)). Klinische Informationen wurden durch die Familien der Patienten  
12 und die behandelnden Ärzte zur Verfügung gestellt. Eine Genehmigung durch ein  
13 Prüfungsgremium [*Institutional Review Board, IRB*] war nicht erforderlich.

## 14 **KLINISCHE BERICHTE**

15 *Patient 1:* Eine zuvor gesunde 15-Jährige wurde akut krank. Bei ihr wurde ein  
16 hämorrhagischer Schlaganfall diagnostiziert. Bei Aufnahme ins Krankenhaus hatte sie einen  
17 Blutdruck von 230/190. Ihre Blutplättchenzahl lag bei 184K, PT bei 10,4, (INR = 0,94) und PTT  
18 bei 24. Die Blutplättchenfunktionsuntersuchungen waren anomal und zeigten eine verlängerte  
19 Blutungszeit (länger als 15 Minuten) sowie einen anomalen PFA-100 (CEPI 275 Sekunden,  
20 normal 70-167, CADP 211 Sekunden, normal 60-130 Sekunden). Bildgebende Untersuchungen  
21 am Gehirn zeigten kein Aneurysma. Seit ihrem Schlaganfall leidet sie an dauerhaftem

1 systemischen Bluthochdruck, der medikamentös behandelt wird. Sie ist neurologisch fast  
2 vollständig genesen, zeigt jedoch eine verbleibende Schwäche der unteren Extremitäten.

3 *Patient 2:* Eine 12-Jährige litt unter akut auftretenden, starken Kopfschmerzen und verlor  
4 das Bewusstsein. Bei ihr wurde eine Gehirnblutung diagnostiziert. Bildgebende Untersuchungen  
5 zeigten ein 3 cm großes, geplatztes Aneurysma. Ihre Blutplättchenzahl lag bei 54K, PT und PTT  
6 waren normal (INR = 0,88, aPTT-Ratio 0,8). Sie wurde operiert, woraufhin sie ins Koma fiel. Sie  
7 verstarb wenig später.

8 *Patient 3:* Eine 24-Jährige litt seit einigen Monaten an Kopfschmerzen und wurde daraufhin  
9 akut krank. Untersuchungen ergaben eine 8 cm große Blutung in ihrem rechten frontalen  
10 Kortex, jedoch ohne jegliche Hinweise auf ein Aneurysma. Ihre Blutplättchenzahl lag bei 305K,  
11 PT bei 14,8 (INR 1,25) und PTT bei 37,8 (Ratio 1,15). Neurologisch erholte sie sich teilweise, sie  
12 erlitt jedoch einen Monat später eine zweite Blutung nahe dem Hirnstamm, welche sie nicht  
13 überlebte. Es wurde eine Autopsie durchgeführt, die keine Hinweise auf ein Aneurysma oder  
14 eine Vaskulitis ergab. Die Patientin hatte orale Kontrazeptiva eingenommen, und  
15 Untersuchungen ergaben sehr niedrige Serumeisen-Spiegel.

16 *Patient 4:* Bei einer zuvor gesunden 21-Jährigen wurde eine Pneumonie sowie eine  
17 Perimyokarditis diagnostiziert. In Folge entwickelte sich Vorhofflimmern und sie erlitt einen  
18 hämorrhagischen Schlaganfall, der durch ein CT am Gehirn bestätigt wurde. Die Untersuchung  
19 ergab, dass sie zuvor einen kleinen Schlaganfall erlitten hatte. Bei der Patientin wurde eine  
20 familiäre Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt, die durch ihren Großvater mütterlicherseits  
21 vererbt wurde, der im Alter von 38 Jahren einen Schlaganfall erlitten hatte. Bei ihr wurden  
22 außerdem erhöhte Faktor-VIII-Spiegel (250 % des Normalwertes) festgestellt. Sie hatte 2 Jahre  
23 lang vor diesem Ereignis orale Kontrazeptiva eingenommen. Zum Zeitpunkt ihres Schlaganfalls  
24 lag ihr INR bei 1,0, PTT bei 27 und die Blutplättchenzahl bei 200K. Sie erholte sich teilweise mit  
25 verbleibender Schwäche in der rechten Hand, Gehschwierigkeiten und leichter  
26 Sprechbeeinträchtigung.

1 *Patient 5:* Ein zuvor gesunder 23-Jähriger erlitt eine massive Gehirnblutung, aufgrund  
2 welcher er zur Entfernung eines Hämatoms operiert wurde. Ein CT-Angiogramm ergab keine  
3 Hirnaneurysmen oder AV-Fehlbildungen. Bei seiner Krankenhausaufnahme lag seine  
4 Blutplättchenzahl bei 75K, PT bei 13,9/INR 1,2 und PTT bei 28 Sekunden. Er hat sich seitdem  
5 neurologisch teilweise erholt.

6 *Patient 6:* Ein vier Monate altes Mädchen mit hypoplastischem Linksherzsyndrom unterzog  
7 sich einer Norwood-Operation der Stufe I. Während ihres Krankenhaus-Aufenthalts lag ihre  
8 Blutplättchenzahl bei 30-60K. Nach der Herzoperation wurde sie auf Lovenox eingestellt, um so  
9 eine Thrombusbildung im Shunt zu verhindern. Im Nachgang entwickelte sich ein Hämothorax.  
10 Nach diesem Ereignis erhielt sie eine Blutplättchentransfusion, um deren Zahl bei > 75K zu  
11 halten. Die Lovenox-Dosis wurde reduziert, um den Zielbereich des Anti-Faktor-X-Spiegels bei  
12 0,3-0,5 zu halten. Eine Woche später erlitt sie eine massive Gehirnblutung. Zu dieser Zeit lag die  
13 Blutplättchenzahl bei 144K, PT bei 14 (INR 1,08) und PTT bei 49,6. Medizinische Maßnahmen  
14 wurden eingestellt und sie verstarb kurz darauf.

## 15 **DISKUSSION**

16 Bisher gibt es in der medizinischen Literatur keine Berichte über Gehirnblutungen bei Patienten  
17 mit Jacobsen-Syndrom. Seit 2010 haben wir sechs Fälle von Betroffenen mit Jacobsen-Syndrom  
18 ausgemacht, die eine Gehirnblutung erlitten. Alle Patienten mit Jacobsen-Syndrom haben das  
19 Paris-Trousseau-Syndrom, eine Blutplättchenstörung, die durch Thrombozytopenie bei  
20 Neugeborenen und dauerhafte Blutplättchendysfunktion gekennzeichnet ist. Daher weisen alle  
21 Menschen mit Jacobsen-Syndrom ein Blutungsrisiko auf.

22 Wie in Tabelle I gezeigt, liegt das Alter in einem Bereich von vier Monaten bis 25 Jahren, wobei  
23 fünf von sechs Patienten mindestens 12 Jahre alt waren. Während Neugeborene mit Jacobsen-

1 Syndrom typischerweise eine schwerwiegende Thrombozytopenie aufweisen, normalisiert sich  
2 die Blutplättchenzahl tendenziell bis zum Schulalter. Dies legt nahe, dass die schwerwiegende  
3 Thrombozytopenie im Säuglingsalter möglicherweise kein höheres Risiko für eine  
4 Gehirnblutung im diesem Alter darstellt, wenn andere beitragende Faktoren nicht gegeben sind.  
5 Von den Patienten waren fünf weiblich und einer männlich, was unserem früheren Bericht eines  
6 Verhältnisses von 2:1 für weiblich/männlich beim Jacobsen-Syndrom entspricht. In einem der  
7 sechs Fälle wurde ein Hirnaneurysma festgestellt. In drei Fällen (Patient 1, 2 und 5) fühlten sich  
8 die Patienten bis zum Eintritt des Ereignisses ohne vorausgehende Symptome wohl. In einem  
9 Fall klagte ein Patient über monatelange Kopfschmerzen vor dem Ereignis. In zwei Fällen waren  
10 die Patienten schwer erkrankt: einer davon (Patient 4) an Pneumonie und Pankarditis und der  
11 andere (Patient 6) hatte sich zuvor einer komplexen Operation aufgrund eines angeborenen  
12 Herzfehlers unterzogen, im Speziellen einer Norwood-Operation der Stufe I. Patient 4 litt  
13 außerdem an einer familiären Mutation des Gerinnungsfaktor-V-Leidens und zeigte vor dem  
14 Schlaganfall Vorhofflimmern. Ein Fall (Patient 1) kann wahrscheinlich auf zuvor nicht  
15 diagnostizierten systemischen Bluthochdruck zurückgeführt werden. Drei Patienten wiesen zur  
16 Zeit der Blutung Thrombozytopenie auf, und nur ein Patient (Patient 6), der Lovenox einnahm,  
17 wies eine verlängerte PTT auf. INR war bei allen sechs Patienten normal.

18 Mindestens ein Patient erlitt wahrscheinlich eine Gehirnblutung infolge eines embolischen  
19 Schlaganfalls (Patient 4). Zwei der fünf weiblichen Patienten (Patient 3 und 4) nahmen orale  
20 Kontrazeptiva (Pille) zum Zeitpunkt des Schlaganfalls ein, was darauf schließen lässt, dass die  
21 Pille möglicherweise einen Risikofaktor für die Entstehung eines embolischen Schlaganfalls bei  
22 diesen Patienten darstellt. Patient 6 entwickelte einen akuten hämorrhagischen Schlaganfall  
23 nachdem dieser auf Lovenox eingestellt worden war, um eine Thrombose beim Herzshunt zu  
24 vermeiden. Daher besteht die Möglichkeit, dass die pharmakologische Hemmung von

1 Blutgerinnungsfaktoren mit einer signifikanten Erhöhung des Blutungsrisikos für Patienten mit  
2 Jacobsen-Syndrom, die bereits Blutplättchenanomalien aufweisen, einhergehen könnte.

3 Der Grund für den Anstieg der Anzahl von Fällen, die in den letzten sechs Jahren identifiziert  
4 wurden, ist unklar. Auf Grundlage der festgestellten möglichen Ätiologien stellen erhöhte  
5 Aufmerksamkeit und Berichterstattung die wahrscheinlichste Erklärung dar, und eher weniger  
6 ein tatsächlicher Anstieg der Häufigkeit der Ereignisse. Möglicherweise gibt es zusätzliche Fälle,  
7 die zwar aufgetreten sind, über die jedoch nicht berichtet wurde.

## 8 **ZUSAMMENFASSUNG UND KLINISCHE EMPFEHLUNGEN**

9 Es gibt eine steigende Anzahl von Patienten mit Jacobsen-Syndrom, die hämorrhagische  
10 Schlaganfälle erleiden, wobei in drei Fällen dieses Berichts die Patienten verstarben, und die  
11 drei Überlebenden signifikante neurologische Beeinträchtigungen aufweisen. Die Ätiologien sind  
12 wahrscheinlich auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, und auf Grundlage dieser  
13 retrospektiven Analyse der sechs Fälle enthält Tabelle II aktuelle Empfehlungen und Richtlinien.  
14 Nicht-invasive Eingangsuntersuchungen des Gehirns mittels Bildgebung, insbesondere MRT  
15 ohne Kontrastmittel, sollten durchgeführt werden, um ein Hirnaneurysma festzustellen.  
16 Beratung durch einen Neurochirurgen sollte wie angegeben erfolgen. Zu diesem Zeitpunkt ist es  
17 unklar, ob serielle Untersuchungen bei Patienten durchgeführt werden sollen, die normale  
18 Ergebnisse bei den Eingangsuntersuchungen erzielen. Medikamente, welche die  
19 Blutplättchenfunktion beeinträchtigen oder Gerinnungsfaktoren hemmen (z. B. Coumadin,  
20 Lovenox oder Heparin) sollten vermieden oder nur in Ausnahmefällen eingenommen werden,  
21 z. B. bei dokumentierter Thrombusbildung. In einem solchen Fall sollte intravenöses Heparin  
22 unter äußerster Vorsicht eingesetzt werden, wobei die PTT gleichzeitig intensiv überwacht  
23 werden sollte. Orale Kontrazeptiva, die zur Minimierung des Blutverlustes während der Periode

1 eingesetzt werden, sollten in niedriger Dosierung verschrieben werden, um so das Risiko einer  
2 Thrombusbildung auf ein Minimum zu senken. Bei allen Patienten mit Jacobsen-Syndrom sollte  
3 der Blutdruck regelmäßig überwacht werden. Feststellbare Ursachen, einschließlich Koarktation  
4 der Aorta und strukturelle Nierendefekte, die beide beim Jacobsen-Syndrom häufiger als in der  
5 Allgemeinbevölkerung auftreten, müssen ausgeschlossen werden. Bluthochdruck sollte rigoros  
6 behandelt werden. Infektionen sollten ebenfalls rigoros behandelt werden. Neuere Ergebnisse  
7 implizieren, dass die meisten, wenn nicht sogar alle Patienten mit Jacobsen-Syndrom  
8 unterschiedlich stark ausgeprägte Immundefekte aufweisen. Einige Patienten benötigen  
9 möglicherweise eine antibiotische Prophylaxe und/oder die Gabe von intravenösem  
10 Immunglobulin [Dalm, unveröffentlichte Ergebnisse, 2016]. Es sollten Maßnahmen getroffen  
11 werden, um Kopfverletzungen, wenn möglich, zu minimieren. Zuletzt sollten neu auftretende,  
12 schwere oder ungewöhnliche Kopfschmerzen beachtet werden, wobei dann bildgebende  
13 Untersuchungen des Gehirns frühzeitig durchgeführt werden sollten.

14 Es werden eindeutig mehr Informationen benötigt, um die augenscheinlich kleine Untergruppe  
15 von Patienten mit Jacobsen-Syndrom, für die ein erhöhtes Risiko besteht, das über jenes des  
16 Paris-Trousseau-Syndroms hinausgeht, genauer zu bestimmen, und im Laufe der Zeit können  
17 sich diese Richtlinien ändern. Diese Empfehlungen sind möglicherweise auch für die Behandlung  
18 von Risikopatienten mit anderen genetischen Syndromen hilfreich.

## 19 **EINSCHRÄNKUNGEN**

20 Die Patienten wurden anhand einer Kombination von Kontakten mit Familien und  
21 behandelnden Ärzten sowie durch soziale Medien ermittelt. Medizinische Informationen für  
22 jeden Fall wurden direkt von den Familien der betroffenen Patienten und/oder deren  
23 behandelnden Ärzten bereitgestellt. Folglich wurden einige der zur Verfügung gestellten

1 Informationen nicht durch die direkte Sichtung der medizinischen Unterlagen erhalten und  
2 könnten, obwohl dies unwahrscheinlich ist, ungenau oder unvollständig sein. Wie oben erwähnt,  
3 gibt es möglicherweise zusätzliche Fälle, die bisher nicht identifiziert wurden.

4 **DANKSAGUNG:** Der Autor möchte den Familien der Patienten, die in diesem Bericht  
5 beschrieben sind, die klinische Informationen freiwillig zur Verfügung gestellt haben, sowie den  
6 behandelnden Ärzten danken. Der Autor möchte Dr. Nathaniel Chuang, Direktor der  
7 pädiatrischen Neuroradiologie am Rady Children's Hospital of San Diego, für seinen Beitrag  
8 bezüglich der Empfehlungen für bildgebende Untersuchungen des Gehirns danken. Dr. Grossfeld  
9 ist Chief Medical Advisor für die 11q Research and Resource Group ([www.11qusa.org](http://www.11qusa.org)) und  
10 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat für die Unterstützungsgruppe European Chromosome 11  
11 Network (<http://www.chromosome11.eu>).

1 **REFERENZEN**

2 Akshoomoff N, Mattson SN, Grossfeld PD. 2015. *Evidence for autism spectrum disorder in*  
3 *Jacobsen syndrome: Identification of a candidate gene in distal 11q* [Anhaltspunkte für die  
4 *Autismus-Spektrum-Störung beim Jacobsen-Syndrom: Identifizierung eines Kandidatengens bei*  
5 *11q distal*]. *Genet Med* 17:143–148.

6 Coldren C, Lai Z, Grossfeld P. 2009. *Comparative genomic hybridization mapping suggests a role*  
7 *for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion*  
8 *disorder (Jacobsen syndrome)* [Mapping mittels vergleichender genomischer Hybridisierung deutet  
9 *darauf hin, dass BSX und Neurogranin eine Rolle bei Defekten der Neurokognition und des*  
10 *Verhaltens bei der terminalen Deletion 11q (Jacobsen-Syndrom) spielen*]. *Neurogenetics* 10:89–95.

11 Dalm VASH, Driessen GJA, Langerak AW, van Hagen PM, van der Burg M. 2015. *Immunodeficiency*  
12 *state in the 11q terminal deletion disorder: Is it part of the syndrome?* [Immundefekt bei der  
13 *terminalen Deletion 11q: Ist er Teil des Syndroms?*]. *J Clin Immunol.* 35(8):761-8.

14 Favier R, Douay L, Esteva B, Portnoi MF, Gaulard P, Lecompte T, Perot C, Adam M, Lecrubier C,  
15 Van den Akker J, Lasfargues G, Najean Y, Breton-Gorius J. 1993. *A novel genetic thrombocytopenia*  
16 *(Paris-Trousseau) associated with platelet inclusions, dysmegakaryopoiesis and chromosome*  
17 *deletion AT 11q23* [Eine neue genetische Thrombozytopenie (Paris-Trousseau), die mit  
18 *Blutplättcheninklusionen, Dysmegakaryopoese und Chromosomendeletion bei 11q23 assoziiert ist*].  
19 *C R Acad Sci III* 316:608–701.

20 Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. 2015. *Jacobsen syndrome: Advances in our*  
21 *knowledge of phenotype and genotype* [Jacobsen-Syndrom: Fortschritte bei unserer Kenntnis über  
22 *Phänotyp und Genotyp*]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 169(3):239-50.

- 1 Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, Jones C. 2004. *The terminal 11q*  
2 *deletion disorder: A prospective study of 110 cases* [Das terminale Deletionssyndrom 11q: Eine  
3 *prospektive Studie von 110 Fällen*]. American Journal of Medical Genetics 129A:51–61.
- 4 Jacobsen P, Hauge M, Henningsen K, Hobolth N, Mikkelsen M, Philip J. 1973. *An (11;21)*  
5 *translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring* [Eine  
6 *(11;22)-Translokation bei vier Generationen mit Abweichungen bei Chromosom 11 bei den*  
7 *Nachkommen*]. Hum Hered 23:568–585.
- 8 Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. 2009. *Jacobsen syndrome* [Jacobsen-Syndrom]. Orphanet J  
9 Rare Dis. 4:1172–1750.
- 10 Nakamura T, Arima-Yoshia F, Sakaue F, Nasu-Nishimura Y, Takeda Y, Matsuura K, Grossfeld P,  
11 Manabe T, Akiyama T. 2016. *PX-RICS-deficient mice mimic Jacobsen syndrome-related autism*  
12 *spectrum disorder through impaired GABAA receptor trafficking* [PX-RICS-defiziente Mäuse zeigen  
13 *die Autismus-Spektrum-Störung des Jacobsen-Syndroms durch beeinträchtigten GABAA-*  
14 *Rezeptortransport*]. Nature Communications 16;7:10861.
- 15 Ozturk AK, Nahed BV, Bydon M, Bilguvar K, Goksu E, Bademci G, Guclu B, Johnson MH, Amar A,  
16 Lifton RP, Gunel M. 2006. *Molecular genetic analysis of two large kindreds with intracranial*  
17 *aneurysms demonstrates linkage to 11q24-25 and 14q23-31* [Molekular-genetische Analyse zweier  
18 *großer Verwandtschaften mit intrakraniellen Aneurysmen zeigt Verbindung zu 11q24-25 und*  
19 *14q23-31*]. Stroke. 37(4):1021-7.
- 20 Raslova H, Komura E, Le Couedic JP, Larbret F, Debili N, Feunten J, Danos O, Albagli O,  
21 Vainchenker W, Favier R. 2004. *FLI1 monoallelic expression combined with its hemizygous loss*  
22 *underlies Paris-Trousseau/Jacobsen thrombopenia* [Monoallelische Expression von FLI1 in  
23 *Kombination mit seinem hemizygoten Verlust liegt der Paris-Trousseau-/Jacobsen-Thrombopenie*  
24 *zugrunde*]. J Clin Invest. 114:77–84.

- 1 Vaughan CJ, Casey M, He J, Veugelers M, Henderson K, Guo D, Campagna R, Roman MJ, Milewicz  
2 DM, Devereux RB, Basson CT. 2001. *Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial*  
3 *aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder* [Identifizierung eines  
4 *Chromosomenlocus auf 11q23.2-q24 für familiäre Aortenaneurysmen, eine genetisch heterogene*  
5 *Störung*]. *Circulation*. 22;103(20):2469-7.
- 6 Ye M, Coldren C, Benson W, Goldmuntz E, Ostrowski M, Watson D, Perryman B, Grossfeld P.  
7 2010. *Deletion of ETS-1, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal*  
8 *defects and abnormal ventricular morphology in mice* [Die Deletion von ETS-1, einem Gen in der für  
9 *das Jacobsen-Syndrom kritischen Region, verursacht Ventrikelseptumdefekte und eine anomale*  
10 *ventrikuläre Morphologie bei Mäusen*]. *Human Molecular Genetics*. 19(4):648-56.

1 **Tabelle I: Klinische Daten**

Patient	Geschlecht	Alter	Deletion*	Risikofaktoren/ Ätiologie	Ergebnis	Sonstiges
1	W	15	10,58 Mb	Keine; kein Aneurysma PLT=184K; PT=10,4 (INR=0,94); PTT=24	beinahe vollständige Genesung nach Ereignis	Diagnose: Bluthochdruck
2	W	12	11q24.1-ter	3 cm großes Hirnaneurysma PLT=54K; INR und PTT normal	verstorben	Akut auftretende Kopfschmerzen
3	W	24	11q24-ter	Pille; kein Aneurysma PLT=305K; PT=14,8 (INR=1,25); PTT=37,8 (Ratio=1,15)	verstorben	Niedrige Eisenspiegel Anhaltende chronische Kopfschmerzen vor Ereignis
4	W	21	14,3 Mb	Faktor-V-Mutation Erhöhter Faktor-VIII-Spiegel	Teilweise Genesung	CT-Nachweis über vorherigen embolischen

				Pneumonie, Vorhofflimmern Pankarditis; Pille; Kein Aneurysma INR=1; PTT=27; PLT=200K	Schlaganfall
5	M	23	11q24.1-ter	Kein Aneurysma PLT=75K; PT=13,9 / INR=1,2; PTT=28 Sek	Teilweise Genesung
6	W	4 Mo.	9,5 Mb	HLHS, Z. n. Norwood Stufe 1; Eingestellt auf Lovenox (Anti- Faktor-Xa-Spiegel 0,3-0,5); kein Aneurysma Immundefekt, Vorgeschichte: NEC PLT=30-60K	verstorben

1 \* Bei allen Patienten wurde das Jacobsen-Syndrom entweder durch Karyotypen-Analyse  
2 und/oder durch vergleichende genomische Hybridisierung mittels Array diagnostiziert. Sie

- 1 weisen eine terminale Deletion bei 11q auf und es wird angenommen, dass bei allen Patienten
- 2 die Blutplättchenstörung Paris-Trousseau zugrunde liegt.

Zum Peer-Review

**1 Tabelle II: Klinische Empfehlungen und Richtlinien**

- 2 • Eingangsuntersuchungen mittels nicht-invasiven bildgebenden Verfahren (MRA und MRT,  
3 wenn möglich) und ggf. serielle Folgeuntersuchungen nach Bedarf
- 4 • Beratung durch Neurochirurgen wie angegeben
- 5 • Vermeidung von Medikamenten, welche die Blutplättchenfunktion verschlechtern oder  
6 Gerinnungspfade hemmen können
- 7 • Vorsichtiger Einsatz von Medikamenten, die zu erhöhter Gerinnung führen können (z. B.  
8 orale Kontrazeptiva)
- 9 • Vermeidung von Kopfverletzungen
- 10 • Rigorose Behandlung von Bluthochdruck und Ausschluss von zugrundeliegenden Ursachen  
11 (Herz, Nieren)
- 12 • Rigorose Behandlung von Infektionen sowie Annahme, dass das Immunsystem von  
13 Patienten mit Jacobsen-Syndrom beeinträchtigt ist
- 14 • Erwägung von bildgebenden Untersuchungen des Gehirns für neu auftretende schwere oder  
15 anhaltende Kopfschmerzen