

**Die physische, psychomotorische,
audiologische und sprachliche
Entwicklung bei Kindern mit
Pierre-Robin-Sequenz**

Aus dem Fachbereich Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Institut für Humangenetik

Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. U. Langenbeck

**Die physische, psychomotorische, audiologische und sprachliche
Entwicklung bei Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Brigitte Markert
Aschaffenburg

Frankfurt am Main, 2001

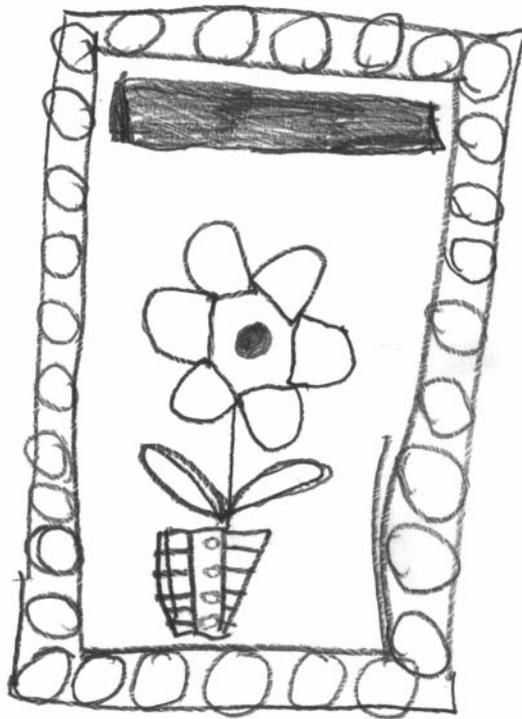
Dekan:	Prof. Dr. G. v. Jagow
Referent:	Priv. Doz. Dr. R. König
Korreferent:	Prof. Dr. Dr. K. Bitter

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2001

Meinen Eltern und meinem besten Freund Ecky gewidmet.

Herrn PD Dr. med. R. König möchte ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

Bei den Eltern der Patienten bedanke ich mich für die sehr entgegenkommende Zusammenarbeit und die Erlaubnis, Fotos ihrer Kinder veröffentlichen zu dürfen.



Patientin C. W., 8 Jahre

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Definition der Pierre-Robin-Sequenz	1
1.2	Geschichte	1
1.3	Terminologie	2
1.4	Pathogenese	3
1.4.1	Gaumenentwicklung	3
1.4.2	Pathogenetische Modelle	4
1.5	Pränataldiagnostik	7
1.6	Epidemiologie	8
1.6.1	Inzidenz	8
1.6.2	Geschlechtsverteilung	8
1.6.3	Mortalität	8
1.7	Syndromatische Pierre-Robin-Sequenz	9
1.7.1	Stickler-Syndrom	10
1.7.2	Kniest-Syndrom	11
1.7.3	Catel-Manzke-Syndrom	13
1.7.4	Shprintzen-Syndrom	14
1.7.5	Pierre-Robin-Sequenz bei chromosomalen Syndromen	15
1.8	Assoziierte Fehlbildungen bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz	18
1.9	Klinik und Therapie	19
1.10	Fragestellung	21
2	PATIENTEN UND METHODE	23
2.1	Auswahl der Patienten	23
2.2	Untersuchungsmethoden	23
3	PATIENTENBESCHREIBUNGEN	25
3.1	Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz	25

3.2	Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz	57
3.2.1	Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom	57
3.2.2	Kniest-Syndrom	74
3.2.3	Catel-Manzke-Syndrom	78
3.2.4	Familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit Verdachtsdiagnose Shprintzen-Syndrom	82
3.2.5	Familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit Mittellinienfehlbildungen, Lateralisationssequenz und mentaler Retardierung	89
3.2.6	Deletion 13 q - Mosaik-Syndrom	92
3.2.7	Perizentrische Inversion des Chromosom 9	96
3.2.8	Amyoplasia congenita	99
3.2.9	Schisis-Assoziation mit Mittellinienfehlbildung	104
3.2.10	Unklares Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom	107
4	ERGEBNISSE	114
4.1	Gesamtverteilung	114
4.2	Syndrome bei Pierre-Robin-Sequenz	114
4.3	Assoziierte Fehlbildungen bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz	114
4.4	Geschlechtsverteilung	115
4.5	Altersverteilung	115
4.6	Familienanamnese	116
4.7	Schwangerschaft und Geburt	117
4.8	Spaltentyp	119
4.9	Respiratorische Probleme und ihre Therapie	120
4.10	Ernährungsprobleme und ihre Therapie	121
4.11	Velo- bzw. Palatoplastik	123
4.12	Osteodistraktion	123
4.13	Zahnregulierung	124
4.14	Mandibulawachstum	124
4.15	Physische Entwicklung	124
4.16	Psychomotorische Entwicklung	127
4.17	Hörvermögen	128
4.18	Sprachliche Entwicklung	129
4.19	Tabellen	131

5	DISKUSSION	132
5.1	Isolierte und syndromatische Pierre-Robin-Sequenz	132
5.1.1	Physische Entwicklung	132
5.1.2	Psychomotorische Entwicklung	137
5.1.3	Hörvermögen	141
5.1.4	Sprachliche Entwicklung	142
5.2	Isolierte Gaumenspalte	145
5.2.1	Physische Entwicklung	145
5.2.2	Psychomotorische Entwicklung	147
5.2.3	Hörvermögen	148
5.2.4	Sprachliche Entwicklung	151
5.3	Fallbeschreibungen syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz der neueren Literatur	153
5.4	Konsequenzen für die genetische Beratung	154
6	ZUSAMMENFASSUNG	156
7	SUMMARY	158
8	LITERATURVERZEICHNIS	161

1 Einleitung

1.1 Definition der Pierre-Robin-Sequenz

Unter der Pierre-Robin-Sequenz versteht man die Kombination von Mikrogenie, medianer Gaumenspalte oder sehr hohem Gaumen und Glossoptose mit konsekutiven respiratorischen Störungen. Sie kann alleine, assoziiert mit weiteren angeborenen Fehlbildungen oder Anomalien oder als Teil eines definierten Syndroms auftreten (1, 58, 95, 137).

1.2 Geschichte

Der Symptomenkomplex Mikrogenie, Gaumenspalte und Glossoptose wurde erstmals im Jahre 1822 beschrieben (1, 85). Erst 1923 veröffentlichte der Pariser Zahnarzt *Pierre Robin* (1867 bis 1950) eine Arbeit über eine von ihm als neu bezeichnete Ursache für eine nasopharyngeale, respiratorische Obstruktion: die Glossoptose (98). Zuvor hatten bereits mehrere Autoren, so zum Beispiel *Moschler* 1826, *Tandler* 1899 und *Shukowsky* 1911, den entsprechenden Symptomenkomplex zwar erwähnt, jedoch die Glossoptose nicht als solche benannt (145).

1.3 Terminologie

Um den Begriff der Pierre-Robin-Sequenz besteht auch heute noch einige Verwirrung. Spricht man von Sequenz, Komplex, Anomalie oder Syndrom? Gehört die Gaumenspalte dazu oder nicht?

Ursprünglich hat *Robin* nur die Mikrogenie mit Glossoptose ohne Kombination mit einer Gaumenspalte beschrieben. Erst 1934 erwähnte er, dass bei Fallbeschreibungen von Patienten durch andere Autoren, Patienten, bei denen eine Gaumenspalte vorlag auf ähnliche Weise verstarben wie seine Patienten. So sollte nach *Wunderlich* eine Mikrogenie mit Glossoptose "Robin-Syndrom" und jede Mikrogenie mit Glossoptose und Gaumenspalte "Robin-Syndrom mit Gaumenspalte" genannt werden (97, 98, 145). *Wunderlich* machte 1966 den Vorschlag, von einem "Moschler-Tandler-Shukowsky-Syndrom" zu sprechen, wenn man die Pierre-Robin-Sequenz mit Gaumenspalte meint, da diese drei Mediziner eine ebensolche zeitlich vor *Pierre Robin* beschrieben hatten (145).

Auch heute findet man noch gleichbedeutend mit dem Begriff Pierre-Robin-Sequenz die Bezeichnung Robin-Sequenz, Robin-Trias, Robin-Anomalie, Robin-Komplex oder Pierre-Robin-Syndrom (137).

Cohen (1999) legt Wert auf die Unterscheidung zwischen Robin-Sequenz und Robin-Komplex. Den Begriff Sequenz behält er für die echte Glossoptose bei. Den Begriff Komplex verwendet er für das kausale und nicht sequentielle Zusammenspielen der drei Symptome Mikrogenie, Glossoptose und Gaumenspalte (30).

Der Begriff Pierre-Robin-Syndrom bzw. Robin-Syndrom ist in der Literatur nicht klar definiert. Er wird zum Teil synonym mit dem Begriff der Sequenz benutzt (1, 58, 137). Von manchen Autoren wird er im Zusammenhang mit dem syndromatischen Vorkommen der Pierre-Robin-Sequenz verwendet. In der vorliegenden Arbeit wird ausschließlich von Pierre-Robin-Sequenz gesprochen. Eine Sequenz definiert morphologische Defekte, die als Sekundär- oder Tertiärdefekte (Kaskade) auf eine gemeinsame

Störung zurückzuführen sind. Im Falle der Pierre-Robin-Sequenz auf eine Mikrogenie. Die Ursache der Mikrogenie ist heterogen. Bei einem Syndrom hingegen handelt es sich um multiple Defekte, die auf eine Ursache zurückgeführt werden können oder bei denen eine einheitliche Ursache vermutet wird, während die Pathogenese unbekannt ist (110).

1.4 Pathogenese

Zum Verständnis der Pathogenese sei ein Überblick über die Embryologie des Gaumens vorangestellt.

1.4.1 Gaumenentwicklung

Die Entwicklung des Gaumens beginnt in der fünften Embryonalwoche. Er entsteht aus zwei Anteilen. Die Verschmelzung der verschiedenen Abschnitte ist nicht vor der zwölften Woche abgeschlossen. Als kritische Periode ist die sechste bis zum Beginn der neunten Woche anzusehen. Ende der fünften Woche entwickelt sich der primäre Gaumen aus dem inneren Abschnitt des Zwischenkiefersegmentes des Oberkiefers. Eine keilförmige Verdickung der medialen Nasenfortsätze schiebt sich in die Oberkieferfortsätze ein. Der primäre Gaumen wird zum prämaxillaren Teil des Oberkiefers, in welchem sich die Schneidezähne entwickeln. Der sekundäre Gaumen entsteht durch die nach innen wachsenden plattenartigen Oberkieferfortsätze, welche zunächst zungenwärts vorwachsen. Mit zunehmender Vergrößerung des Unterkiefers verschiebt sich die Zunge nach unten und die plattenartigen Oberkieferfortsätze richten sich auf, wachsen aufeinander zu und verschmelzen in der Medianebene miteinander. Gleichzeitig verwachsen sie mit dem primären Gaumen sowie mit dem Nasenseptum. Dieser Verschmelzungsprozeß ist etwa in der zwölften Woche beendet. Knochengewebe dringt von der Maxilla in die Gaumenfortsätze ein und formt den harten Gaumen. Die hinteren Abschnitte der Gaumenfortsätze verknöchern nicht, sondern bilden den weichen Gaumen und die Uvula, welche zuletzt gebildet wird (79).

1.4.2 Pathogenetische Modelle

Als primärer Defekt darf eine frühe mandibuläre Hypoplasie angesehen werden, deren Ursachen wiederum unterschiedlich sein können. Durch die Hypoplasie der Mandibula kommt es in der Embryonalentwicklung zu einer Verlagerung der Zunge nach dorsokraniel, wodurch die Gaumenplatten an ihrer Verschmelzung in der Medianlinie gehindert werden und eine mediane Gaumenspalte resultiert (29, 44, 58, 95, 137).

1.4.2.1 Mechanistische Faktoren

An chondrodysplastischen Mäusen demonstrierten *Clarke et al.* (1988) die sogenannte Zungenobstruktionshypothese, nach welcher bei einer Mikrogenie ein horizontales Ausrichten und Zusammenwachsen der Gaumenplatten des sekundären Gaumens nur bei Mikroglossie möglich ist, während es bei einer relativen Makroglossie zur Entwicklung einer Gaumenspalte kommt (29).

Nach *Edwards et al.* (1985) konnte bei Nagern gezeigt werden, dass es aufgrund der intrauterinen Enge bei Vorliegen eines Oligohydramnion und daraus resultierender Kopfhaltung in Flexionsstellung mit Kompression des Kinns gegen das Sternum zu einer Behinderung des Mandibulawachstums kommt. Im Tierversuch konnte *Poswillo* (1966, 1968) durch Punktion kleiner Fruchtwassermengen zeitlich vor dem Verschluss des Rachendaches eine Retrogenie und Gaumenspalte auslösen (38, 46, 89).

Nach einer Fallbeschreibung von *Malinger et al.* (1987) wurden Amnionbänder bei Entstehung einer Pierre-Robin-Sequenz gesehen. Ursächlich lag in diesem Fall ein Oligohydramnion vor. Durch den Platzmangel resultierte eine Mikrogenie und in der Folge eine Glossoptose, aufgrund derer wiederum weniger Fruchtwasser geschluckt wurde und am Ende der Schwangerschaft ein Polyhydramnion zu diagnostizieren war (71).

Manche Autoren, so zum Beispiel *Hanson et al.* (1975), unterscheiden zwischen einer breiten, runden, U-förmigen Gaumenspalte bei Pierre-Robin-Sequenz und einer engen, spitz zulaufenden, V-förmigen Spalte bei isoliertem Vorkommen einer Gaumen-

spalte. Sie sehen die Gaumenspalte bei Pierre-Robin-Sequenz quasi als Abdruck der Zunge an und erklären somit die durchschnittlich breitere und rund konturierte Form der Spalte bei Pierre-Robin-Sequenz im Vergleich mit isoliert auftretenden Gaumenspalten (52). Andere wiederum wenden sich gegen diese Unterscheidung (96). Eine U-förmige Spalte ist laut *Sheffield et al.* (1987) zumindest in den ersten 12 Lebenswochen zu sehen, während sie in den folgenden 2 ½ Lebensjahren durch den physiologischerweise enger werdenden Kieferbogen eine V-Form annimmt (112).

1.4.2.2 Metabolische Faktoren

Neben diesen rein mechanistischen Vorstellungen werden beim Menschen auch metabolische Faktoren, so das Einwirken verschiedener Teratogene, als Erklärung für die Entstehung einer Mikrogenie und einer Gaumenspalte herangezogen. Entscheidend ist auch, zu welchem Zeitpunkt eine Noxe einwirkt (38).

Zum Auftreten einer Pierre-Robin-Sequenz kann es zum Beispiel im Rahmen einer Alkoholembyopathie und bei der Einnahme von Folsäureantagonisten oder Hydantoin in der Schwangerschaft kommen (30, 44).

1.4.2.3 Genetische Faktoren

Bezüglich der Häufigkeit einer familiär vorkommenden Pierre-Robin-Sequenz finden sich sehr unterschiedliche Angaben. In der älteren Literatur besteht die Schwierigkeit in der Ausgrenzung heute bekannter übergeordneter Syndrome, die zum Teil erst einige Zeit nach ihrer Erstbeschreibung als solche erkannt wurden. So handelte es sich bei den von *Smith et al.* (1961) beschriebenen Brüdern mit Pierre-Robin-Sequenz und okularen Symptomen um ein Stickler-Syndrom (122). In der Fallbeschreibung von *Opitz* (1969), in der von zwei miteinander verwandten Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz berichtet wird, liegt vermutlich ebenfalls ein Stickler-Syndrom als übergeordnetes Syndrom vor (83).

Rintala et al. (1984) gehen von einer genetisch bedingten Entwicklungsstörung sowohl des Unterkiefers als auch des Oberkiefers aus. Sie untersuchten 75 Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz. Für eine genetische Ursache der isolierten Pierre-Robin-Sequenz sprechen das familiäre Vorkommen einer Spalte nach dieser Quellenangabe bei 22 % in der Gruppe mit Pierre-Robin-Sequenz gegenüber 21 % in der Vergleichsgruppe mit isolierter Gaumenspalte. In dieser Studie wird allerdings nicht erwähnt, ob es sich um Probanden mit isolierter oder syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz handelt (96). Es gibt Fallbeschreibungen von familiär auftretender Pierre-Robin-Sequenz, deren Ursache bislang aber noch nicht geklärt ist. In diesen Fällen kann man nur bedingt von isolierter Pierre-Robin-Sequenz sprechen. Möglicherweise liegt eine monogene Ursache vor (30). Bei *Chitayat et al.* (1991) findet sich zum Beispiel die Beschreibung von zwei Halbbrüdern mit Pierre-Robin-Sequenz, Sandalenlücke und Syndaktylie. Ein übergeordnetes Syndrom ist bislang nicht bekannt und kann nur vermutet werden (27). In der Studie von *Williams et al.* (1981) konnte bei 23 % von 30 Kindern eine Lippen- oder Gaumenspalte in der näheren Verwandtschaft gefunden werden und in einem Fall hatte ein Geschwisterkind eine Pierre-Robin-Sequenz (139). In der Verlaufsstudie von *Sheffield et al.* (1987) wurde bei 34 Probanden mit unkomplizierter Pierre-Robin-Sequenz kein familiär gehäuftes Auftreten beobachtet. Die Untersuchung von 674 Verwandten ersten bis dritten Grades ergab keinen weiteren Fall einer Pierre-Robin-Sequenz. Unter den 24 Patienten mit syndromatischer Form in dieser Studie von *Sheffield et al.* fand sich in zwei Fällen ein familiäres Auftreten der Pierre-Robin-Sequenz (112). Laut *Leiber und Wiedemann* gibt es keine Geschwisterbeobachtungen bei nicht-syndromaler Pierre-Robin-Sequenz (1, 137).

Die Pierre-Robin-Sequenz tritt auch bei numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen inklusive Mikrodeletionssyndromen auf, so zum Beispiel bei Trisomie 18, Trisomie 22, partieller Trisomie 11q, partieller Trisomie 3q2, Deletion 4q-, Deletion 6q-, Deletion 11q-, Deletion 22q-Syndrom oder Miller-Dieker-Syndrom und vielen anderen mehr (30, 32, 34, 44, 58, 61, 77, 106, 144).

1.5 Pränataldiagnostik

Eine Pränataldiagnostik mittels Sonographie gestaltet sich bei hinterer Gaumenspalte sehr schwierig. Ebenso bleibt trotz definierter Messmethoden der Mandibula die Diagnose einer Pierre-Robin-Sequenz im pränatalen Ultraschall eher eine subjektive Einschätzung. In der Studie von *Hsieh et al.* (1999) an 20 Fällen von postnatal verifizierter Pierre-Robin-Sequenz ließ sich feststellen, dass von der 16. bis 24. Schwangerschaftswoche nur in elf Fällen (55 %) eine Mikrogenie, davon in fünf Fällen das gleichzeitige Vorliegen einer Gaumenspalte erkannt wurde (28, 49, 56).

Indirekte Hinweise können im pränatalen Ultraschall über die Beurteilung der Fruchtwassermenge gewonnen werden. Unter der Vorstellung, dass bei einer Glossoptose weniger Fruchtwasser geschluckt werden kann, kann ein Polyhydramnion entstehen. Die Angaben über das Vorliegen eines Polyhydramnion bei einer Pierre-Robin-Sequenz in der Literatur sind allerdings sehr unterschiedlich (16, 56, 88).

Bromley und Benacerraf (1994) diagnostizierten im pränatalen Ultraschall von 20 Feten mit Mikrogenie unterschiedlicher Genese bei 65 % ein Polyhydramnion. In dieser Untersuchung wurde weder differenziert zwischen den verschiedenen Ursachen einer Mikrogenie noch zwischen den verschiedenen Ursachen eines Polyhydramnion (16).

Von *Hsieh et al.* (1999) wurde ein Polyhydramnion bei 65 %, abzüglich anderer Ursachen für ein Polyhydramnion bei 40 %, von 20 Fällen mit Pierre-Robin-Sequenz gesehen, was als Folge der Glossoptose in Kombination mit einer Mikrogenie interpretiert wurde (56).

Demgegenüber stehen Untersuchungen bei Nagern mit der Pierre-Robin-Sequenz, bei denen ein Oligohydramnion beobachtet wurde, welches als primärer pathogenetischer Faktor angesehen wurde (38).

1.6 Epidemiologie

1.6.1 Inzidenz

Eine Untersuchung von 110 Fällen in den Jahren 1960 bis 1982 in Liverpool durch *Bush* und *Williams* ergab einen Fall von Pierre-Robin-Sequenz auf 8500 Lebendgeburten (22). Bei *Sheffield et al.* in einer Studie aus den Jahren 1960 bis 1983 in Adelaide mit 64 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz fand man eine Inzidenz in der gleichen Größenordnung von 1 auf 8850 Lebendgeburten. Die Inzidenz der isolierten Gaumenspalte wird demgegenüber mit 0,4 bis 0,8 auf 1000 Geburten angegeben (95, 44).

1.6.2 Geschlechtsverteilung

Nach einer Studie von *Hsieh et al.* in Taiwan, die 20 Fälle mit Pierre-Robin-Sequenz zwischen 1990 und 1997 umfasste, beträgt das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich 13: 3 (56). Nach der Studie von *Bush* und *Williams* (1983) überwiegt bei der Pierre-Robin-Sequenz das männliche Geschlecht nicht signifikant (22). Demgegenüber überwiegt das weibliche Geschlecht mit 60 % bei isolierter Gaumenspalte (22, 44, 95).

1.6.3 Mortalität

In einer Verlaufsstudie an 55 Patienten über einen Zeitraum von zehn Jahren zeigte sich nach *Williams et al.* (1981) eine Mortalität von 26 %, wobei 71 % der Verstorbenen assoziierte Fehlbildungen aufwiesen und in den ersten drei Lebensmonaten verstarben (139). Die Untersuchung von 110 Fällen in den Jahren 1960 bis 1982 in Liverpool durch *Bush* und *Williams* ergab eine Mortalität von 21 %. Alle Todesfälle ereigneten sich im ersten Lebensjahr (22). Nach einer Studie von *Caouette-Laberge et al.* in den Jahren 1964 bis 1991 an 125 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz stieg die Mortalität mit der Schwere der Symptomatik und der Assoziation mit weiteren Fehlbildungen bzw. einer etwaigen Frühgeburtlichkeit. In ihrer Studie betrug die Mortalität 13,6 %, wobei

sie bei 5,9 % in der Gruppe ohne und bei 22,8 % in der Gruppe mit assoziierten Fehlbildungen lag. 35 % der verstorbenen Kinder waren zugleich Frühgeborene, wobei der Anteil der Frühgeborenen an allen 125 Kindern nur 8 % ausmachte. Bei Auswertung der 34 Fälle in den Jahren 1986 bis 1991 ergab sich eine Mortalitätsrate von 2,9 %, was in erster Linie auf ein verbessertes Monitoring und ein früheres therapeutisches Eingreifen zurückgeführt wurde (23). In der Studie von *Hsieh et al.* (1999) mit 20 Probanden verstarben zwei in der Neonatalzeit, entsprechend einer Mortalität von 10 % (56).

1.7 Syndromatische Pierre-Robin-Sequenz

Unter syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz versteht man das Vorkommen dieser Sequenz als Teil eines mehr oder weniger klar definierten Syndroms. Zu nennen wären an dieser Stelle zum Beispiel das Stickler-Syndrom, das Catel-Manzke-Syndrom, das cerebrocostomandibuläre Syndrom und viele andere mehr. In einer Studie von *Shprintzen et al.* (1985) an 580 Patienten mit submuköser oder offener Gaumenspalte hatten 6 % eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz, 6,6 % ein Stickler-Syndrom und 8,1 % ein Shprintzen-Syndrom (116). *Shprintzen* geht davon aus, dass über 80 % der Fälle mit Pierre-Robin-Sequenz mit einem Syndrom assoziiert sind, wobei er als syndromatisch bereits das Zusammentreffen einer Pierre-Robin-Sequenz mit einer weiteren größeren Anomalie ansieht (118). Nach *Sheffield et al.* (1987) liegt bei 38 % der Fälle von Pierre-Robin-Sequenz ein Syndrom vor (112). Bei *Cohen* (1999) findet man über 40 Syndrome monogener, chromosomaler, teratogen-induzierter und bislang unbekannter Ursache, die mit einer Pierre-Robin-Sequenz einhergehen können (30). Im Folgenden wird auf einige der häufigeren bzw. der für die vorliegende Arbeit relevanten Syndrome näher eingegangen.

1.7.1 Stickler-Syndrom

1.7.1.1 Klinisches Bild

Das Stickler-Syndrom (hereditäre Arthroophthalmopathie) ist gekennzeichnet durch ein abgeflachtes Mittelgesicht, zum Teil mit Gesichtsasymmetrien, mandibuläre Hypoplasie, Gaumenspalte, hoher kongenitaler Myopie (8 bis 18 Dioptrien), Augenhintergrundsveränderungen bis hin zu Netzhautablösungen, nicht selten marfanoider Hochwuchs und Arachnodaktylie, überstreckbare Gelenke und Arthropathien unterschiedlichen Schweregrades, die sich radiologisch als leichte spondyloepiphysäre Dysplasie darstellen lassen. Hinzukommen häufig weitere Symptome wie Skoliose, Kyphose, verstärkte Lendenlordose, Pectus excavatum, Genu valgus, Pes planus, Linsenluxation, Katarakt und Glaukom. Bei 46 % der Patienten liegt ein Mitralklappenprolaps vor. Bei 40 % besteht eine leichtgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit im hohen Frequenzbereich. Selten sind Minderwuchs und mentale Retardierung beschrieben worden.

Bei jedem Neugeborenen mit Pierre-Robin-Sequenz, vor allem bei solchen mit Gaumenspalte in der Familienanamnese oder bei Patienten mit dominant erblicher Myopie, atraumatischer Netzhautablösung und bzw. oder leichtgradiger spondyloepiphysärer Dysplasie sollte an ein Stickler-Syndrom gedacht werden. In der Regel machen sich die arthritischen Beschwerden erst im Alter von 20 bis 40 Jahren bemerkbar und nehmen einen progressiven Verlauf. Die Netzhautablösung stellt die schwerwiegendste Komplikation der Erkrankung dar. Sie ist eine Folge der hochgradigen Myopie, die bei 75 % der Patienten bis zum 20. Lebensjahr auftritt (2, 9, 44, 58, 112, 123, 132, 134, 137).

1.7.1.2 Ätiopathogenese

Es handelt sich um ein autosomal-dominantes Erbleiden mit auffallend variabler Expressivität, wobei innerhalb einer betroffenen Familie die Symptome in der Regel

ähnlich sind. Zugrunde liegt eine Mutation im COL2A1-Gen auf Chromosom 12q13.11-

q13.2, dem Gen für das hauptsächlich im Knorpel vorkommende Typ II-Prokollagen, seltener im COL11A1-Gen auf Chromosom 1p21 bzw. im COL11A2-Gen auf Chromosom 6p21.3. Das Typ-II-Kollagen kommt vor allem auch im Glaskörper und im Nucleus pulposus der Disci intervertebrales vor (2, 44, 58, 64, 87, 123, 134).

1.7.1.3 Epidemiologie

Nach *Wiedemann* beträgt die Inzidenz etwa 1: 20000 (137). Die Angaben über den Anteil der Patienten mit Stickler-Syndrom unter denen mit Pierre-Robin-Sequenz schwankt zwischen 11 % (112) bis 30 % (44). In der Studie von *Sheffield et al.* bestand bei 17 % der 64 untersuchten Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz ein gesichertes Stickler-Syndrom oder die Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom (112).

1.7.2 Kniest-Syndrom

1.7.2.1 Klinisches Bild

Das autosomal-dominante Kniest-Syndrom, auch Kniest-Dysplasie genannt, zeigt eine große phänotypische Variabilität. Es manifestiert sich bei Geburt oder in den ersten Lebensmonaten. Im Vordergrund stehen eine generalisierte, schwere spondyläre, epi- und metaphysäre Dysplasie. Typisch sind ein kurzer Rumpf mit fassförmigem Thorax, eine Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule, eine Lendenhyperlordose, prominente Gelenke mit verbreiterten Epi- und Metaphysen mit radiologisch erkennbaren zystischen Veränderungen. Es kommt zum disproportionierten Minderwuchs mit einer Endgröße zwischen 106 bis 145 cm und frühzeitiger Arthrose. Darüberhinaus ist das Krankheitsbild gekennzeichnet von einer kombinierten Schwerhörigkeit, einer schweren Myopie zum Teil mit Retinaablösung, Katarakt und Blindheit. Faziale Dysmorphiezeichen bestehen in einem relativ großen Kopf mit groben Gesichtszügen, einem runden, flachen Mittel-

gesicht, einer eingesunkenen Nasenwurzel, flachen Augenhöhlen mit deutlich vorspringenden Augen. Bei 50 % der Fälle liegt eine Gaumenspalte vor. Einschränkungen in der motorischen Entwicklung können aufgrund der variabel ausgeprägten Gelenkveränderungen bestehen. Bereits in der Neonatalperiode können Gelenkversteifungen, später schmerzhafte Bewegungseinschränkungen und Beugekontrakturen großer Gelenke gesehen werden. Mit Defiziten in der sprachlichen Entwicklung ist aufgrund der kombinierten Schwerhörigkeit zu rechnen. Die Intelligenz ist normal (26, 58, 62, 63, 119, 125, 138).

1.7.2.2 Ätiopathogenese

Es liegt ein autosomal-dominanter Erbgang vor, wobei die meisten Fälle jedoch eine Neumutation darstellen (58).

Die Kniest-Dysplasie kann auch als schwere Ausprägungsform des Stickler-Syndroms angesehen werden. Es liegt der gleiche Gendefekt zugrunde (1, 137, 138). Es handelt sich um eine Typ-II-Kollagenopathie, bei der es durch Mutationen im COL2A1-Gen zu kürzeren Typ-II-Kollagenmonomeren kommt. Typ-II-Kollagen ist hauptsächlich im Knorpel zu finden. Bei Patienten mit Kniest-Syndrom wurden bisher neun verschiedene Mutationen des COL2A1-Gens gefunden (138).

1.7.2.3 Epidemiologie

Die Häufigkeit des Kniest-Syndroms wird mit "gering" angegeben (137). In der Literatur findet sich kein Hinweis auf das Vorkommen einer Pierre-Robin-Sequenz bei Kniest-Syndrom.

1.7.3 Catel-Manzke-Syndrom

1.7.3.1 Klinisches Bild

Dieses Syndrom wurde erstmals von *Catel* 1961 bzw. von *Manzke* 1966 beschrieben. Die Hauptauffälligkeiten bestehen in einer Pierre-Robin-Sequenz mit Gaumenspalte, einer symmetrischen Hyperphalangie des Zeigefingers mit Z-förmiger Fehlstellung des Fingers durch eine in der Regel radialwärts gerichtete Grundphalanx und ulnar abweichende Mittelphalanx und Minderwuchs. Bei 40 % der Patienten sieht man eine Vierfingerfurche, bei 39 % Herzfehler wie Septumdefekte, Dextrokardie, Coarctatio aortae, bei 39 % eine Klinodaktylie des fünften Fingers und bei 33 % Ohrdysplasien. Weiterhin wurde das Vorkommen von kurzem Hals, Lippenspalten, Rippen- und Wirbelanomalien, Trichterbrust, Kamptodaktylie, Klumpfuß, instabilen Kniegelenken, Kryptorchismus, Nabel- und Leistenhernie sowie einer Facialispause beschrieben. Es können zerebrale Krampfanfälle auftreten. Die psychomotorische Entwicklung kann verzögert verlaufen, wobei die meisten Patienten jedoch eine normale Intelligenz haben. Der Verlauf hängt in erster Linie von der Ausprägung respiratorischer Komplikationen im Zusammenhang mit der Pierre-Robin-Sequenz und dem Vorhandensein kardialer Probleme und deren Therapie ab. Mit zunehmendem Alter verwächst die akzessorische Phalanx mit der Epiphyse der proximalen Phalanx. Die operative Korrektur wird im zweiten bis dritten Lebensjahr empfohlen (8, 19, 24, 37, 58, 1, 72, 137, 140).

1.7.3.2 Ätiopathogenese

Die Mehrheit der Fälle tritt sporadisch auf, wobei es auch Hinweise für ein familiäres Vorkommen gibt. Ein X-chromosomaler Erbgang wurde von *Brude* (1984) und *Wilson et al.* (1993) diskutiert (58, 140).

1.7.3.3 Epidemiologie

Das Catel-Manzke-Syndrom wurde bislang bei 20 Patienten in der Weltliteratur beschrieben, davon 18 männlichen Geschlechts (58).

1.7.4 Shprintzen-Syndrom

1.7.4.1 Klinisches Bild

Das 1978 erstmals von *Shprintzen et al.* als Entität beschriebene Krankheitsbild, auch velokardiofaziales Syndrom genannt, umfasst die Kombination von Gaumenspalte, Herzfehler, typischer Fazies und Lernbehinderungen. Es geht in etwa 17 % der Fälle mit einer typischen Pierre-Robin-Sequenz einher. Weitere kraniofaziale Auffälligkeiten bestehen in einer Mikrozephalie bei 40 bis 50 %, einem länglichen Gesicht, engen Lidspalten, einer prominenten Nase mit breiter Nasenwurzel, langem Nasenrücken, plumper Nasenspitze und hypoplastischen Nasenflügeln und kleineren Anomalien an den Ohren. Bei 99 % der Patienten kommen Lernbehinderungen vor bis hin zu leichteren Intelligenzdefiziten bei 40 % der Patienten. Bei 10 % treten psychotische Erkrankungen auf, die meist im späten Kindes- bzw. frühen Erwachsenenalter beginnen. 33 % der Betroffenen sind kleinwüchsig. Bei 63 % sieht man überstreckbare Hand- und Fingergelenke sowie sehr lange, schlanke Hände und Füße bzw. Finger und Zehen. Bei 85 % der Patienten liegt ein Herzfehler, in erster Linie Ventrikelseptumdefekte, Aortenbogenanomalien oder eine Fallot-Tetralogie vor. In 25 % der Fälle kann man eine Tortuositas von Retinagefäßen oder von Abgängen der Arteria carotis interna finden. Seltener geht das Shprintzen-Syndrom mit einer T-Zell-Funktionsstörung, einem fehlenden Thymus, einem Hypothyreoidismus, einem Hypoparathyreoidismus mit transitorischer Hypocalcämie im Neugeborenenalter einher. Stehen diese Symptome im Vordergrund, so spricht man von der DiGeorge-Sequenz. Selten kommen ein Kryptorchismus, eine Hypospadie, eine Holoprosencephalie, okulare Kolobome oder eine Katarakt vor. In der Kindheit sind die Patienten häufig muskulär hypoton und die Sprachentwicklung ist

retardiert. Auffällig ist die nasale Sprache aufgrund einer velopharyngealen Insuffizienz (114, 115, 116, 117, 44, 43, 58, 101).

1.7.4.2 Ätiopathogenese

Als Ursache des Shprintzen-Syndroms ist seit 1992 die Mikrodeletion 22q11.2 bekannt. Durch die Mikrodeletion 22q11.2 sind eine Reihe von verschiedenen Krankheitsbildern verursacht. Das Akronym CATCH 22 steht für *cardial, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia, del22q11.2* und umfasst die Symptomenvielfalt, die durch eine Mikrodeletion 22q11.2 verursacht werden kann. Eine phänotypische Ausprägung stellt zum Beispiel auch das DiGeorge-Syndrom dar.

1.7.4.3 Epidemiologie

Die Häufigkeit einer Mikrodeletion 22q11.2 wird auf 1: 5000 geschätzt (42), wobei der Phänotyp des DiGeorge-Syndroms bei 1: 5000 bis 1: 10000 liegt und das Shprintzen-Syndrom seltener auftritt als das DiGeorge-Syndrom (101). Nach *Shprintzen et al.* (1985) und nach *Goldberg et al.* (1993) haben 8 % aller Kinder mit Gaumenspalte ein Shprintzen-Syndrom. Demnach ist es das am häufigsten vorkommende Syndrom mit Gaumenspalte (43, 117). Bei weiteren Schwangerschaften liegt das Wiederholungsrisiko für eine Mikrodeletion 22q11.2 bei ca. 10 %. Hat bereits ein Elternteil die Mikrodeletion selbst, so beträgt das Wiederholungsrisiko 50 % ohne zu wissen, in welchem Ausmaß weitere Kinder betroffen sein werden. Ist kein Elternteil Träger dieser Mikrodeletion, ist das Wiederholungsrisiko kleiner als 1 % (Keimzellmosaik) (101).

1.7.5 Pierre-Robin-Sequenz bei chromosomalen Syndromen

Wie weiter oben erwähnt, kann die Pierre-Robin-Sequenz bei zahlreichen sowohl numerischen als auch strukturellen chromosomalen Aberrationen beobachtet werden, so zum Beispiel bei einer Trisomie 18, Trisomie 22, partieller Trisomie 11q, partieller Trisomie 3q2, Deletion 4q-, Deletion 6q-, Deletion 11q-, Deletion 22q-Syndrom, Miller-

Dieker-Syndrom oder DiGeorge-Syndrom um nur einige zu nennen (30, 32, 34, 44, 58, 61, 77, 106, 144). Es soll an dieser Stelle auf zwei für die vorliegende Arbeit interessante Beispiele eingegangen werden: das Deletion 13 q - Mosaik-Syndrom und die perizentrische Inversion des Chromosom 9.

1.7.5.1 Deletion 13 q -Syndrom

Beim Deletion 13 q -Syndrom liegt ein Verlust von Teilen des langen Arms von Chromosom 13 oder ein Ringchromosom 13 vor.

Die Hauptauffälligkeiten bestehen in einem meist bereits pränatal bestehenden Wachstumsdefizit, mentaler Retardierung, Mikrozephalie mit hoher, breiter Stirn (85 %), zerebralen Fehlbildungen wie Balkenagenesie, fazialen Auffälligkeiten mit großer Nase, Hypertelorismus, Ptosis, Epikanthus, Mikrophthalmie, Kolobomen, in der Regel bilateralem Retinoblastom, prominentem Philtrum (65 %), hohem Gaumen, Mikrogenie, großen, abstehenden, tief ansetzenden Ohren (90 %), kurzem Hals, Pterygium colli, Aplasie bzw. Hypoplasie des Daumens, Klinodaktylie des fünften Fingers, Fusion von Metakarpalknochen, Klumpfuß, Cutis marmorata, Herzfehler, gastrointestinalen Fehlbildungen wie Morbus Hirschsprung, Analtresie, Nierenfehlbildungen, Hypospadie und Kryptorchismus.

Eine Pierre-Robin-Sequenz ist für das Deletion 13 q-Syndrom nicht typisch, jedoch wurde bei einigen Patienten ein hoher Gaumen und auch eine Mikrogenie beschrieben.

Das klinische Erscheinungsbild hängt von der Größe und Lokalisation der Deletion von Chromosom 13q ab. Bei Deletion von 13q14 ist das Risiko für ein Retinoblastom signifikant erhöht. Nur 13 bis 20 % entwickeln kein Retinoblastom, wenn Region q14 in die Deletion miteingeschlossen ist. Bei kleiner, auf die Bande q14 begrenzter Deletion vor allem von proximalen Regionen verläuft die mentale Entwicklung in der Regel unauffällig. Patienten mit Deletionen von 13q14 bis q21 scheinen schwerer geistig retardiert zu sein als Patienten mit Deletionen, die von q14 bis zu proximalen Banden reichen. Patienten mit proximaler Deletion ohne Einbeziehung von Bande q32, weisen

eine leichte bis mäßige mentale Retardierung, variable kleinere morphologische Anomalien und ein Wachstumsdefizit auf. Liegt die Deletion weiter distal, ist mit schweren Intelligenzdefiziten, einem Minderwuchs, größeren morphologischen Defiziten wie Mikrozephalie, Anomalien des zentralen Nervensystems, Extremitätendefekten, Augenanomalien und gastrointestinalen Fehlbildungen zu rechnen. Die Bande 13q32 darf als kritische Region bezüglich schwererer Fehlbildungen wie digitale und zerebrale Anomalien und geistige Retardierung angesehen werden. Patienten mit Deletionen im Bereich q33 bis q34 sind schwerst mental retardiert, in der Regel normalwüchsig und haben keine größeren Fehlbildungen (3, 6, 17, 18, 58, 80, 106, 127, 141).

1.7.5.2 Perizentrische Inversion des Chromosom 9

Die perizentrische Inversion von Chromosom 9 ist die am häufigsten vorkommende chromosomale Inversion. Nach einer Studie von *De la Chapelle et al.* (1974) kommt eine perizentrische Inversion von Chromosom 9 etwa bei 1 % der Bevölkerung vor. Die Betroffenen sind in der Regel phänotypisch unauffällig. Meist handelt es sich um einen Zufallsbefund bei Chromosomenanalysen aufgrund von Infertilität oder Familienuntersuchungen bei Vorliegen von anderen Chromosomenanomalien. Unter den symptomatischen Inversions-Trägern wurden Patienten mit dem klinischen Bild eines Turner-Syndroms, Patienten mit leichter Dystrophie und mit Infertilität vor allem bei Männern beschrieben. Bisher wurden im Zusammenhang mit einer perizentrischen Inversion des Chromosom 9 keine schwerwiegenden Defekte gesehen. Beschrieben wurden Gaumen- bzw. Lippenkiefergaumenspalten bei Nachkommen von phänotypisch unauffälligen Trägern einer perizentrischen Inversion des Chromosom 9. In der Literatur lässt sich kein Fall einer Pierre-Robin-Sequenz bei dieser Inversion finden. Wahrscheinlich besteht kein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer perizentrischen Inversion des Chromosom 9 und dem Auftreten einer Pierre-Robin-Sequenz (13, 14, 33, 73, 82).

1.8 Assoziierte Fehlbildungen bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz

Die isolierte Pierre-Robin-Sequenz tritt häufig mit kleinen morphologischen Besonderheiten auf, die weder von medizinischer noch kosmetischer Relevanz sind. Beispielsweise seien Dysmorphien in der Augen- und Ohrregion genannt wie Epikanthus, Hypertelorismus, lateral ansteigende Lidachse oder posterior rotierte bzw. tiefsitzende Ohren. Darüberhinaus kommt die Pierre-Robin-Sequenz jedoch auch in Assoziation mit schweren morphologischen Defekten wie Fehlbildungen am zentralen Nervensystem (zum Beispiel Balkenhypoplasie, Ventrikelerweiterung), Herzfehler (zum Beispiel Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, Coarctatio aortae, Dextrokardie) oder Extremitätenfehlbildungen (zum Beispiel distale Arthrogryposen, Klumpfuß, Kamptodaktylie, Oligodaktylie, Polydaktylie) auf. Häufiger, aber nicht immer liegt bei Assoziation mit größeren Fehlbildungen eine syndromatische Form der Pierre-Robin-Sequenz vor. Es ist schwierig zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz und den damit assoziierten Fehlbildungen zu unterscheiden in Fällen, die bei Erstbeschreibung noch keinem übergeordneten Syndrom zuzuordnen sind, aber möglicherweise ein neues Malformationssyndrom darstellen. Früher neigte man eher dazu, selbst schwere assoziierte Fehlbildungen als zur Pierre-Robin-Sequenz zugehörig anzusehen und bevorzugte den Begriff Pierre-Robin-Syndrom. Wie aber *Müntener* 1973 schon festhielt, handelt es sich, sofern sich kein übergeordnetes Syndrom finden lässt, um die gleichzeitige Manifestation verschiedener Fehlbildungen, die allesamt durch eine wie auch immer verursachte Schädigung des Embryos etwa in der sechsten bis siebten Schwangerschaftswoche hervorgerufen wurden (1, 30, 32, 34, 44, 58, 61, 75, 77, 81, 106, 126, 128, 137, 144).

In einer Studie von *Shprintzen et al.* (1985) an 1000 Patienten mit Lippenspalte, Gaumenspalte oder Lippen-Gaumen-Spalte zeigten sich bei 72 % der Probanden mit isolierter Gaumenspalte gegenüber 45 % bei isolierter Lippenspalte assoziierte Fehlbildungen. Darunter am häufigsten kleine und große Anomalien kraniofazial und zerebral, schwerwiegendere Anomalien in der Augenregion sowie kleine morphologische Auffälligkeiten an den Extremitäten und an den Ohren ohne genaue Auflistung der assoziierten Fehlbildungen bei Pierre-Robin-Sequenz. Unter den 580 Probanden fand sich bei 6

% eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz, bei 6,6 % ein Stickler-Syndrom und bei 8,1 % ein Shprintzen-Syndrom (116).

Nach einer Studie von *Caouette-Laberge et al.* in den Jahren 1964 bis 1991 an 125 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz fand sich bei 57 (46 %) Kindern mindestens eine weitere Anomalie. Unter den assoziierten Fehlbildungen fanden sich 25 kraniofaziale, 22 muskuloskelettale und zwölf kardiovaskuläre Anomalien (23).

Williams et al. (1981) fanden bei 26 % der von ihnen untersuchten 55 Kinder weitere angeborene Fehlbildungen. Es wurde nicht zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz unterschieden (139).

Pashayan et al. (1984) untersuchten 25 Kinder mit der Pierre-Robin-Sequenz. Von den 17 Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz hatten sieben eine Trichterbrust und eines einen Makrozephalus ohne zerebrale Auffälligkeiten. Kleinere morphologische Besonderheiten wurden nicht ausgewertet. Von den acht Patienten in dieser Studie, bei denen eine syndromatische Form vorlag ohne exakte Zuordnung zu einem definierten Syndrom hatten drei ein Vitium cordis und alle acht weitere angeborene Fehlbildungen (86).

Sheffield et al. (1987) untersuchten 64 Kinder mit der Pierre-Robin-Sequenz. Von den 34 Probanden, bei denen kein übergeordnetes Syndrom zu diagnostizieren war, fanden sich bei 22 (65 %) weitere Dysmorphiezeichen und bei 12 keine weiteren Auffälligkeiten (112).

1.9 Klinik und Therapie

Beim Neugeborenen mit Pierre-Robin-Sequenz fällt der extrem kleine, zurückgesetzte Unterkiefer und die angestrengte Atmung mit sternalen Einziehungen auf. Bei Inspektion des Mund- und Rachenraums sieht man eine meist U-förmige, breite Spalte des harten und bzw. oder des weichen Gaumens oder man kann eine submuköse Spalte des Rachendaches palpieren. Zum Teil findet sich auch ein extrem hoher, gotischer

Gaumen ohne Spaltbildung. In diese Spalte oder Vertiefung fällt die Zunge, die durch die Retrogenie weit hinten in der Mundhöhle zu liegen kommt und obstruiert so die Atemwege. Ein Stridor muß nicht hörbar sein, wenn der Oropharynx komplett verlegt ist und keinen Luftstrom ermöglicht. Zur Glossoptose kommt es vor allem in Rückenlage. Sie tritt sowohl im Schlaf- als auch im Wachzustand auf. Die Kinder werden auffällig durch Zyanoseattacken im Rahmen der obstruktiven Apnoen. Zum Teil treten diese auch nur bei Aufregung oder während des Fütterns auf. Bei mangelnder Überwachung und Therapie sind die Kinder gefährdet für Asphyxien und hypoxische Hirnschädigung. Sowohl aufgrund der Retrogenie mit der zurückfallenden Zunge als auch aufgrund der Gaumenspalte ist der Saug- und Schluckakt erschwert. Es kommt zur nasalen Regurgitation der Nahrung. Mit behutsamer Fütterungstechnik und speziellen Saugern ist in der Regel ein Trinken aus der Flasche, wenn auch nur langsam und kräftezehrend, möglich. Die Kombination von rezidivierender Atemwegsobstruktion mit kalorienverbrauchender, angestrenzter Atmung und Ernährungsproblemen kann zu einer Gedeihstörung führen. Wie auch bei isolierter Gaumenspalte führt die Tubendysfunktion und Belüftungsstörung des Mittelohres, welche auch nach Verschuß des weichen Gaumens weiterhin bestehen kann, häufig zu Tuben- und Mittelohrkatarrh. Es finden sich seromuköse Paukenergüsse vor allem in den ersten drei Lebensjahren mit der Tendenz zur spontanen Normalisierung im Laufe der Schädelentwicklung. Es kann jedoch auch zu chronisch rezidivierenden Otitiden mit der Folge von Cholesteatomen und dem Risiko von bleibenden Hörverlusten durch Adhäsivprozesse kommen. Die Sprache entwickelt sich anders als bei intaktem Gaumen. Es besteht ein offenes Näseln und bei ausgeprägter Retrogenie die Schwierigkeit, Lippen-, Zungenspitzen- und Zahnlaute zu artikulieren.

Die Therapie bei Glossoptose besteht in einer konsequenten Bauchlagerung des Neugeborenen. Falls dies nicht ausreicht, müssen die Atemwege durch einen nasopharyngealen Tubus oder einen Guedel-Tubus freigehalten werden. Erst wenn diese Maßnahmen nicht ausreichend sind, führt man eine Lippen-Zungen-Adhäsion bzw. Glossopelexie durch, bei der die Zungenspitze durch eine Naht an der Unterlippe fixiert wird. Eine etwaige naso- oder orotracheale Intubation zum Beispiel präoperativ gestaltet sich sehr schwierig und ist manchmal nur fiberoptisch durchführbar. Eine Alternative stellt die Larynxmaske dar, welche sich auch bei ausgeprägter Mikrogenie einbringen lässt.

Bei extremer Mikro- und Retrogenie bzw. ausbleibender spontaner Normalisierungstendenz der anatomischen Verhältnisse im Verlauf ist eine Tracheotomie unumgänglich. Eine weitere Option besteht in der Unterkieferextensionsbehandlung mit einem extraoralen Osteodistraktor im Bereich des Kieferwinkels. Die Trinkprobleme versucht man durch richtige Fütterungshaltung, Verwendung breiter Sauger mit großem Saugerloch oder durch Einsatz von individuell angepassten Gaumentrinkplatten zu lösen. Häufig muß die Nahrung zumindest initial sondiert werden. In der Regel erfolgt der operative Verschuß des Gaumens bei Spalte des harten und des weichen Gaumens zweizeitig. Durch die Velopharyngoplastik ist eine Verbesserung des Trinkverhaltens und der Artikulation zu erreichen. Neben mundmotorischer Gymnastik mit Lippen-, Zungen-, Unterkieferübungen und Aktivierung des operativ neugestalteten Gaumensegels kann eine Logopädie postoperativ förderlich sein. Die aus der Mikro- bzw. Retrogenie resultierenden Zahnstellungsanomalien werden durch den Einsatz von Zahnspangen im Schulalter reguliert.

Der Verlauf hängt in erster Linie von den begleitenden Fehlbildungen und dem Ausprägungsgrad der respiratorischen Probleme ab. In den ersten Lebensjahren kommt es in der Regel zu einem mehr oder weniger deutlichen Aufholwachstum der Mandibula, so dass sich spontan eine Besserung der respiratorischen Situation zeigt, wobei allerdings die Atemwegsobstruktion nicht alleine vom Grad der Mikrogenie abhängt (4, 5, 11, 31, 49, 84, 104, 111, 113, 118, 120, 124, 143, 148).

1.10 Fragestellung

Wie aus dieser Einleitung hervorgeht, gibt es kein "Pierre-Robin-Syndrom". Trotzdem findet man immer wieder diesen Begriff in vielen medizinischen Lehrbüchern und Nachschlagewerken. Wird der Begriff der Sequenz bemüht, so vermisst man allzu oft die Differenzierung zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Dies führt dazu, dass in einem großen medizinischen Nachschlagewerk zu lesen ist, dass über 20 % der Betroffenen schwer geistig behindert sind. Auch in gängigen Lehrbüchern der Kinderheilkunde findet sich die Angabe von schwerer geistiger Behinderung bei 20 % ohne Differenzierung zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-

Sequenz. In einer im Jahr 2000 erschienenen Auflage eines Lehrbuchs über kindliche Hörstörungen ist zu lesen, dass bei Auftreten einer Gaumenspalte in Verbindung mit dem "Pierre-Robin-Syndrom" eine zusätzliche Innenohrschwerhörigkeit auftreten kann.

Es gibt jedoch bei eingehender Literaturrecherche einige Hinweise dafür, dass bei optimaler Therapie von respiratorischen Störungen und Ernährungsproblemen in der Neonatal- und Säuglingszeit eine normale körperliche und geistige Entwicklung von Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz zu erwarten ist und die audiologische und sprachliche Entwicklung sich nicht von Kindern mit isolierter Gaumenspalte unterscheidet. Bei syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz sieht die Prognose bezüglich körperlicher und geistiger Entwicklung trotz optimaler Therapie der Atemwegs- und Ernährungsprobleme schlechter aus (20, 86, 121, 148).

Es stellt sich die Frage, ob bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz Wachstum und psychomotorische Entwicklung normal verlaufen und bei syndromatischer Form retardiert sind. Wenn dem so wäre, liegt die Frage nahe, ob dies durch die jeweiligen syndromasoziierten Anomalien begründet sein kann. Welchen Stellenwert bezüglich der physischen und mentalen Entwicklung nehmen respiratorische Probleme bis hin zu asphyktischen Ereignissen sowie Ernährungsprobleme in der Neonatal- und Säuglingszeit bei isolierter im Vergleich zu syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz ein? Welchen Einfluß nehmen therapeutische Maßnahmen und der Zeitpunkt zu dem diese getroffen werden? Wie häufig liegt eine Schwerhörigkeit vor? Haben Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz ein größeres Risiko eine Schallleitungsschwerhörigkeit zu entwickeln bzw. eine Innenohrschwerhörigkeit zu haben? Gibt es einen Anhalt dafür, dass bei einer isolierten Pierre-Robin-Sequenz eine Innenohrschwerhörigkeit vermehrt vorkommt? Ist bei Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz häufiger mit sprachlicher Retardierung oder Artikulationsstörungen zu rechnen als bei Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz? Welche Unterschiede bestehen zu Patienten mit isolierter Gaumenspalte?

In der vorliegenden Arbeit soll dies an 28 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz überprüft und mit der Literatur verglichen werden.

2 Patienten und Methode

2.1 Auswahl der Patienten

Alle Patienten hatten als Neugeborenes bzw. noch im Säuglings- und Kleinkindesalter eine deutliche Mikrogenie. Eine Glossoptose mit folgender Zyanose war nicht in jedem Fall beobachtet worden. Bei den Patienten, bei denen keine Glossoptose und keine respiratorischen Störungen in der Neonatalzeit zu eruieren waren, waren diese durch adäquate therapeutische Maßnahmen verhindert worden. Nahezu alle Patienten hatten eine Gaumenspalte. In einem Fall handelte es sich um eine submuköse Spalte. Nur ein Kind hatte keine Spaltfehlbildung, aber einen extrem hohen Gaumen. Es wurde nicht zwischen U- und V-förmiger Spalte unterschieden. Es wurden Probanden ausgewählt, die bezüglich assoziierter Fehlbildungen eine möglichst homogene Gruppe darstellten. Um den Faktor Frühgeburt und ihre potentiellen Komplikationen und Auswirkungen auf die weitere physische und psychomotorische Entwicklung auszuschließen, wurden keine extrem unreifen Frühgeborenen, sondern nur reife Neugeborene bzw. Frühgeborene mit mindestens vollendeter 35. Schwangerschaftswoche miteinbezogen. Ebenso wurden keine Kinder miterfasst, bei denen therapeutische Interventionen notwendig waren, die die Psychomotorik oder die Sprachentwicklung beeinflussen können wie es zum Beispiel bei tracheotomierten oder glossopexierten Patienten zu erwarten ist.

2.2 Untersuchungsmethoden

27 der 28 Patienten wurden zweimal untersucht. Eine Patientin wurde nur zu einem Zeitpunkt untersucht. Ein zweiter Patient stand für eine körperliche Nachuntersuchung nicht zur Verfügung. In diesem Falle konnten jedoch ausführlich telefonische Auskünfte eingeholt werden. Die erste Untersuchung erfolgte in den Jahren 1988 bis 1992. Die zweite Untersuchung im Jahr 2000. Somit wurden die meisten Kinder im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter erstmals und im Schulalter zum zweiten Mal gesehen. Ein Patient wurde im Schulalter vor- und im Jugendalter nachuntersucht. Eine Patientin wurde ein-

malig im Vorschulalter im Jahr 2000 untersucht. Die Voruntersuchung erfolgte im Humangenetischen Institut bzw. durch einen Humangenetiker in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Dies fand in der Regel anlässlich des Termins zur operativen Therapie der Gaumenspalte statt. Zugleich erfolgte zu diesem Zeitpunkt eine linguistische und otologische Beurteilung dieser Kinder. In der Regel wurden die Kinder zum Zeitpunkt der Voruntersuchung zur Dokumentation kraniofazialer Auffälligkeiten fotografiert. Die Nachuntersuchung fand nach telefonischer Kontaktaufnahme zu Hause oder im Humangenetischen Institut statt. Mittels eines Fragebogens wurden die Eltern der Patienten zur Familienanamnese, zu Schwangerschaft und Geburt sowie zur Krankheitsgeschichte und Entwicklung ihrer Kinder in der Neugeborenen- und Säuglingszeit bis hin zum aktuellen Zeitpunkt befragt. Besonderer Wert wurde auf die Exploration der psychomotorischen, sprachlichen und audiologischen Entwicklung gelegt. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen in den zurückliegenden Jahren wurden erfragt. Bis auf oben genannte Ausnahme wurden alle Patienten körperlich untersucht, gewogen, gemessen und gegebenenfalls fotografiert. Die Maße wurden mit altersbezogenen Perzentilenkurven für Länge, Gewicht und Kopfumfang mitteleuropäischer Kinder verglichen (90, 135). Anhand der Vergleichsmöglichkeiten mit den Fotografien der Voruntersuchung wurde das Aufholwachstum der Mandibula beurteilt. Auf eine radiologische cephalometrische Ausmessung wurde verzichtet. Die psychomotorische Entwicklung wurde, wenn nicht anders erwähnt, anhand der Griffiths- bzw. Denver-Entwicklungsskalen retrospektiv bzw. unter Einbeziehung der Ergebnisse der Voruntersuchung beurteilt (15, 110). Der Besuch einer Regelschule wurde als Indiz für eine mindestens durchschnittliche Intelligenz gewertet. Es wurde die Sprachverständlichkeit zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung beurteilt und eine längerfristig stattgehabte logopädische Behandlung als Hinweis für eine verzögerte Sprachentwicklung bzw. relevante Artikulationsstörung genommen. Der Nasalitätsgrad wurde subjektiv beurteilt. Darüberhinaus wurden, soweit vorhanden, Arztbriefe über stationäre Aufenthalte oder ambulante Vorstellungen und insbesondere psychologische, leistungsdiagnostische, audiologische und logopädische Beurteilungen sowie Eintragungen im Vorsorgeuntersuchungsheft herangezogen und ausgewertet.

3 Patientenbeschreibungen

3.1 Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz

3.1.1 Patientin D. C.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt der Tochter 32 Jahre alt. Der Vater war 25 Jahre alt. Es handelte sich um die dritte Schwangerschaft nach einem Abort im dritten Schwangerschaftsmonat und einer unproblematischen zweiten Schwangerschaft. Das erste Kind ist ein gesunder Junge. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Die Familienanamnese ist leer bezogen auf das Vorkommen von Gaumenspalten oder anderer angeborener Fehlbildungen. Die Mutter hat ein kleines, fliehendes Kinn, jedoch keine Gaumenspalte und auch keinen hohen Gaumen.

Bis auf einen oberen Luftwegsinfekt im ersten Trimenon verlief die Schwangerschaft problemlos. Es wurden keine Medikamente eingenommen. In der 40. Schwangerschaftswoche kam es zum Spontanpartus aus Schädellage. Das Geburtsgewicht betrug 3900 g (75. - 90. Perzentile), die Länge 52 cm (50. - 75. Perzentile) und der Kopfumfang 36 cm (75. - 90. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 9.

Postnatal fiel bei dem weiblichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens auf. Eine Glossoptose wurde bei konsequenter Bauchlagerung nicht beobachtet. Anfangs wurde die Nahrung sondiert. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am dritten Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei, der harte mit 15 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Mit etwa jährlichem Wechsel der Röhrchen wurde die Paukendrainage bei chronischer Tubenventilationsstörung beidseits bis über den Zeitpunkt der Nachuntersuchung hinaus fortgeführt. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung liegt am linken Trommelfell ein tiefer Retraktionsprozeß mit Destruktion des langen Ambossschenkels

vor. Die letzte audiologische Kontrolluntersuchung 1 ½ Jahre vor der Nachuntersuchung im Humangenetischen Institut ergab bei liegenden Paukenröhrchen keinen pathologischen Befund. Eine Zahnregulierung wurde im 10. Lebensjahr begonnen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war zu keiner Zeit notwendig.

Bei der Erstuntersuchung der Proposita mit 2 ¹¹/₁₂ Jahren lag das Körpergewicht auf der 50. Perzentile, die Körperlänge zwischen der 25. und 50. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 90. und 97. Perzentile. Es fiel eine Makrozephalie mit prominenter Stirn und okzipitoparietal ausladender, leicht dreieckiger Kopfform sowie ein tiefer Haaransatz im Nacken auf. Des Weiteren fand sich ein Epikanthus, eine breite, eingezogene Nasenwurzel, nach unten ausgezogene Nasenflügel, eine Retro- und Mikrognathie, Zustand nach Gaumenspaltenverschluß, tief ansetzende, posterior rotierte Ohren und ein nach dorsal verlagerter zweiter Zeh beidseits.

Bei der Nachuntersuchung mit 12 ⁷/₁₂ Jahren liegt die Proposita mit Körpergewicht und -länge zwischen der 90. und 97. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 90. Perzentile. Sie besucht die 6. Klasse einer Hauptschule, treibt gerne Sport und gibt gelegentliche Schmerzen in beiden Kniegelenken im Zusammenhang mit sportlicher Betätigung an. Der radiologische Befund der Kniegelenke ist unauffällig. Bei der Nachuntersuchung im Humangenetischen Institut finden sich eine Synophrys, eine Unterlidfalte beidseits und leicht lateral abfallende Lidachsen. In der Nasenregion sieht man eine breite Nasenwurzel und eine plumpe Nasenspitze. Die Retrognathie ist noch erkennbar, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Die Oberlippe ist M-förmig, die Unterlippe relativ breit. An den Ohren fällt weiterhin der tiefe Ansatz und die Rotation nach posterior auf. Im Nacken sieht man einen tiefen Haaransatz mit Up-Sweep. Die Proposita hat schmale Hände mit langen Fingern. An der unteren Extremität fallen Genua valga auf. Die Haut ist an der distalen oberen und an der unteren Extremität marmoriert. Sonst zeigen sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung.



Patientin D. C., 2 ¹¹/₁₂ Jahre



Patientin D. C., 12 ¹¹/₁₂ Jahre

3.1.2 Patient D. M.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 28 Jahre alt. Sie war eine Zweitgravida und Zweitpara. Der Vater war 24 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Der Großvater des Patienten väterlicherseits hat einen hohen, schmalen Gaumen, jedoch keine Spaltbildung. Auch andere Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich problemlos. In der ersten Schwangerschaftswoche rauchte die Mutter drei Zigaretten täglich. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 4450 g (90. - 97. Perzentile), einer Länge von 56 cm (90. - 97. Perzentile) und einem Kopfumfang von 39 cm (1 cm > 97. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 9 / 10 / 10.

Postnatal fiel bei dem männlichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, Mikrogenie sowie respiratorischen Problemen auf. Die Gaumenspalte wurde in zwei Operationen verschlossen. Bei der ersten Operation wurden Paukenröhrchen eingesetzt. Wegen rezidivierender Paukenhöhlenergüße ist eine Paukendrainage beidseits bis zum siebten Lebensjahr erforderlich gewesen. Eine Zahnregulierung ist im Alter von zehn Jahren begonnen und über drei Jahre durchgeführt worden. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Mit 4 ¹⁰/₁₂ Jahren wog der Patient 17 kg, entsprechend der 25. Perzentile, war 110 cm groß, entsprechend der 50. Perzentile und hatte einen Kopfumfang von 53 cm, entsprechend der 75. - 90. Perzentile. Die Kopfform war länglich, das Gesicht relativ flach, es zeigte sich links ein Epikanthus, eine leichte Ptose beidseits, die Nase war kurz, die Nares antevertiert, der Unterkiefer klein und zurückgesetzt, die Gelenke überstreckbar. Sonst boten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung im Human-genetischen Institut.

Im Alter von 13 Jahren liegt der Patient mit seinem Körpergewicht auf der 25. Perzentile und mit seiner Körpergröße zwischen der 10. und 25. Perzentile. Er hat beidseits ein gutes Hörvermögen und eine leichte Rhinophonie, spricht aber klar und deutlich. Er

besucht erfolgreich die 8. Klasse einer Realschule, ist sportlich sehr aktiv und äußerst selbstbewußt. Es ist zu einem inkompletten Aufholwachstum des Unterkiefers gekommen. Eine Nachuntersuchung war nicht möglich. Die Angaben wurden durch Befragung der Mutter am Telefon erhalten.

3.1.3 Patient H. P.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 34 Jahre alt. Es handelte sich um ihre zweite Schwangerschaft. Der Vater war 35 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien liegt nicht vor. Das erste Kind dieser Eltern ist ein gesundes Mädchen. Zwei Zwillingsgeschwisterkinder der Mutter waren als Neugeborene an einem Herzfehler verstorben. Die Schwester der Mutter hatte zwei Fehlgeburten. Spaltfehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich unproblematisch. Bei einer Erkältungskrankheit im ersten Trimenon wurden homöopathische Mittel eingenommen. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 3400 g (25. Perzentile), einer Länge von 50 cm (10. - 25. Perzentile) und einem Kopfumfang von 34 cm (10. - 25. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 9 nach 5 bzw. 10 nach 10 Minuten.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens sowie mit ausgeprägter Mikro- und Retrogenie auf. Respiratorische Probleme traten nicht auf und mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am zweiten Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei, der harte mit 22 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt und 2 ½ Jahre belassen. In den ersten vier Lebensjahren bestand eine erhöhte Infektneigung. Insbesondere kam es häufig zu einer Otitis media. Das Hörvermögen war nicht vermindert. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig. Eine Zahnregulierung wurde im achten Lebensjahr begonnen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig.

Bei der Voruntersuchung war der Propositus vier Monate alt und lag mit dem Gewicht auf der 75. Perzentile, mit der Länge auf der 90. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 25. Perzentile.

Mit $9\frac{4}{12}$ Jahren liegt der Patient mit Körpergewicht, Körpergröße sowie Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Er besucht erfolgreich die 3. Klasse einer Waldorfschule. Es besteht eine leichte Rhinophonia aperta. Das Hörvermögen ist nicht vermindert. Die im Säuglingsalter besonders auffällige längliche Gesichtsform mit ausladender Mittelpartie und extrem kleinem Unterkiefer ist noch erkennbar, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Die Gesichtsform ist rund. Stirn und untere Gesichtshälfte sind eher schmal bei prominenten Jochbeinen und vollen Wangen. Es zeigt sich beidseits ein angedeuteter Epikanthus, eine leicht ausgeprägte Blepharophimose, eine Unterlidfalte medial, eine breite Nasenwurzel und -spitze, kleine Nasenflügel, antevertierte Nares, ein langes Philtrum, eine schmale Oberlippe, ein kleiner Mund und eine Mikro- und Retrogenie. An beiden Ohren finden sich, rechts annähernd Y-förmige, Kerben am Ohrläppchen sowie mehrere längsverlaufende Kerben an der dorsalen Seite der Ohrmuscheln. An den Extremitäten fallen lange Zehen sowie eine Klinodaktylie der fünften Zehe beidseits auf. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung.



Patient H. P., 4 Monate



Patient H. P., 9 ⁴/₁₂ Jahre

3.1.4 Patient H. S.

Mutter und Vater waren zum Zeitpunkt der Geburt 33 Jahre alt. Es handelte sich um die erste Schwangerschaft. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien ist nicht bekannt. Der vier Jahre später geborene Bruder zeigt keine äußerlich erkennbaren Auffälligkeiten, hat Wahrnehmungsstörungen unklarer Ursache und ist dadurch an der Grenze zur Lernbehinderung. Die Schwester des Vaters hat eine Acheirie. Der Vater selbst hatte in der Kindheit eine Zahnstörung und eine angeborene Trichterbrust. Die Mutter hat einen gotischen Gaumen, eine Mikrogenie und eine Fusion des unteren linken zweiten Schneidezahns mit dem Eckzahn. Spaltfehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Der Schwangerschaftsverlauf war kompliziert durch ausgeprägte Ödeme. Das Kind wurde spontan mit 39 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 4300 g (90. - 97. Perzentile), einer Länge von 56 cm (97. Perzentile) und einem Kopfumfang von 37 cm (90. - 97. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 10.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen Gaumen, mit extremer Mikrogenie und Glossoptose auf. Respiratorische Probleme konnten durch Bauchlagerung verhindert werden. An den ersten Lebenstagen wurde die Nahrung teilsondiert. Eine Trinkplatte wurde nicht angepasst. Das Trinken aus der Flasche war sehr mühsam in kleinen Portionen möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei und mit 16 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Eine Paukendrainage wurde mit einjähriger Unterbrechung über insgesamt fünf Jahre durchgeführt. Danach wurde ein Nasenballon zur Verbesserung der Mittelohrbelüftung eingesetzt. In den ersten Lebensjahren bestand zeitweise eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Zuletzt war jedoch ein normales Hörvermögen zu diagnostizieren. Eine Zahnregulierung wurde im neunten Lebensjahr begonnen. Die psychomotorische Entwicklung als Säugling und Kleinkind verlief regelrecht. Im frühen Schulalter war eine Hyperaktivität aufgefallen. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung im Humangenetischen Institut im Alter von $2\frac{8}{12}$ fiel neben der Pierre-Robin-Sequenz im Milchgebiß eine Fusion der oberen linken Schneidezähne, ein Epikanthus und eine Trichterbrust auf. Gewicht und Kopfumfang lagen zwischen der 50. und 75. Perzentile und die Länge zwischen der 90. und 97. Perzentile

Mit $11\frac{9}{12}$ Jahren liegt der Patient mit Körpergewicht und Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Körpergröße, mit der Länge zwischen der 90. und 97. Perzentile. Er besucht als sehr guter Schüler die 6. Klasse der Förderstufe und plant auf das Gymnasium zu wechseln. Er neigt zu explosiven Stimmungsausbrüchen zum Teil mit Aggressivität. Die Mikrogenie ist noch zu sehen, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Der Gaumen ist hoch, der Ober- und Unterkieferbogen sehr eng, so dass die Zähne zum Teil übereinanderstehen. Die bleibenden Zähne zeigen keine Fusion. In der Augen-, Nasen- und Ohrregion finden sich keine Auffälligkeiten. Am Stamm fällt die Trichterbrust auf. Die Fußzehen sind lang. Es ist eine angedeutete proximale Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe und eine Sandalenlücke zu erkennen.



Patient H. S., $2\frac{8}{12}$ Jahre



Patient H. S., 11 ⁹/₁₂ Jahre

3.1.5 Patient K. G.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 25 Jahre alt. Sie war eine Zweitgravida und Zweitpara. Der Vater war 33 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien liegt nicht vor. Das erste Kind dieser Eltern ist ein gesundes Mädchen. Die Familienanamnese ist leer bezüglich Spaltfehlbildungen oder anderer angeborener Fehlbildungen.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich bis auf eine Hyperemesis problemlos. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 4200 g (75. - 90. Perzentile), einer Länge von 56 cm (90. - 97. Perzentile) und einem Kopfumfang von 37 cm (90. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 10 nach 5 bzw. 10 nach 10 Minuten.

Postnatal fiel bei dem männlichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen und harten Gaumens sowie mit ausgeprägter Mikro- und Retrogenie auf. Respiratorische Probleme traten nicht auf. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am 2. Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei, der harte mit 15 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt und sechs Jahre bei chronisch rezidivierender Otorrhoe belassen. In diesem Zusammenhang lag jeweils eine Schallleitungsschwerhörigkeit vor. Audiometrische Kontrollen nach Entfernung der Paukenröhrchen ergaben zuletzt keinen pathologischen Befund. Eine Zahnregulierung wegen enger Zahnbögen ist geplant. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Die Voruntersuchung erfolgte im Alter von drei Monaten. Gewicht und Kopfumfang lagen über der 97. Perzentile. An Auffälligkeiten boten sich ein Hypertelorismus, eine kurze Nase, eine Mikrogenie, eine mediane Gaumenspalte, ein zeltförmiger Mund und eine Sandalenfurche.

Mit $9\frac{1}{12}$ Jahren liegt der Propositus mit dem Körpergewicht 8 kg über der 97. Perzentile, der Körpergröße 1 cm über der 97. Perzentile und dem Kopfumfang 2,2 cm über

der 97. Perzentile. Er besucht die 3. Klasse einer Grundschule mit guten Schulleistungen. Der Propositus hat einen ausladenden Hinterkopf. Die Gesichtsform ist länglich mit schmaler Stirn und breiter unterer Gesichtshälfte. Es zeigt sich beidseits ein ange deuteter Epikanthus. Die Nasenwurzel ist eingezogen, der Nasenrücken kurz, die Nares antevertiert. Man sieht eine Retrogenie, enge Kieferbögen und einen hohen Gaumen. Der Helixrand ist überschlagen. An den Extremitäten fällt eine lange Großzehe auf. Der übrige Untersuchungsbefund ergibt keine pathologischen Veränderungen.



Patient K. G., 9 ¹/₁₂ Jahre

3.1.6 Patientin M. M.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 29 Jahre alt, der Vater 26 Jahre alt. Es handelte sich um die dritte Schwangerschaft nach der Geburt eines gesunden Jungen zwei Jahre zuvor und einer Fehlgeburt in der achten Schwangerschaftswoche. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. In der mütterlichen Familienanamnese fällt eine Häufung von angeborener Aniridie bzw. Glaukom auf. Der Urgroßvater sowie ein Onkel mütterlicherseits haben ein Glaukom, der Großvater mütterlicherseits ist lichtscheu, ein weiterer Onkel mütterlicherseits und dessen Tochter haben eine angeborene Aniridie. Es besteht der Verdacht auf eine autosomal-dominante Aniridie. Darüberhinaus ist in der Familie der Mutter, bei einem Großcousin und einem Cousin der Proposita, das Auftreten von Syndaktylien bis zum Mittelglied der zweiten und dritten Zehe auffällig.

Der Schwangerschaftsverlauf war komplikationslos. Die Mutter rauchte in der Schwangerschaft etwa fünf Zigaretten täglich. Es kam nach 40 Schwangerschaftswochen zum Spontanpartus aus Schädellage. Das Körpergewicht lag bei 3450 g (25. - 50. Perzentile), die Körperlänge bei 51 cm (25. - 50. Perzentile) und der Kopfumfang bei 34 cm (10. - 25. Perzentile). Die Apgar-Werte betragen 9 / 10 / 10.

Bei der Proposita fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des harten und weichen Gaumens und Mikrogenie auf. Als Säugling wurde sie stets auf den Bauch oder auf die Seite gelagert, um die Glossoptose zu verhindern. Die Nahrung wurde anfangs sondiert. Am dritten Lebenstag erhielt die Proposita eine Gaumenplatte, mit der sie langsam aus der Flasche trinken konnte. Der weiche Gaumen wurde mit vier Monaten, der harte mit zwei Jahren operativ verschlossen. Bei der ersten Operation wurden Paukenröhrchen eingesetzt, die bei der zweiten Operation gewechselt wurden. Insgesamt wurde über sechs Jahre eine Paukendrainage durchgeführt. Regelmäßige audiometrische Untersuchungen ergaben stets eine Normalhörigkeit. Die Proposita neigt zu Rhinitiden und hat eine Neurodermitis. Eine Zahnregulierung wegen Überbiss wurde mit zehn Jahren angefangen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita $2\frac{3}{12}$ Jahren alt. Sie lag mit dem Gewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile, mit der Länge zwischen der 90. und 97. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 25. Perzentile. Es fanden sich eine Ptosis beidseits, eine leicht abfallende Lidachse, ein schmaler Nasenrücken, eine Mikro- und Retrogenie, eine vorgewölbte Unterlippe, auf der rechten Seite ein posterior rotiertes Ohr, angewachsene Ohrläppchen und wenig modellierte Helices. An den Extremitäten fiel ein Engstand der Fußzehen mit teilweiser Überlappung auf. Die internorganische sowie neurologische Untersuchung zeigte keinen pathologischen Befund.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit $11\frac{5}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile, mit der Körpergröße zwischen der 90. und 97. Perzentile und mit dem Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Sie besucht als gute Schülerin die 5. Klasse der Förderstufe. Sie hat ein sehr schmales Gesicht. In der Augenregion finden sich große Bulbi und eine Unterlidfalte beidseits. Die Nase ist im Bereich der Wurzel und des Rückens sehr schmal. Man sieht noch eine ganz leichte Retrogenie, wobei es zu einem deutlichen Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist, und einen relativ hohen Gaumen bei Zustand nach operativem Verschluss der Gaumenspalte. Die Ohrläppchen sind leicht angewachsen. Die Rotation des rechten Ohres ist nicht mehr zu sehen. An den Extremitäten fallen dünne, lange Finger, ein Engstand der zweiten und dritten Zehe sowie eine Sandalenfurchen beidseits auf. Die internistische sowie neurologische Untersuchung bietet keine Auffälligkeiten.



Patientin M. M., 2 ³/₁₂ Jahre



Patientin M. M., 11 ⁵/₁₂ Jahre

3.1.7 Patientin P. A.

Vater und Mutter, eine Zweitgravida, waren zum Zeitpunkt der Geburt 29 Jahre alt. Das erste Kind ist ein gesundes Mädchen. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Bei der Mutter fällt eine Mikrogenie und Retrogenie auf. Gaumenspalten oder andere angeborene Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung im sechsten Schwangerschaftsmonat wurden Lokalanästhetika appliziert und bei einer Gastroenteritis im siebten Schwangerschaftsmonat wurde ein Medikament eingenommen, dessen Name nicht mehr erinnerlich ist. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 4000 g (75. - 90. Perzentile), einer Länge von 53 cm (50. - 75. Perzentile) und einem Kopfumfang von 36 cm (50. - 75. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 10.

Bei dem weiblichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen Gaumens und einer Mikro- und Retrogenie auf. Respiratorische Probleme traten nicht auf. Das Trinken aus der Flasche war ohne Gaumenplatte möglich. Mit vier Lebensmonaten wurde der Gaumen operativ verschlossen. Zugleich wurden die ersten Paukenröhrchen eingesetzt, welche beidseits wegen spontaner Abstoßung viermal erneuert wurden. Die Paukendrainage wurde letztlich mit Unterbrechungen über acht Jahre fortgeführt. Rezidivierende Otitiden mit Paukenhöhlenergüssen ereignen sich noch bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung häufig. Die Therapie besteht in Bestrahlung und täglichem Aufblasen eines Nasenballons auch im Intervall. Es besteht eine Schallleitungsschwerhörigkeit rechts. Die psychomotorische Entwicklung war bis auf eine deutlich verzögerte Sprachentwicklung unauffällig verlaufen. Die Proposita hat erst mit 2 ½ Jahren erste Worte gesprochen. Eine logopädische Therapie wurde wegen verwaschener, nälender Aussprache im vierten Lebensjahr begonnen und über sieben Jahre durchgeführt. Im Alter von sieben Jahren wurde nach einer Tonsillektomie und Adenotomie eine erneute Segel-Gaumen-Bildung sowie eine Bildung der inneren Nase mit Teilresektion der zuvor stark hyperplastischen unteren Nasenmuscheln beidseits bei nicht getrennten Nasenhaupthöhlen durchgeführt. Zur Sprachverbesserung bei velopha-

ryngealer Insuffizienz ist eine erneute Velopharyngoplastik mit Verlängerung und Verlagerung des Gaumens an die Rachenhinterwand geplant. Eine Zahnregulierung wurde wegen enger Kieferbögen mit neun Jahren begonnen.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita zwölf Monate alt, mit einem Gewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile und einem Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Perzentile. Die Gesichtsform war rund. Es fiel ein Epikanthus beidseits, eine angedeutete Synophrys, eine breite, flache Nasenwurzel, eine Mikrogenie, eine Retrogenie, ein langes Philtrum, schmale Lippen sowie an den Ohren prominente Crura anthelialis und eine eingeschlagene Helix auf. Die Finger imponierten lang und konisch zulaufend. Es war eine angedeutete proximale Syndaktylie der zweiten mit der dritten Fußzehe zu sehen. Am Rücken fand sich ein kleines Hämangiom.

Mit 10 $\frac{6}{12}$ Jahren liegt das zierliche, blonde etwas blasse Mädchen mit dem Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile, mit der Körpergröße auf der 25. Perzentile und dem Kopfumfang auf der 75. Perzentile. Sie besucht als sehr gute Schülerin die 4. Klasse einer Grundschule, ist mit dem Sprechen eher zurückhaltend und zeigt vor allem auf künstlerischem Gebiet eine große Begabung. Es besteht eine undeutliche Rhinolalia aperta. Die Gesichtsform ist länglich. Die Augen sind leicht haloniert und tief liegend mit angedeutetem Epikanthus beidseits. Die Nasenwurzel ist eher breit, das Philtrum lang. Es ist eine Mikrostomie mit schmalen Lippen, eine Mikrogenie und leichte Retrogenie, ein sehr hoher Gaumen mit Zustand nach operativem Gaumenspaltenverschluß sowie enge Kieferbögen der Maxilla und Mandibula zu sehen. An den Extremitäten fallen überstreckbare Ellbogengelenke, sehr dünne, konisch zulaufende, lange Finger sowie lange Zehen auf. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind präpuberal entwickelt. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung.



Patientin P. A., 1 Jahr



Patientin P. A., 10 ⁶/₁₂ Jahre

3.1.8 Patientin P. H.

Vater und Mutter, eine Zweitgravida, waren zum Zeitpunkt der Geburt 30 Jahre alt. Es handelte sich um eine Zwillingschwangerschaft. Das erste Kind ist ein gesunder Junge. Bei dem dritten Kind handelt es sich um den Zwillingsbruder der Proposita. Er ist ebenfalls gesund und hat sich unauffällig entwickelt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Bis auf eine Fehlgeburt in der Familie des Vaters ist die Familienanamnese unauffällig. Bei der Mutter fällt eine Mikrogenie auf.

In der 27. Schwangerschaftswoche kam es zu vorzeitigen Wehen. Nach intravenöser Tokolyse über neun Wochen wurden die Zwillinge in der 36. Schwangerschaftswoche durch Sectio caesarea geboren. Die Proposita war der erste Zwilling und hatte ein Gewicht von 2550 g (10. - 25. Perzentile), eine Länge von 49 cm (50. - 75. Perzentile) und einen Kopfumfang von 35 cm (75. - 90. Perzentile). Die Apgar-Werte wurden im Vorsorgeuntersuchungsheft nicht schriftlich festgehalten.

Wegen respiratorischer Insuffizienz musste die Proposita direkt postnatal endotracheal intubiert und an den ersten acht Lebenstagen maschinell beatmet werden. Es fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen Gaumens und Mikrogenie auf. Es bestand eine ausgeprägte Trinkschwäche. Die Nahrung musste anfangs sondiert werden. Erst nach operativem Verschluss des Gaumens mit fünf Monaten war eine orale Ernährung allein mit der Flasche möglich. Gleichzeitig wurden Paukenröhrchen eingesetzt und über sechs Jahre belassen. In der Folgezeit mussten beide Trommelfelle wegen Perforation und Schwerhörigkeit unterfüttert werden. Das Hörvermögen konnte durch die Trommelfellplastiken verbessert werden, wobei jedoch eine leichtgradige Schallleitungsschwerhörigkeit bestehen blieb. Eine Zahnregulierung ist wegen eines Überbisses und der engen Kieferbögen vorgesehen, wurde aber noch nicht begonnen. Im Vergleich zum Zwillingsbruder sind die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung jeweils später, jedoch im regelrechten Zeitrahmen bei Berücksichtigung der Frühgeburtslichkeit erreicht worden. In der sprachlichen Entwicklung ist kein Unterschied im Vergleich mit dem Zwillingsbruder zu sehen. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita neun Monate alt. Das Gewicht lag 1,5 kg unter der 3. Perzentile. Es fiel eine temporale Eindellung der Stirn auf, eine eingesunkene Nasenwurzel, eine Mikrogenie, ein abstehendes, tief ansetzendes Ohr auf der linken Seite mit vorgewölbter Anthelix sowie eine sehr lange und breite Großzehe beidseits.

Mit zehn Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht auf der 10. Perzentile, mit der Körpergröße auf der 25. Perzentile und dem Kopfumfang zwischen der 10. und 25. Perzentile. Sie besucht die 4. Klasse einer Grundschule. Es ist beidseits ein Epikanthus zu sehen. Die Nasenwurzel ist eingezogen, die Nasenspitze und -flügel sind breit, der Septumsockel setzt tiefer als die Nasenflügel an. Das Philtrum ist lang, die Integumentaloberlippe steht vor, die Ober- und Unterlippe sind breit. Es liegt eine Mikro- und Retrogenie vor. Bei Zustand nach Gaumenspaltenoperation ist eine breite, distal gekerbte Uvula zu sehen. Die Ohren sind groß, links abstehend. Es findet sich eine proximale Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe sowie auffallend lange Zehen mit verbreiterten Endphalangen, breiten Nägeln und einer Nagelbettzyanose.



Patientin P. H., 9 Monate



Patientin P. H., 9 Monate



Patientin P. H., 10 Jahre

3.1.9 Patient S. M.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 25 Jahre alt. Es handelte sich um ihre erste Schwangerschaft. Der Vater war 22 Jahre alt. Eine Konsanguinität liegt nicht vor. In der mütterlichen Familienanamnese lässt sich eine Rot-Grün-Blindheit und eine familiäre Hypercholesterinämie erheben. Die Mutter hat eine breite Nasenwurzel, einen breiten Nasenrücken, kleine Nasenflügel und eine leicht nasale Sprache. Spaltfehlbildungen oder andere angeborene Fehlbildungen wie zum Beispiel Herzfehler traten in der Familie bisher nicht auf.

Die Mutter rauchte in der Schwangerschaft etwa drei Zigaretten täglich. In der 36. Schwangerschaftswoche wurde sonographisch eine Wachstumsretardierung festgestellt. Das dystrophe Neugeborene wurde bei pathologischem Kardiotokogramm durch Sectio caesarea mit 38 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 2000 g (300 g < 3. Perzentile), einer Länge von 43 cm (1 cm < 3. Perzentile) und einem Kopfumfang von 31 cm (1 cm < 3. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 9 / 10 / 10.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, ausgeprägter Retrogenie und Glossoptose auf. Respiratorische Probleme traten bei konsequenter Bauchlagerung nicht auf. Bis zum dritten Lebensmonat wurde die Nahrung fast ausschließlich sondiert. Der weiche Gaumen wurde mit neun Lebensmonaten, der harte mit $2\frac{4}{12}$ Jahren verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt, fünfmal gewechselt und insgesamt wegen rezidivierender Paukenhöhlenergüsse zehn Jahre lang benötigt. Das Hörvermögen ist beidseits durch eine Schalleitungsschwerhörigkeit leicht vermindert. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Im ersten Lebenshalbjahr wurde eine Physiotherapie nach Vojta durchgeführt.

Die Voruntersuchung erfolgte im Alter von $4\frac{7}{12}$ Jahren. Damals lag das Körpergewicht 500 g unter der 3. Perzentile, die Größe lag auf der 10. Perzentile und der

Kopfumfang 1 cm unter der 3. Perzentile. Bei dem sehr zierlichen Jungen fiel eine dreieckige Gesichtsform sowie große Bulbi, kleine Nasenflügel, eine ausgeprägte Retrogenie, tief ansetzende, nach posterior rotierte Ohren mit prominentem Corpus antheticis, sehr lange schmale Finger und eine Klinodaktylie der Kleinfinger auf. Differentialdiagnostisch wurde ein Russell-Silver-Syndrom in Erwägung gezogen.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist der Propositus $11 \frac{6}{12}$ Jahre alt, liegt mit dem Körpergewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile, der Körpergröße zwischen der 10. und 25. Perzentile und dem Kopfumfang gerade unter der 3. Perzentile. Er besucht die 8. Klasse eines Gymnasiums. Man sieht große Bulbi, eine schmale Nasenwurzel, ein zur Spitze hin breiter Nasenrücken, eine plumpe Nasenspitze, kleine Nasenflügel, eine deutliche Retrogenie, eine schmale Oberlippe, eine prominente Anthelix, lange, schmale Finger, eine Strecksehnenverkürzung des Kleinfingers beidseits. Der übrige internistische sowie neurologische Untersuchungsbefund zeigt keine Auffälligkeiten. Es besteht eine Rot-Grün-Anomalie und eine diskrete Rhinophonia aperta.



Patient S. M., $4 \frac{7}{12}$ Jahre



Patient S. M., 11 ⁶/₁₂ Jahre

3.1.10 Patient S. S.

Die Mutter, eine Erstgravida, war zum Zeitpunkt der Geburt 31 Jahre alt, der Vater 33 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien ist nicht bekannt. Die Mutter hat eine Myopie von 4 bzw. 5 Dioptrien, der Vater hat eine Retrogenie. Bei einem Verwandten vierten Grades liegt ein Morbus Down vor. Spaltfehlbildungen, vorzeitige Gelenkbeschwerden oder höhergradige Myopien traten in der Familie bisher nicht auf.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich komplikationslos. Im ersten Trimenon hatte die Mutter einen Infekt der oberen Luftwege. Bei Zustand nach Thyreoidektomie wurden täglich 100 µg L-Thyroxin eingenommen. Das Kind wurde spontan mit 38 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren, mit einem Gewicht von 3180 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 50 cm (25. - 50. Perzentile) und einem Kopfumfang von 34 cm (25. - 50. Perzentile). Die Apgar-Werte konnten nicht eruiert werden.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, mit Retrogenie und Glossoptose auf. Durch konsequente Bauchlagerung konnten respiratorische Probleme verhindert werden. Anfangs wurde die Nahrung komplett sondiert bis mit Hilfe einer Gaumenplatte, die in der zweiten Lebenswoche angepasst wurde, das Trinken aus der Flasche mit einem großen Saugerloch möglich war. Der weiche Gaumen wurde mit vier, der harte mit 22 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt und zunächst etwa ein Jahr lang belassen. Eine Paukendrainage war noch einmal für etwa sechs Monate im neunten Lebensjahr notwendig. Regelmäßige audiometrische Untersuchungen ergaben keinen pathologischen Befund. Die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung wurden relativ spät, aber noch im regelrechten Zeitrahmen erreicht. Im ersten halben Lebensjahr erhielt der Propositus Krankengymnastik wegen einer Kopfschiefhaltung. Die Entwicklung der Sprache war nicht retardiert. Zwei-Wort-Sätze wurden im Alter von zwei Jahren gesprochen. Eine logopädische Therapie zur Verbesserung der S-Laute wurde kurzzeitig im zehnten Lebensjahr in

Anspruch genommen. Eine Zahnregulierung wegen enger Kieferbögen und Retrogenie wurde im achten Lebensjahr begonnen. Die übrige Krankengeschichte ist blande bis auf eine Myopie links von 0,6 Dioptrien und eine dreimalige habituelle Luxation im linken Ellbogengelenk.

Mit 11 $\frac{5}{12}$ Jahren liegt der Propositus mit dem Körpergewicht auf der 97. Perzentile, mit der Körpergröße zwischen der 90. und 97. Perzentile und dem Kopfumfang zwischen der 90. und 97. Perzentile. Er besucht die 5. Klasse eines Gymnasiums. Er ist laut Mutter sehr nervös, aber nicht hyperaktiv. Es besteht eine Rhinolalia aperta mit sehr verwaschener Aussprache. Das Hörvermögen ist nicht vermindert. Der kleine Unterkiefer ist noch erkennbar, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Die Gesichtsform ist rund mit vollen Wangen. Der bei der Voruntersuchung mit zwei Jahren zu sehende ausgeprägte Epikanthus mit Epikanthus inversus sowie der leichte Hypertelorismus und die Synophrys sind nicht mehr zu sehen. Man sieht jedoch noch eine leicht ausgeprägte Blepharophimose, eine leichte Ptose und mediale Unterlidfalten. Die Nasenwurzel und der Nasenrücken sind etwas breit. In der Mundregion findet sich eine schmale Oberlippe, eine Retrogenie, enge Zahnbögen und ein hoher Gaumen. Die im Alter von zwei Jahren noch tief ansetzenden und posterior rotierten Ohren zeigen bei der Nachuntersuchung keine Auffälligkeiten mehr. An den Händen fallen breite Endphalangen und eine stark abknickende Dreifingerfurche auf. Die Gelenke sind nicht überstreckbar. Bis auf die habituelle Ellbogenluxation traten bisher keine Gelenkprobleme auf.

3.1.11 Patientin T. L.

Die Mutter war bei Geburt 25 Jahre alt. Es war ihre erste Schwangerschaft. Der Vater war bei Geburt seiner Tochter 29 Jahre alt. Die Eltern sind nicht konsanguin. Das zweite Kind der Eltern, das elf Jahre später geboren wurde, ist ein gesunder Junge. Die Familienanamnese ist unauffällig bezüglich Spaltfehlbildungen und anderer angeborener Anomalien.

Die Mutter arbeitete bis zur zwölften Schwangerschaftswoche als Flugbegleiterin und unterzog sich in der sechsten Schwangerschaftswoche einer Röntgenuntersuchung des Kiefers. Die Schwangerschaft war kompliziert durch vorzeitige Wehen etwa ab der 28. Schwangerschaftswoche, die durch intravenöse Tokolyse sistierten. Geboren wurde die Proposita spontan mit 39 Schwangerschaftswochen aus Schädellage mit einem Gewicht von 3200 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 54 cm (75. - 90. Perzentile) und einem Kopfumfang von 34,5 cm (25. - 50. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 9.

Postnatal fiel bei ihr eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens und Mikrogenie auf. Das Trinken aus der Flasche war mit Hilfe einer Gaumenplatte und eines speziellen Saugers möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei, der harte mit 24 Lebensmonaten operativ verschlossen. Ab der ersten Operation bis zum achten Lebensjahr wurde mit kurzer Unterbrechung eine Drainage der Paukenhöhle durchgeführt. Es bestand eine chronische Otitis media. Eine Zahnregulierung wegen fehlender Zähne im Unterkiefer und Überbiss wurde mit acht Jahren angefangen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita 1 ¹¹/₁₂ Jahre alt. Sie lag mit Gewicht und Länge auf der 25. Perzentile. Es fanden sich eine Sutura metopica, große Bulbi, ein leichter Hypertelorismus, eine lateral ansteigende Lidachse, eine eingezogene Nasen-

wurzel, eine Mikrogenie, eine breite Unterlippe, eine kräftige Integumentaloberlippe und große, wenig modellierte Ohren, links abstehend. An den Extremitäten ergaben sich keine Auffälligkeiten. Die internorganische sowie neurologische Untersuchung zeigte keinen pathologischen Befund.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit 11 ⁵/₁₂ Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht zwischen der 10. und 25. Perzentile, mit der Körpergröße auf der 50. Perzentile und mit dem Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Sie besucht als sehr gute Schülerin die 5. Klasse eines Gymnasiums. Man hört eine leichte Rhinophonia aperta. Die Audiometrie hat zuletzt eine geringgradige Schallleitungsschwerhörigkeit links ergeben. Nach einem deutlichen Aufholwachstum der Mandibula ist die Mikrogenie gerade noch erkennbar. Es findet sich eine lateral ansteigende Lidachse, eine vorgewölbte Integumentaloberlippe, eine breite Unterlippe, ein hoher Gaumen mit Zustand nach operativem Verschluss der Spalte mit kleiner schlitzförmiger Restspalte des harten Gaumens links paramedian sowie große, wenig modellierte Ohren. An den Extremitäten fällt eine Überstreckbarkeit der Ellbogen-, Hand-, Fingergrund-, Knie- und oberen Sprunggelenke auf. Die internistische sowie neurologische Untersuchung bietet keine Auffälligkeiten.



Patientin T. L., 1 ¹¹/₁₂ Jahre



Patientin T. L., 11 ⁵/₁₂ Jahre

3.1.12 Patientin V. M.

Die Mutter war bei Geburt 37 Jahre alt. Es war ihre zweite Schwangerschaft nach der Geburt eines Sohnes. Der Vater war 36 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Der acht Jahre ältere Bruder hat eine isolierte Syndaktylie der vierten und fünften Zehe rechts. Die Mutter hat einen gotischen Gaumen. Spaltfehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

In der 16. Schwangerschaftswoche wurde eine Amniozentese durchgeführt. Der Schwangerschaftsverlauf war unkompliziert. Die Proposita wurde spontan nach 42 Schwangerschaftswochen aus Schädellage mit einem Gewicht von 3650 g (50. - 75. Perzentile), einer Länge von 54 cm (75. Perzentile) und einem Kopfumfang von 36 cm (75. Perzentile) geboren. Die Apgar-Werte waren 9 / 10 / 10.

Postnatal fiel eine Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe links sowie eine Pierre-Robin-Sequenz mit Spalte des weichen Gaumens, Mikrogenie und Glossoptose auf. In Rückenlage traten Zyanoseattacken auf, die durch Bauchlagerung verhindert werden konnten. Es kam zu Trinkproblemen. Eine Nahrungssonde oder Gaumenplatte waren jedoch nicht notwendig. Der weiche Gaumen wurde mit Lasertherapie im Alter von drei Monaten verschlossen. Gleichzeitig wurden Paukenröhrchen eingesetzt. Eine Drainage der Paukenhöhle wurde bis zum sechsten Lebensjahr durchgeführt. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung im Alter von $2 \frac{1}{12}$ Jahren lagen Körpergewicht und Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile und die Körperlänge zwischen der 75. und 90. Perzentile.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit $11 \frac{3}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht auf der 97. Perzentile, mit der Körpergröße 7 cm über der 97. Perzentile und mit dem Kopfumfang zwischen der 90. und 97. Perzentile. Sie besucht das Gymnasium. In der Augenregion findet sich eine Unterlidfalte, in der Nasenregion fällt die spitze Nase auf. In der Mundregion sieht man einen hohen Gaumen und eine Uvula bifida. Eine Mikrogenie ist gerade noch erkennbar. An den Ohren fand sich bei der

Voruntersuchung ein tiefer Ansatz, der bei der Nachuntersuchung nicht mehr zu erkennen ist. Am Stamm fällt eine Struma auf. An den Extremitäten findet sich eine fast komplette Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe links. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung. Das Hörvermögen ist nicht vermindert.



Patientin V. M., 11 ³/₁₂ Jahre

3.2 Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz

3.2.1 Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom

Bei keinem der fünf folgenden Patienten wurde bislang eine molekulargenetische Diagnostik auf Stickler-Syndrom durchgeführt.

3.2.1.1 Patient D. T.

Die Mutter war bei Geburt des Propositus 29 Jahre alt. Es war die dritte Schwangerschaft nach einem Abort und die zweite Entbindung nach der Geburt eines sich gesund entwickelnden Mädchens. Der Vater war 38 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Der Großvater mütterlicherseits hatte eine Arthrose der Hüft- und Kniegelenke vor dem 60. Lebensjahr sowie eine extreme Myopie von 18 Dioptrien. Seine Nase war breit und kurz und hatte Ähnlichkeit mit der des Propositus. Er war 175 cm groß. Die Mutter ist 174 cm groß, hatte eine mediane Gaumenspalte ohne Pierre-Robin-Sequenz, hat ein sehr flaches Gesicht mit einer Sattelnase und hypoplastischer Maxilla und lange Finger mit Verdickung der Interphalangealgelenke. Seit dem Kindesalter ist sie stark kurzsichtig (- 13 bzw. -14 Dioptrien) und hat eine Innenohrschwerhörigkeit. Sie hat keine Gelenkbeschwerden. Der Vater ist 193 cm groß, die Schwester 180 cm. Andere angeborene Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Wegen der Gaumenspalte der Mutter ist eine Amniozentese durchgeführt worden. Bis auf eine starke Erkältung im dritten Trimenon und einer vorzeitigen Wehentätigkeit in der 34. Schwangerschaftswoche verlief die Schwangerschaft komplikationsfrei. Das Kind wurde spontan mit genau 37 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren, mit einem Gewicht von 3050 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 47 cm (10. - 25. Perzentile) und einem Kopfumfang von 37 cm (0,4 cm > 97. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 10 / 10 / 10.

Postnatal fiel bei dem männlichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen Gaumens, mit Mikro- und Retrogenie jedoch ohne Glossoptose auf. Die Versorgung mit einer Gaumenplatte am dritten Lebenstag konnte das Trinken aus der Flasche zunächst nicht erleichtern. In den ersten zwei Lebenswochen wurde die Nahrung daher ausschließlich sondiert und allmählich konnte mit Hilfe eines großen Saugerlochs ausreichend aus der Flasche getrunken werden. Der Gaumen wurde mit vier Lebensmonaten und mit $3\frac{9}{12}$ Jahren operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt und nach etwa fünf Monaten abgestossen. Danach wurde die Paukenhöhle nicht mehr drainiert. Es bestand eine rezidivierende Otitis media. Im Alter von $3\frac{1}{2}$ Jahren musste eine Trommelfellperforation auf einer Seite plastisch gedeckt werden. Regelmäßige audiometrische Kontrollen zeigten stets ein normales Hörvermögen im infektionsfreien Intervall. Eine Zahnregulierung wurde im 14. Lebensjahr wegen eines engen oberen und unteren Kieferbogens begonnen. Ophthalmologische Untersuchungen wurden in der Kindheit regelmäßig durchgeführt und ergaben einen geringen Astigmatismus. Wegen Hodenhochstands erfolgte eine Orchidopexie im sechsten Lebensjahr. Die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung sowohl im Bereich der Fein- und Grobmotorik als auch der sprachlichen Entwicklung wurden jeweils spät, jedoch noch in der normalen Zeitspanne erreicht. Eine logopädische Therapie wurde im Alter von elf Jahren über sechs Monate wegen leichtgradiger Artikulationsstörungen erfolgreich durchgeführt.

Die Voruntersuchung im Humangenetischen Institut erfolgte im Alter von $8\frac{2}{12}$ Jahren. Der Propositus lag mit Körperlänge und Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Perzentile. Das Gewicht lag auf der 50. Perzentile. Auffällig war das flache Gesichtsprofil, ein Epikanthus beidseits, eine flache Nasenwurzel, ein kurzer Nasenrücken bei insgesamt kleiner Nase, eine leichte Maxillahypoplasie, eine Mikrogenie, eine Mikrostomie, eine schmale Oberlippe sowie lange Finger. Radiologisch war eine milde Dysplasie der distalen Femura und der proximalen Tibiaepiphysen zu sehen.

Mit $16\frac{3}{12}$ Jahren fällt der marfanoide Habitus des Propositus auf mit einer Länge von 187 cm auf der 97. Perzentile und einem Körpergewicht von 58 kg entsprechend der 25. bis 50. Perzentile sowie einem Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Perzentile.

Er besucht die 9. Klasse einer Realschule. Es sind keine Artikulationsstörungen hörbar. Eine leichte Mikrogenie ist noch zu sehen. Die Nasenwurzel ist flach und eingezogen, der Nasenrücken kurz und die Nasenspitze etwas angehoben. Er hat auffallend lange Finger und Zehen. Die Gelenke sind frei beweglich und nicht überstreckbar. Aktuelle Röntgenbilder liegen nicht vor. Ein leises Systolikum lässt sich auskultieren. Eine Echokardiographie ist bisher nicht erfolgt. Der übrige Untersuchungsbefund ist unauffällig.

Aufgrund der Familienanamnese sowie der Eigenanamnese des Propositus ist ein Stickler-Syndrom als wahrscheinlich anzusehen.



Patient D. T., 8 ²/₁₂ Jahre



Patient D. T., 16 ³/₁₂ Jahre

3.2.1.2 Patientin J. J.

Die Mutter, eine Brasilianerin, war bei Geburt 31 Jahre alt. Es war ihre erste Schwangerschaft. Der Vater war bei Geburt seiner Tochter 39 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das zweite Kind der Eltern ist ein Junge. Bis auf einen Astigmatismus ist er gesund. Familienanamnestisch ist mütterlicherseits eine Skoliose bei der Großmutter und der Mutter selbst sowie eine Syndaktylie der vierten und fünften Zehe beidseits beim Großvater zu erheben. Die Mutter hat eine Mikrogenie und eine Uvula bifida, der Vater einen hohen Gaumen. Gaumenspalten oder andere angeborene Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Bei einer Harnwegsinfektion im ersten Schwangerschaftsmonat wurde Cotrimoxazol eingenommen. Die Mutter arbeitete während der Schwangerschaft als Chemikerin mit Steroiden. Ein Mädchen wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädel- und Halslage mit einem Gewicht von 3015 g (10. - 25. Perzentile), einer Länge von 47 cm (< 3. Perzentile) und einem Kopfumfang von 34 cm (10. - 25. Perzentile) geboren. Die Apgar-Werte waren 10 / 10 / 10.

Postnatal fiel eine Pierre-Robin-Sequenz auf mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens sowie mit Mikro- und Retrogenie. Das Kind wurde stets auf den Bauch gelagert. Das Trinken aus der Flasche war mit kleinen Trinkmengen möglich. Eine Gaumenplatte wurde nicht empfohlen. Der weiche Gaumen wurde mit 1 ½, der harte mit 2 ½ Jahren operativ verschlossen. Ab der ersten Operation bis zum achten Lebensjahr wurde eine Drainage der Paukenhöhle durchgeführt. In den ersten Lebensjahren erkrankte die Proposita häufig an Sinusitis und Bronchitis. Wegen einer thorakal linkskonvexen und lumbal rechtskonvexen Skoliose wurde im Alter von 6 Jahren mit einer Physiotherapie sowie Korsettbehandlung begonnen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch fortgeführt wurde. Ein Herzgeräusch, das seit dem Kleinkindesalter auskultierbar ist, ist auf die skoliosebedingte veränderte Lage des Herzens zurückzuführen. Ein Vitium cordis konnte ausgeschlossen werden. Eine Zahnregulierung wurde mit elf Jahren angefangen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Die Pro-

posita hatte vor der ersten Operation wenig gesprochen, dann jedoch schnell aufgeholt. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita $2\frac{9}{12}$ Jahre alt. Sie lag mit Gewicht und Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile, mit der Größe zwischen der 10. und 25. Perzentile. Die Kopfform war rund, das Gesicht breit. Es fand sich ein Hypertelorismus, eine tief eingezogene Nasenwurzel, eine Mikro- und Retrogenie, eine vorgewölbte Integumentaloberlippe, ein Zustand nach Gaumenspaltenoperation, ein prominenter Tragus, ein flacher Thorax mit leichter Trichterbrust, eine leichte Kyphoskoliose, eine tiefe Daumenfurche, eine nach medial abweichende Großzehe, eine gering ausgeprägte Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe beidseits, ein Hirsutismus am Rücken und ein Hämangiom am linken Oberschenkel. Bis auf ein Systolikum war der übrige internistische sowie neurologische Untersuchungsbefund unauffällig.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit $11\frac{1}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit Körpergewicht, Körpergröße sowie Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Perzentile. Rechts besteht eine minimale Schalleitungsschwerhörigkeit. Sie spricht fließend deutsch und portugiesisch mit einer offen näselsnden Aussprache. Sie besucht die 6. Klasse der Orientierungsstufe und beabsichtigt im folgenden Schuljahr in die Realschule zu wechseln. Die Mikro- und Retrogenie ist noch erkennbar, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Die Gesichtsform ist jetzt länglich. Es zeigt sich ein leicht ausgeprägter Hypertelorismus, lange Wimpern, eine Unterlidfalte beidseits, eine eingezogene Nasenwurzel, antevertierte Nares, eine vorgewölbte Integumentaloberlippe, breite Lippen, eine Mikro- und Retrogenie, ein gotischer Gaumen mit Zustand nach operativem Verschluss der Spalte sowie sehr enge Kieferbögen. Es fällt eine thorakal linkskonvexe und lumbal rechtskonvexe Skoliose auf. Die Ellbogen- und Kniegelenke sind überstreckbar. Die Finger sind lang und dünn. Man sieht eine tiefe Daumenfurche. Die Großzehen sind sehr lang, distal verbreitert und nach lateral abweichend. Eine Syndaktylie ist nicht zu erkennen. Das Hämangiom am linken Oberschenkel ist verblaßt. Die Pubertätsentwicklung hat Stadium B 3 und P 3 nach Tanner erreicht. Bis auf ein $\frac{2}{6}$ -Systolikum bietet der übrige internorganische sowie neurologische Untersuchungsbefund keine Auffälligkeiten.

Aufgrund der Familienanamnese mit Skoliose über drei Generationen, dem Auftreten einer Uvula bifida bei der Mutter und einer Gaumenspalte bei der Proposita ist differentialdiagnostisch ein Stickler-Syndrom in Erwägung zu ziehen. Bis auf einen Astigmatismus des Bruders lassen sich jedoch keine pathologischen ophthalmologischen Befunde in der Familie eruieren.



Patientin J. J., 2 ⁹/₁₂ Jahre



Patientin J. J., 11 $\frac{1}{12}$ Jahre

3.2.1.3 Patient O. F.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 38 Jahre alt. Es handelte sich um die erste Schwangerschaft. Der Vater war 39 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien ist nicht bekannt. Der Großvater mütterlicherseits hatte eine unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Bei ihm wurde ein epileptisches Anfallsleiden im Erwachsenenalter manifest, zu welchem sich keine näheren Angaben eruieren lassen. Die Mutter selbst hat eine Myopie von -11 bzw. -12 Dioptrien, ein großes Hämangiom links cervikofacial, eine angeborene Hüftdysplasie und eine Klinodaktylie des fünften Fingers beidseits.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich unproblematisch. Eine Amniozentese wurde aufgrund des Alters der Mutter durchgeführt. Bei einem oberen Luftwegsinfekt in der sechsten bis siebten Schwangerschaftswoche wurde ein Antibiotikum eingenommen, dessen Name der Mutter nicht mehr erinnerlich ist. Bei Verdacht auf Amnioninfektionssyndrom wurde das Kind per sectionem mit 36 Schwangerschaftswochen aus Schädellage mit einem Gewicht von 2680 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 47 cm (25. - 50. Perzentile) und einem Kopfumfang von 35 cm (75. - 90. Perzentile) geboren. Die Apgar-Werte waren 3 / 6 / 7.

Wegen respiratorischer Insuffizienz war das männliche Frühgeborene wenige Stunden intubiert und beatmet worden. Es fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, mit Mikro- und Retrogenie verbunden mit einer Glossoptose auf, welche durch Bauchlagerung zu verhindern versucht wurde. Es kam jedoch wiederholt zu Zyanoseattacken. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am zweiten Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche mit großem Saugerloch und Druck auf den Sauger zögerlich möglich. In der zweiten Lebenswoche kam es zu einer Aspirationspneumonie. In den ersten vier Lebenswochen musste die Nahrung zum Teil noch sondiert werden. Der weiche Gaumen wurde im fünften Lebensmonat operativ verschlossen. Zugleich wurde eine Zirkumzision bei Phimose durchgeführt. Der Verschluss des harten Gaumens erfolgte mit zwei Jahren. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt und sechs Jahre belassen. In den ersten fünf Lebensjahren erkrankte der Propositus häufig an Sinusitis und Otitis

jahren erkrankte der Propositus häufig an Sinusitis und Otitis media. Das Hörvermögen war bei regelmäßigen audiometrischen Kontrollen stets unbeeinträchtigt gewesen. Eine Zahnregulierung am Oberkiefer bei schrägstehenden Schneidezähnen wurde im elften Lebensjahr begonnen. Die Meilensteine der Entwicklung auf dem Gebiet der Fein- und Grobmotorik wurden im regelrechten Zeitrahmen erreicht. Die sprachliche Entwicklung war in den ersten beiden Lebensjahren etwas verzögert, wurde dann aber bis zum Kindergartenalter aufgeholt. Eine logopädische Therapie war nicht erforderlich. Im ersten Lebensjahr wurde wegen muskulärer Hypotonie eine Physiotherapie nach Bobath durchgeführt. Ein Morbus Perthes auf der rechten Seite musste im Alter von neun Jahren operativ behandelt werden und die rechte Hüfte erfährt noch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine krankengymnastische Beübung.

Die Voruntersuchung erfolgte im Alter von drei Jahren. Damals lag das Körpergewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile, die Größe zwischen der 25. und 50. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Es fiel ein flaches Gesicht mit einem Epikanthus inversus, ein flacher Nasenrücken, eine kleine Nasenspitze, eine Mikrogenie, eine wenig modellierte obere Helix sowie eine Klinodaktylie des Kleinfingers links auf.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist der Propositus $11 \frac{6}{12}$ Jahre alt, liegt mit dem Körpergewicht 6 kg über der 97. Perzentile, der Körpergröße zwischen der 75. und 90. Perzentile und dem Kopfumfang auf der 97. Perzentile. Der Propositus besucht als sehr guter Schüler die 5. Klasse einer Gesamtschule. Es besteht eine diskrete Rhinophonia aperta. Wegen einer Myopie von -1,25 bzw. -1,75 Dioptrien und eines Astigmatismus trägt er eine Brille. Die Mikrogenie ist noch erkennbar, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Das Gesicht ist relativ flach. Es zeigt sich beidseits ein Epikanthus, eine Unterlidfalte, eine eher breite Nasenspitze, eine schmale Oberlippe, eine breite Unterlippe mit Einkerbung in der Mitte, große, wenig modellierte Ohren, eine kleine Kerbe am rechten Ohrläppchen, konisch zulaufende Fingerendglieder, eine Klinodaktylie des Kleinfingers links. Der übrige internorganische sowie neurologische Untersuchungsbefund zeigt keine Auffälligkeiten.

Die Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom ergibt sich unter Berücksichtigung der Familienanamnese aus der Kombination der Pierre-Robin-Sequenz mit Myopie und relativ flachem Mittelgesicht.

3.2.1.4 Patient S. D .

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 25 Jahre alt. Es war ihre zweite Schwangerschaft. Der Vater war 26 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien besteht nicht. Das erste Kind, ein Junge, ist jetzt 17 Jahre alt. Das dritte Kind der Familie ist ein elfjähriges Mädchen. Familienanamnestisch ist eine einseitige Netzhautablösung im Kindesalter beim Vater zu erheben. Der Bruder hat eine Myopie von 10 bzw. 12 Dioptrien, auffallend lange Finger, eine Kyphoskoliose, hatte eine Epiphyseolysis capitis femoris rechts, ein Genu valgum rechts mit Knorpelabriß, ist 186 cm groß und übergewichtig. Die jüngere Schwester hat ein flaches Gesicht mit eingezogener Nasenwurzel und insgesamt kleiner Nase sowie einen schmalen, hohen Gaumen. Eine Pierre-Robin-Sequenz, isolierte Gaumenspalten oder andere angeborene Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Bei einem grippalen Infekt in der elften Schwangerschaftswoche wurde ein pflanzliches Mittel eingenommen. Das Kind wurde spontan mit 41 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 3720 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 53 cm (50. - 75. Perzentile) und einem Kopfumfang von 36 cm (50. - 75. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 8 / 9.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz auf mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, Mikro- und Retrogenie und Glossoptose. Mit einem oropharyngealem Tubus und durch Bauchlagerung wurde versucht, die Glossoptose zu verhindern. In der Neugeborenenperiode kam es nach einem asphyktischen Ereignis zweimalig zu einem zerebralen Krampfanfall, so dass eine Phenobarbitaltherapie über drei Monate durchgeführt wurde. In den ersten sechs Lebenswochen wurde die Nahrung fast ausschließlich sondiert. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die nach etwa vier Wochen angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche möglich. Mit sechs Lebensmonaten wurde die Segelbildung, mit drei Jahren der Verschluss des harten Gaumens operativ durchgeführt. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Die Paukendrainage wurde über insgesamt sieben Jahre fortgeführt. Eine Trommelfellplastik ist wegen größerer Trommelfelldefekte geplant. Es besteht eine

Schallleitungsschwerhörigkeit beidseits. Eine Zahnregulierung wurde im achten Lebensjahr wegen enger Kieferbögen begonnen. Die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung wurden im regelrechten Zeitrahmen erreicht. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig. Seit der Kindheit liegt eine beidseitige Myopie von 11 bzw. 9 Dioptrien vor.

Bei der Erstuntersuchung des Propositus mit $4\frac{4}{12}$ Jahren lag das Körpergewicht auf der 25. Perzentile, die Körperlänge und der Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Das Gesicht war länglich mit relativ flachem Mittelgesicht und hypotonem Gesichtsausdruck. Außerdem fielen große Bulbi, ein Strabismus convergens, ein Epikanthus, abfallende Lidachsen, eine tief eingezogene Nasenwurzel, ein kurzer Nasenrücken, antevertierte Nares, eine Mikrogenie und lange Finger mit überstreckbaren Fingergelenken auf.

Mit $13\frac{5}{12}$ Jahren liegt der Propositus mit dem Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile, mit der Größe zwischen der 10. und 25. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 50. Perzentile. Er besucht die 7. Klasse einer Gesamtschule mit mäßigen Schulleistungen. Er ist sehr unruhig und hat deshalb Probleme in der Schule. Es ist ein offenes Näseln zu hören. Eine Pierre-Robin-Sequenz ist nach operativem Verschluss des Gaumens und Aufholwachstum des Unterkiefers nicht mehr erkennbar. Es fallen in der Mundregion enge Kieferbögen und eine breite Unterlippe mit Einkerbung in der Mitte auf. Das Mittelgesicht ist flach. In der Nasenregion sieht man eine eingezogene Nasenwurzel, eine kurzen Nasenrücken mit spitzer, angehobener Nasenspitze und antevertierten Nares. An den Extremitäten fallen lange Finger, lange, schmale Füße mit sehr langen Zehen auf. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung. Eine Bewegungseinschränkung oder Überstreckbarkeit von Gelenken liegt nicht vor.

Aufgrund der Familienanamnese mit hochgradiger Myopie bis hin zur Netzhautablösung sowie des Symptomenkomplexes des Propositus mit Pierre-Robin-Sequenz, flachem Mittelgesicht und Myopie liegt sehr wahrscheinlich ein Stickler-Syndrom vor.



Patient S. D., 4 ⁴/₁₂ Jahre



Patient S. D., 13 ⁵/₁₂ Jahre

3.2.1.5 Patientin W. Z.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 26 Jahre alt. Es war die dritte Schwangerschaft nach einem Abort im zweiten Trimenon und die zweite Entbindung nach der Geburt eines hypotrophen, sich unauffällig entwickelnden Sohnes in der 35. Schwangerschaftswoche durch Sectio caesarea bei Beckenendlage. Der Vater war 25 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Familienanamnestisch ist mütterlicherseits ein gehäuftes Auftreten von Arthrosen der Hüft- und Kniegelenke vor dem 40. Lebensjahr sowie das Vorkommen von Myopie zu erheben. Die Mutter selbst ist myop (- 5 Dioptrien beidseits), hat eine ausgeprägte Skoliose und eine Asymmetrie der unteren Gesichtshälfte. Eine Pierre-Robin-Sequenz, isolierte Gaumenspalten, ein auffallend flaches Mittelgesicht, andere angeborene Fehlbildungen, Schwerhörigkeit oder schwerwiegende ophthalmologische Komplikationen traten in der Familie bisher nicht auf.

Während der Schwangerschaft wurde bei einer schweren Bronchitis im zweiten Trimenon ein Antibiotikum genommen. Das Kind wurde durch Resectio mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 3040 g (10. - 25. Perzentile), einer Länge von 52 cm (50. Perzentile) und einem Kopfumfang von 36 cm (50. - 75. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 10 nach 5 bzw. 10 nach 10 Minuten.

Postnatal fiel bei dem weiblichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz auf mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, mit Mikro- und Retrogenie und Glossoptose, aufgrund derer es in Rückenlage einmalig zu einer Zyanoseattacke kam. In Bauchlage traten keine respiratorischen Probleme auf. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am dritten Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche mit großem Saugerloch zögerlich möglich. In den ersten drei Lebenswochen wurde die Nahrung teilsondiert. Der weiche Gaumen wurde mit vier Lebensmonaten, der harte mit einem Jahr operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Im Säuglings- und Kleinkindesalter kam es häufig zur Otorrhoe. Die Paukendrainage wurde über insgesamt sieben Jahre fortgeführt. Eine Zahnregulierung wurde im achten Lebensjahr begonnen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. In den ersten 18 Lebensmonaten wurde eine Physiotherapie nach Vojta durchge-

führt. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig. Eine augenärztliche Untersuchung ist bislang nicht erfolgt.

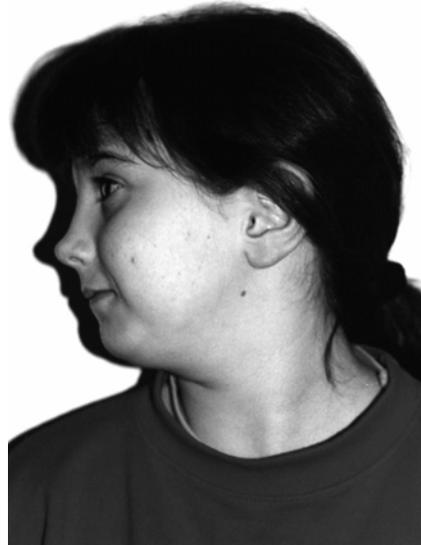
Bei der Erstuntersuchung der Proposita mit 12 Monaten lag das Körpergewicht zwischen der 50. und 75. Perzentile, die Körperlänge auf der 50. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Außer der Retro- und Mikrogenie fiel ein Epikanthus links, insgesamt wenig modellierte Ohren, weit proximal ansetzende Daumen mit einer tiefen Daumenfurche, ein kurzer, zurückliegender zweiter Zeh beidseits sowie ein Naevus flammeus okzipital und frontal auf.

Mit $8\frac{8}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht 5 kg über der 97. Perzentile, mit der Größe zwischen der 90. und 97. Perzentile und mit dem Kopfumfang an der 90. Perzentile. Sie besucht die 3. Klasse einer Grundschule. Der Unterkiefer ist noch klein und zurückgesetzt, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Das Mittelgesicht ist relativ flach. Die Oberlippe ist M-förmig, die Unterlippe relativ breit und hat eine Einkerbung in der Mitte. Es zeigt sich eine Unterlidfalte, die Nase ist insgesamt klein, der Nasenrücken flach, die Nasenspitze spitz und angehoben. An den Extremitäten fällt eine Daumenfurche beidseits und eine proximale Syndaktylie der zweiten mit der dritten Zehe beidseits auf. Der Naevus flammeus okzipital ist noch blaß erkennbar. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung. Das Seh- und Hörvermögen ist nicht beeinträchtigt. Es bestehen keine Gelenkbeschwerden.

Aufgrund der mütterlichen Familienanamnese und der Abflachung des Mittelgesichts in Kombination mit einer Gaumenspalte ist differentialdiagnostisch an ein Stickler-Syndrom zu denken.



Patientin W. Z., 1 Jahr



Patientin W. Z., 8 ⁸/₁₂ Jahre

3.2.2 Kniest-Syndrom

3.2.2.1 Patientin W. K.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 27 Jahre alt. Es war die erste Schwangerschaft. Der Vater war 32 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das zweite Kind dieser Eltern ist ein gesundes Mädchen. Das dritte Kind ist ein Junge, der wie der Vater eine Sphärozytose hat. Die mütterliche sowie väterliche Familienanamnese ist leer bezüglich Spaltfehlbildungen, Mittelgesichtshypoplasie, Myopie, Innenohrschwerhörigkeit und frühzeitig auftretenden Gelenkproblemen.

Der Schwangerschaftsverlauf gestaltete sich problemlos. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 3300 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 49 cm (3. - 10. Perzentile) und einem Kopfumfang von 35 cm (25. - 50. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 9.

Bei dem weiblichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz auf mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, mit Mikro- und Retrogenie und Glossoptose, welche durch Bauch- oder Seitlagerung verhindert werden konnte. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die in den ersten Lebenstagen angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche nur sehr langsam und in kleinsten Mengen möglich, so dass die Nahrung bis zur ersten Gaumenoperation größtenteils sondiert werden musste. Der weiche Gaumen wurde mit vier Lebensmonaten, der harte mit fünf Jahren operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Die Paukendrainage wurde über insgesamt sieben Jahre fortgeführt. Es bestand eine chronisch rezidivierende Otitis media. Darüberhinaus erkrankte die Proposita häufig an oberen Luftwegsinfekten mit Bronchitis. Eine Zahnregulierung wurde im 10. Lebensjahr begonnen. Mit sechs Monaten lag das Körpergewicht der Proposita zwischen der 3. und 10. Perzentile, die Körperlänge 1 cm unter der 3. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Außer der Wachstumsretardierung fielen ein Glockenthorax, eine angeborene Hüft dysplasie, prominente Interphalangeal- und Kniegelenke auf. Es

bestand eine geringgradige Beugekontraktur des linken Knies. Im Alter von fünf Jahren erfolgte wegen einer Hüftbeugekontraktur eine Osteotomie der Hüfte, bei Genua valga beidseits eine suprakondyläre Varisationsosteotomie, die auf der rechten Seite nach sieben Jahren wegen eines Rezidivs wiederholt werden musste. Im Alter von etwa einem Jahr wurde eine Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert. Die Proposita trägt seither ein Hörgerät. Die sprachliche Entwicklung war trotz der Innenohrschwerhörigkeit nicht retardiert. Sie wurde gefördert durch langsames deutliches Sprechen der Kontaktpersonen und Blickkontakt bei der Kommunikation. Eine Logopädie war nicht notwendig. Eine Myopie von 7 Dioptrien wurde im ersten Lebensjahr festgestellt. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Bereits in den ersten Lebensmonaten wurde eine Physiotherapie nach Vojta und zum Teil auch nach Bobath durchgeführt. Die Streckkontrakturen an den Fingergelenken werden mit Moberg-Handschuhen beübt.

Aufgrund der Konstellation der Symptome Gaumenspalte, Innenohrschwerhörigkeit, Myopie, disproportionierter Minderwuchs, Gelenkdysplasien bzw. Kontrakturen wurde die Diagnose Kniest-Syndrom gestellt. Sie konnte durch eine Knorpelbiopsie weiter bestätigt werden. Eine molekulargenetische Untersuchung ist bislang noch nicht erfolgt.

Bei der Erstuntersuchung der Proposita mit 2 ¹⁰/₁₂ Jahren lag das Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile, die Körperlänge 2 cm unter der 3. Perzentile und der Kopfumfang auf der 90. Perzentile. Sie hatte ein auffallend flaches Gesicht mit breiter Stirn und hohem Stirnhaaransatz. In der Augenregion fielen ein Epikanthus, Hypertelorismus, große Bulbi und eine leicht mongoloide Lidachse auf. Die Nasenwurzel war tief eingezogen, der Nasenrücken kurz und die Nares antevertiert. In der Mundregion zeigte sich ein langes Philtrum, eine Retrogenie, eine schmale Oberlippe und der Zustand nach operativem Verschluss der Gaumenspalte. Die großen Ohren setzten tief an, waren posterior rotiert und hatten eine vorgewölbte Anthelix. Am Stamm sah man eine Trichterbrust und ein vorgewölbtes Abdomen. An den Extremitäten fielen eine Auftreibung der Handwurzelknochen, eine Verdickung der proximalen Interphalangealgelenke und der Kniegelenke sowie sehr schmale Füße mit überlappenden Fußzehen auf.

Mit 12 $\frac{1}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit dem Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile und mit der Größe 2 cm unter der 3. Perzentile. Sie besucht als gute Schülerin die 3. Klasse einer Waldorfschule. Sie hat eine Myopie von 4 Dioptrien rechts und 0,75 Dioptrien links. Wegen der Schallempfindungsschwerhörigkeit von 60 -70 dB im mittleren Frequenzbereich trägt sie ein Hörgerät. Ihre Aussprache lässt ein offenes Näseln und einen Sigmatismus hören, ist aber deutlich zu verstehen. Ihr Gang ist stak-sig, sie kann aber ohne Gehhilfen laufen. In der Augenregion fallen tiefliegende Augen, ein Epikanthus und eine leicht mongoloide Lidachse auf. Die Nasenwurzel ist breit und eingezogen, der Nasenrücken kurz und die Nares antevertiert. In der Mundregion sieht man noch eine minimale Retrogenie, ein langes Philtrum und eine schmale Oberlippe. Sie hat eine Brustkyphose und Lendenhyperlordose. An den Extremitäten fallen lange, dünne Finger mit Streckkontrakturen an allen Fingergelenken auf. Es finden sich weiterhin geringgradige Beugekontrakturen der Schulter-, Ellbogengelenke und oberen Sprunggelenke. Die Muskulatur ist normoton und an der oberen Extremität eher hypotroph.



Patientin W. K., 2 ¹⁰/₁₂ Jahre



Patientin W. K., 12 ¹/₁₂ Jahre

3.2.3 Catel-Manzke-Syndrom

3.2.3.1 Patient D. S.

Die Mutter war bei Geburt des Sohnes eine 27-jährige Drittgravida und Drittpara mit einer Körpergröße von 150 cm. Der Vater war 31 Jahre alt. Seine Körpergröße beträgt 173 cm. Die Eltern sind beide gesund und nicht blutsverwandt. Der Großvater mütterlicherseits hat ein relativ kleines Kinn, aber keine Spalte und auch keinen hohen Gaumen. Ein Bruder des Vaters hat fokale Krampfanfälle, die erstmals in der Jugend auftraten. Er ist in der geistigen Entwicklung retardiert und hat fraglich eine peripartale Asphyxie erlitten. Die Familienanamnese ist leer bezüglich Gaumenspalten, Skelettdeformitäten und anderer angeborener Fehlbildungen.

Die Schwangerschaft verlief problemlos bis auf eine Phlebitis in der Frühschwangerschaft, die mit einem Phytopharmakon behandelt wurde, und eine starke Erkältung. Es kam zum Spontanpartus mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage, Gewicht 3150 g (10. - 25. Perzentile), Körperlänge 48 cm (3. - 10. Perzentile), Kopfumfang 34,5 cm (25. Perzentile), Apgar-Werte 9 / 9 / 9.

Postnatal fiel bei dem männlichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter Spalte des harten und weichen Gaumens, extremer Mikro- bzw. Retrogenie und Glossoptose, eine Trichterbrust, eine Kamptodaktylie des zweiten und dritten Fingers, an beiden Zeigefinger aufgrund einer Hyperphalangie eine radiale Abweichung im Fingergrundgelenk sowie eine ulnare Abweichung im Fingermittelgelenk auf. Somit wurde die Diagnose eines Catel-Manzke-Syndroms gestellt. Das Kind wurde bevorzugt auf die Seite gelagert. Erste Trinkversuche führten zur Aspiration. Trotz Anpassens einer Gaumenplatte am dritten Lebenstag musste die Nahrung fast vollständig sondiert werden, da es bei Trinkversuchen immer wieder zu Sauerstoffsättigungsabfällen kam. Die ersten vier Lebensmonate waren geprägt von Tachydyspnoe bei Pierre-Robin-Sequenz, Pectus excavatum, rezidivierenden Aspirationsereignissen, Dyskrie und obstruktiver Bronchitis. Es bot sich das Bild eines beginnenden Cor pulmonale. Ein

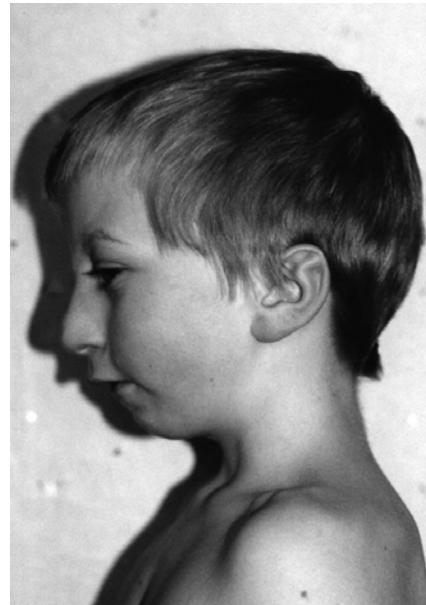
kongenitales Vitium cordis konnte ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit einer bilateralen Pneumonie im vierten Lebensmonat wurde eine Atemhilfe mit einem abgeschnittenen nasopharyngealen Tubus ohne kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck geschaffen. Dadurch konnte die Glossoptose verhindert und die Enge im Naso- bzw. Oropharynx überbrückt werden. Diese Atemhilfe wurde über sieben Monate beibehalten mit Unterbrechungen bei passagerer Besserung der respiratorischen Symptomatik. Bis zum Alter von etwa drei Jahren wurde ein Heimmonitoring nachts und bei Vorliegen von oberen Luftwegsinfekten auch tagsüber durchgeführt. Bis ins Schulalter erkrankte der Propositus an häufig rezidivierender obstruktiver Bronchitis. Erst im Alter von etwa zwei Jahren konnte langsam von Sondenernährung auf Löffelnahrung umgestellt werden. Das Kind gedieh schlecht. Im Alter von zwei Jahren lag das Gewicht 1360 g unter der 3. Perzentile, die Körperlänge 7 cm unter der 3. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 10. und 25. Perzentile. Die psychomotorische Entwicklung verlief bis auf eine verzögerte Sprachentwicklung regelrecht. Mit sechs Lebensmonaten wurde eine Veloplastik, eine Unterkieferextension sowie eine Paracentese beidseits mit Einlage von Paukenröhrchen durchgeführt. 1 ½ Jahre später musste der operative Verschluss des weichen Gaumens revidiert werden. Der harte Gaumen wurde im Alter von 2 ⁹/₁₂ operativ verschlossen. Nach der ersten Operation am Gaumen begann das Kind zu lautieren. Im Alter von drei Jahren konnte es Zwei-Wort-Sätze sprechen. Die Sprache blieb jedoch verwaschen. Im Alter von 3 ½ Jahren wurde mit einer Sprachtherapie begonnen, die über etwa 15 Monate fortgeführt wurde. Mit acht Jahren kann man eine etwas verwaschene, offen näselnde Aussprache feststellen sowie bei schnellem Sprechen auch ein Defizit in der Aussprache von Lauten, die durch Lippenschluß gebildet werden. Der aktive Lippenschluß ist allerdings möglich, ebenso die willkürliche Berührung der Lippen mit der Zunge. Es besteht ein Überbiss. Eine Zahnregulierung wurde noch nicht begonnen. Eine Paukendrainage wurde bis etwa zum sechsten Lebensjahr fortgeführt. Mit acht Jahren besteht eine leichtgradige Schallleitungsschwerhörigkeit links. Wegen einer beidseitigen Hyperopie trägt der Patient eine Brille seit dem vierten Lebensjahr. Mit 19 Monaten wurde an beiden Zeigefingern eine Keilosteotomie mit Kirschnerdrahtosteosynthese durchgeführt.

Die Voruntersuchung im Humangenetischen Institut erfolgte im Alter von vier Monaten, mit einem Gewicht von 4480 g (500 g < 3. Perzentile), einer Länge von 54 cm (5 cm < 3. Perzentile) und einem Kopfumfang von 40 cm (10. Perzentile). Damals fielen große Bulbi, ein kurzer Nasenrücken, eine stark ausgeprägte Mikro- und Retrogenie, eine relativ große Zunge, eine große mediane Gaumenspalte des harten und weichen Gaumens, ein etwas tiefer Ohransatz, eine wenig modellierte obere Helix, an beiden Zeigefingern eine radiale Abknickung im Metakarpophalangealgelenk mit Verkürzung der Grundphalangen, eine Streckkontraktur der Mittelfinger beidseits mit fehlender distaler Beugefurche sowie eine Trichterbrust auf.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von 8 Jahren liegt das Gewicht auf der 3. Perzentile, die Körperlänge 8 cm unter der 3. Perzentile und der Kopfumfang auf der 25. Perzentile. Der Propositus besucht als sehr guter Schüler die 2. Klasse einer Grundschule, ist sehr quirlig und aufgeweckt. In der Augenregion findet sich beidseits ein Epikanthus, eine Unterlidfalte, große Bulbi, in der Nasenregion eine breite Nasenwurzel, ein relativ breiter Nasenrücken, breite Nasenflügel, in der Mundregion eine Mikro- und Retrogenie, ein vorstehender Oberkiefer, eine breite Unterlippe mit Einkerbung in der Mitte, ein breiter Alveolarkamm, ein Fehlen der oberen zwei Schneidezähne, ein hoher Gaumen mit Zustand nach Gaumenspaltenoperation, in der Ohrregion ein tiefer Ansatz der posterior rotierten, wenig modellierten Ohren, eine Trichterbrust, eine deutliche Lordose und rechts konvexe Skoliose der Lendenwirbelsäule, bei Zustand nach operativer Korrektur eine regelrechte Stellung in allen Zeigefingergelenken mit kurzer Grundphalanx dadurch insgesamt verkürzte Zeigefinger, überstreckbare Kniegelenke und ein abgeflachtes Fußgewölbe. Ein leises Systolikum ist auskultierbar. Die übrige internistische sowie neurologische Untersuchung lässt keinen pathologischen Befund finden



Patient D. S., 4 Monate



Patient D. S., 8 Jahre

3.2.4 Familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit Verdachtsdiagnose Shprintzen-Syndrom

Bei den beiden folgenden Patientinnen und ihrer Mutter wurde bislang noch keine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Nachweis einer Mikrodeletion 22q11.2 zur Sicherung der Diagnose Shprintzen-Syndrom durchgeführt.

3.2.4.1 Patientin B. M.

Es handelte sich um die dritte Schwangerschaft und die zweite Geburt der 30 Jahre alten Mutter mit Pierre-Robin-Sequenz. Die erste Schwangerschaft war eine Geminigravidität, in der es in der achten Schwangerschaftswoche zum Abort des einen Zwilling kam. Der andere Zwilling, ein Mädchen (Patientin T. A.) mit Pierre-Robin-Sequenz, wurde zum Termin entbunden. Die zweite Schwangerschaft, in zweiter Ehe, aus der auch die Proposita entstand, endete mit einem Abort in der zehnten Schwangerschaftswoche. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien lag weder in der ersten, noch in der zweiten Ehe vor. In der mütterlichen Familienanamnese fällt eine Häufung von Aborten auf. Die Urgroßmutter mütterlicherseits hatte fünf, die Großmutter mütterlicherseits drei Fehlgeburten. Beim Großvater mütterlicherseits, bei der Mutter und bei der älteren Schwester sind psychotische Erkrankungen zu erheben. Weiterhin ist das Auftreten einer Pierre-Robin-Sequenz bei der Mutter und der Schwester mit Mikrogenie und medianer Gaumenspalte sowie das Vorkommen einer beidseitigen Sandalenlücke und proximalen Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe bei beiden Schwester auffällig.

Die Schwangerschaft war kompliziert durch Blutungen in der achten Schwangerschaftswoche. Die Mutter nahm in der Schwangerschaft Eisen und Vitamine ein. Die Proposita wurde durch Spontanpartus aus Schädellage in der 38. Schwangerschaftswoche mit einem Körpergewicht von 3970 g (90. - 97. Perzentile), einer Körperlänge von 52 cm (50. - 75. Perzentile) und einem Kopfumfang von 36 cm (75. - 90. Perzentile) geboren. Die Apgar-Werte betragen 10 /10.

Bei dem weiblichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit schlitzförmiger medianer Spalte des weichen Gaumens, Mikro- und Retrogenie auf. Eine Glossoptose wurde nicht beobachtet. Das Trinken aus der Flasche gelang ihr gut. Sie benötigte weder eine Gaumenplatte, noch eine Ernährung über eine Magensonde. Der Gaumen wurde mit drei Lebensmonaten operativ verschlossen. Gleichzeitig wurden Paukenröhrchen eingesetzt. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Im Vergleich zum Geschwisterkind war die Sprachentwicklung leicht verzögert, im Vergleich mit Entwicklungsskalen lag sie noch im Bereich der Norm. Sie erhielt keine logopädische Therapie.

Mit $5\frac{3}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit Gewicht und Länge zwischen der 25. und 50. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 50. Perzentile. Sie besucht den Kindergarten und singt in einem Kinderchor. Man hört eine Rhinophonia aperta, die Aussprache ist jedoch gut verständlich und der Wortschatz altersentsprechend. Ein Hörtest wurde bisher noch nicht durchgeführt. Im alltäglichen Umgang mit dem Kind bietet sich kein Verdacht auf eine Schwerhörigkeit. In der Augenregion findet sich ein Epikanthus, ein Hypertelorismus, eine lateral ansteigende Lidachse und eine Unterlidfalte. Die Nasenwurzel ist breit, die Nasenflügel klein. Man sieht ein langes Philtrum, einen kleinen Mund mit schmaler Oberlippe, eine Mikro- und Retrogenie, Zustand nach operativem Verschluss der Gaumenspalte. An den Extremitäten fällt eine proximale Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe sowie eine Sandalenlücke beidseits auf. Die internorganische sowie neurologische Untersuchung bietet keine Auffälligkeiten.



Patientin B. M., 5 ³/₁₂ Jahre

3.2.4.2 Patientin T. A.

Es war die erste Schwangerschaft der damals 26-jährigen Mutter. Der Vater war 28 Jahre alt. Eine Konsanguinität der elterlichen Familien lag nicht vor. Es handelte sich um eine Geminigravidität, bei der es in der achten Schwangerschaftswoche zum Abort eines Zwillings kam. In der mütterlichen Familienanamnese fällt eine Häufung von Fehlgeburten auf. Die Urgroßmutter mütterlicherseits hatte fünf, die Großmutter mütterlicherseits drei und die Mutter einschließlich dieser Zwillingschwangerschaft zwei Fehlgeburten. Darüberhinaus ist das Auftreten von psychotischen Erkrankungen in der Familie auffällig. Der Großvater mütterlicherseits leidet an einer manisch-depressiven Psychose und bei der Mutter traten schwere Depressionen in der Jugend auf. Weiterhin fällt das familiäre Auftreten einer Pierre-Robin-Sequenz auf. Sowohl die Mutter als auch das fünf Jahre später geborene Geschwisterkind (Patientin B. M.) hatten eine Gaumenspalte und eine ausgeprägte Mikrogenie. Erwähnenswert ist außerdem das Vorkommen einer beidseitigen Sandalenlücke und einer proximalen Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe bei beiden Kindern.

Die Schwangerschaft war kompliziert durch eine schwere Anämie nach Blutverlusten im Zusammenhang mit dem Abort des Zwillings in der achten Schwangerschaftswoche, durch eine arterielle Hypotonie und durch eine Erkältungskrankheit im letzten Trimenon. Die Mutter nahm in der Schwangerschaft ein Multivitaminpräparat sowie Eisen und Magnesium ein. Sie hat maximal eine Flasche Bier pro Woche getrunken. Es kam nach 41 Schwangerschaftswochen zum Spontanpartus aus Schädellage. Das Körpergewicht lag bei 3360 g (25. - 50. Perzentile), die Körperlänge bei 50 cm (10. - 25. Perzentile) und der Kopfumfang bei 35 cm (25. - 50. Perzentile). Die Apgar-Werte betrugen 10 / 10 / 10.

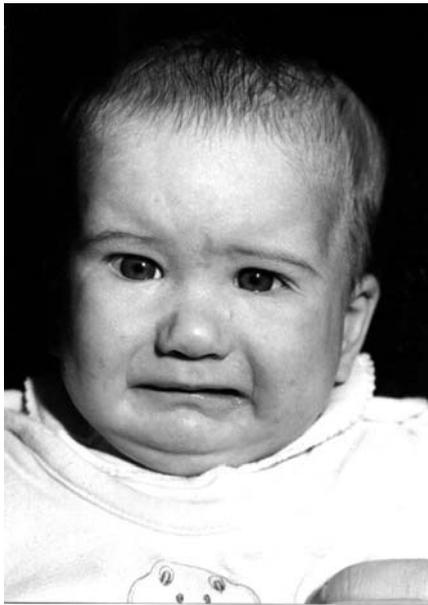
Bei der Proposita fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des harten und weichen Gaumens, Mikro- und Retrogenie auf. Als Säugling wurde sie stets auf den Bauch oder auf die Seite gelagert. Eine Glossoptose wurde nicht beobachtet. Am vierten Lebenstag erhielt die Proposita eine Gaumenplatte, mit der das Trinken aus der Flasche in kleinen Portionen mühsam möglich war, wobei die einzelne Mahlzeit

sehr lange Zeit in Anspruch nahm. Der weiche Gaumen wurde mit vier, der harte mit 17 Lebensmonaten operativ verschlossen. Bei der ersten Operation wurden Paukenröhrchen eingesetzt. Eine Zahnregulierung wurde mit neun Jahren angefangen. Die psychomotorische Entwicklung verlief unauffällig. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Bei der Voruntersuchung war die Proposita 14 Wochen alt. Sie lag mit Gewicht und Länge auf der 50. Perzentile und mit dem Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Es fanden sich tiefliegende Augen, ein Epikanthus beidseits, eine eingesunkene Nasenwurzel, ein kurzes Philtrum, eine Mikro- und Retrogenie, ein breiter Mund mit schmaler Oberlippe und eine mediane Gaumenspalte. An den Extremitäten sah man einen kleinen, untergeschlagenen zweiten Zeh und eine Sandalenfurche. An der Haut zeigten sich mehrere kleine Hämangiome sowie ein größeres von etwa 4 x 5 cm am linken unteren Thorax. Die internorganische sowie neurologische Untersuchung zeigte keinen pathologischen Befund.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung mit $9\frac{6}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit Gewicht und Länge zwischen der 25. und 50. Perzentile und mit dem Kopfumfang zwischen der 75. und 90. Perzentile. Sie besucht als gute Schülerin die 3. Grundschulklasse. Sie leidet an periodisch auftretenden depressiven Verstimmungen. Man hört eine leichte Rhinophonia aperta. Die Audiometrie hat zuletzt eine geringgradige Schallleitungsschwerhörigkeit links ergeben. Zu sehen ist ein Epikanthus, eine breite Nasenwurzel, ein breiter Nasenrücken, eine etwas plumpe Nasenspitze, kleine Nasenflügel, eine schmale Oberlippe, Zustand nach operativem Verschluß der Gaumenspalte und eine Mikrogenie, wobei es zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. An der Haut sieht man multiple Naevi. Das Hämangiom links thorakal ist noch drei Zentimeter durchmessend erkennbar, plan, mit blaßroter, retikulärer Zeichnung. An den Extremitäten fällt eine proximale Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe sowie eine Sandalenlücke beidseits auf. Die internorganische sowie neurologische Untersuchung bietet keine Auffälligkeiten.

Differentialdiagnostisch darf bei den beiden Probanden B. M. und T. A. und ihrer Mutter aufgrund der Familienanamnese mit einer Häufung psychotischer Erkrankungen und dem familiären Vorkommen einer Pierre-Robin-Sequenz an ein Shprintzen-Syndrom gedacht werden.



Patientin T. A., 14 Wochen



Patientin T. A., 9 ⁶/₁₂ Jahre

3.2.5 Familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit Mittellinienfehlbildungen, Lateralisationssequenz und mentaler Retardierung

3.2.5.1 Patientin B. J.

Die Mutter war eine 27-jährige Drittgravida und Drittpara. Der Vater war zum Zeitpunkt der Geburt seiner Tochter 33 Jahre alt. Die Eltern sind gesund und nicht blutsverwandt. Die beiden ersten Kinder dieser Eltern zeigten ebenfalls eine Pierre-Robin-Sequenz. Das erste Kind, ein Junge, bot als Neugeborenes eine deutlich ausgeprägte Mikro- und Retrogenie und einen hohen Gaumen ohne Spaltbildung. Mit neun Jahren war der Unterkiefer nach vorne gewachsen, die Retrogenie aber noch erkennbar. Zusätzlich fand sich ein Hypertelorismus, große Ohren, ein hoher Gaumen, ein breiter Alveolarkamm, eine Klinodaktylie des fünften Fingers beidseits und eine deutliche psychomotorische Retardierung. Mit 19 Jahren ist der Unterkiefer ganz nach vorne gewachsen, das Körpergewicht beträgt etwa 100 kg bei einer Größe von 175 cm und es liegt eine schwere geistige Behinderung vor. Das zweite Kind, ebenfalls ein Junge, war ein Frühgeborenes der 36. Schwangerschaftswoche und hatte eine antimongoloide Lidachse, eine breite, klobige Nase, eine ausgeprägte Mikrogenie und Retrogenie, ein fehlendes Zungenbändchen, einen hohen, gotischen Gaumen ohne Spalte und einen ange deuteten Hackenfuß rechts. In Rückenlage kam es bei diesem Kind zur Glossoptose. Es wurde im Alter von fünf Monaten tot im Bett aufgefunden.

Die Schwangerschaft mit der Proposita verlief problemlos. Es bestand ein mäßiger Nikotinabusus in der Schwangerschaft mit fünf Zigaretten täglich. Es kam nach 40 Schwangerschaftswochen zum Spontanpartus aus Schädellage. Das Körpergewicht lag bei 3090 g (10. - 25. Perzentile), die Körperlänge bei 52 cm (50. Perzentile), der Kopfumfang bei 35 cm (25. - 50. Perzentile) und die Apgar-Werte betragen 8 / 9 / 10.

Bei dem weiblichen Neugeborenen fiel eine muskuläre Hypotonie, eine Pierre-Robin-Sequenz mit hohem Gaumen, fraglicher submuköser Gaumenspalte und extremer Mikro- und Retrogenie auf. Es bestand ein inspiratorischer Stridor. Zyanoseattacken waren nicht beobachtet worden. Durch Aspiration einer im Alter von drei Monaten zur

Förderung des Saugaktes eingesetzten Gaumenplatte kam es zu einer schweren Hypoxie. In den ersten beiden Lebensjahren ereigneten sich häufig Luftwegsinfekte. Sowohl die mangelnde Fähigkeit zum Trinken bei ausgeprägter Pierre-Robin-Sequenz als auch ständiges Erbrechen machten eine nasogastrale Ernährungssonde über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren notwendig. Das Kind gedieh nicht und war grobmotorisch und sprachlich deutlich retardiert. Dem Erbrechen lag ein gastroösophagealer Reflux bei Brachyösophagus, Hiatusgleithernie und Magenhypoplasie zugrunde. Darüberhinaus fand sich eine mittelständige Leber, eine Asplenie sowie eine intestinale Malrotation Typ I. Die Operation der Hiatushernie mit Hiatusplastik erfolgte mit 24 Lebensmonaten. Daraufhin sistierte das Erbrechen. Es traten immer wieder Hypoglykämien und in der Folge zerebrale Krampfanfälle auf. Im Alter von 20 Monaten wurde als Ursache der Hypoglykämien und der Dystrophie ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert. Zusätzlich lag ein Diabetes insipidus Typ II vor. Das dystrophe Mädchen wurde daraufhin mit Wachstumshormon therapiert. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp.

Mit $1\frac{9}{12}$ Jahren war die Proposita 6,4 kg schwer, entsprechend 3 kg unter der 3. Perzentile, 77 cm groß, entsprechend 2 cm unter der 3. Perzentile und hatte einen Kopfumfang von 45 cm, entsprechend 0,3 cm unter der 3. Perzentile. Das radiologische Knochenalter lag bei 9 Monaten. Sie hatte einen kleinen, dreieckig geformten Gesichtsschädel, eine ausgeprägte Mikro- und Retrogenie, einen kurzen, hohen Gaumen, einen tiefen Haaransatz im Nacken, eine angedeutete Synophrys, einen Epikanthus, einen leichten Hypertelorismus, große, tiefsitzende, posterior rotierte Ohren, sehr kleine Zähne, eine Kyphose, eine leichte kutane Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe und beidseits eine Sandalenfurche. Die Muskulatur war hypotroph und hypoton.

Nach der Operation der Hiatushernie und unter der Somatotropintherapie hatte die Proposita im Alter von $4\frac{6}{12}$ Jahren mit Gewicht und Körperlänge die 25. Perzentile erreicht. Sie machte langsame Fortschritte in der psychomotorischen Entwicklung. Es kam zu keinen zerebralen Krampfanfällen mehr. Zur Förderung der sprachlichen Entwicklung wurde im Kleinkindesalter eine Logopädie angefangen, die aber aufgrund der Unterkieferanomalie erfolglos blieb. Mit acht Jahren wurde eine Zahnregulierung be-

gonnen sowie erstmals eine Osteodistraktion des Unterkiefers durchgeführt, welche mit elf Jahren erneut unternommen wurde. Dabei kam es zu einer Läsion von Ästen des Nervus facialis auf der linken Seite.

Bei der Nachuntersuchung im Humangenetischen Institut mit 11 ⁸/₁₂ Jahren wiegt sie 25 kg, entsprechend 3 kg unter der 3. Perzentile, ist 140 cm groß, entsprechend 0,5 cm unter der 10. Perzentile und hat einen Kopfumfang von 45 cm, entsprechend 10.- 25. Perzentile. Sie besucht die 4. Klasse einer Sprachheilschule. Die Schulanforderungen liegen unter dem Grundschulniveau. Es besteht eine Schallempfindungsschwerhörigkeit beidseits. Die Mikro- und Retrogenie ist noch deutlich und bei Zustand nach Osteodistraktion rechts mehr als links ausgeprägt. Man sieht eine etwa sieben Zentimeter lange Narbe beidseits entlang des Ramus mandibularis. Zusätzlich finden sich Zeichen einer peripheren Facialisparesie links, ein sehr hoher, kurzer Gaumen, eine lange, schmale, spitz endende Nase mit kleinen Nasenflügeln, große, posterior rotierte Ohren sowie ein tiefer Haaransatz im Nacken. Die Muskulatur ist normoton. Eine weitergehende körperliche Untersuchung ist wegen mangelnder Kooperation der mißtrauischen, schwer zugänglichen Patientin nicht möglich. Sie spricht während der Untersuchung nichts. Auf direkte Fragen nickt sie oder schüttelt den Kopf. Nach den Angaben der Eltern ist sie sonst eher aufgeweckt, hat eine undeutliche, verwaschene Sprache, rennt und klettert gerne.

Zusammenfassend lässt sich die Diagnose eines unklaren Fehlbildungs-Retardierungs-Syndroms mit Mittellinienfehlbildungen, Lateralisationssequenz und familiärer Pierre-Robin-Sequenz stellen. Der Fall dieser Patientin wurde bereits publiziert (54).

3.2.6 Deletion 13 q - Mosaik-Syndrom

3.2.6.1 Patient K. S.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 20 Jahre alt. Es war ihre erste Schwangerschaft. Der Vater war 22 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das zweite Kind dieser Eltern ist ein gesundes Mädchen. Gaumenspalten oder andere Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Die Mutter rauchte in der Schwangerschaft fünf bis zehn Zigaretten täglich, im zweiten Trimenon wurde gelegentlich wegen Schmerzen im Oberbauch Metamizol eingenommen und eine Struma mit täglich 100 µg L-Thyroxin therapiert. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren. Eine mehrfache Nabelschnurumschlingung lag vor. Das männliche Neugeborene hatte ein Gewicht von 2550 g (250 g < 3. Perzentile), eine Länge von 53 cm (50. - 75. Perzentile) und einen Kopfumfang von 31 cm (2 cm < 3. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 9 / 10 / 10.

Postnatal fiel bei dem hypotrophen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens sowie eine Cutis marmorata auf. Es kam zu respiratorischen Problemen und trotz Einlage einer Gaumenplatte musste in den ersten Lebensmonaten die Nahrung fast ausschließlich sondiert werden. Der weiche Gaumen wurde mit fünf Lebensmonaten, der harte mit 3 ½ Jahren operativ verschlossen. Eine velopharyngeale Insuffizienz blieb bestehen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. In der Folgezeit kam es zu beidseitigen, rezidivierenden Otorrhoen. Die Drainage wurde etwa fünf Jahre lang durchgeführt. Es bestand eine erhöhte Infektneigung. Im Alter von drei Jahren wurde eine leichtgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit ohne Hörgeräteindikation diagnostiziert. Die Meilensteine der Entwicklung wurden deutlich verzögert erreicht. Eine Förderung der psychomotorischen Entwicklung wurde durch Beschäftigungstherapie, Krankengymnastik nach Bobath und den Besuch eines integrativen Kindergartens versucht. Die sprachliche Entwicklung war von Beginn an schwerst retardiert, mit massiv eingeschränktem Sprach-

verständnis und ohne Entwicklung einer Expressivsprache. Ein Intelligenztest im Alter von 14 Jahren ergab einen Intelligenzquotienten von 71,5.

Die Chromosomenanalyse ergab einen Mosaikbefund mit Vorherrschen einer Zelllinie mit Normalbefund 46, XY und einer zweiten Zelllinie mit Deletion am langen Arm von Chromosom 13 (46, XY, 13 q -).

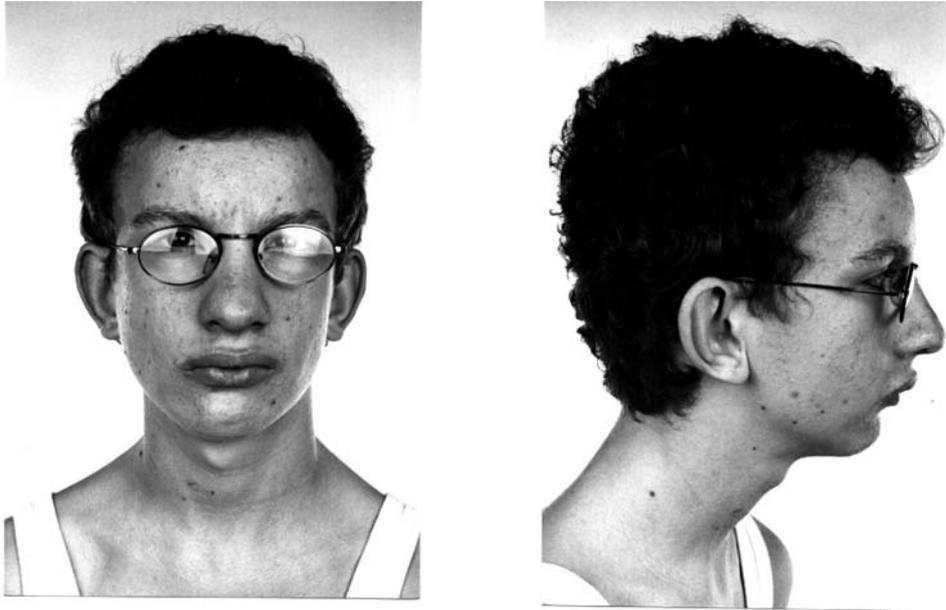
Die Voruntersuchung im Humangenetischen Institut erfolgte im Alter von sechs Jahren. Das Körpergewicht und der Kopfumfang lagen zwischen der 3. und 10. Perzentile und die Körperlänge zwischen der 10. und 25. Perzentile. Es fiel eine schwere psychomotorische Retardierung, insbesondere eine schwerste Sprachentwicklungsstörung sowie eine Schwerhörigkeit auf.

Im Alter von 16 Jahren besucht der Propositus eine Gehörlosenschule und erhält eine Schwimm- und Reittherapie. Er hat einen leptosomen Körperbau und liegt mit der Länge auf der 50. Perzentile, dem Gewicht auf der 25. Perzentile und dem Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Er erscheint bemüht, die Aufforderungen, die an ihn gerichtet werden, zu verstehen und zu befolgen. Er imitiert viel und kann sich durch seine Mimik und Gestik ausdrücken. Er spricht keine Wörter, lautiert selten, brummt meist. Ihm fällt es schwer, sich zu konzentrieren. Seine Finger sind ständig in Bewegung und zeigen ein athetoides Bewegungsmuster. Er besitzt eine schlechte Feinmotorik. Im Stand sind die Hüftgelenke und kompensatorisch die Kniegelenke gebeugt. Der Ein-Bein-Stand ist nur ataktisch möglich. Der Muskeltonus ist generalisiert leicht erhöht, die Muskeleigenreflexe sind sehr lebhaft mit verbreiterten Reflexzonen. In der Augenregion findet sich ein leichter Hypertelorismus und ein Strabismus convergens. Wegen einer Hyperopie trägt er eine Brille. Die Nase ist groß mit pyramidenförmiger Spitze. Das Philtrum ist prominent. Die Retrogenie ist noch zu erkennen. Es findet sich bei Zustand nach operativem Verschluss ein hoher Gaumen und eine Uvula bifida. Die Ohren sind groß und nach posterior rotiert. Im Gesichtsbereich zeigt sich eine Acne comedonica, am linken Unterschenkel eine großflächige Hyperpigmentierung und an den Extremitäten mit Betonung beider Knie und der Akren eine Livedo reticularis. An den Extremitäten findet sich eine kutane Syndaktylie zwischen dem zweiten und dritten

bzw. dritten und vierten Finger, eine Brachymesophalangie des Kleinfingers beidseits sowie eine Hyperkeratose mit Verdacht auf Onychomykose aller Nägel der plumpen Zehen auf. Am Stamm sieht man eine angedeutete Trichterbrust und eine leichte Kyphoskoliose. Es lässt sich ein funktionelles $2/6$ -Systolikum auskultieren. Die übrige internorganische Untersuchung bleibt ohne pathologischen Befund. Die Pubesentwicklung hat Stadium 3 - 4 erreicht, die Testes sind deszendiert. Das Schamgefühl ist stark ausgeprägt. Nach den Angaben der Mutter fällt an seinem Verhalten eine Distanzlosigkeit gegenüber Fremden und ein fehlendes Gefahrenbewußtsein auf. Er ist ruhig und gutgelaunt in seiner Wesensart, nur gegenüber der Hauskatze ist er aggressiv. Er hält seit dem frühen Kleinkindesalter an einem Plüschtier fest, das er wie sein Baby behandelt.



Patient K. S., 6 Jahre



Patient K. S., 16 Jahre

3.2.7 Perizentrische Inversion des Chromosom 9

3.2.7.1 Patient S. F.

Der Propositus ist das erste Kind nicht blutsverwandter Eltern. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 22 Jahre alt. Der Vater war 24 Jahre alt. Die Eltern haben noch zwei weitere Söhne, von denen einer die gleiche Chromosomenanomalie wie der Propositus und auch der Vater trägt. Vater und Bruder sind phänotypisch unauffällig. Die Mutter hat einen hohen Gaumen. Spaltfehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Der Schwangerschaftsverlauf war kompliziert durch das Auftreten von vorzeitigen Wehen in der 25. Schwangerschaftswoche. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren, mit einem Gewicht von 3950 g (75. Perzentile), einer Länge von 55 cm (90. Perzentile) und einem Kopfumfang von 34,5 cm (25. - 50. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 10 / 10.

Bei dem männlichen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens sowie mit ausgeprägter Mikro- und Retrogenie und Glossoptose auf. Zudem bestand ein inspiratorischer Stridor bei einer Laryngomalazie. Durch Seitlagerung ließ sich die Glossoptose verhindern. Mit Hilfe einer Gaumenplatte, die am fünften Lebenstag angepasst wurde, war das Trinken aus der Flasche möglich. Der weiche Gaumen wurde mit drei, der harte mit 24 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation eingesetzt. Die Paukendrainage wurde über sieben Jahre durchgeführt. Es bestand eine chronische Otitis media. Auf der linken Seite besteht eine geringe Schalleitungsschwerhörigkeit. Eine Zahnregulierung ist wegen Überbiss geplant. Weitere Operationen bestanden in einer Tonsillenteilresektion und einer Nabelherniotomie. Die Meilensteine der Entwicklung wurden im regelrechten Zeitrahmen erreicht, wobei die Sprache anfangs aufgrund einer Rhinophonia aperta undeutlich war. Als Säugling erhielt der Propositus

Physiotherapie und mundmotorische Gymnastik. Eine logopädische Therapie war nicht notwendig.

Eine Chromosomenanalyse anlässlich der weiteren Familienplanung der Eltern ergab einen männlichen Karyotyp mit perizentrischer Inversion des Chromosoms 9 zwischen den Banden 9p11 und 9q13 um 180°. Der Vater und ein Bruder sind ebenfalls Träger einer perizentrischen Inversion des Chromosoms 9.

Die Voruntersuchung im Humangenetischen Institut erfolgte im Alter von 1¹⁰/₁₂ Jahren. Das Körpergewicht lag zwischen der 75. und 90. Perzentile, die Körperlänge 1 cm über der 97. Perzentile und der Kopfumfang auf der 90. Perzentile.

Mit 11⁴/₁₂ Jahren liegt der Propositus mit Körpergewicht, Körpergröße sowie Kopfumfang zwischen der 90. und 97. Perzentile. Er besucht erfolgreich die 5. Klasse einer Realschule. Die bei der Voruntersuchung im Alter von 1¹⁰/₁₂ deutlich erkennbare Mikrogenie ist noch zu sehen, wobei es jedoch zu einem Aufholwachstum der Mandibula gekommen ist. Die Gesichtsform ist länglich mit schmaler Stirn und breiter unterer Gesichtshälfte. Es zeigt sich beidseits ein Epikanthus, eine eingezogene Nasenwurzel, ein kurzer Nasenrücken, antevertierte Nares, ein hoch ansetzendes Nasenseptum, eine breite Unterlippe, ein zeltförmig offen stehender Mund, ein hoher Gaumen bei Zustand nach operativem Verschluss mit einer distal gekerbten Uvula, kleine Ohren mit eingeschlagenem Helixrand und wenig modellierter Anthelix. An den Extremitäten fallen überstreckbare Fingergelenke, breite Fingerendglieder, eine Vierfingerfurche beidseits, lange, schmale Füße mit langen Zehen sowie eine Klinodaktylie der fünften Zehe beidseits auf. Sonst bieten sich keine Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung. Es besteht eine leichte Rhinophonia aperta.



Patient S. F., 1 ¹⁰/₁₂ Jahre



Patient S. F., 11 ⁴/₁₂ Jahre

3.2.8 Amyoplasia congenita

3.2.8.1 Patient S. A.

Der Propositus ist das zweite Kind seiner Eltern. Seine Mutter war bei Geburt 25, sein Vater 27 Jahre alt. Eine Konsanguinität liegt nicht vor. Das erste und dritte Kind dieser Eltern, zwei Mädchen, sind beide gesund. Die Schwester der Mutter hat eine zystische Fibrose. Die Familienanamnese ist leer bezüglich Gaumenspalten, Skelettdeformitäten und anderer angeborener Fehlbildungen.

Die Schwangerschaft war kompliziert durch Schmierblutungen in der Frühschwangerschaft. Wegen einer euthyreoten Struma wurden täglich 75 µg L-Thyroxin eingenommen. Auffällig waren die seltenen und schwach ausgeprägten fetalen Bewegungen. Bis zur 36. Schwangerschaftswoche befand sich der Fetus in Steißlage. Es lag ein Polyhydramnion vor. Der Propositus wurde durch Sectio caesarea bei Geburtsstillstand in der 38. Schwangerschaftswoche aus Schädellage geboren, Gewicht 2840 g (10. - 25. Perzentile), Körperlänge 51 cm (50. - 75. Perzentile), Kopfumfang 37 cm (97. Perzentile), Apgar-Werte 10 / 10.

Postnatal fiel bei dem männlichen Neugeborenen eine Pierre-Robin-Sequenz mit hohem, gotischem Gaumen ohne Spalte, Retrogenie, ein Hodenhochstand, multiple Syndaktylien sowie symmetrische Kontrakturen an großen und kleinen Gelenken aller vier Extremitäten und eine Muskelhypotonie auf. Die Symptome wurden als Arthrogryposis multiplex congenita mit Pierre-Robin-Sequenz zusammengefasst. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen männlichen Karyotyp. Ein Computertomogramm des Schädels ergab keinen pathologischen Befund. Über mehrere Monate bestanden ausgeprägte respiratorische Probleme aufgrund der Obstruktion im Oropharynx durch Glossoptose. In den ersten 18 Lebensmonaten musste die Nahrung sondiert werden. Trinkversuche mit der Flasche scheiterten an der Unfähigkeit zu saugen. Diese wurde sowohl auf die Pierre-Robin-Sequenz mit extrem hohem Gaumen und Glossoptose zurückgeführt als auch als bulbäre Symptomatik bei Arthrogrypose neurogenen Charakters interpretiert. Im Laufe der Zeit wurden Trinkversuche verweigert, so dass auch eine

erhebliche psychische Komponente eine Rolle spielte. Durch spezielle Therapie zur Stimulierung und Beübung der Mundmotorik konnten langsame Fortschritte erzielt werden. Zum Teil wurde etwas Löffelnahrung akzeptiert. Die Nahrungssonde wurde dem Propositus schließlich durch Verhaltenstherapie abgewöhnt. Danach trank er viel aus der Flasche. Er gedieh äußerst schlecht. Im Alter von 13 Monaten lag das Gewicht 1,5 kg unter der 3. Perzentile und die Länge 3,5 cm unter der 3. Perzentile. In den ersten Lebensjahren erkrankte der Propositus häufig an rezidivierenden Infekten der oberen Atemwege. Eine zystische Fibrose konnte iontophoretisch ausgeschlossen werden. Wegen chronischer Otitis media wurde intermittierend eine Paukendrainage durchgeführt. Seit dem siebten Lebensjahr liegen Dauerröhrchen. Zur Verbesserung der Mittelohrbelüftung erfolgten mehrere Adenotomien sowie eine Tonsillektomie. Es wurde eine Schalleitungsschwerhörigkeit diagnostiziert, wobei jedoch eine wesentliche, die Sprachentwicklung behindernde Hörstörung ausgeschlossen wurde. Die statomotorische Entwicklung war verzögert. Vor allem auch im Bereich der aktiven Sprache bildete sich ein starker Entwicklungsrückstand aus. Im Alter von 13 Monaten erreichte er in der Münchner Funktionellen Entwicklungsdiagnostik nach den 50 %-Werten in der Handmotorik, Perzeption, Sozialentwicklung und im Sprachverständnis elf Monate. Die statomotorische Entwicklung wurde durch Krankengymnastik nach Vojta gefördert, die in den ersten beiden Lebensjahren dreimal täglich durchgeführt wurde. Danach erhielt der Propositus Physiotherapie unter anderem nach Bobath. Mehrere Operationen an der unteren Extremität wie Klumpfußoperation, Hüftluxationsredression und Quadrizepssehnenverlängerung verbesserten die Beweglichkeit der Gelenke. Durch orthopädische Hilfsmittel wie stützendes Schuhwerk und ein Gehwagen ab dem vierten Lebensjahr wurde die Vertikalisierung gefördert. Als Ursache der verzögerten Entwicklung der aktiven Sprache wurde die hypotone Muskulatur von Lippen, Zunge und Mundboden sowie die Insuffizienz des Velums angesehen. Eine Beübung der Mundmotorik erfolgte seit dem zweiten Lebensjahr, eine Logopädie ab dem dritten Lebensjahr. Im Alter von sieben Jahren wurde im Rahmen einer Einschulungsberatung eine durchschnittliche Intelligenz bestätigt. Eine Zahnregulierung bei Überbiss und Engstand der Zähne erfolgte ab dem achten Lebensjahr. Mit zwei Jahren wurde eine Orchidopexie durchgeführt, nachdem eine Therapie mit humanem Choriongonadotropin erfolglos geblieben war.

Die Voruntersuchung im Humangenetischen Institut erfolgte im Alter von vier Monaten, mit einem Gewicht von 6800 g (75. - 90. Perzentile), einer Länge von 64 cm (75. Perzentile) und einem Kopfumfang von 43 cm (90. Perzentile). Damals fielen ein parietal und okzipital ausladender Schädel mit prominenter Stirn, ein Epikanthus, ein breiter Nasenrücken, eine stark ausgeprägte Mikro- und Retrogenie, ein sehr hoher Gaumen ohne Spaltbildung, breite Alveolarkämme, tief ansetzende, posterior rotierte Ohren, eine wenig modellierte Helix sowie ein Kryptorchismus beidseits auf. An der oberen Extremität sah man eine Innenrotationsstellung in den Schultergelenken, Beugekontrakturen der Ellbogen- und Handgelenke. Über beiden Ellenbogen waren Hautgrübchen zu sehen. An der rechten Hand fiel eine Ulnardeviation der Finger im Metakarpophalangealgelenk, an der linken Hand eine tiefe Daumenfurche bei ansonsten nur minimal vorhandenen Beugefurchen und fehlenden Streckfurchen auf. An der unteren Extremität sah man Beugekontrakturen der Hüft- und Kniegelenke sowie Klumpfüße beidseits. Die Muskulatur war hypotroph und hypoton, Muskeleigenreflexe nicht sicher auslösbar. Die untere Extremität wurde im Vergleich zu den Händen nur sehr wenig bewegt. Der Säugling konnte fixieren und mit Blicken Objekte verfolgen.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von $9 \frac{8}{12}$ Jahren liegt das Gewicht 7 kg unter der 3. Perzentile, die Körperlänge 10 cm unter der 3. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Er besucht als guter Schüler die 3. Klasse einer Körperbehindertenschule in der Gruppe der geistig gut entwickelten Kinder. Er erhält Logopädie, Physiotherapie nach Bobath sowie manuelle Physiotherapie zweimal wöchentlich und geht einmal pro Woche in die Schwimmschule zum Rückenschwimmen. Mit Hilfe von Spezialschuhwerk ist ein kurzzeitiges freies Stehen und Gehen mit Führung an der Hand, entlang an Wänden und dergleichen möglich. Bei größeren Strecken nimmt er den Rollstuhl zu Hilfe. Trotz der Kontrakturen an Hand- und Fingergelenken kann er schreiben und zeichnen, wobei er das Schreibwerkzeug dabei mit beiden Händen führen muß. Auch die Bedienung eines Gameboys gelingt ihm problemlos. Er spricht flüssig, aber undeutlich und etwas verwaschen, mit einem Defizit in der Aussprache von Lauten, die durch Lippenschluß gebildet werden sowie mit einer Rhinolalia aperta. Er hat ein offenes und fröhliches Wesen. Sein Gesicht ist schmal und länglich mit einem hypotonen Gesichtsausdruck mit hängenden Wangen, Nasolabialfalten und

meist offen stehendem, zeltförmigem Mund. In der Augenregion findet sich eine leichte Ptosis links mehr als rechts und eine abfallende Lidachse. Die Nase ist lang und schmal. In der Mundregion sieht man volle Lippen, eine ausgeprägte Mikro- und Retrogenie mit daraus resultierendem Überbiss, enge Kieferbögen, breite Zahnleisten mit Engstand der Zähne und einen sehr hohen Gaumen ohne Spalte. Die Ohren sind groß und leicht posterior rotiert. Man sieht am Stamm einen flachen, schmalen Thorax, eine angedeutete Trichterbrust und eine S-förmige Skoliose der Wirbelsäule. An der oberen Extremität sieht man eine Adduktionskontraktur in den Schultergelenken, eine Beugekontraktur in den Ellbogengelenken mit Pterygium, eine Ulnardeviation in den Handgelenken, schmale Hände mit pergamentartiger Handinnenfläche, leichte kutane Syndaktylien der Finger zwei bis fünf, Streckkontrakturen der Finger zwei bis fünf, fehlende Streck- und Beugefurchen an den Fingern und eingeschlagene Daumen mit Subluxation im Grundgelenk. An der unteren Extremität fallen Beugekontrakturen beider Kniegelenke, Streckkontrakturen aller Zehen und eine fast totale Bewegungseinschränkung in den Sprunggelenken auf, die sich in Neutralstellung befinden. Die Muskulatur ist hypotroph und hypertroph. Ein Muskelprofil ist kaum zu erkennen. Die grobe Kraft ist vermindert. Muskeleigenreflexe sind nicht sicher auslösbar, das Babinski-Zeichen ist negativ.

Zusammenfassend läßt sich bei dem Patienten die Diagnose einer Amyoplasia congenita stellen (58). Dafür sprechen insbesondere die symmetrischen Kontrakturen, die alle vier Extremitäten betreffen, und das fehlende Muskelprofil.



Patient S. A., 4 Monate



Patient S. A., 9 ⁸/₁₂ Jahre

3.2.9 Schisis-Assoziation mit Mittellinienfehlbildung

3.2.9.1 Patientin C. W.

Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt der Tochter 35 Jahre alt. Es war die dritte Schwangerschaft. Der Vater war 41 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das erste Kind dieser Eltern ist ein gesunder Junge, das zweite ein gesundes Mädchen. In der Familie trat bereits schon einmal eine Gaumenspalte bei einem Verwandten dritten Grades väterlicherseits auf. In der mütterlichen Familienanamnese lässt sich bei einem Verwandten dritten Grades ein einseitiger Klumpfuß eruieren. Eine Spina bifida war in der Familie bisher noch nicht aufgetreten.

In der Schwangerschaft fiel eine intrauterine Retardierung auf, weshalb regelmäßig Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden, die die Myelomeningocele jedoch nicht erkennen ließen. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren mit einem Gewicht von 3250 g (25. - 50. Perzentile), einer Länge von 50 cm (10. - 25. Perzentile) und einem Kopfumfang von 33 cm (3. Perzentile). Der Apgar-Wert nach fünf bzw. zehn Minuten betrug 10.

Postnatal fiel bei dem weiblichen Neugeborenen eine lumbosakrale Myelomeningocele von 6 x 5 cm sowie eine Pierre-Robin-Sequenz auf mit breiter, medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, mit Mikro- und Retrogenie. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp. Die plastische Deckung der Myelomeningocele erfolgte am 13. Lebenstag. Zwei Wochen später wurde wegen Hydrozephalus bei Arnold-Chiari-Malformation Typ II ein ventrikuloperitonealer Shunt angelegt. Das Lähmungsniveau lag auf Höhe S1/S2. In den ersten Lebenstagen wurde das Füttern mit der Flasche mit Hilfe einer Gaumenplatte versucht. Da dies erfolglos war, wurde die Nahrung bis zur Veloplastik komplett sondiert. Der weiche Gaumen wurde mit vier, der harte mit 21 Lebensmonaten operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der ersten Operation am Gaumen eingesetzt. Die Paukendrainage wurde bei rezidivierenden Otorrhoen über insgesamt sechs Jahre fortgeführt. Die regelmäßigen audiometrischen Untersuchungen ergaben zuletzt keinen pathologischen Befund. Eine Zahnregulierung

ist wegen enger Kieferbögen geplant. Die Meilensteine der Entwicklung wurden im Bereich der Grobmotorik und der Sprachentwicklung, vor allem auf dem Gebiet des Sprachverständnisses, verzögert erreicht. In den ersten beiden Lebensjahren wurde intensiv Krankengymnastik nach Vojta betrieben. Vor ihrer Einschulung erhielt die Proposita eine logopädische Therapie über etwa 18 Monate. Da sie mit ihren Leistungen in einem sprachfreien Test zur Bestimmung der allgemeinen Intelligenz an der Untergrenze der Altersnorm lag, wurde sie ein Jahr von der Einschulung zurückgestellt.

Bei der Erstuntersuchung der Proposita mit fünf Monaten lag das Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile, die Körperlänge auf der 3. Perzentile und der Kopfumfang auf der 25. Perzentile. Im Kopfbereich fiel außer der Pierre-Robin-Sequenz ein überschlagener Helixrand auf. An den Beinen sah man eine leichte Klumpfußhaltung.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Humangenetischen Institut mit $8\frac{3}{12}$ Jahren liegt die Proposita mit Gewicht und Größe zwischen der 10. und 25. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 25. Perzentile. Sie besucht die 1. Klasse einer Grundschule. Die Gesichtsform ist länglich mit breiter Stirn. In der Augenregion fallen lateral ansteigende Lidachsen und Unterlidfalten auf. Die Nasenwurzel ist flach und eingezogen. In der Mundregion fällt eine breite Unterlippe auf. Die Retrogenie ist nicht mehr zu sehen. Die Ohren sind groß und stehen leicht ab. Der Helixrand ist überschlagen. Die Kieferbögen sind eng. Es findet sich ein Zustand nach operativem Verschluß der Gaumenspalte. An den Extremitäten fallen lange, dünne Finger auf. Am rechten Fuß sieht man lange Zehen, links einen Sichelfuß. Ihr Gang ist leicht ataktisch. Sie hat eine Incontinentia alvi. Die Harnblase wird mehrmals täglich von der Mutter mit einem Einmalkatheter entleert.



Patientin C. W., 8 ³/₁₂ Jahre

3.2.10 Unklares Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom

3.2.10.1 Patientin R. K.

Es handelte sich um die zweite Schwangerschaft der 26-jährigen Mutter. Der Vater war bei Geburt der Tochter 25 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das erste Kind dieser Eltern ist ein gesunder Junge. Vier Jahre später kam ein gesundes Mädchen zur Welt. Die Mutter hat eine Vierfingerfurche beidseits. Gaumenspalten oder andere Fehlbildungen sowie geistige Behinderungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Die Schwangerschaft war kompliziert durch eine Hyperemesis und einen oberen Luftwegsinfekt im ersten Trimenon. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren. Das weibliche Neugeborene hatte ein Gewicht von 2980 g (10. - 25. Perzentile), eine Länge von 52 cm (50. Perzentile) und einen Kopfumfang von 35,5 cm (50. - 75. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 6 / 7 / 8.

Es bestand der Verdacht auf eine Mekoniumaspiration, weshalb das Neugeborene intubiert und kurze Zeit beatmet wurde. Es fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen und harten Gaumens, Mikrogenie und Glossoptose auf. Die Glossoptose führte in Rückenlage zu Zyanoseattacken in der Neugeborenenperiode. Bei fehlendem Saugreflex und häufigem Erbrechen wurde die Nahrung ausschließlich sondiert bis nach etwa einem Jahr auf Löffelnahrung übergegangen werden konnte. Die Proposita gedieh nur sehr zögerlich. Der weiche Gaumen wurde mit sechs Lebensmonaten, der harte im vierten Lebensjahr operativ verschlossen. Die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung wurden deutlich verzögert erreicht. Es wurde Krankengymnastik initial nach Bobath, dann nach Vojta durchgeführt. Die sprachliche Entwicklung war von Beginn an bei unbeeinträchtigtem Hörvermögen schwerst retardiert. Es wurde keine Expressivsprache entwickelt und auch das Sprachverständnis war deutlich reduziert. Im frühen Kindesalter traten zweimal Grand-Mal-Anfälle auf, die mit Phenobarbital über zwei Jahre behandelt wurden. Die Elektroenzephalographie nach Beendigung der Therapie zeigte keinen pathologischen Befund und es kam seither nicht mehr zu zerebralen Krampfeignissen. In der Kernspintomographie des Schädels fanden sich weite

Ventrikel und eine Balkenhypoplasie. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp.

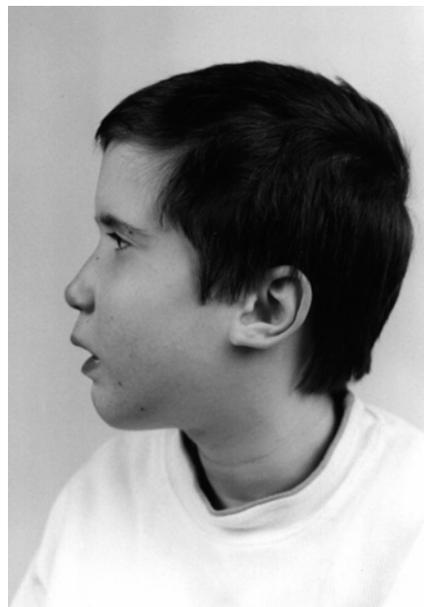
Bei der Voruntersuchung im Humangenetischen Institut mit $4\frac{7}{12}$ Jahren lag die Proposita mit der Länge 8 cm unter der 3. Perzentile, dem Gewicht und dem Kopfumfang zwischen der 3. und 10. Perzentile. Es fiel ein langes, flaches Gesicht mit großen Augen, einer hypoplastischen, jedoch langen Nase, einer Mikrogenie und posterior rotierten Ohren auf. Die Muskulatur war eher hypoton, ein freies Sitzen war nicht möglich. Das Kind lauterte und schrie, konnte aber nicht sprechen.

Bei der Nachuntersuchung im Alter von $12\frac{4}{12}$ Jahren liegt die Proposita 9 kg unter der 3. Perzentile, mit der Länge zwischen der 3. und 10. Perzentile und mit dem Kopfumfang auf der 10. Perzentile. Sie besucht die Geistigbehindertenabteilung einer Schule für Körperbehinderte. Wegen einer S-förmigen Skoliose trägt sie ein Stützkorsett. Ein Pes equinovarus beidseits ist mit einer Schienenorthodese versorgt. Die Feinmotorik ist schlecht entwickelt. Sie kann keinen Stift führen. Sie greift gezielt nach Gegenständen, spielt kurz mit beiden Händen damit, steckt sie in den Mund und lässt sie dann fallen. Die Räder ihres Rollstuhls bewegt sie selbst. Sie kann frei sitzen und sich auf Händen und Knien vorwärtsbewegen. Sie isst und trinkt mit Hilfestellung. Sie ist ständig in Bewegung. Ihre Grundstimmung ist heiter. Sie lacht viel und lautert, spricht aber kein Wort und versteht nur wenige einfache Aufforderungen. Auffällig ist ihr einschließendes Grimassieren. Das Gesicht ist länglich, das Profil abgeflacht. Es finden sich tiefliegende Augen mit weiten Lidspalten, lateral ansteigenden Lidachsen, Unterlidfalten, einem angedeuteten Epikanthus links und ein inkonstanter Strabismus convergens. Die Nase ist flach, hat einen langen, breiten Rücken, eine breite Nasenspitze und kleine Nasenflügel. Der Mund ist klein, der Gaumen bei Zustand nach operativem Verschluss des Gaumens hoch mit breitem oberem Alveolarkamm. Die Ohren setzen tief an, sind nach posterior rotiert und haben angewachsene Ohrläppchen. Die Hände und Füße sind schmal, die Handinnenfläche pergamentartig, die Daumen beidseits adduziert. Der internistische Untersuchungsbefund ergibt bis auf eine Nagelbettzyanose der Fußzehen keinen pathologischen Befund. Die Pubertätsentwicklung hat Stadium P 3 bzw. B 3 - 4 erreicht. Es liegt eine Stuhl- und Harninkontinenz vor. Die Muskulatur ist hypotroph. Es

zeigt sich eine Tetraspastik mit Kontrakturen der Ellbogen-, Hüft-, Knie- und Sprunggelenke beidseits.



Patientin R. K., 4 ⁷/₁₂ Jahre



Patientin R. K., 12 ⁴/₁₂ Jahre

3.2.10.2 Patientin K. R.

Es handelte sich um die erste Schwangerschaft der 26-jährigen Mutter. Der Vater war bei Geburt der Tochter 25 Jahre alt. Die Eltern sind nicht blutsverwandt. Das zweite Kind dieser Eltern ist ein gesunder Junge. Der Vater hat einen sehr hohen, schmalen Gaumen und eine leichte Syndakylie der zweiten und dritten Zehe. Gaumenspalten oder andere Fehlbildungen traten in der Familie bisher nicht auf.

Die Schwangerschaft war kompliziert durch ein Polyhydramnion und eine chronische Plazentainsuffizienz. Das Kind wurde spontan mit 40 Schwangerschaftswochen aus Schädellage geboren. Das Fruchtwasser war grün und partikelhaltig. Das weibliche Neugeborene hatte ein Gewicht von 2450 g (200 g < 3. Perzentile), eine Länge von 49 cm (10. Perzentile) und einen Kopfumfang von 33 cm (3. Perzentile). Die Apgar-Werte waren 8 / 9 / 9.

Bei dem dystrophen Neugeborenen fiel eine Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen und harten Gaumens und Mikrogenie auf. Weitere Auffälligkeiten bestanden in einer Ptosis links, einem hypotrophen Nasopharynx und einer Beugesehenverkürzung des linken Kleinfingers. Wegen einer Glossoptose kam es zu Zyanoseattacken. Das Kind wurde bevorzugt auf die Seite gelagert. Trotz Einlage einer Oberkiefertrinkplatte war ein Trinken aus der Flasche nicht möglich. Die Nahrung musste in den ersten drei Lebensmonaten fast ausschließlich sondiert werden. Es lag eine Saug- und Schluckstörung vor. Die Proposita gedieh nur sehr zögerlich. Der weiche Gaumen wurde nach Erreichen eines Gewichtes von etwa 5 kg mit neun Lebensmonaten, der harte etwa 1 ½ Jahre später operativ verschlossen. Paukenröhrchen wurden bei der zweiten Operation eingesetzt. In der Folgezeit kam es zu rezidivierenden Paukenergüssen. Auffällig waren auch die kleinen Gehörgänge der Proposita. Im Alter von drei Jahren wurde eine mittelgradige Schallleitungs- als auch Schallempfindungsschwerhörigkeit ohne Hinweis auf eine retrocochleäre Störung diagnostiziert und versuchsweise ein Hörgerät eingesetzt, welches bei Erfolglosigkeit nur kurzzeitig zum Einsatz kam. Wegen chronischer mesotympanaler Otitis media musste beidseits eine Tympanoplastik durchgeführt werden. In den ersten Lebensjahren bestand eine erhöhte Infektneigung.

Neben der linksseitigen Ptosis zeigten sich in den ersten Lebensjahren noch weitere ophthalmologische Auffälligkeiten: ein Strabismus convergens links und eine beidseitige Myopie von 5 bzw. 6 Dioptrien. Nach einer Okklusionsbehandlung über drei Jahre bei Strabismus convergens links wurde eine Schieloperation im Alter von vier Jahren durchgeführt. Die Ptosis wurde im Alter von zwölf Jahren operiert. Eine Zahnregulierung wurde wegen enger Kieferbögen begonnen. Die Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung wurden deutlich verzögert erreicht. Die sprachliche Entwicklung war von Beginn an schwerst retardiert. Es wurde keine Expressivsprache entwickelt. Das Sprachverständnis war leicht eingeschränkt. Eine zerebrale Bewegungsstörung äußerte sich in einem überwiegenden muskulären Hypotonus, einem an den Beinen distal betonten Hypertonus, einer Beeinträchtigung der Feinmotorik und einer Koordinationsstörung. Die psychomotorische Entwicklung wurde frühzeitig durch Beschäftigungstherapie, Krankengymnastik nach Bobath und Logopädie mit spezieller mundmotorischer Gymnastik gefördert. Die Proposita besuchte zunächst eine Sonderkindertagesstätte, dann eine Klasse für Kinder mit Wahrnehmungsstörungen in einer Schule für Hörgeschädigte. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Karyotyp. Eine Computertomographie des Schädels im Alter von drei Jahren zeigte keinen pathologischen Befund. Eine muskuläre Erkrankung konnte nicht diagnostiziert werden.

Aufgrund der Kombination von Schluckstörung, herabgesetztem Hörvermögen, verzögertem Spracherwerb, inkompletter Facialisparesie mit Ptosis links und Strabismus convergens links wurde der Verdacht auf ein Moebius-Syndrom bzw. eine Moebius-Variante geäußert.

Bei der Voruntersuchung im Humangenetischen Institut mit 5 $\frac{6}{12}$ Jahren lag die Proposita mit der Länge auf der 75. Perzentile, dem Gewicht auf der 50. Perzentile und dem Kopfumfang zwischen der 10. und 25. Perzentile. Es fiel ein inverser Stirnhaaranatz, ein mimikarmes Gesicht, in der Augenregion links eine leichte Blepharophimose, eine Ptosis, ein Strabismus convergens, ein Telekanthus, eine abfallende Lidachse beidseits, eine breite Nasenwurzel, eine plumpe Nasenspitze mit kleiner Kerbe, ein kurzes, wenig modelliertes Philtrum, eine schmale Oberlippe, tief ansetzende, nach posterior rotierte, abstehende Ohren auf. An den Extremitäten sah man eine pergamentartige

Handinnenfläche, eine stark abknickende Dreifingerfurche, lange, weit proximal ansetzende Daumen, eine Beugekontraktur des fünften Fingers links, eine Klinodaktylie des fünften Fingers beidseits, überstreckbare Kniegelenke und ein breiter, langer Hallux beidseits. Neurologisch fiel ein überwiegender Muskelhypotonus und eine inkomplette Facialisparesie auf, die auf der linken Seite deutlicher ausgeprägt war. Es fand sich keine Funktionseinschränkung des Nervus abducens. Darüberhinaus zeigte sich eine psychomotorische Retardierung mit deutlicher Sprachentwicklungsstörung.

Bei der Nachuntersuchung neun Jahre später liegt die Proposita mit Körpergewicht und Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile und mit der Körperlänge an der 75. Perzentile. Sie besucht eine heilpädagogische Sonderschule, macht sich durch Mimik, Gestik und Kehllaute verständlich. Das Sprachverständnis ist nicht altersentsprechend, die Proposita scheint jedoch alle einfachen Aufforderungen und Fragen zu verstehen. Sie wirkt sehr mißtrauisch aufgrund des Prüfungscharakters der Untersuchungssituation. Mit ihrer Mutter kommuniziert sie recht lebhaft. Der Gesichtsausdruck wirkt hypoton, der Mund steht weit offen. Die klinische Prüfung der Nervus facialis bei Zustand nach Ptosis-Operation links ergibt keinen pathologischen Befund. In der Augenregion findet sich eine angedeutete Synophrys und eine abfallende Lidachse. Die Myopie hat in der Zwischenzeit zugenommen und beträgt jetzt 10 Dioptrien. Eine Retrogenie ist nicht mehr zu sehen. Es findet sich bei Zustand nach operativem Verschuß der Gaumenspalte ein hoher Gaumen. Die Kieferbögen sind eng. Die Ohren setzen etwas tief an, sind eher klein und wenig modelliert. Die Auffälligkeiten an den Händen bestehen weiterhin. Der Muskeltonus der Beine ist etwas erhöht. Eine ausführliche neurologische und internistische Untersuchung lässt die Proposita nicht zu.



Patientin K. R., 5 ⁶/₁₂ Jahre



Patientin K. R., 14 ⁴/₁₂ Jahre

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtverteilung

Von den insgesamt 28 Probanden zeigten zwölf (43 %) eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz und 16 (57 %) eine syndromatische Form. Keiner der Patienten ist verstorben.

4.2 Syndrome bei Pierre-Robin-Sequenz

Von den 16 Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bestand bei fünf Kindern (entsprechend 31 % bezogen auf die Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bzw. 18 % bezogen auf alle 28 Probanden) die Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom. Bei jeweils drei Kindern (entsprechend 19 % bezogen auf die Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bzw. 11 % bezogen auf alle 28 Probanden) fand sich eine familiäre Pierre-Robin-Sequenz bzw. ein unklares Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom und bei jeweils zwei Probanden Chromosomenanomalien bzw. weitere Mittellinienfehlbildungen. Bei zwei miteinander verschwisterten Probanden besteht der Verdacht auf ein Shprintzen-Syndrom. Folgende Syndrome lagen bei jeweils einem Probanden vor: Amyoplasia congenita, Catel-Manzke-Syndrom und Kniest-Syndrom. Eine Probandin mit familiärer Pierre-Robin-Sequenz bot zugleich ein unklares Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom mit weiteren Lateralisationsstörungen.

4.3 Assoziierte Fehlbildungen bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz

Vor allem in der Augen- und Ohrregion zeigten die Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz assoziierte kleinere morphologische Anomalien. Bei fünf (42 %) der Kinder fand sich ein Epikanthus, bei jeweils zwei (17 %) eine Ptosis bzw. eine Blepharophimose. Zwei (17 %) der Kinder hatten einen kleinen Mund. In der Ohrregion fielen bei jeweils einem Kind tiefsitzende Ohren, posterior rotierte Ohren, Kerbenohren bzw. eine überschlagene Helix auf. Ein Kind hatte ein abgeflachtes Mittelgesicht. Eines hatte

einen tiefen Nackenhaaransatz mit Up-Sweep. Bei jeweils drei (25 %) Kindern fanden sich Syndaktylien bzw. überstreckbare Gelenke, bei zwei (17 %) eine Sandalenlücke, bei jeweils einem eine Strecksehnenverkürzung des Kleinfingers bzw. eine Trichterbrust.

4.4 Geschlechtsverteilung

15 (54 %) der 28 Probanden waren weiblich, 13 (46 %) männlich, entsprechend einem Verhältnis männlich zu weiblich von 1: 1,5.

Jeweils die Hälfte der Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war weiblich bzw. männlich.

Neun (56 %) der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz waren weiblich, sieben (44 %) männlich. Unter den Probanden mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom fanden sich zwei Mädchen und drei Jungen. Männlich waren die beiden Probanden mit chromosomalen Syndromen, der Proband mit Catel-Manzke-Syndrom, der Proband mit Amyoplasie, weiblich die drei Probanden mit familiärem Auftreten der Pierre-Robin-Sequenz, die Probanden mit unklarem Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom bzw. Mittelliniendefekt und die Probandin mit Kniest-Syndrom.

4.5 Altersverteilung

Das durchschnittliche Alter bei der Erstuntersuchung im Humangenetischen Institut lag bei $2 \frac{8}{12}$ Jahren. Der jüngste Proband war drei Monate, der älteste acht Jahre alt. Bei der Zweituntersuchung, die bei 27 der 28 Probanden erfolgte, waren die Probanden acht bis $16 \frac{3}{12}$ Jahre alt, entsprechend einem durchschnittlichen Alter von $11 \frac{4}{12}$ Jahren.

Das durchschnittliche Alter der Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz bei der Erstuntersuchung im Humangenetischen Institut lag bei $2 \frac{1}{12}$ Jahren. Der jüngste

Proband war drei Monate, der älteste $4\frac{10}{12}$ Jahre alt. Bei der Zweituntersuchung waren die Probanden neun bis 13 Jahre alt und das Durchschnittsalter lag bei $11\frac{1}{12}$ Jahren.

Das durchschnittliche Alter der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bei der Erstuntersuchung im Humangenetischen Institut lag bei drei Jahren. Der jüngste Proband war vier Monate, der älteste $8\frac{2}{12}$ Jahre alt. Bei der Zweituntersuchung waren die Probanden 8 bis $16\frac{3}{12}$ Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei der Zweituntersuchung lag bei $11\frac{6}{12}$ Jahren.

4.6 Familienanamnese

In keinem Fall lag eine Konsanguinität der elterlichen Familien vor.

Eine Spaltfehlbildung in der Familie bei Berücksichtigung der Verwandtschaft bis dritten Grades kam insgesamt achtmal vor, verteilt auf fünf, das heißt auf 18 % der Probanden. Darunter fallen zwei Probanden aus der gleichen Familie mit familiärer Pierre-Robin-Sequenz, bei denen jeweils das Halbgeschwister und die Mutter ebenfalls eine Gaumenspalte im Rahmen der Pierre-Robin-Sequenz zeigten. Eine isolierte Spaltfehlbildung trat somit in vier bzw. 14 % der untersuchten Familien auf, wobei es sich in einem Fall um eine Lippenkiefergaumenspalte, in einem anderen um eine Uvula bifida und in den beiden anderen Fällen um eine Gaumenspalte handelte. In den Familien der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war keine einzige Spaltfehlbildung zu eruieren.

Eine Syndaktylie in der Familienanamnese war in sechs (21 %) Fällen zu finden. Zwei in der Familie von Probanden mit isolierter und vier in der von Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Alle anderen Fehlbildungen traten nur sporadisch auf wie zum Beispiel eine Acheirie bei einer Verwandten zweiten Grades eines Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz oder sind als dem übergeordneten Syndrom zugehörig anzusehen wie zum Beispiel höhergradige Myopie und Kyphoskoliose bei Stickler-Syndrom. In der Familie einer Probandin mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz liegt eine autosomal-dominante Sphärozytose vor, wovon die Probandin

nicht betroffen ist. In der Familie von Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz besteht in einem Fall der Verdacht auf eine autosomal-dominante Aniridie, in einem anderen Fall kommt eine familiäre Hypercholesterinämie vor, woran die Probanden jeweils nicht erkrankt sind. In einer Familie besteht eine Rot-Grün-Blindheit, wovon auch der Proband mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz selbst betroffen ist.

4.7 Schwangerschaft und Geburt

Das durchschnittliche Alter der Mutter betrug 29 Jahre (22 bis 38 Jahre), das durchschnittliche Alter des Vaters 30 Jahre (22 bis 41 Jahre) ohne signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit isolierter bzw. syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Da zwei der Probanden Halbgeschwister mit der gleichen Mutter waren, beziehen sich die Angaben bezüglich Abortrate auf die 27 Mütter der insgesamt 28 Probanden. Bei fünf (19 %) der 27 Mütter war ein Abort in der Anamnese zu erheben. Dies traf für zwei Mütter von Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und für drei der Mütter von Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz zu. In dem einen Fall von familiärer Pierre-Robin-Sequenz bei zwei Halbgeschwistern, deren Mutter selbst eine Pierre-Robin-Sequenz hat, waren zwei Aborte in der Anamnese zu eruieren. In dieser Familie war auch in der Verwandtschaft bis dritten Grades eine Häufung von Fehlgeburten auffällig.

Eine Amniozentese wurde in drei Fällen durchgeführt, davon einmal in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz wegen des Alters der Mutter von 37 Jahren und einmal in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wegen des Alters der Mutter von 38 Jahren. Im dritten Fall wegen einer Gaumenspalte bei einer Mutter mit Verdacht auf Stickler-Syndrom.

In keinem Fall lag ein Oligohydramnion vor. In zwei Fällen wurde ein Polyhydramnion diagnostiziert, und zwar in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Ein Nikotinabusus bestand in fünf Schwangerschaften, das heißt bei 18% der Mütter. Davon dreimal (25 %) in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und zweimal (12,5 %) in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Ein Alkoholkonsum über das Verständnis eines "social drink" hinausgehend lag bei keiner Schwangerschaft vor. Nur in einem Fall in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wurde überhaupt ein Alkoholkonsum angegeben.

Eine Medikamenteneinnahme im ersten Trimenon außer von Eisen, Magnesium und Vitaminpräparaten wurde von acht Müttern, das heißt in 29 % der Fälle angegeben. In drei Fällen wurde täglich L-Thyroxin eingenommen wegen einer euthyreoten Struma bzw. bei Zustand nach Thyreoidektomie und drei Mütter nahmen Phytopharmaka ein, deren Präparatenamen nicht mehr rememberlich waren, davon jeweils zwei Mütter von Patienten aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Eine Mutter nahm wegen eines Harnwegsinfektes Cotrimoxazol ein, eine andere Mutter nahm ein Antibiotikum ein, wobei das Präparat nicht eruiert werden konnte, alle drei aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Einen oberen Luftwegsinfekt am ehesten viraler Genese machten im ersten Trimenon sieben bzw. 25 % der Mütter durch, davon vier aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Eine Mutter aus der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz unterzog sich in der Frühschwangerschaft einer Röntgenuntersuchung des Kiefers und war bis zur zwölften Schwangerschaftswoche als Flugbegleiterin einer höheren Strahlenbelastung als die Normalbevölkerung ausgesetzt. Eine Mutter aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz arbeitete in der Frühschwangerschaft als Chemikerin mit Steroiden.

Zu vorzeitigen Wehen kam es in vier Schwangerschaften, jeweils in zwei in einer Gruppe. Eine Plazentainsuffizienz bestand in einem Fall von einer Probandin mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Fünf (18 %) der Probanden wurden durch eine Sectio caesarea und 23 (82 %) spontan entbunden. In der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz wurden 17 % und in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wurden 19 % der Kinder per sectionem geboren. Soweit Angaben zu erhalten waren, befanden sich die Kinder alle in regelrechter Schädellage.

Die Apgar-Werte, die bis auf zwei Fälle mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz bei allen Probanden dokumentiert wurden, betragen im Durchschnitt nach fünf Minuten 9 (6 - 10 Punkte) bzw. nach zehn Minuten 10 Punkte (7 bis 10 Punkte). In der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz betrug der Mittelwert nach fünf und nach zehn Minuten 10 und in der Gruppe mit syndromatischer jeweils 9 Punkte. Nur bei einem Probanden mit Stickler-Syndrom lag der Apgar-Wert nach fünf Minuten bei 6 und nach zehn Minuten bei 7. Ansonsten wurde kein weiterer Wert unter 7 entsprechend einer Depression des Neugeborenen gegeben, soweit die Werte dokumentiert bzw. retrospektiv eruierbar waren.

Bezüglich Alter der Eltern, einwirkender Noxen, Geburtsmodus und Apgar-Werten fanden sich somit keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe mit isolierter bzw. syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

4.8 Spaltentyp

27 (96 %) der 28 Probanden hatten eine Gaumenspalte. 20 (71 %) hatten eine Spalte des harten und des weichen Gaumens, sechs (21 %) hatten eine Spalte nur des weichen Gaumens und in einem Fall handelte es sich um eine submuköse Spalte. Von den zwölf Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz hatten alle eine Gaumenspalte, vier (33 %) des weichen und acht (67 %) des harten und des weichen Gaumens. Bei den Probanden mit syndromatischer Form hatten 15 (94 %) eine Gaumenspalte. Eines hatte eine submuköse Spalte. Zwei (12,5 %) hatten eine Spalte des weichen Gaumens und zwölf (75 %) eine Spalte des harten und des weichen Gaumens.

4.9 Respiratorische Probleme und ihre Therapie

Respiratorische Probleme im Neugeborenen- oder Säuglingsalter sei es im Sinne einer Glossoptose, eines inspiratorischen Stridors oder einer respiratorischen Insuffizienz traten bei 16 (57 %) der Probanden auf. Es waren 50 % der Probanden mit isolierter und 63 % der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz betroffen. Bei 13 (46 %) Patienten, davon vier in der Gruppe mit isolierter und neun in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, lag sicher eine Glossoptose vor und bei drei Kindern handelte es sich vermutlich um eine Glossoptose.

15 (54 %) der Kinder wurden konsequent auf den Bauch gelagert, davon acht (67 % bezogen auf die Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz) mit isolierter und sieben (44 % bezogen auf die Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz) mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Eine endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung war bei drei, das heißt 19 % der 15 Probanden mit respiratorischen Problemen in der Neonatalzeit oder in den ersten Lebensmonaten notwendig, abgesehen von der perioperativen Beatmung bei Gaumenspaltenoperation. Davon hatte eines eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz und die beiden anderen eine syndromatische Form. Zwei Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, entsprechend 12,5 % der Probanden mit respiratorischen Problemen, brauchten einen naso- bzw. oropharyngealen Tubus zum Offenhalten der oberen Atemwege.

Zu einem asphyktischen Ereignis als Folge der Atemstörung kam es in vier Fällen, das heißt bei 14 % aller 28 Probanden. In allen vier Fällen hatten die betroffenen Kinder eine syndromatische Form der Pierre-Robin-Sequenz. Somit erlitten 25 % der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz eine Asphyxie, während in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz kein einziges solches Ereignis vorkam.

Nur ein Kind, der Patient mit Catel-Manzke-Syndrom, hatte eine Heimmonitorüberwachung von Apnoen und Bradykardien in den ersten Lebensjahren.

Bei drei Probanden mit leicht ausgeprägten respiratorischen Problemen, bei denen keine Maßnahme zum Offenhalten der Atemwege getroffen worden waren, sind retrospektiv keine exakten Angaben bezüglich einer konsequenten Bauchlagerung zu erhalten.

Von den zwölf Probanden, bei denen keine respiratorischen Probleme auftraten, wurden sieben prophylaktisch auf den Bauch gelagert, um einer Glossoptose vorzubeugen.

Bei fünf, das heißt 18 % der Probanden, traten auch in Rücken- oder Seitlage keine Glossoptose oder sonstigen respiratorischen Probleme auf, die auf eine Glossoptose hindeuten könnten. Drei hatten eine isolierte und zwei eine syndromatische Pierre-Robin-Sequenz, das heißt 25 % der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und 12,5 % derer mit syndromatischer Form hatten überhaupt keine dokumentierten bzw. den Eltern bis zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in Erinnerung haftenden Probleme mit der Atmung.

4.10 Ernährungsprobleme und ihre Therapie

Mehr oder weniger ausgeprägte Probleme beim Trinken an der Brust oder aus der Flasche hatten alle Kinder bis auf zwei. Eines hatte eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz mit medianer Spalte des weichen Gaumens, das andere eine syndromatische Form mit schlitzförmiger Spalte des weichen Gaumens.

Meist gestaltete sich die einzelne Mahlzeit sehr langwierig mit kleinen Trinkmengen pro Mahlzeit. Das Trinken an der Brust gelang bei keinem der 28 Probanden erfolgreich. Bei der Fütterung mit der Flasche wurden zum Teil breite Sauger mit vergrößertem Saugerloch verwendet. Die Kinder ließ man häufig Luft aufstoßen. Mit diesem Vorgehen gelang in 11 % der Fälle eine zufriedenstellende Nahrungsaufnahme. Bei drei Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz konnte durch die Kombination von einem breiten Sauger mit vergrößertem Saugerloch und einer Oberkiefertrinkplatte ein gutes Trinkverhalten erreicht werden. Ein Kind mit Stickler-Syndrom erlitt eine Aspira-

tionspneumonie beim Trinken aus der Flasche mit Hilfe einer Oberkiefertrinkplatte. Eine solche Platte wurde bei insgesamt 19 (70 %) Kindern eingesetzt, in drei Fällen ohne ausreichenden Erfolg, so dass die Nahrung sondiert werden musste.

Bei 18 Kindern war weder ein geduldiges Füttern mit vergrößertem Saugerloch, noch eine Gaumenplatte in den ersten Lebenswochen ausreichend. Diese 18 Kinder, das heißt 64 % der 28 Probanden mussten voll oder teilweise über eine nasogastrale Sonde ernährt werden. Sechs dieser Kinder hatten eine isolierte, zwölf eine syndromatische Pierre-Robin-Sequenz, das heißt die Hälfte der Kinder mit isolierter Form und drei Viertel der Kinder mit syndromatischer Form wurden über eine Magensonde ernährt.

Acht (29 %) Kinder insgesamt, davon jeweils vier aus beiden Gruppen, wurden nur in der Neonatalzeit sondiert. Zehn Kinder (entsprechend 36 % aller Probanden), und zwar zwei (22 %) aus der Gruppe mit isolierter und acht (50 %) aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz mussten länger als in den ersten vier Lebenswochen über eine Nahrungssonde ernährt werden. Die durchschnittliche Dauer der Nahrungs sondierung bei den Probanden, die über die Neugeborenenzeit hinaus noch einer Sondierung bedurften, betrug zehn Monate. Betrachtet man nur die Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, in der die Hälfte der Kinder länger als in den ersten vier Lebenswochen sondiert wurde, so ergibt sich eine durchschnittliche Dauer von zwölf Monaten, wobei zwei Kinder 24 Monate, ein Kind 18 Monate, ein weiteres Kind zwölf Monate und die übrigen Kinder drei bis sechs Monate lang sondiert wurden. Von den drei Kindern, die über zwei Jahre eine Sonde brauchten, hatte eines eine familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit submuköser Gaumenspalte, ein weiteres eine Amyoplasia congenita mit Pierre-Robin-Sequenz ohne Gaumenspalte und das dritte ein Catel-Manzke-Syndrom. Alle drei Kinder hatte eine extreme Mikrogenie.

Drei Kinder, davon zwei aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, tranken erst nach der Veloplastik gut aus der Flasche. Bei einem Kind mit familiärer Pierre-Robin-Sequenz mit submuköser Spalte und multiplen Fehlbildungen war der Nahrungsaufbau zusätzlich zu den anatomischen Gegebenheiten der Pierre-Robin-Sequenz durch einen gastroösophagealem Reflux bei Hiatusgleithernie und Ma-

genhypoplasie massiv erschwert. Es musste zwei Jahre lang sondiert werden. Bei diesem Kind kam es darüberhinaus durch Aspiration einer Gaumenplatte zu einer schweren Asphyxie.

4.11 Velo- bzw. Palatoplastik

26 der 28 Probanden erfuhren eine Velo- bzw. Palatoplastik. In der Regel wurden die Kinder mit einem Gewicht von 5 kg Körpergewicht erstmals am Gaumen operiert. Im Falle einer Spalte des harten und des weichen Gaumens wurde zunächst der weiche und in einer zweiten Operation der harte Gaumen rekonstruiert. Ein Kind mit Spalte des weichen Gaumens wurde zweimal operiert. In einem Fall war eine Revision der ersten Operation nötig, so dass dieses Kind insgesamt dreimal operiert wurde. Das durchschnittliche Alter bei der ersten Operation am Gaumen lag bei fünf Lebensmonaten. Bei der zweiten Operation, die bei 22 Patienten durchgeführt wurde, betrug es 2,5 Jahre. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts der Operation zwischen den beiden Gruppen. Bei einem Kind mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und ausgeprägter velopharyngealer Insuffizienz stand bei Nachuntersuchung im Alter von $10 \frac{6}{12}$ Jahren die Durchführung einer Velopharyngoplastik als dritte, in erster Linie sprachverbessernde Operation am Gaumen in Kürze bevor.

4.12 Osteodistraktion

Eine externe Osteodistraktion des Unterkiefers wurde in zwei (7 %) Fällen mit ausgeprägter Mikrogenie und massiven respiratorischen Beeinträchtigungen und Ernährungsproblemen durchgeführt. Beide Male betraf es Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. In einem Fall von familiärer Pierre-Robin-Sequenz wurde zweimalig eine Osteodistraktion durchgeführt, die beide Male nicht von bleibendem Erfolg war. Im anderen Fall handelte es sich um den Patient mit Catel-Manzke-Syndrom, bei dem die Osteodistraktion mit mäßigem Erfolg bezüglich einer bleibenden Verlängerung der Mandibula und Verbesserung der respiratorischen und Ernährungssituation durchgeführt wurde.

4.13 Zahnregulierung

Bei 24 der 28 Probanden wurde eine Zahnregulierung wegen Überbiss bzw. enger Kieferbögen durchgeführt oder ist eine solche geplant. Dies betrifft alle Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und drei Viertel der Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Bei vier Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wurde bislang noch keine Zahnregulierung durchgeführt oder in absehbarer Zeit ins Auge gefasst.

4.14 Mandibulawachstum

Ein Aufholwachstum des Unterkiefers war bei insgesamt 71 % der Kinder zu sehen, bei 75 % in der Gruppe mit isolierter und bei 69 % in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. 14 % aller Probanden zeigten ein komplettes und 57 % ein inkomplettes sogenanntes "Catch-Up Growth". Ein komplettes Aufholwachstum war bei keinem der Kinder mit isolierter und bei einem Viertel der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz zu finden.

4.15 Physische Entwicklung

Das Geburtsgewicht lag durchschnittlich zwischen der 25. und 50. Perzentile, die Körperlänge ebenfalls zwischen der 25. und 50. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Drei Kinder hatten eine pränatale Dystrophie und lagen mit dem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile. Ein Kind lag mit allen Geburtsmaßen unter der 3. Perzentile.

Bei der Erstuntersuchung lag das Körpergewicht, die Körperlänge sowie der Kopfumfang durchschnittlich zwischen der 25. und 50. Perzentile. Acht (29 %) Kinder lagen unter der 10. Perzentile mit ihrem Gewicht und vier (14 %) davon unter der 3. Perzentile. Elf Kinder zeigten eine perzentilenflüchtige Gewichtsentwicklung hin zu niedrigeren und 13 Kinder hin zu höheren Gewichten im Vergleich zu den Geburtsgewichten.

Bei der Zweituntersuchung lag durchschnittlich das Körpergewicht zwischen der 25. und 50. Perzentile, die Körperlänge und der Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile. Somit war durchschnittlich bezogen auf alle Patienten eine perzentilentreue Entwicklung von Gewicht und Kopfumfang und eine tendenzielle Zunahme der Körperlänge zu beobachten.

Fünf (18 %) der 28 Probanden lagen mit Gewicht und Länge bei der letzten Untersuchung unter der 10. Perzentile. Von diesen fünf Probanden lag keiner bei Geburt unter der 10. Perzentile.

Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz lagen sowohl bei Geburt als auch bei der Erstuntersuchung durchschnittlich zwischen der 50. und 75. Perzentile. Ein Kind, dessen Mutter in der Schwangerschaft geraucht hatte, war pränatal dystroph und lag mit allen Maßen bei Geburt unter der 3. Perzentile. Bei der ersten Untersuchung im Humangenetischen Institut im Alter von $4\frac{7}{12}$ Jahren lagen Gewicht und Kopfumfang dieses Kindes unter der 3. und die Körpergröße auf der 10. Perzentile.

Bei der Zweituntersuchung der Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz lag das Körpergewicht durchschnittlich unverändert zwischen der 50. und 75. Perzentile, die Körperlänge zwischen der 75. und 90. Perzentile und der Kopfumfang unverändert zwischen der 50. und 75. Perzentile. Das ehemals dystrophe Kind lag bei der zweiten Untersuchung im Alter von 14 Jahren mit dem Gewicht zwischen der 50. und 75., mit der Länge zwischen der 10. und 25. und mit dem Kopfumfang gerade unter der 3. Perzentile. Es war der einzige Patient mit einer Mikrozephalie. Eine Probandin lag bei der Zweituntersuchung mit dem Körpergewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile und mit der Körpergröße auf der 25. Perzentile. Keiner der Probanden lag mit seiner Körpergröße unter der 10. Perzentile.

Das Geburtsgewicht der Neugeborenen mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz lag ebenso wie die Körperlänge und der Kopfumfang zwischen der 25. und 50. Perzentile. Zwei Probanden waren hypotroph mit einem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile.

Davon lag bei einem Kind eine chronische Plazentainsuffizienz unklarer Genese und bei dem anderen Kind ein Nikotinabusus der Mutter und eine Chromosomenanomalie als Erklärung vor. Bei diesem letztgenannten Fall lag sowohl das Geburtsgewicht als auch der Kopfumfang bei Geburt unter der 3. Perzentile. Auch bei der Erstuntersuchung lagen alle Maße der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz durchschnittlich zwischen der 25. und 50. Perzentile. Die beiden pränatal dystrophen Kinder hatten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung an Gewicht zugenommen und das Körpergewicht lag in einem Fall im Alter von 5 ⁶/₁₂ Jahren auf der 50. Perzentile bzw. in dem anderen Fall ebenso wie der Kopfumfang im Alter von sechs Jahren zwischen der 3. und 10. Perzentile.

Bei der Zweituntersuchung der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz lagen Körpergewicht und -länge durchschnittlich zwischen der 25. und 50. Perzentile und der Kopfumfang zwischen der 50. und 75. Perzentile.

Alle fünf Probanden, deren Gewicht und Länge bei der Zweituntersuchung unter der 10. Perzentile lagen, hatten eine syndromatische Pierre-Robin-Sequenz, dies entspricht 31 % der Kinder in dieser Gruppe. Von drei Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz lag die Körpergröße unter der 3. Perzentile. Somit lag bei 11 % aller Probanden bzw. bei 19 % der Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz ein Minderwuchs vor. Davon hatte eine Probandin ein Kniest-Syndrom. Ein Proband hatte ein Catel-Manzke-Syndrom und extreme respiratorische wie auch Ernährungsprobleme in den ersten beiden Lebensjahren sowie eine Mutter, deren Größe auf der 3. Perzentile liegt. Der dritte kleinwüchsige Proband hatte eine Amyoplasia congenita und ebenfalls erhebliche Atmungs- und Trinkprobleme in den ersten beiden Lebensjahren. Von den Kindern mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom lag eines bei der Zweituntersuchung mit dem Gewicht zwischen der 3. und 10. Perzentile.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass an den Durchschnittswerten kein Hinweis auf eine Gedeihstörung oder ein Defizit im Längenwachstum in den einzelnen Gruppen zu erkennen war. Die Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz waren insgesamt von Geburt an und im Verlauf leichter und kleiner als die mit isolierter

Pierre-Robin-Sequenz, wobei sich in drei Einzelfällen ein Minderwuchs mit einer Körperlänge unter der 3. Perzentile diagnostizieren ließ. In der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war eine Zunahme des Längenwachstums zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung zu sehen und in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz ließ sich eine Zunahme des Kopfumfanges an den Durchschnittswerten erkennen. In einem Fall mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war eine Mikrozephalie, die bereits bei Geburt vorlag, zu diagnostizieren.

4.16 Psychomotorische Entwicklung

Defizite in der psychomotorischen Entwicklung fanden sich bei fünf Kindern bzw. 18 % der 28 Probanden.

Die Meilensteine der Entwicklung wurden bei allen Kindern in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz im normalen Zeitrahmen erreicht. Alle Probanden in dieser Gruppe besuchen eine Regelschule. Somit fand sich in der Gruppe der zwölf Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz kein Kind mit mentaler Retardierung.

Eine psychomotorische Entwicklungsretardierung war nur in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, und zwar bei 31 %, das heißt bei fünf der Kinder dieser Gruppe zu sehen. Davon waren drei Kinder schwerst retardiert. Zwei dieser Kinder, eines mit einem unklaren Fehlbildungssyndrom, ein anderes mit einer Chromosomenanomalie, hatten peripartal bzw. in den ersten Lebensmonaten eine schwere Asphyxie erlitten. Bei den anderen drei Kindern lag in einem Fall eine Schisis-Assoziation mit Myelomeningocele und Arnold-Chiari-Malformation vor. In den anderen beiden Fällen handelte es sich um unklare Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrome. Die Patienten mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom waren in ihrer psychomotorischen Entwicklung unbeeinträchtigt.

Es lässt sich ein Zusammenhang mit der Schwere der Symptomatik der respiratorischen Störungen bzw. der Ernährungsprobleme erkennen. Bei einem (20 %) dieser Kinder war wegen ausgeprägter respiratorischer Probleme eine endotracheale Intubation

nötig im Vergleich zu zwei (8,7 %) Fällen einer Intubation bei den 23 nicht retardierten Kindern. Ein asphyktisches Ereignis hatte bei zwei (8,7 %) der 23 normal entwickelten Kinder in den ersten Lebensmonaten stattgefunden, während es ebenfalls bei zwei (40 %) der fünf entwicklungsretardierten Patienten aufgetreten war. Alle fünf psychomotorisch retardierten Kinder erhielten eine Sondenernährung mindestens über ihre ersten 14 Lebenswochen, während dies nur bei vier (17 %) der 23 normal entwickelten Kinder der Fall war.

4.17 Hörvermögen

Eine Paukendrainage wurde bei 26 (93 %) der 28 Probanden, bei allen zwölf mit isolierter und bei 88 % der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz durchgeführt.

Von den 28 Probanden litten elf an einer Schallleitungsschwerhörigkeit. Das entspricht 39 %. Vier (14 %) Probanden hatten eine Innenohrschwerhörigkeit, wobei diese in einem Fall mit einer Schallleitungsschwerhörigkeit kombiniert war.

Von den zwölf Probanden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz hatten vier (33 %) infolge rezidivierender Otitiden bzw. Paukenergüsse eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Keines der Kinder hatte eine Innenohrschwerhörigkeit.

Sieben bzw. 44 % der 16 Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz hatten eine Schallleitungsschwerhörigkeit und vier bzw. 25 % eine Schallempfindungsschwerhörigkeit. Von diesen vier Kindern trägt eines ein Hörgerät. Von den Probanden mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom hatten zwei eine Schallleitungsschwerhörigkeit und keiner eine Innenohrschwerhörigkeit.

4.18 Sprachliche Entwicklung

Sieben der 28 Probanden (25 %) waren in ihrer sprachlichen Entwicklung retardiert.

Von den Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war nur eines in seiner sprachlichen Entwicklung retardiert, dies entspricht 8,3 % der Kinder in dieser Gruppe.

Eine leichte bis schwerste sprachliche Retardierung bis hin zu einer fehlenden Expressivsprache fand sich bei sechs bzw. 38 % der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. In jeweils zwei Fällen lag eine Schalleitungs- bzw. Schallempfindungsschwerhörigkeit und in einem Fall eine kombinierte Schwerhörigkeit vor. Zwei (7 % bezogen auf alle Probanden bzw. 12,5 % bezogen auf die Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz) Kinder haben überhaupt keine Expressivsprache entwickelt bei gleichzeitig fehlendem Sprachverständnis. Eines dieser beiden Kinder hat eine Innenohrschwerhörigkeit ohne Hörgeräteindikation, eine chromosomale Anomalie und ist mental retardiert. Bei dem anderen ist keine Hörminderung zu diagnostizieren. Es handelt sich ebenfalls um ein schwerst geistig behindertes Kind. Ein Kind mit unklarem Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom und kombinierter Schwerhörigkeit ohne Hörgeräteindikation spricht nur einzelne Wörter und zeigt ebenfalls ein mangelndes Sprachverständnis. Die Patienten mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom waren in ihrer sprachlichen Entwicklung unbeeinträchtigt.

Eine logopädische Behandlung wurde in insgesamt neun (32 %) Fällen durchgeführt. In zwei (17 %) Fällen in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und bei sieben (44 %) Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Alle sprachlich retardierten Kinder wurden logopädisch behandelt. Ein Kind mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz erhielt wegen Artikulationsstörungen eine Sprachtherapie. Ein weiteres mit Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom erhielt eine logopädische Behandlung über ein halbes Jahr wegen passagerer leichtgradiger Artikulationsstörungen.

Die häufigste Auffälligkeit in der Artikulation der Kinder, und zwar bei 65 % (ausgenommen die beiden Kinder mit fehlender Expressivsprache) war eine organisch bedingte Hyperrhinophonie unterschiedlichen Grades. Nur bei neun Probanden war kein offenes Näseln zu hören. Bezogen auf die 26 Kinder, die überhaupt eine Expressivsprache entwickelt hatten, waren 23 %, das heißt sechs Kinder nur undeutlich zu verstehen aufgrund einer verwaschenen, näselsnden Aussprache im Sinne einer Rhinolalia aperta. Die Hälfte der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz hatte eine Rhinophonia aperta, wobei bei zwei (17 % dieser Gruppe) Kindern die Aussprache sehr undeutlich und verwaschen war. Von den Probanden mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz boten nur drei (19 % dieser Gruppe) Kinder keinerlei Auffälligkeiten beim Sprechen. 79 % hatten eine Hyperrhinophonie. Zieht man die beiden Fälle mit fehlender Entwicklung einer Expressivsprache ab, so hatten unter den verbleibenden 14 Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz vier, das heißt 29 % eine sehr undeutliche Aussprache. Alle diese vier Kinder waren zugleich auch in der sprachlichen Entwicklung retardiert.

Alle sechs sprachlich entwicklungsretardierten Patienten und alle vier Patienten mit schweren Artikulationsstörungen aus der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz hatten eine längerfristige nasogastrale Nahrungs sondierung erfahren.

4.19 Tabellen

iPRS	Wachstums- retardierung	mentale Retardierung	Schallleitungs- schwerhörigkeit	Schallempfindungs- schwerhörigkeit	sprachliche Retardierung	undeutliche Aussprache
D.C.	-	-	-	-	-	-
D.M.	-	-	-	-	-	-
H.P.	-	-	-	-	-	-
H.S.	-	-	-	-	-	-
K.G.	-	-	-	-	-	-
M.M.	-	-	-	-	-	-
P.A.	-	-	+	-	+	+
P.H.	-	-	+	-	-	-
S.M.	-	-	+	-	-	-
S.S.	-	-	-	-	-	+
T.L.	-	-	+	-	-	-
V.M.	-	-	-	-	-	-
gesamt	0	0	4	0	1	2

sPRS	Wachstums- retardierung	mentale Retardierung	Schallleitungs- schwerhörigkeit	Schallempfindungs- schwerhörigkeit	sprachliche Retardierung	undeutliche Aussprache
B.J.	-	+	-	+	+	+
B.M.	-	-	-	-	-	-
C.W.	-	+	-	-	-	-
D.S.	-	-	+	-	+	-
D.T.	-	-	-	-	-	-
J.J.	-	-	+	-	-	-
K.R.	-	+	+	+	+	+
K.S.	-	+	-	+	+	*
O.F.	-	-	-	-	-	-
R.K.	-	+	-	-	+	*
S.A.	-	-	+	-	+	+
S.D.	-	-	+	-	-	-
S.F.	-	-	+	-	-	-
T.A.	-	-	+	-	-	-
W.K.	-	-	-	+	-	+
W.Z.	-	-	-	-	-	-
gesamt	0	5	7	4	6	4

*keine Expressivsprache entwickelt

+ liegt vor

- liegt nicht vor

iPRS isolierte Pierre-Robin-Sequenz

sPRS syndromatische Pierre-Robin-Sequenz

5 Diskussion

5.1 Isolierte und syndromatische Pierre-Robin-Sequenz

Es finden sich wenige Untersuchungen von Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz, die sich mit der physischen und psychomotorischen Entwicklung befassen und noch weniger zum Thema Hörvermögen und Sprachentwicklung. Es gibt jedoch einige Verlaufsstudien, mit denen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bezüglich Wachstum, psychomotorischer Entwicklung, Hörvermögen und Sprachentwicklung bzw. Sprechstörungen im Folgenden verglichen werden sollen. Dabei soll die Zusammensetzung des Patientenkollektivs und die Beeinflussung der Ergebnisse durch übergeordnete Syndrome und assoziierte Fehlbildungen berücksichtigt werden. Ebenso soll auf Atmungs- und Ernährungsprobleme sowie deren Therapie eingegangen werden.

5.1.1 Physische Entwicklung

In der Verlaufsstudie von *Williams et al.* (1981) wurden 55 Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz erfasst. 41 Kinder überlebten und 30 von ihnen wurden im Alter von einem bis zehn Jahren nachuntersucht. Bei 10 % der überlebenden Kinder wurden weitere angeborene Fehlbildungen gefunden, die nur in einem Fall einem übergeordneten Syndrom zugeordnet werden konnten. Die Kinder wurden jeweils von einem Pädiater, einem Logopäden, einem Psychologen und einem Kieferorthopäden untersucht. Bei zwei Kindern lag ein Minderwuchs vor. Eines dieser beiden Kinder hatte kurze Femura. Das andere war ein pränatal dystrophes Kind. Ein Kind lag mit seinem Gewicht mehr als drei Standardabweichungen unter dem mittleren altersbezogenen Gewicht. Der Kopfumfang war jeweils altersentsprechend groß. Bei allen älteren Kindern konnte wie auch in der vorliegenden Arbeit ein Aufholwachstum des Unterkiefers gesehen werden. Somit zeigten sich in dieser Studie mit einem Anteil von 2,4 % syndromatischer Form der Pierre-Robin-Sequenz unter den überlebenden Kindern keine signifikanten Unterschiede in der Gewichtsentwicklung bzw. im Längen- und Mandibulawachstum im

Vergleich zur Normalpopulation. Die Resultate von *Williams et al.* sind somit vergleichbar mit denen der vorliegenden Arbeit (139).

Von *Pashayan et al.* (1984) wurden 25 Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz im Alter von $1\frac{2}{12}$ bis $7\frac{8}{12}$ Jahre untersucht. Sie wurden wie in der vorliegenden Arbeit unterschieden in eine Gruppe von 17 (68 %) Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und in eine Gruppe von acht (32 %) Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz als Teil eines Syndroms bzw. in Assoziation mit mehreren angeborenen Anomalien. Die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich war 1:3,25 im Vergleich zu 1:1,5 in der vorliegenden Arbeit. Alle Patienten hatten eine Gaumenspalte. Es wurde sehr viel Wert auf ein standardisiertes Fütterungsverfahren und Therapie von respiratorischen Problemen gelegt. Das therapeutische Vorgehen ist insgesamt vergleichbar mit dem in der vorliegenden Arbeit. Alle Kinder wurden um der Glossoptose vorzubeugen konsequent, auch beim Füttern, auf den Bauch gelagert. Gefüttert wurde mit einem Sauger mit kreuzschlitzartig vergrößertem Saugerloch. Dabei wurde der Unterkiefer durch leichten Druck nach unten und vorne geschoben. Bei Kindern, die Zyanoseattacken beim Trinken erlitten oder bei denen der Saugreflex nur ungenügend vorhanden war, wurde sofort mit einer Sondenernährung begonnen und sobald als möglich wieder umgestellt auf Flaschenfütterung. Von den 17 Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz wurden neun (53 %) voll bzw. teilsondiert, während bei den Patienten mit syndromatischer Form sechs (75 %) von acht sondiert werden mussten. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit ist der Anteil der sondierten Patienten in beiden Gruppen damit wesentlich höher. Wie lange die Patienten sondiert werden mussten wird nicht erwähnt. War die Bauchlagerung alleine nicht ausreichend, um die Atemwege offen zu halten, wurde von einer intraoralen oder nasopharyngealen Atemhilfe Gebrauch gemacht. Ein Kind aus der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz musste endotracheal intubiert werden. Kein Kind wurde glossopexiert und keines tracheotomiert. Der Gaumen wurde bei Vorliegen einer Spalte des weichen Gaumens mit einer Operation, bei Spalte des harten und des weichen Gaumens mit zwei Operationen verschlossen wie auch bei allen Patienten in der vorliegenden Arbeit, wobei allerdings zuerst der harte Gaumen mit fünf bis zehn Monaten und dann der weiche mit neun bis 15 Monaten verschlossen wurde. Bezüglich Größe und Gewicht fand sich in der Gruppe der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz

durchschnittlich ein Körpergewicht auf der 49. Perzentile und eine Körpergröße auf der 44. Perzentile, wobei ein Kind mit beiden Maßen auf der 5. Perzentile lag. Der durchschnittliche Kopfumfang lag auf der 49. Perzentile. In der Gruppe der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz lagen die Werte für Gewicht, Länge bzw. Kopfumfang durchschnittlich auf der 9., 16. bzw. 34. Perzentile. Minderwüchsig bzw. untergewichtig waren vier Kinder in der Gruppe mit syndromatischer Form. Somit ergab auch diese Studie wie die vorliegende Arbeit, dass Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz durchschnittlich leichter und kleiner sind als Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz (86).

Sheffield et al. (1987) unternahmen eine retrospektive Untersuchung von 64 Fällen mit Pierre-Robin-Sequenz in den Jahren 1960 bis 1983. 55 der 64 Patienten hatten eine Mikrogenie und Glossoptose. Neun hatten eine Mikrogenie und eine Gaumenspalte. *Sheffield et al.* betonen die Schwierigkeit, die Diagnose Glossoptose retrospektiv zu stellen. In leichten Fällen kann eine Glossoptose durch konsequente Bauchlagerung suffizient verhindert werden, so dass sich diesbezüglich keine Dokumentation in den Krankenakten findet. Das Nichtauftreten einer Glossoptose bei Pierre-Robin-Sequenz kann für die Qualität der Pflege und therapeutischer Maßnahmen sprechen. Ähnliche Probleme bei der retrospektiven Sicherung der Diagnose Glossoptose ergaben sich auch in der vorliegenden Arbeit. Nur bei 46 % war die Glossoptose sicher vorhanden. Auch in dieser Studie wurde zwischen Patienten mit isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz unterschieden. Von den 47 überlebenden Patienten hatten zwölf ein übergeordnetes Syndrom. In sechs Fällen handelte es sich dabei um ein Stickler-Syndrom und in zwei Fällen um eine familiäre Pierre-Robin-Sequenz mit zusätzlichen Fehlbildungen am Skelett. Hier finden sich Parallelen zur vorliegenden Arbeit, bei der ebenfalls die Diagnose Stickler-Syndrom bzw. familiäre Pierre-Robin-Sequenz am häufigsten unter den syndromatischen Formen zu stellen war.

Die in der Studie von *Sheffield et al.* mit einem Anteil von 12,6 % Frühgeborenen auf das Reifealter bezogenen Geburtsmaße waren alle normal verteilt. Im Verlauf zeigte sich ein der Referenzpopulation vergleichbares Längenwachstum, wobei 73 % der Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz mit ihrer Körpergröße unter der 50. Per-

zentile lagen. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nicht bestätigt werden. Hier lagen die Geburtsmaße der Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz durchschnittlich über der 50. Perzentile und die Kinder waren zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung durchschnittlich schwerer und deutlich größer als gleichaltrige gesunde Kinder. Bei allen Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz war in der Studie von *Sheffield et al.* ein inkomplettes Aufholwachstum des Unterkiefers zu sehen wie auch in der vorliegenden Arbeit. Bezüglich der physischen Entwicklung der Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz finden sich bei *Sheffield et al.* keine Angaben (112).

Bull et al. (1990) führten eine prospektive Studie mit 21 Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz durch. Sie waren gerade geboren bzw. bis zu acht Wochen alt und wurden über einen Zeitraum von acht bis 30 Monaten untersucht. Die Patienten wurden unterteilt in eine Gruppe mit isolierter und eine mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bzw. Stickler-Syndrom. Kein Patient ist verstorben. Bei jedem Kind wurde eine Polysomnographie durchgeführt. 18 Kinder hatten obstruktive Apnoen mit Desaturationen. Zehn Kinder brauchten einen Apnoe-Heimmonitor, vier davon zusätzlichen Sauerstoff auch zu Hause. In der vorliegenden Arbeit hatte nur ein Kind mit Cattel-Manzke-Syndrom einen Heimmonitor in den ersten Lebensjahren. Bei sieben Kindern wurde eine Lippen-Zungen-Adhäsion durchgeführt. Vier wurden tracheotomiert. Diese therapeutischen Maßnahmen waren in der vorliegenden Arbeit bei keinem Kind erforderlich. Die Maße der Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz lagen durchschnittlich zwischen der 25. und 50. Perzentile und die Maße der Patienten mit assoziierten weiteren kongenitalen Fehlbildungen bzw. Stickler-Syndrom durchschnittlich ebenfalls zwischen der 25. und 50. Perzentile (20). Somit fand sich in diesem eher kurzen Beobachtungszeitraum keine Differenz in der physischen Entwicklung von Patienten mit isolierter bzw. syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz während in der vorliegenden Arbeit die Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz eher leichter und kleiner waren als die mit isolierter Form.

Für *Shprintzen* (1992) liegt die Ursache einer möglichen Gedeihstörung bei Pierre-Robin-Sequenz in der Obstruktion der oberen Atemwege begründet, sofern nicht ein übergeordnetes Syndrom vorliegt, welches eine Gedeihstörung ausreichend erklärt. Er

hält die Trinkprobleme aufgrund der Gaumenspalte nicht für Grund genug, eine Ge-
deihstörung zu entwickeln. Nach seiner Einschätzung lassen sich bei nahezu allen Kin-
dern mit einer Gaumenspalte die Probleme beim Trinken aus der Flasche, die beim
Kind mit Gaumenspalte eher einem Ausdrücken des milchgefüllten Saugers denn einem
Saugen entsprechen, bewältigen. Durch Flaschenfütterung mit vergrößertem Sauger-
loch, seitliches Plazieren des Saugers im Mund des Säuglings, damit bei medianer
Gaumenspalte ein Widerlager zum Auspressen des Saugers mit der Zunge angeboten
wird, und häufiges Aufstoßenlassen sollen langdauernde und das Kind ermüdende, kräf-
tezehrende Einzelmahlzeiten vermieden werden. Bei einer Pierre-Robin-Sequenz
kommt jedoch hinzu, dass jede weitere Verlegung der oberen Atemwege beim Trinken
zu einem enormen Energieverbrauch zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Atmung
während des Fütterns führt. *Shprintzen* führt außerdem an, dass es bei Kindern mit Pi-
erre-Robin-Sequenz als Folge der obstruktiven Apnoen zu kürzeren Tiefschlafphasen
und damit mangelnder Ausschüttung von Wachstumshormon kommt, welches zum
größten Teil in diesen Phasen sezerniert wird. Bezüglich des Aufholwachstums der
Mandibula gibt er zu bedenken, dass bei einem Syndrom mit hypoplastischer Mandibu-
la kein solches Aufholwachstum zu erwarten ist. Nur wenn die Mikrogenie aufgrund
einer intrauterinen Enge bestand, ist damit zu rechnen, dass der Unterkiefer im Laufe
der Zeit eine annähernd normale Größe annimmt (118).

Laitinen et al. (1994) untersuchten die physische Entwicklung von 50 Kindern mit
Pierre-Robin-Sequenz im Vergleich zu Kindern mit isolierter Gaumenspalte und mit
gesunden Kindern. Die Kinder der Vergleichsgruppe mit isolierter Gaumenspalte waren
Reifgeborene und hatten keine weiteren kongenitalen Fehlbildungen außer der Gau-
menspalte. Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz männlich
zu weiblich betrug 1:1,5. Sieben der 50 Kinder waren Frühgeborene, von denen drei ein
Vitium cordis hatten. Die Maße der Frühgeborenen bzw. der ehemaligen Frühgeborenen
wurden getrennt erfasst. Zehn Kinder hatten weitere angeborene Fehlbildungen. 33
Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz hatten eine isolierte Form und waren Reifgeborene.
Bei allen Kindern wurde der Gaumen einzeitig operativ verschlossen, und zwar im Al-
ter von 0,7 bis 4,3 Jahren. Länge und Gewicht bei Geburt unterschieden sich nicht sig-
nifikant zwischen den 33 Kindern mit isolierter und den 10 Kindern mit syndromati-

scher Pierre-Robin-Sequenz, wobei das Geburtsgewicht der Kinder mit syndromatischer Form wie auch in der vorliegenden Arbeit durchschnittlich niedriger lag. Im Säuglingsalter sah man ein langsames Wachstum bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz im Vergleich zu denen mit isolierter Gaumenspalte bzw. zu gesunden Kindern, wobei die Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz und weiteren kongenitalen Fehlbildungen kleiner waren als die mit isolierter Form. Über längere Zeit betrachtet kam es allerdings zu einem Aufholwachstum der Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz, so dass am Ende keine Unterschiede in der Körpergröße zur Normalbevölkerung bestanden. Bezüglich der Gewichtsentwicklung fand sich eine passagere Gedeihstörung bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz im ersten bzw. zweiten Lebensjahr sowohl im Vergleich zur Normalbevölkerung als auch im Vergleich zur Gruppe mit isolierter Gaumenspalte. Die Gedeihstörung war bei gleichzeitigem Vorliegen von Frühgeburtlichkeit bzw. weiterer kongenitaler Fehlbildungen stärker ausgeprägt als bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz ohne Frühgeburtlichkeit. Die Gedeihstörung der Kinder mit assoziierten weiteren Anomalien, das heißt der Kinder mit Verdacht auf eine syndromatische Form der Pierre-Robin-Sequenz war durchschnittlich schwerer ausgeprägt und hielt länger an als bei den Kindern mit isolierter Form. Von den zehn Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz waren vier in den ersten sechs Lebensjahren und eines im Alter von sieben bis zwölf Jahre untergewichtig (65). In Bezug auf die passagere Wachstumsstörung lassen sich die Ergebnisse der Studie von *Laitinen et al.* schlecht mit denen der vorliegenden Arbeit vergleichen, da nur zu drei Zeitpunkten die Maße der Kinder erhoben wurden, so dass eine vorübergehende Gedeihstörung im ersten Lebensjahr nicht erfasst werden konnte. Zum Zeitpunkt der Zweituntersuchung wiederum fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Länge und Gewicht im Vergleich mit gleichaltrigen gesunden Kindern, so dass die Resultate der Studie von *Laitinen et al.* in diesem Punkt bestätigt werden konnten.

5.1.2 Psychomotorische Entwicklung

Smith et al. (1961) fanden bei Untersuchung von 39 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz in 25 % der Fälle eine mentale Retardierung. Alle anderen Studien in den Folgejahren zeigen weit niedrigere Inzidenzen für geistige Defizite. Zu diskutieren ist hier-

bei der Zusammenhang mit verbesserten Therapie- und Überwachungsmöglichkeiten im Laufe der Zeit, die nicht nur zu einer niedrigeren Mortalitätsrate sondern auch durch Vermeidung hypoxischer Schädigungen zu einem verbesserten neurologischen Outcome geführt haben können (122).

Ohne Differenzierung zwischen älteren und neueren Fällen ist nach *Caouette-Laberge et al.* die Inzidenz psychomotorischer Defizite hoch. Es wurden 125 Kinder in den Jahren 1964 bis 1991 untersucht. Es war zu beobachten, dass bei den 34 Patienten, die nach 1986 in die Studie aufgenommen wurden, durch die besseren Überwachungsmöglichkeiten wie transkutane Messung der Sauerstoffsättigung sowie des Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidpartialdrucks, Polysomnographie und ein frühzeitigeres therapeutisches Eingreifen die Mortalität deutlich gesenkt werden konnte. Eine gesonderte Auswertung der Ergebnisse bezüglich der psychomotorischen Entwicklung dieser nach 1986 erfassten Fälle ist nicht erfolgt. Je nach erforderlicher Therapie wurden die 125 Probanden in drei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe waren Kinder, die durch Bauchlage alleine behandelt werden konnten. In der zweiten Gruppe waren Kinder, die in konsequenter Bauchlage gehalten und mit der Sonde ernährt wurden. In der letzten Gruppe schließlich wurden Kinder zusammengefasst, die sowohl mit der Sonde ernährt werden mussten als auch respiratorische Probleme hatten, die eine Intubation über mehr als 48 Stunden erforderte.

Alle Kinder wurden anlässlich einer kieferchirurgischen Verlaufskontrolle durch einen Psychologen untersucht. In der Studie ist kein Testverfahren für die psychologische Beurteilung der Kinder genannt. Von den 108 überlebenden Probanden war bei 25 (23,1 %) ein psychomotorisches Entwicklungsdefizit festzustellen. Davon zwölf (22 %) von 55 Überlebenden aus der ersten Gruppe, sieben (19 %) von 36 Probanden aus der zweiten Gruppe und sechs (35 %) von insgesamt 17 nachuntersuchten Kindern in der dritten Gruppe. Somit fand sich eine höhere Inzidenz psychomotorischer Retardierung bei den Patienten mit schwerwiegenderen respiratorischen und Ernährungsproblemen, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmt. Darüberhinaus war ein Zusammenhang mit dem Vorliegen einer isolierten bzw. syndromatischen Pierre-Robin-Sequenz zu sehen. In der ersten Gruppe hatten fünf der zwölf retardierten Kin-

der, in der zweiten Gruppe zwei von sieben und in der dritten Gruppe eines von sechs retardierten Kindern eine isolierte Form der Pierre-Robin-Sequenz. Das heißt, dass bei insgesamt 32 % der 25 Patienten mit psychomotorischer Retardierung eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz vorlag, während bei 68 % ein definiertes Syndrom bzw. ein unklares Fehlbildungssyndrom zugrunde lag (23). Deutlicher wurde diese Tendenz in der vorliegenden Arbeit, in der alle fünf Kinder mit einer mentalen Retardierung eine syndromatische Form der Pierre-Robin-Sequenz hatten.

In der Studie von *Williams et al.* (1981) an 55 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz wurden 30 Kinder bezüglich ihrer psychomotorischen Entwicklung von einem Pädiater und einem Psychologen untersucht. Kinder im Vorschulalter wurden nach der Griffith-Entwicklungsskala beurteilt. Es fanden sich keine Entwicklungsretardierungen. Die Kinder im Schulalter wurden einer Reihe von psychologischen Tests zur Prüfung ihrer intellektuellen Leistungen unterzogen. Zwei (7 %) der insgesamt 30 psychologisch untersuchten Kinder waren als erzieherisch subnormal zu bezeichnen (139). Ein Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist schwierig zu ziehen, da von *Williams et al.* nicht exakt zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz differenziert wurde. Der Anteil von sieben Prozent mentaler Retardierung konnte nicht bestätigt werden. Er lag wesentlich höher, und zwar bei 18 % bezogen auf alle 28 Patienten der vorliegenden Arbeit.

Sheffield et al. (1987) untersuchten 64 Kinder mit der Pierre-Robin-Sequenz. Von den 29 Überlebenden mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz waren drei, das heißt 10 % mental retardiert. Ein Kind mit leichter mentaler Retardierung war ein ehemaliges Frühgeborenes und hatte häufig hypoxische Episoden durchgemacht. Ein anderes Kind hatte aufgrund der Glossoptose gehäuft Zyanoseattacken und zerebrale Krampfanfälle. Bei dem dritten Kind mit schwerster geistiger Retardierung waren keine hypoxischen Episoden dokumentiert. Bezüglich der psychischen Entwicklung der Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz finden sich keine Angaben (112). Das Zusammenreffen von mentaler Retardierung und stattgehabten schweren hypoxischen Ereignissen ließ sich in der vorliegenden Arbeit in zwei Fällen bestätigen.

Pashayan et al. (1984) fanden, dass bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz und optimaler Therapie von respiratorischen Störungen und Ernährungsproblemen in der Neonatal- und Säuglingszeit eine normale körperliche und geistige Entwicklung zu erwarten ist. Bei syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz sieht die Prognose bezüglich körperlicher und geistiger Entwicklung trotz optimaler Therapie der Atemwegs- und Ernährungsprobleme schlechter aus, was sich in der vorliegenden Arbeit bestätigen ließ (86).

Alle 21 Kinder in der prospektiven Studie von *Bull et al.* (1990) mit Pierre-Robin-Sequenz in isolierter Form oder in Kombination mit weiteren kongenitalen Anomalien bzw. im Rahmen von einem definierten Syndrom wurden polysomnographisch und oximetrisch überwacht. Es wurde die Häufigkeit und Dauer von Desaturationen in Schlaf- und Wachphasen sowie in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme erfasst. Bei 18 der 21 Patienten wurden obstruktive Apnoen und Desaturationen registriert. Aus diesen Daten wurden Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen gezogen. Wie bereits weiter oben erwähnt erhielten vier Kinder einen Heim-Apnoemonitor, sechs benötigten zusätzlich Sauerstoff zu Hause. Bei sieben Kindern wurde eine Lippen-Zungen-Adhäsion durchgeführt und vier wurden tracheotomiert, beides operative Maßnahmen, die in der vorliegenden Arbeit bei keinem Patienten zur Anwendung kamen. Alle Patienten in der Studie von *Bull et al.* mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz außer einem, der vor Aufnahme in die Studie ein asphyktisches Ereignis erlitten hatte, entwickelten sich neurologisch unauffällig. Die Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz waren schwerer betroffen von obstruktiven Apnoen und Sauerstoffentsättigungen, hatten häufiger Fütterungsprobleme und eine Entwicklungsverzögerung (20). Diese Ergebnisse lassen sich durch die vorliegende Arbeit bestätigen, in der sich ebenfalls in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz häufiger respiratorische sowie Fütterungsprobleme finden ließen und psychomotorische Entwicklungsdefizite nur in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz auftraten.

Auch in der Studie von *Tomaski et al.* (1995) zeigt sich, dass die respiratorischen und Ernährungsprobleme bei den syndromatischen Formen der Pierre-Robin-Sequenz am stärksten ausgeprägt sind. In dieser Studie an 27 Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz, 32 mit Stickler-Syndrom und 31 Patienten mit syndromatischer Pierre-

Robin-Sequenz, ausgenommen das Stickler-Syndrom, fand sich ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der respiratorischen und Ernährungsprobleme zwischen der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz bzw. Stickler-Syndrom und der dritten Gruppe. Die Auswirkung auf die psychomotorische Entwicklung der Kinder bleibt in der Arbeit von *Tomaski et al.* allerdings unerwähnt (133).

Insgesamt bedürfen Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz mehr invasiver therapeutischer Interventionen wie Tracheotomie oder Osteodistraktion als solche mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz, was wiederum längere Krankenhausaufenthalte notwendig macht (31). Hinzu kommen weitere unter Umständen operationsbedürftige Fehlbildungen wie Arthrogrypose und Vitium cordis, die per se keinen Einfluß auf die psychische Entwicklung des Kindes haben, aber dennoch durch eine längere Hospitalisierung diese beeinflussen können.

Zu bedenken ist auch ein vermehrtes Auftreten von Schlafapnoen bei Kindern und Jugendlichen mit Pierre-Robin-Sequenz, die sich in einer Müdigkeit am Tage mit Aufmerksamkeitsstörungen und damit verbundenen schlechteren schulischen Leistungen äußern kann. Die Therapie besteht in einer Continuous-positive-airway-pressure-Atemhilfe über Nacht (35, 60, 92, 124). Bei keinem der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Patienten wurde bisher eine Schlafpolysomnographie durchgeführt.

5.1.3 Hörvermögen

In der Studie von *Williams et al.* (1981) wurden 26 Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz audiometrisch untersucht. Die Hälfte der Patienten hatte eine beidseitige Hörminderung. In einem Fall war ein Hörgerät notwendig. Eine Schallempfindungsstörung fand sich bei keinem der 26 Patienten (139). Damit liegt die Häufigkeit einer Schalleitungsschwerhörigkeit höher, die einer Schallempfindungsschwerhörigkeit jedoch niedriger als bei den 28 Patienten der vorliegenden Arbeit.

Pashayan et al. (1984) untersuchten 17 Kinder mit isolierter und acht Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Acht der 17 Patienten mit isolierter und alle

acht Patienten mit syndromatischer Form hatten Paukenergüsse. Jeweils fünf Patienten mit isolierter bzw. syndromatischer Form erhielten eine Paukendrainage. Das entspricht 40 % aller Patienten im Vergleich zu 93 % in der vorliegenden Arbeit, was die prophylaktische Intention widerspiegelt. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit hatten drei (18 %) der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und sieben (88 %) der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Eine Innenohrschwerhörigkeit hatte keiner der Patienten mit isolierter und einer (12,5 %) der Patienten mit syndromatischer Form einer Pierre-Robin-Sequenz. Diese deutliche Differenz im Auftreten einer Schallleitungsschwerhörigkeit zwischen der Gruppe mit isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz war in der vorliegenden Arbeit nicht zu sehen. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit war bei den Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz in der vorliegenden Arbeit bei 33 % im Vergleich zu 18 % bei *Pashayan et al.* zu finden trotz der wesentlich häufiger durchgeführten prophylaktischen Paukendrainage. Bei den Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz lag die Häufigkeit einer Schallleitungsschwerhörigkeit demgegenüber um die Hälfte niedriger nämlich bei 44 % im Vergleich zu 88 % bei *Pashayan et al.* (86). Eine Innenohrschwerhörigkeit trat in der vorliegenden Arbeit nur in der Gruppe mit syndromatischer Form auf.

5.1.4 Sprachliche Entwicklung

Williams et al. (1981) fanden bei vier (13 %) von 30 Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz eine verzögerte Sprachentwicklung. Ein (3,3 %) Kind hatte eine verzögerte Entwicklung der Expressivsprache. Drei Patienten zeigten ein deutlich retardiertes Sprachverständnis bei gleichzeitig retardierter Entwicklung einer Expressivsprache. Eine velopharyngeale Insuffizienz, das heißt ein nasales Entweichen von Luft beim Sprechen durch einen großen Abstand zwischen dem Gaumensegel und der hinteren Rachenwand fanden *Williams et al.* bei der Hälfte der 30 untersuchten Patienten. Sie erachteten eine Sprachtherapie als ineffektiv bei Vorliegen einer velopharyngealen Insuffizienz, die sich in einer Rhinophonia aperta von mildem bis schwerem Ausprägungsgrad äußert. *Williams et al.* betonen, dass sie keinen Zusammenhang fanden zwischen der Retrogenie und dem Ausprägungsgrad der Artikulationsstörungen. Nach ihrer Auffassung besteht kein Unterschied zwischen den Artikulationsstörungen von Kindern mit

Pierre-Robin-Sequenz und denen mit isolierter Gaumenspalte (139, 143). Im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit fällt ein deutlich höherer Prozentsatz an sprachlich entwicklungsretardierten Kindern und ein höherer Anteil an Kindern mit mangelnder bzw. fehlender Entwicklung einer Expressivsprache auf, wobei dies vor allem durch die Entwicklungsdefizite in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz bedingt war. Bei *Williams et al.* wird nicht differenziert zwischen syndromatischer und isolierter Pierre-Robin-Sequenz, so dass es durchaus denkbar ist, dass der Anteil an Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz höher lag als in der vorliegenden Arbeit.

In der Studie von *Pashayan et al.* (1984) hatten zwei (12 %) der 17 Kinder mit isolierter und sechs (75 %) der acht Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz eine sprachliche Entwicklungsretardierung. Die beiden Kinder mit sprachlicher Retardierung hatten zugleich auch eine undeutliche Aussprache. Bei sechs (75 %) der Kindern mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz hörte man eine undeutliche Aussprache. Davon waren fünf zugleich auch sprachlich retardiert. Das heißt, dass nicht jedes sprachlich entwicklungsretardierte Kind in dieser Gruppe auch gleichzeitig Artikulationsstörungen hatte. Eine velopharyngeale Insuffizienz fand sich bei jeweils einem der Patienten mit isolierter bzw. syndromatischer Form der Pierre-Robin-Sequenz. Im Unterschied zu den Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden bei den Patienten von *Pashayan et al.* zwar auch zwei Operationen durchgeführt bei Spalte des weichen und des harten Gaumens, jedoch in umgekehrter Reihenfolge, so dass zunächst der harte und dann der weiche Gaumen verschlossen wurde. Der Verschluß des harten Gaumens wurde in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz im Alter von fünf bis zehn Monaten durchgeführt. Der weiche Gaumen wurde sowohl bei den Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und Spalte des harten und weichen Gaumens als auch bei denen mit Spalte alleine des weichen Gaumens im Alter von neun bis 15 Monaten verschlossen. Damit erfolgte der Verschluß des weichen Gaumens durchschnittlich vier bis zehn Monate später als bei den Patienten mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz in der vorliegenden Arbeit. Eine undeutliche Aussprache kam in der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz bei *Pashayan et al.* etwa so häufig wie in der vorliegenden Arbeit vor. Bei den Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wurde der harte Gaumen im Alter von neun Monaten bis zu zwei Jahren und acht Monaten gedeckt (86).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der vorliegenden Arbeit fällt auf, dass in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz nur 29 % gegenüber 75 % eine schwer verständliche Aussprache hören ließen. Ob dies im Zusammenhang mit dem deutlich späteren operativen Verschluss des weichen Gaumens bei den Patienten von *Pashayan et al.* zu sehen ist, bleibt unklar. Es ist jedoch naheliegend, bedenkt man die funktionelle Bedeutung des Gaumensegels bei der Artikulation durch je nach Lautbildung unterschiedliche Öffnung des Nasenrachenraumes. Nach *Wirth* ist der operative Gaumenverschluss erst Ende des zweiten Lebensjahres durchzuführen, da die sprachliche Entwicklung bei Kindern mit Gaumenspalte erst mit 18 Monaten beginne (143). In der vorliegenden Arbeit fiel bei der Befragung der Eltern der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz oder Verdachtsdiagnose Stickler-Syndrom auf, dass sie sich an den Beginn oder an die Zunahme des Lautierens ihrer Kinder nach der ersten Operation am Gaumen erinnerten, die durchschnittlich mit fünf Lebensmonaten durchgeführt wurde.

Fair et al. (1998) führten bei vier Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz im Alter von fünf bis 28 Monaten eine Sprachtherapie durch. Sie sahen an ihrer kleinen Patientenzahl vor allem Fortschritte in der Entwicklung der Expressivsprache. Die Autoren empfehlen diese frühzeitige Intervention für alle Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz (39).

5.2 Isolierte Gaumenspalte

Um die Frage zu klären, ob Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz sich in ihrer physischen, psychomotorischen, audiologischen und sprachlichen Entwicklung von Patienten mit isolierter Gaumenspalte unterscheiden, soll nun ein kurzer Überblick über diesbezügliche Angaben in der Literatur gegeben werden.

5.2.1 Physische Entwicklung

In der Studie von *Shprintzen et al.* (1985) an 580 Probanden mit einer Gaumenspalte wurde bei 135 (23 %) Kleinwüchsigkeit und bei 141 (26 %) eine Mikrozephalie gefunden. Dabei wurden auch Kinder mit einer Gaumenspalte als Symptom eines übergeordneten Syndroms erfasst (116). Diese Angaben einer Wachstumsstörung liegen deutlich höher als bei den Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz in der vorliegenden Arbeit, in der nur bei drei (11 %) Kindern ein Minderwuchs und bei einem (3,6 %) der Kinder eine Mikrozephalie vorlag.

In einer cephalometrischen retrospektiven Longitudinalstudie fanden *Figueroa et al.* (1991), dass es zu einem Aufholwachstum der Mandibula bei Kindern mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz kommt. Die cephalometrischen Ausmessungen erfolgten an seitlichen Röntgenaufnahmen des Schädels. Es wurde zwischen Kindern mit isolierter Gaumenspalte und gesunden Kindern in den ersten beiden Lebensjahren verglichen. Die Wachstumsrate war am höchsten bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz, dann bei denen mit isolierter Gaumenspalte und am geringsten in der Gruppe ohne Spalte, wobei die Unterkiefer der Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz allerdings keine normale Größe in diesen ersten beiden Lebensjahren erreichten. Somit konnte ein partielles Aufholwachstum der Mandibula bei Pierre-Robin-Sequenz wie auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt werden. Bemerkenswerterweise fand sich auch eine erhöhte Wachstumsrate der Mandibula bei Kindern mit isolierter Gaumenspalte (41).

Laitinen und Ranta (1992) konnten anhand cephalometrischer Messungen im Rahmen einer Verlaufsstudie an 35 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz keinen Unterschied im Größenwachstum des Unterkiefers im Vergleich zu einer Gruppe von 30 Kindern mit isolierter Gaumenspalte feststellen (66).

Laitinen et al. (1994) untersuchten in einer retrospektiven Studie die körperliche Entwicklung von 50 Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz und von 58 Kindern mit isolierter Gaumenspalte, die in den Jahren 1967 bis 1986 geboren waren. Körpergröße und Gewicht wurden von Geburt bis zum Alter von zwölf Jahren registriert. Gewicht und Länge der Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz bei Geburt unterschieden sich nicht von der der Kinder mit isolierter Gaumenspalte bzw. von der gesunder Kinder. Im Laufe des ersten Lebensjahres waren die Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz dann leichter und kürzer als Kinder mit isolierter Gaumenspalte bzw. gesunde Kinder. Später wurden diese Defizite aufgeholt, so dass wieder eine normale Gewichts- und Größenverteilung bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz zu sehen war. Sowohl in der Gruppe mit Pierre-Robin-Sequenz als auch in der Gruppe mit isolierter Gaumenspalte lag das durchschnittliche Körpergewicht während des gesamten Beobachtungszeitraumes etwas niedriger als in der Normalbevölkerung. Die Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz waren zum Zeitpunkt 0,2 bis 0,7 bzw. mit 1,9 Lebensjahren leichter als die Patienten mit isolierter Gaumenspalte. Somit fand sich eine passagere Gedeihstörung bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz im ersten bzw. zweiten Lebensjahr. Es lagen in der Studie von *Laitinen et al.* keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit Pierre-Robin-Sequenz und isolierter Gaumenspalte bezüglich des Operationszeitpunktes vor, der durchschnittlich bei einem Alter von 1,8 Jahren lag. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Größe der Gaumenspalte bei Geburt und der Körperlänge im Alter von drei bis sieben Jahren gefunden werden. Kinder mit isolierter partieller Gaumenspalte waren in diesem Alter durchschnittlich größer als Kinder mit kompletter Spalte des Gaumens. Bei den Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz war dies wie auch in der vorliegenden Arbeit nicht festzustellen. Bezüglich des Körpergewichts fand sich weder in der Studie von *Laitinen et al.* noch in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang mit der Größe der Spalte (65).

Nach *Habel et al.* (1996) kommt bei Kindern mit isolierter Gaumenspalte ein Minderwuchs mit einer Körpergröße unter der 5. Perzentile viermal häufiger vor als bei Kindern ohne Spaltfehlbildung (49).

5.2.2 Psychomotorische Entwicklung

In der Studie von *Shprintzen et al.* (1985) fand sich bei 154 (27 %) Patienten mit einer Gaumenspalte eine mentale Retardierung (116). Es wird nicht zwischen isolierter Gaumenspalte und Gaumenspalte im Rahmen eines definierten Syndroms differenziert, was diese hohe Inzidenz erklären könnte.

Hubbard et al. (1992) untersuchten die Auswirkungen von chronischer Mittelohrentzündung in den ersten Lebensjahren nicht nur auf die audiologische sondern auch auf die mentale Entwicklung von Kindern mit Gaumenspalte. Sie fanden zwar Hörminderungen und Artikulationsstörungen als Folge, jedoch keinen Anhalt für eine kognitive, sprachliche oder psychosoziale Entwicklungsstörung bei den betroffenen Kindern (57).

In der Untersuchung von 616 Kindern mit Spalte des Gaumens mit oder ohne Spalte der Lippe in den Jahren 1975 bis 1992 von *Milerad et al.* fand sich bei 24 (4 %) Kindern eine mentale Retardierung. Nicht mitgezählt wurden dabei Kinder mit übergeordneten chromosomalen oder nicht-chromosomalen Syndromen. Es wurde nicht differenziert zwischen der Gruppe mit isolierter Gaumenspalte und der mit isolierter Lippenpalte bzw. kombinierter Spalte. Von den 616 Kindern hatten 239 (39 %) eine isolierte Gaumenspalte. Es wurde kein Kind mit einer Pierre-Robin-Sequenz erfasst (78). Die Rate der psychomotorischen Retardierung lag somit in dieser großen Gruppe von Kindern mit unterschiedlichstem Spaltentyp wesentlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit. Schließt man jedoch ebenfalls die Kinder mit übergeordnetem Syndrom aus, so liegt sie wesentlich höher, da kein Kind mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz in der vorliegenden Arbeit ein psychomotorisches Entwicklungsdefizit aufwies.

Laut *Habel et al.* (1996) findet sich bei Kindern mit Lippen- und bzw. oder Gaumenspalte ohne Vorliegen eines übergeordneten Syndroms häufiger ein verzögertes

Erreichen der Meilensteine der psychomotorischen Entwicklung. Die Ursache wird als multifaktoriell angesehen. Wiederholte Krankenhausaufenthalte, rezidivierende Otitiden und überprotektive Eltern, die soziale Interaktionen einschränken, werden als mögliche Ursachen genannt (49).

5.2.3 Hörvermögen

Masters et al. (1960) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des operativen Verschlusses des Gaumens und der Entwicklung von Hörverlusten. Sie fanden heraus, dass es für die audiologische Entwicklung förderlich ist, den operativen Verschluss des Gaumens möglichst frühzeitig vorzunehmen (74).

Von 34 Kindern mit einer Gaumenspalte hatten in einer Untersuchung von *Bess et al.* (1976) 57 % bis 68 % in Abhängigkeit von der angewandten audiometrischen Untersuchungsmethode Hörverlust bzw. otologische Komplikationen (10).

Laut *Yules* (1975) haben über die Hälfte der Erwachsenen mit Gaumenspalte eine Schallleitungsstörung (146). In der Studie von *Williams et al.* (1981) hatten ebenfalls die Hälfte der 26 audiometrisch getesteten Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Es fand sich somit kein Unterschied zu Patienten mit isolierter Gaumenspalte (139).

Chaudhuri et al. (1978) diagnostizierten in einer Untersuchung an 245 Kindern mit einer Gaumenspalte bei 37 % eine Taubheit. Es wurden auch Patienten mit kombinierter Spalte von Gaumen und Lippe erfasst. Die Inzidenz einer Taubheit war niedriger bei Vorliegen einer isolierten Spalte des weichen Gaumens und bei frühzeitigem operativem Gaumenverschluss (25).

Bergstrom (1978) untersuchte 284 Kinder mit kraniofazialen Fehlbildungen bezüglich ihres Hörvermögens. Er fand in 88 % der Fälle einen Hörverlust. Dieser ist umso wahrscheinlicher, je mehr einzelne kraniofaziale Defekte vorliegen. Gaumenanomalien sind zu etwa 90 % mit einer kongenitalen Schwerhörigkeit assoziiert. Bei einer Mikro-

genie findet sich nach *Bergstrom* in 70 % eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Er betont die Dringlichkeit regelmäßiger audiologischer bzw. otologischer Kontrolluntersuchungen bei diesen Kindern. 14 seiner Patienten hatten eine Pierre-Robin-Sequenz. Davon litten zwei an einer kongenitalen und acht an einer erworbenen Schallleitungsschwerhörigkeit. Somit hatten 71 % eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Ein Kind mit Pierre-Robin-Sequenz hatte eine Schallempfindungsschwerhörigkeit. Zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz wurde nicht unterschieden. Bei den 51 Kindern mit isolierter Gaumenspalte hatten 46 (90 %) eine erworbene Schallleitungsschwerhörigkeit und keines eine Innenohrschwerhörigkeit. Von den 21 Patienten mit Gaumenspalte in Assoziation mit weiteren kongenitalen Fehlbildungen bzw. übergeordnetem Syndrom fand sich bei 18 (86 %) eine Schallleitungsschwerhörigkeit, davon vier kongenital, und bei jeweils fünf (24 %) Patienten eine Innenohrschwerhörigkeit bzw. eine kombinierte Schwerhörigkeit. Das heißt, dass in dieser Studie Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz seltener an Schwerhörigkeit litten als Patienten mit isolierter Gaumenspalte bzw. syndromatischer Gaumenspalte. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit liegen die Angaben für eine Schallleitungsschwerhörigkeit bei *Bergstrom* wesentlich höher sowohl in der Gruppe mit Pierre-Robin-Sequenz als auch in der Gruppe mit isolierter Gaumenspalte bzw. Gaumenspalte bei Syndromen. Die Häufigkeit einer Innenohrschwerhörigkeit verglichen zwischen der Gruppe mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz in der vorliegenden Arbeit und der Gruppe mit isolierter Gaumenspalte bei *Bergstrom* ist gleich. In diesen beiden Gruppen wurde kein Fall einer Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert (7).

In der Studie von *Williams et al.* (1981) an Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz entsprach die Häufigkeit und der Schweregrad der Hörminderung der bzw. dem bei isolierter Gaumenspalte (139).

Gould (1989) fand keine Unterschiede im Grad der Hörstörung von Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz verglichen mit Kindern mit isolierter Gaumenspalte (47).

Milerad et al. untersuchten von 1975 bis 1992 616 schwedische Kinder mit Lippen- und bzw. oder Gaumenspalte, mit oder ohne übergeordnetes Syndrom oder weitere an-

geborene Fehlbildungen. Nur bei acht (1,3 %) Kindern war eine Schwerhörigkeit zu diagnostizieren. 239 (39%) der 616 Kinder hatten eine isolierte Gaumenspalte. Wieviele dieser Kinder von einer Schwerhörigkeit betroffen waren wird nicht explizit erwähnt. In dieser Studie ist kein einziger Fall einer Pierre-Robin-Sequenz aufgeführt (78).

Robinson et al. (1992) untersuchten 150 Kinder mit einer Gaumenspalte im Alter von zwei bis 18 Monaten und fanden bei 92 % der Patienten eine Otitis media mit Erguß vor der operativen Korrektur der Gaumenspalte. Postoperativ zeigten 140 der 150 Kinder eine zumindest minimale Besserung der Symptomatik. Bei Nachuntersuchung im Alter von vier Jahren war dies bei 70 % der Patienten der Fall. Es fand sich kein Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Operation oder dem Spaltentyp (100).

Rynnel-Dagoo et al. (1992) fanden bei 44 Kindern mit Gaumenspalte bei einem Drittel eine chronische Mittelohrentzündung mit Sekretbildung. Im Alter von drei bis vier Jahre hatten 82 % der Kinder ein normales Hörvermögen (102).

Handzic-Cuk et al. (1996) untersuchten 22 Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz im Alter von drei bis zwölf Jahre bezüglich Hörminderungen und verglichen ihre Ergebnisse mit denen von 62 Patienten mit isolierter Gaumenspalte im Alter von einem bis zu 27 Jahren. Es wurde nicht differenziert zwischen isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Bei 73,3 % der Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz fand sich eine Schwerhörigkeit. In der Gruppe mit isolierter Gaumenspalte waren es nur 53,1 % mit einer Tendenz zur Normalisierung der Befunde mit zunehmendem Alter. Diese Altersabhängigkeit war in der Gruppe mit Pierre-Robin-Sequenz nicht zu sehen. Alle Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz zeigten ungenügend pneumatisierte Mastoidzellen. Anomalien des Mittel- oder Innenohres waren weder bei den Probanden mit Pierre-Robin-Sequenz noch bei den Probanden mit isolierter Gaumenspalte zu sehen. Da die Hörminderung bei Pierre-Robin-Sequenz auf einer Schalleitungsstörung beruht, empfehlen die Autoren den frühzeitigen Einsatz von Paukenröhrchen wie auch in der vorliegenden Arbeit bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Veloplastik geschehen (51).

Vergleicht man diese unterschiedlichen Angaben mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, so lässt sich feststellen, dass Hörminderungen im Vergleich mit den meisten Studien eher seltener zu finden waren als bei isolierter Gaumenspalte. Es bietet sich kein Anhalt dafür, dass sie bei Vorliegen einer Pierre-Robin-Sequenz schwerer ausgeprägt sind als bei isolierter Gaumenspalte. Eine erhöhte Inzidenz einer Innenohrschwerhörigkeit bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz liegt nicht vor.

5.2.4 Sprachliche Entwicklung

Laut *Wirth* liegt der Sprechbeginn von Kindern mit Gaumenspalte zwischen dem 18. Lebensmonat und dem vollendeten zweiten Lebensjahr. Eine Operation des Gaumens wird von ihm erst ab dem 18. Lebensmonat empfohlen (143). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten wesentlich früher am Gaumen operiert, nämlich im Durchschnitt mit fünf Lebensmonaten (Prof. Dr. Dr. K. Bitter, Zentrum für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main). Bei vielen lag der Sprechbeginn am Anfang des zweiten Lebensjahres und nach der ersten Operation war ein Beginn bzw. eine Zunahme des Lallens festzustellen.

Generell kann man sagen, dass bei Vorliegen einer Gaumenspalte eine normale Bildung der meisten Laute an der richtigen Artikulationsstelle nicht möglich ist. Hinzu kommt ein offenes Näseln. Daher besteht eine komplexe Sprachstörung und außerdem eine Veränderung des Stimmklanges. Die Intensität des offenen Näsels hängt von den räumlichen Verhältnissen in der Nasen- und Nasenrachenhöhle ab und nicht allein von der Größe der Spalte. So kann zum Beispiel bei einem niedrigen Dach des Nasopharynx oder einer großen Rachenmandel selbst bei einer großen Gaumenspalte nur ein relativ geringes Näseln hörbar sein. Die Artikulationsstörungen äußern sich in einer Schwäche, Verschlusslaute wie g und k zu bilden, an Stelle der Explosivlaute wie p und t kommen häufig harte Stimmeinsätze vor, Reibelaute wie f und s verklingen durch die Nase und werden im Verlauf der artikulatorischen Fehlentwicklung immer weiter hinten gebildet. Es kommt infolge fehlender oder mangelhafter Artikulationsstellen der dritten Artikulationszone, das heißt des Gaumens, zu einer Verschiebung der Artikulation in die 4. und 5. Artikulationszone, das heißt nach dorsofaukal und laryngeal (143).

Nach *Williams et al.* (1981) besteht kein Unterschied zwischen den Artikulationsstörungen von Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz und denen mit isolierter Gaumenspalte. In ihrer Studie zeigten elf (44 %) der 25 mittels eines Artikulationstestes untersuchten Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz atypische Sprechmuster, die denen von Kindern mit isolierter Gaumenspalte entsprechen (139).

In einer Untersuchung von *Schonweiler et al.* (1996) an 417 Kindern mit Gaumenspalte fanden sich Sprach- bzw. Sprechstörungen bei 92 % der Kinder. Von diesen Patienten hatten 80 % anamnestisch häufig eine milde bis schwere Schallleitungsschwerhörigkeit mit oder ohne klinische Symptomatik. Bei 14 % der Kinder mit einer Rhinolalia aperta, bei denen eine logopädische Behandlung über ein Jahr nicht zu einer Verbesserung der Artikulation führte, wurde eine Velopharyngoplastik mit einem kranial gestielten Rachenlappen zur Sprachverbesserung durchgeführt. Diese Operation war bei einem Kind mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz und einer Rhinolalia aperta ohne ausreichende Besserung durch Logopädie in der vorliegenden Arbeit zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung geplant. 49 % der Kinder in der Untersuchung von *Schonweiler et al.* im Vergleich zu 32 % der Patienten in der vorliegenden Arbeit benötigten eine logopädische Therapie. Es konnte ein Zusammenhang der Sprach- und Sprechstörungen mit der Häufigkeit und dem Schweregrad der Hörminderungen, jedoch nicht mit dem Spaltentyp gesehen werden (107).

Nach *Habel et al.* (1996) entwickeln nur etwa 25 % der Kinder mit Lippen- und bzw. oder Gaumenspalte nach der Operation der Spalte eine normale Sprache. Die Entwicklung der Expressivsprache verläuft bei Kindern mit Gaumenspalte langsamer. In erster Linie ist jedoch die Artikulation gestört durch abnormale Produktion von Konsonanten, Entweichen der Luft durch die Nase beim Sprechen und die durch eine velopharyngeale Insuffizienz bedingte Hyperrhinophonie. *Habel et al.* empfehlen allgemein eine logopädische Behandlung in den ersten sieben Lebensjahren eines Kindes mit Gaumenspalte. Es wird darauf hingewiesen, dass bei einer Lippen- und bzw. oder Gaumenspalte im Falle einer Nahrungssondierung, welche möglichst vermieden werden sollte, frühzeitig ein Sprachtherapeut zur Erhaltung und Förderung der Mundmotorik hinzugezogen werden sollte (49). In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass sechs der

sieben sprachlich retardierten und vier der fünf Kinder mit schwerer Artikulationsstörung längerfristig über eine nasogastrale Sonde ernährt wurden. Ob es zu einer Beeinflussung der sprachlichen Entwicklung durch langfristige Nahrungs sondierung bei Kindern mit Gaumenspalte kommen kann, bedarf weiterer Untersuchungen.

5.3 Fallbeschreibungen syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz der neueren Literatur

Bei *Chitayat et al.* (1991) findet sich die Beschreibung von zwei Halbbrüdern mit der gleichen Mutter, die beide eine Pierre-Robin-Sequenz, eine Sandalenlücke und eine Syndaktylie von Zehe zwei und drei hatten. Ein Kind wurde als Neugeborenes untersucht, das andere im Alter von drei Jahren. Es zeigte sich kein Wachstumsdefizit und keine psychomotorische oder sprachliche Entwicklungsverzögerung. Die Mutter hatte keine Pierre-Robin-Sequenz oder sonstige morphologische Auffälligkeiten. Sie rauchte bei beiden Kindern in der Schwangerschaft etwa sieben Zigaretten täglich und es war in beiden Schwangerschaften eine vaginale Blutung im ersten Trimenon aufgetreten (27). Somit finden sich Parallelen zu den beiden Patientinnen T. A. und B. M. mit familiärer Pierre-Robin-Sequenz. *Chitayat et al.* vermuteten einen X-chromosomalen Erbgang, da ihre beide Probanden männlich waren.

Drei Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz, distaler Arthrogyrose, sogenanntem "whistling face", schwerer psychomotorischer Entwicklungsdefizite und muskulärer Hypotonie wurden von *Schrander-Stumpel et al.* (1991) beschrieben. Einer der Patienten zeigte eine Mikrozephalie, zwei eine postnatale Wachstumsretardierung. Bei zwei Patienten lag eine postnatale Asphyxie vor. Diese beiden Patienten boten zerebrale Krampfanfälle. Eines dieser beiden Kinder litt an rekurrenden Mittelohrentzündungen mit Hörverlust und entwickelte keine Expressivsprache. Das andere ist im Säuglingsalter verstorben. Der dritte Patient in dieser Serie leidet wiederum an einem Hörverlust, zu dem keine näheren Angaben gemacht werden (108).

Stoll et al. (1992) beschrieb eine Familie mit Pierre-Robin-Sequenz, ventrikulären Extrasystolen und Perodaktylie über drei Generationen. Wachstum und psychomotori-

sche Entwicklung verliefen bei diesen Patienten normal. Über Sprache und Hörvermögen werden keine Angaben gemacht (129).

Richieri-Costa et al. (1992, 1993) publizierten insgesamt sieben Fälle von Pierre-Robin-Sequenz in Assoziation mit Minderwuchs, Unterkieferspalte und Extremitätenanomalien. In allen sieben Fällen verlief die psychomotorische Entwicklung unauffällig. Über die sprachliche und audiologische Entwicklung finden sich keine Angaben (93, 94).

Di Rocco et al. (1992) beschreiben einen Säugling mit Pierre-Robin-Sequenz, distaler Arthrogrypose, muskulärem Hypotonus, fehlender psychomotorischer Entwicklung und Krampfanfällen (36).

Ebenfalls *Stoll et al.* (1999) veröffentlichten den Fall zweier Geschwisterkinder mit Pierre-Robin-Sequenz, Kamptodaktylie, mentaler Retardierung und "whistling face". Das Wachstum war nicht retardiert. Über die sprachliche sowie audiologische Entwicklung werden keine Angaben gemacht (128).

5.4 Konsequenzen für die genetische Beratung

Sofern es sich um eine isolierte Pierre-Robin-Sequenz handelt und eine optimale Therapie in den ersten Lebensjahren durchgeführt wird, ist von einer normalen physischen und psychomotorischen Entwicklung der betroffenen Kinder auszugehen. Dies trifft ebenso für die Diagnose Stickler-Syndrom zu, wobei es in Einzelfällen dabei zu einem Minderwuchs kommen kann. In jedem Fall sind frühe und regelmäßige audiologische bzw. otologische Untersuchungen durchzuführen, da häufig wie auch bei isolierter Gaumenspalte mit einer Schallleitungsschwerhörigkeit zu rechnen ist. Eine Logopädie ist nicht zwingend erforderlich, in manchen Fällen jedoch ratsam aufgrund der Artikulationsstörungen, die sich nicht wesentlich von denen bei isolierter Gaumenspalte unterscheiden. Hinsichtlich des Stickler-Syndroms ist es zu empfehlen, die Kinder frühzeitig und regelmäßig dem Augenarzt vorzustellen, um rechtzeitig bei Augenhintergrundsveränderungen intervenieren zu können.

Die Beratung bei syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz hängt ab von dem jeweiligen übergeordneten Syndrom und den damit verbundenen weiteren Fehlbildungen. Die Wahrscheinlichkeit für eine physische bzw. psychomotorische Retardierung liegt dabei insgesamt höher als bei der isolierten Form, ist jedoch von dem betreffenden Syndrom abhängig. Nicht zuletzt hängt eine Retardierung mit den häufig schwerer ausgeprägten respiratorischen und ernährungsbezogenen Problemen in den ersten beiden Lebensjahren zusammen. Es gibt Fälle von familiärer Pierre-Robin-Sequenz mit und ohne psychomotorische bzw. sprachliche Entwicklungsretardierung.

Auch für die Angabe eines Wiederholungsrisikos ist die Differenzierung von isolierter und syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz entscheidend. In Übereinstimmung mit der Literatur kann nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit von einem kleinen Wiederholungsrisiko bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz ausgegangen werden, während es zum Beispiel im Falle eines Shprintzen-Syndroms 50 % betragen kann.

6 Zusammenfassung

28 Kinder mit Pierre-Robin-Sequenz, die erstmals im Humangenetischen Institut der Universitätsklinik in Frankfurt am Main im Alter von drei Monaten bis acht Jahre untersucht wurden, wurden im Alter von acht bis 16 Jahren nachuntersucht. Die Kinder wurden unterteilt in eine Gruppe mit isolierter und eine Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Sie wurden hinsichtlich ihrer physischen, psychomotorischen, audiologischen und sprachlichen Entwicklung untersucht.

Die Gruppen unterschieden sich bezüglich des körperlichen Wachstums, der Häufigkeit von mentaler und sprachlicher Retardierung. Die Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz waren durchschnittlich kleiner und leichter bei Geburt und im Verlauf. 19 % der Kinder mit syndromatischer Form waren kleinwüchsig.

Eine mentale Retardierung fand sich nur in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz, in der 31 % betroffen waren.

8,3 % der Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz waren in ihrer sprachlichen Entwicklung retardiert, während dies bei 38 % der Kinder mit syndromatischer Form der Fall war. Schwere Artikulationsstörungen, die zu einer sehr undeutlichen Aussprache führten, fanden sich bei 17 % der Kinder mit isolierter und bei 29 % der Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz. Zwei Kinder mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz hatten überhaupt keine Expressivsprache entwickelt.

Es konnte ein Zusammenhang dieser Unterschiede in der Entwicklung mit der Schwere der respiratorischen und ernährungsbezogenen Probleme in den ersten beiden Lebensjahren gesehen werden. Respiratorische Probleme traten etwas häufiger in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz auf. Gemessen an der Häufigkeit und Dauer der Nahrungssondierung waren die Ernährungsprobleme ebenfalls deutlich ausgeprägter in der Gruppe mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz.

Eine Schallleitungsschwerhörigkeit fand sich insgesamt bei 39 % der 28 Probanden ohne wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit trat nur in der Gruppe der Patienten mit syndromatischer Pierre-Robin-Sequenz auf.

Diese Ergebnisse waren vereinbar mit den Resultaten früherer Untersuchungen, die daraufhin deuteten, dass Kinder mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz bei optimaler Therapie im Neugeborenen- und Säuglingsalter eine gute Prognose bezüglich ihrer physischen und mentalen Entwicklung haben, während bei Vorliegen eines übergeordneten Syndroms häufiger mit Wachstumsdefiziten und mentaler Retardierung zu rechnen ist.

Bezüglich der genetischen Beratung läßt sich feststellen, dass das Wiederholungsrisiko bei isolierter Pierre-Robin-Sequenz klein ist.

7 Summary

28 children with Pierre Robin sequence who were first examined in the Institute for Human Genetics in Frankfurt University Hospital at the age of 3 months to 8 years were reassessed at the age of 8 to 16 years. The children were divided into two groups with isolated and syndromic Pierre Robin sequence respectively. Their physical, psychomotor, audiologic and speech development was investigated.

There were differences between the two groups in growth and in the incidence of mental and speech retardation. On average the children with syndromic Pierre Robin sequence were smaller and lighter at birth and on follow-up. 19 % of the children with syndromic Pierre Robin sequence were too small for their age.

Mental retardation was only found in the group with syndromic Pierre Robin sequence, of who 31 % were affected.

8,3 % of the children with isolated Pierre Robin sequence and 38 % of those with syndromic Pierre Robin sequence showed language delay. Severe articulatory difficulties which leading to unintelligible speech were found in 17 % of the children with isolated and 29 % of the children with syndromic Pierre Robin sequence. Two children with syndromic Pierre Robin sequence did not develop any expressive language at all.

There was an association between these differences in development and the severity of respiratory and feeding problems within the first 2 years of life. There were more respiratory problems in the group with syndromic Pierre Robin sequence. Concerning the frequency and duration of nasogastric feeding, feeding difficulties were also more distinct in the group with syndromic Pierre Robin sequence.

A conductive hearing loss was present in 39 % of the 28 patients without great difference between the two groups. A sensorineural hearing loss appeared only in the group with syndromic Pierre Robin sequence.

These results were compatible with results of former studies which indicated that children with isolated Pierre Robin sequence and optimal management as newborns and as infants have a good prognosis in terms of growth and mental development whereas in the case of a underlying syndrome, growth deficits and mental retardation are expected to be more frequent.

Interesting for genetic counseling is that the risk for recurrence of isolated Pierre-Robin-sequence is minimal.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J: Die klinischen Syndrome: Syndrome, Sequenzen und Symptomenkomplexe / Leiber. Urban & Schwarzenberg Verlag; München 1996
- 2 Ahmad NN, McDonald-McGinn DM, Dixon P, Zackai EH, Tasman WS: PCR assay confirms diagnosis in syndrome with variably expressed phenotype: mutation detection in Stickler syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 678-681
- 3 Allderdice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, Allen FH Jr, Abrams CAL, McGilvray E: The 13q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 499-512
- 4 Augarten A, Sagy M, Yahav J, Barzilay Z: Management of upper airway obstruction in the Pierre Robin syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1990; 28: 105-108
- 5 Bath AP, Bull PD: Management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence. *J Laryngol Otol* 1997;111: 1155-1157
- 6 Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F: Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clin Genet* 1999; 55: 478-482
- 7 Bergstrom L: Congenital and acquired deafness in clefting and craniofacial syndromes. *Cleft Palate J* 1978; 15: 254-261
- 8 Bernd L, Martini AK, Schiltewolf M: Das Catel-Manzke-Syndrom. *Klin Pädiatr* 1990; 202: 60-63
- 9 Bernd L, Niethard FU, Schiltewolf M: Die erblich fortschreitende Arthro-Ophthalmopathie (Stickler-Syndrom). *Z Orthop* 1989; 127: 358-361
- 10 Bess FH, Schwartz DM, Redfield NP: Audiometric, impedance, and otoscopic findings in children with cleft palates. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 465-469
- 11 Beveridge ME: Laryngeal mask anaesthesia for repair of cleft palate. *Anaesthesia* 1989; 44: 656-657
- 12 Bonaventure J, Philippe C, Plessis G, Vigneron J, Lasselin C, Maroteaux P, Gilgenkrantz S: Linkage study in a large pedigree with Stickler syndrom: exclusion of COL2A1 as the mutant gene. *Hum Genet* 1992; 90: 164-168
- 13 Borgaonkar DS: Chromosomal Variation in Man. A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. Wiley-Liss; New York 1997
- 14 Boué J, Taillemite JC, Hazael-Massieux P, Leonard C, Boué A: Association of pericentric inversion of chromosome 9 and reproductive failure in ten unrelated families. *Humangenetik* 1975; 30: 217-224
- 15 Brandt I: Griffiths-Entwicklungsskalen (GES) zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. Beltz Verlag; Weinheim 1983
- 16 Bromley B, Benacerraf BR: Fetal micrognathia: associated anomalies and outcome. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 529-533
- 17 Brown S, Gersen S, Anyane-Yeboah K, Warburton D: Preliminary definition of a "critical region" of chromosome 13 in q32: Report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Gen* 1993; 45: 52-59
- 18 Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D: The 13q- syndrome: the molecular definition of a critical deletion region in band 13q32. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 859-866
- 19 Brude E: Pierre Robin sequence and hyperphalangy - a genetic entity (Catel-Manzke syndrome). *Eur J Pediatr* 1984; 142: 222-223
- 20 Bull MJ, Givan DC, Sadove M, Bixler D, Hearn D: Improved outcome in Pierre Robin sequence: effect of multidisciplinary evaluation and management. *Pediatrics* 1990; 86: 294-301

- 21 Buselmaier W, Tariverdian G: Humangenetik. Springer Verlag; Berlin 1999
- 22 Bush PG, Williams AJ: Incidence of the Robin anomalad (Pierre Robin Syndrome). *Br J Plast Surg* 1983; 36: 434-437
- 23 Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y: The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 934-941
- 24 Catel W: Differentialdiagnose von Krankheitssymptomen bei Kindern und Jugendlichen. Thieme Verlag; Stuttgart 1961
- 25 Chaudhuri PK, Bowen-Jones E: An otorhinological study of children with cleft palates. *J Laryngol Otol* 1978; 92: 29-40
- 26 Chen H, Yang SS, Gonzalez E: Kniest dysplasia: neonatal death with necropsy. *Am J Med Gen* 1980; 6: 171-178
- 27 Chitayat D, Meunier CM, Hodgkinson KA, Azouz ME: Robin sequence with facial and digital anomalies in two half-brothers by the same mother. *Am J Med Gen* 1991; 40: 167-172
- 28 Chitty LS, Campbell S, Altman DG: Measurement of the fetal mandible - feasibility and construction of a centile chart. *Prenat Diagn* 1993; 13: 749
- 29 Clarke LW, Hepworth WB, Carey JC, Seegmiller RE: Chondrodystrophic mice with coincidental agnathia: evidence for the tongue obstruction hypothesis in cleft palate. *Teratology* 1988; 38: 565-570
- 30 Cohen MM: Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Gen* 1999; 84: 311-315
- 31 Cruz MJ, Kerschner JE, Beste DJ, Conley SF: Pierre Robin sequences: secondary respiratory difficulties and intrinsic feeding abnormalities. *Laryngoscope* 1999; 109: 1632-1636
- 32 Davis JM, Clarren SK, Salk DJ: The del(4) (q31) syndrome - a recognizable disorder with atypical Robin malformation sequence. *Am J Med Gen* 1981; 9: 113-117
- 33 De la Chapelle A, Schröder J, Stenstraud K, Fellman J, Herva R, Saarmi M, Antolainen I, Tallila I, Tervilä L, Husa L, Tallavist G, Robson EB, Cock PJJ, Sanger R: Pericentric inversions of human chromosomes 9 and 10. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 746-766
- 34 De Lonlay-Debeney P, de Blois M-C, Bonnet D, Amiel J, Abadie V, Picq M, Lyonnet S, Sidi D, Munnich A, Vekemans M, Cormier-Daire V: Ebstein anomaly associated with rearrangements of chromosomal region 11q. *Am J Med Gen* 1998; 80: 157-159
- 35 Deegan PC, McGlone B, McNicholas WT: Treatment of Robin sequence with nasal CPAP. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 328-330
- 36 Di Rocco M, Erriu MI, Lignana E: Distal arthrogryposis, mental retardation, whistling face, and Pierre Robin sequence: another case. *Am J Med Gen* 1992; 44: 391
- 37 Dignan PSJ, Martin LW, Zenni EJ: Pierre Robin anomaly with an accessory metacarpal of the index fingers. *Clin Genet* 1986; 29: 168-173
- 38 Edwards JRG, Newall DR: The Pierre Robin syndrome reassessed in the light of recent research. *Br J Plast Surg* 1985; 38: 339-342
- 39 Fair L, Louw B: Early communication intervention with young children with Pierre Robin sequence. *S Afr J Commun Disord* 1998; 45: 51-60
- 40 Farnsworth PB, Pacik PT: Glossoptotic hypoxia and micrognathia - the Pierre Robin Syndrome reviewed. *Clinical Pediatrics* 1971; 10: 600-606
- 41 Figueroa AA, Glupker TJ, Fitz MG, Be Gole EA: Mandible, tongue and airway in Pierre Robin Sequence: a longitudinal cephalometric study. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28: 425-434
- 42 Glover TW: CATCHing a break on 22. *Nature Genetics* 1995; 10: 257-259

- 43 Goldberg R, Motzkin B, Marion R, Scambler PJ, Shprintzen RJ: Velo-cardio-facial syndrome: a review of 120 patients. *Am J Med Gen* 1993; 45: 313-319
- 44 Gorlin RJ, Cohen MM, Levin L S: *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford University Press; New York 1990
- 45 Gorlin RJ, Sedano H: Robin's anomaly. *Modern medicine of New Zealand* 1974; 2: 58-59
- 46 Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM: *Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes*. Oxford University Press; New York 1995
- 47 Gould HJ: Audiologic findings in Pierre Robin sequence. *Ear Hear* 1989; 10: 211-213
- 48 Grimm G, Pfefferkorn A, Taatz H: Die klinische Bedeutung des Pierre-Robin-Syndroms und seine Behandlung. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl Gesamte* 1964; 43: 385-416
- 49 Habel A, Sell D, Mars M: Management of cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 1996; 74: 360-366
- 50 Haller JO, Berdon WE, Robinow M, Slovis TL, Baker DH, Johnson GF: The Weissenbacher-Zweymüller syndrome of micrognathia and rhizomelic chondrodysplasia at birth with subsequent normal growth. *Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med* 1975; 125: 936-943
- 51 Handzic-Cuk J, Cuk V, Risavi R, Katic V, Katusic D, Bagatin M, Stajner-Katusic S, Gortan D: Pierre Robin syndrome: characteristics of hearing loss, effect of age on hearing level and possibilities in therapy planning. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 830-835
- 52 Hanson JW, Smith DW: U-shaped palatal defect in the Robin anomalad: developmental and clinical relevance. *J Pediatr* 1975; 87: 30-33
- 53 Haym J: Das Pierre-Robin-Syndrom. *Dtsch zahnärztl Z* 1969; 24: 958-962
- 54 Hernaiz Driever P, Gohlich-Ratmann G, König R, Heller K, Schmidt H, Baum RP, Böhles HJ: Congenital microgastria, growth hormone deficiency and diabetes insipidus. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 37-40
- 55 Holthusen W: The Pierre Robin syndrome: unusual associated developmental defects. *Ann Radiol* 1972; 15: 253-262
- 56 Hsieh Y, Chang C, Tsai H, Yang T, Lee C, Tsai C: The prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence. *Prenat Diagn* 1999; 19: 567-569
- 57 Hubbard TW, Paradise JL, Mc Williams BJ, Elster BA, Taylor FH: Consequences of unremitting middle-Ear disease in early life. Otologic, audiologic, and developmental findings in children with cleft palate. *N Engl J Med* 1985; 312: 1529-1534
- 58 Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. WB Saunders Company; Philadelphia 1997
- 59 Kelly TE, Wells HH, Tuck KB: The Weissenbacher-Zweymüller syndrome: possible neonatal expression of the Stickler syndrome. *Am J Med Gen* 1982; 11: 113-119
- 60 Kiely JL, Deegan PC, McNicholas WT: Resolution of obstructive sleep apnoea with growth in the Robin sequence. *Eur Respir J* 1998; 12: 499-501
- 61 Kleczkowska A, Fryns J P, Moerman F, Martens M, Eggermont, Jaeken J, van den Berghe H: Trisomy 3q2 and Pierre-Robin sequence in a boy with unbalanced 46, XY, der (10), t (3; 10) (q 23; q 26.3) de novo karyotype. *Helv paediat Acta* 1988; 43: 245-248
- 62 Kniest W, Leiber B: Kniest-Syndrom. *M Schr Kinderheilk* 1977; 125: 970-973
- 63 Kniest W: Das Kniest-Syndrom und seine Differentialdiagnose. *Dt Gesundh-Wesen* 1979; 34: 1317ff
- 64 Knowlton, RG, Weaver EJ, Struyk AF, Knobloch WH, King RA, Norris K, Shamban A, Uitto J, Jimenez SA, Prockop DJ: Genetic linkage analysis of hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome) and the type II procollagen gene. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 681-688
- 65 Laitinen S, Heliövaara A, Pere A, Ranta R: Growth in children with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate. *Acta Paediatr* 1994; 83: 1161-1164

- 66 Laitinen SH, Ranta RE: Cephalometric measurements in patients with Pierre Robin Syndrome and isolated cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1992; 26: 177-183
- 67 Laitinen SH: Sizes of dental arches in children with the Pierre Robin Syndrome and isolated cleft palate aged from 0.2 to six years. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg* 1993; 27: 285-290
- 68 Lee J, Nunn J, Wright C: Height and weight achievement in cleft lip and palate. *Arch Dis Child* 1996; 75: 327-329
- 69 Ling Kok L, Solman RT: Velocardiofacial syndrome: learning difficulties and intervention. *J Med Genet* 1995; 32: 612-618
- 70 Lipson AH, Yuille D, Angel M, Thompson PG, Vandervoord JG, Beckenham EJ: Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognise. *J Med Genet* 1991; 28: 596-604
- 71 Malinger G, Rosen N, Achiron R, Zakut H: Pierre Robin sequence associated with amniotic band syndrome ultrasonographic diagnosis and pathogenesis. *Prenat Diagn* 1987; 7: 455-459
- 72 Manzke VH: Symmetrische Hyperphalangie des zweiten Fingers durch ein akzessorisches Metacarpale. *Fortschr Roentgenstr* 1966; 105: 425-427
- 73 Martin AO, Turk KB, Macintyre MN: An analysis of chromosome 9 inversions in four families. *Am J Hum Genet* 1974; 26: 58 A
- 74 Masters FW, Bingham HG, Robinson DW: The prevention and treatment of hearing loss in the cleft palate child. *Plast Reconstr Surg* 1960; 25: 503-509
- 75 Mc Kusick: Mendelian Inheritance in Man. The Johns Hopkins University Press; Baltimore 1990
- 76 Meinecke P, Beemer FA, Schinzel A, Kushnick T: The velo-cardio-facial (Shprintzen) syndrome. *Eur J Pediatr* 1986; 145: 539-544
- 77 Menko FH, Madan K, Baart JA, Beukenhorst HL: Robin sequence and a deficiency of the left forearm in a girl with a deletion of chromosome 4q33-qter. *Am J Med Gen* 1992; 44: 696-698
- 78 Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M: Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics* 1997; 100: 180-186
- 79 Moore KL: Embryologie. Schattauer Verlag; Stuttgart 1990
- 80 Motegi T: High rate of detection of 13q14 deletion mosaicism among retinoblastoma patients (using more extensive methods). *Hum Genet* 1982; 61: 95-97
- 81 Müntener M: Zur Problematik des "Pierre Robin-Syndroms mit assoziierten Mißbildungen". *Schweiz med Wschr* 1973; 103: 1504-1508
- 82 Mutton DE, Daker MG: Pericentric inversion of chromosome 9. *Nature (Lond.) New Biol* 1973; 80: 241
- 83 Opitz JM: Familial anomalies in the Pierre Robin Syndrome. *Birth defects* 1969; 5: 119
- 84 Osses H, Poblete M, Asenjo F: Laryngeal mask for difficult intubation in children. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 399-401
- 85 Paletta C E, Dehghan K, Hutchinson R L, Klaw B A: A fall of the base of the tongue considered as a new cause of nasopharyngeal respiratory impairment: Pierre Robin sequence, a translation. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1301-1303
- 86 Pashayan HM, Lewis MB: Clinical experience with the Robin sequence. *Cleft Palate J* 1984; 21:270-276
- 87 Pihlajamaa T, Prockop DJ, Faber J, Winterpacht A, Zabel B, Giedion, Wiesbauer P, Spranger J, Ala-Kokko L: Heterozygous glycine substitution in the COL11A2 gene in the original patient with the Weissenbacher-Zweymüller syndrome demonstrates its identity with heterozygous OSMED (nonocular Stickler syndrome). *Am J Med Gen* 1998; 80: 115-120
- 88 Pilu G, Romero R, Reece A, Jeanty P, Hobbins JC: The prenatal diagnosis of Robin anomalad. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 630-632

- 89 Poswillo D: Observations of fetal posture and causal mechanisms of congenital deformity of palate, mandible, and limbs. *J Dent Res* 1966; 45:584
- 90 Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C: Physical growth of swiss children from birth to 20 years of age. *Helv Paed Acta* 1989; Suppl 52: 1-125
- 91 Qumsiyeh MB: Distal limb anomalies, Robin sequence, and deletions in 4q31→qter (Letter). *Am J Med Gen* 1994; 49: 255
- 92 Reimao R, Papaiz EG, Papaiz LF: Pierre Robin sequence and obstructive sleep apnea. *Arq Neuropsiquiatr* 1994; 52: 554-55
- 93 Richieri-Costa A, Silveira Pereira SC: Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot: an autosomal recessive syndrome. *Am J Med Gen* 1992; 42: 681-687
- 94 Richieri-Costa A, Silveira Pereira SC: Short stature, Robin sequence, cleft mandible, pre/postaxial hand anomalies, and clubfoot in male patients. *Am J Med Gen* 1993; 47: 707-709
- 95 Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. Churchill Livingstone New York 1996
- 96 Rintala A, Ranta R, Stegars T: On the pathogenesis of cleft palate in the Pierre Robin syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1984; 18:237-240
- 97 Robin P: Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child* 1934; 48: 541
- 98 Robin P: La chute de la base de langue considérée. Comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration. *Bull Acad Nat Méd Paris* 1923; 89:37-41
- 99 Robin P: La glossoptose, un grave danger pour nos enfants. Gaston Doin; Paris 1929
- 100 Robinson PJ, Lodge S, Jones BM, Walker CC, Grant HR: The effect of palate repair on otitis media with effusion. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 640-645
- 101 Rost I: Chromosomale Mikrodeletionssyndrome. *Mschr Kinderheilk* 2000; 148: 55-69
- 102 Rynnel-Dagoo B, Lindberg K, Bagger-Sjoberg D, Larson O: Middle ear disease in cleft palate children at three years of age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 23: 201-209
- 103 Say B, Berry J, Barber N: The Stickler syndrome (hereditary arthro-ophthalmopathy). *Clin Genet* 1977; 12: 179-182
- 104 Scheller JG, Schulman SR: Fiber-optic bronchoscopic guidance for intubating a neonate with Pierre-Robin syndrome. *J Clin Anesth* 1991; 3: 45-47
- 105 Scherer N, D'Antonio LL, Kalbfleisch JH: Early speech and language development in children with velocardio-facial syndrome. *Am J Med Gen* 1999; 88: 714-723
- 106 Schinzel A: Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. Walter de Gruyter; Berlin 1984
- 107 Schonweiler B, Schonweiler R, Schmelzeisen R: Sprachentwicklung bei Kindern mit Gaumenspalte. *Folia Phoniatr Logop* 1996; 48: 92-97
- 108 Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Beemer FA, Rive FA: Association of distal arthrogryposis, mental retardation, whistling face, and Pierre Robin sequence: evidence for nosologic heterogeneity. *Am J Med Gen* 1991; 38: 557-561
- 109 Schröder F, Schwenzler N: Zur Therapie des sogenannten Pierre Robin-Syndroms. *Dtsch zahnärztl Z* 1969; 24: 962
- 110 Schulte FJ, Spranger J: Lehrbuch der Kinderheilkunde. Gustav Fischer Verlag; Stuttgart 1993
- 111 Selim M, Mowafi H, Al-Ghamdi A, Adu-Gyamfi Y: Intubation via LMA in pediatric patients with difficult airways. *Can J Anaesth* 1999; 46: 891-893
- 112 Sheffield LJ, Reiss JA, Strohm K, Gilding M: A genetic follow-up study of 64 patients with the Pierre Robin complex. *Am J Med Gen* 1987; 28: 25-36

- 113 Sher AE: Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 224-231
- 114 Shprintzen RJ, Goldberg RB, Lewin ML, Sidoti EJ, Berkman MD, Argamaso RV, Young D: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies, and learning disabilities: velo-cardio-facial syndrome. *Cleft Palate J* 1978; 15: 56-62
- 115 Shprintzen RJ, Goldberg RB, Young D, Wolford L: The velo-cardio-facial syndrome: a clinical and genetic analysis. *Pediatrics* 1981; 67: 167-172
- 116 Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB: Anomalies associated with cleft lip, cleft palate or both. *Am J Med Gen* 1985; 20: 585-595
- 117 Shprintzen RJ, Wang F, Goldberg R, Marion R: The expanded velo-cardio-facial syndrome (VCF). *Am J Med Gen* 1985; 37: 37A77
- 118 Shprintzen RJ: The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 205-209
- 119 Silengo MC, Davi GF, Bianco R, DeMarco A, Franceschini P: Kniest disease with Pierre Robin syndrome and hydrocephalus. *Pediatr Radiol* 1983; 13: 106-109
- 120 Singer L, Sidoti EJ: Pediatric management of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 220-223
- 121 Sitzmann FC: Pädiatrie. Hippokrates Verlag; Stuttgart 1995
- 122 Smith JL, Stowe FR: The Pierre Robin syndrome (glossoptosis, micrognathia, cleft palate); a review of 39 cases with emphasis on associated ocular lesions. *Pediatrics* 1961; 27: 128-133
- 123 Snead MP, Yates JRW: Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999; 36: 353-359
- 124 Spier S, Rivlin J, Rowe RD, Egan T: Sleep in Pierre Robin syndrome. *Chest* 1986; 90: 711-715
- 125 Spranger J, Winterpacht A, Zabel B: Kniest dysplasia: Dr. W. Kniest, his patient, the molecular defect. *Am J Med Gen* 1997; 69: 79-84
- 126 Steinberg B, Simson Nelson V, Feinberg SE, Calhoun C: Incidence of maxillofacial involvement in arthrogryposis multiplex congenita. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 956-959
- 127 Stoll C, Alembik Y: A patient with 13q-syndrome with mental retardation and with growth retardation. *Ann Génét* 1998; 4: 209-212
- 128 Stoll C, Benoit F, Peter MO, Gasser B: Familial association of camptodactyly, mental retardation, whistling face and Pierre Robin sequence. *Clin Dysmorphol* 1999; 8: 247-51
- 129 Stoll C, Kieny J-R, Dott B, Alembik Y, Finck S: Ventricular extrasystoles with syncopal episodes, perodactyly, and Robin Sequence in three generations: a new inherited MCA Syndrome? *Am J Med Gen* 1992; 42: 480-486
- 130 Stratton RF, Brendan L, Ramirez F: Marshall syndrome. *Am J Med Gen* 1991; 41: 35-38
- 131 Swillen A, Devriendt K, Legius E, Eyskens B, Dumoulin M, Gewillig M, Fryns JP: Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet* 1997; 34: 453-458
- 132 Temple IK: Stickler's syndrome. *J Med Genet* 1989; 26: 119-126
- 133 Tomaski SM, Zalzal GH, Saal HM: Airway obstruction in the Pierre Robin sequence. *Laryngoscope* 1995; 105: 111-114
- 134 Vintiner GM, Temple IK, Middleton-Price HR, Baraitser M, Malcolm S: Genetic and clinical heterogeneity of Stickler syndrome. *Am J Med Gen* 1991; 41: 44-48
- 135 Voigt M, Schneider KTM, Jählig K: Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburth u Frauenheilk* 1996; 56: 550-558
- 136 Wallerstein R, Desposito F, Aviv H, Schenk M, Wallerstein DF: Partial Trisomie 11q in a female infant with Robin Sequence and congenital heart disease. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 77-79

- 137 Wiedemann H-R, Kunze J: Atlas der klinischen Syndrome. Schattauer Verlag; Stuttgart 1995
- 138 Wilkin DJ, Artz AS, South S, Lachman RS, Rimoin DL, Wicox WR, McKusick VA, Stratakis CA, Francomano CA, Cohn DH: Small deletions in the type II collagen triple helix produce Kniest dysplasia. *Am J Med Gen* 1999; 85: 105-112
- 139 Williams A J, Williams M A, Walker C A, Bush P G: The Robin anomalad (Pierre Robin syndrome) - a follow up study. *Arch Dis Child* 1981; 56: 663-668
- 140 Wilson GN, King TE, Brookshire GS: Index finger hyperphalangy and multiple anomalies: Catel-Manzke syndrome? *Am J Med Gen* 1993; 46: 176-179
- 141 Wilson WG, Campochiaro PA, Conway BP, Carter BT, Sudduth KW, Watson BA, Sparkes RS: Deletion (13)(q14.1q14.3) in two generations: Variability of ocular manifestations and definition of the phenotype. *Am J Med Gen* 1987; 28: 675
- 142 Winter RM, Baraitser M, Laurence KM, Donnai D, Hall CM: The Weissenbacher-Zweymüller, Stickler, and Marshall syndromes: further evidence for their identity. *Am J Med Gen* 1983; 16: 189-199
- 143 Wirth G: Sprachstörungen, Sprechstörungen, kindliche Hörstörungen. Dtsch Ärzte-Verlag; Köln 2000
- 144 Wollina K, Seidel J, Kirchner M, Beensen V, Kelbova C: Komplette Trisomie 22. *M Schr Kinderheilk* 1993; 141: 211-213
- 145 Wunderlich P: Über das sogenannte Robin-Syndrom. *Kinderärztl Praxis* 1966; 34: 567-571
- 146 Yules RB: Current concepts of treatment of ear disease in cleft palate children and adults. *Cleft Palate J* 1975; 12: 315-322
- 147 Zschesche S: Ist ein Zusammenhang zwischen Zungenfunktion und Unterkieferform bei Patienten mit Pierre-Robin-Syndrom nachweisbar? *Fortschr Kieferorthop* 1985; 46: 72-78
- 148 Zschesche S: Profilveränderung bei Patienten mit Pierre-Robin-Syndrom. *Fortschr Kieferorthop* 1984; 45: 122-127

Lebenslauf

persönliche Daten: Name: Brigitte Markert
Wohnort: Raiffeisenstraße 27
63839 Kleinwallstadt
Geburtstag und -ort: 12.4.1967 in Aschaffenburg

Schulbildung: 9/1973 - 7/1977 Grundschole Sulzbach a. M.
9/1977 - 6/1986 Julius-Echter-Gymnasium Elsenfeld
27.6.1986 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung: 4/1987 - 3/1989 Ausbildung zur medizinisch-technischen
Laboratoriumsassistentin
Städtisches Krankenhaus Frankfurt a. M. Höchst
21.3.1989 Staatliche Prüfung zur medizinisch-technischen
Laboratoriumsassistentin
12/1991 Aufbaukurs Röntgendiagnostik

Hochschulbildung: 4/1992 - 4/1998 Studium der Humanmedizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt a. M.
23.4.1998 Ärztliche Prüfung
15.12.1999 Approbation als Ärztin

Berufstätigkeit: 6/1989 - 4/1992 medizinisch-technische Assistentin
6/1998 -12/1999 Ärztin im Praktikum
seit 15.12.1999 Assistenzärztin
Kinderklinik, Klinikum Aschaffenburg

Kleinwallstadt, den 24. März 2001

Brigitte Markert

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

"Die physische, psychomotorische, audiologische und sprachliche Entwicklung bei Kindern mit Pierre-Robin-Sequenz"

im Institut für Humangenetik unter Betreuung und Anleitung von Herrn PD Dr. med. R. König ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Kleinwallstadt, den 24. März 2001

Brigitte Markert