

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde IV  
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische  
Intensivmedizin)

**Untersuchung zur Vorhersagbarkeit von und  
Einflussfaktoren auf Atemstörungen in Bauch- und  
Rückenlage bei Säuglingen mit Robin Sequenz**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Götz, Simon Alexander**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Rosewich

Tag der Disputation: 14.08.2025

Inhaltsverzeichnis	
Abbildungsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Robin Sequenz	4
1.1.1 Definition	4
1.1.2 Ätiologie	6
1.1.3 Isolierte- und syndromale Robin Sequenz	7
1.1.4 Genetik	7
1.1.5 Therapieansätze	8
1.1.6 Tübinger Therapiekonzept der Robin Sequenz	10
1.2 Einfluss der Bauch- und Rückenlage auf Atemwegsobstruktionen	12
1.3 Subjektive Einschätzung von Atemwegsobstruktionen	13
1.4 Fragestellung der Studie	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign	15
2.2 Studienpopulation	15
2.3 Studienablauf	15
2.4 Materialien	17
2.4.1 Polysomnographie	17
2.4.2 Fragebogen zur subjektiven Einschätzung	17
2.5 Auswertung und Statistik	20
2.5.1 Polysomnographie	20
2.5.2 Fragebögen	21
3 Ergebnisse	23
3.1 Studienpopulation	23
3.2 Atemwegsobstruktionen in BL und RL in der PSG	28
3.3 Subjektive Einschätzung der Atemwegsobstruktionen	36
3.3.1 Ergebnisse zu den Einschätzungen der MOAI-Werte	36

3.3.2	Abweichungen der Einschätzungen von den PSG-Ergebnissen	38
3.3.3	Subjektive Einschätzungen der Fragebogenkategorien	45
4	Diskussion	47
4.1	Einfluss der Bauch- und Rückenlage auf die Atemwegsobstruktion	47
4.2	Subjektiven Einschätzung der Atemwegsobstruktion	52
4.3	Mögliche Fehlerquellen und Limitationen der Studie	54
4.4	Schlussfolgerung	57
5	Zusammenfassung	59
6	Literaturverzeichnis:	62
7	Erklärung zum Eigenanteil	69
8	Danksagung	70

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flowchart Studienpopulation .....	23
Abbildung 2: Gemessene MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage .....	30
Abbildung 3: Liniendiagramm der gemessenen MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage .....	33
Abbildung 4: Liniendiagramm gemessener MOAI mit Werten in Bauchlage < Rückenlage .....	34
Abbildung 5: Liniendiagramm gemessener MOAI mit Werten in Bauchlage > Rückenlage .....	35
Abbildung 6: Eingeschätzte MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage .....	36
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Abweichung der MOAI-Einschätzungen in Rückenlage.....	40
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Abweichung der MOAI-Einschätzungen in Bauchlage.....	41
Abbildung 9: MOAI-Einschätzungen in Rückenlage in Form eines Bland Altman Plot.....	43
Abbildung 10: MOAI-Einschätzungen in Bauchlage in Form eines Bland Altman Plot.....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Stammdaten der Patientenkohorten im Vergleich .....	24
Tabelle 2: Behandlungs- und Verlaufskarakteristiken im Vergleich.....	27
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilungen und Charakteristiken in der PSG .....	29
Tabelle 4: Schlaflaborergebnisse in Bauch- und Rückenlage .....	30
Tabelle 5: Rangsummen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der gemessenen MOAI-Werte .....	31
Tabelle 6: Ergebnis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der gemessenen MOAI-Werte .....	32
Tabelle 7: Rangsummen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der eingeschätzten MOAI .....	37

Tabelle 8: Ergebnis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der eingeschätzten MOAI .....	38
Tabelle 9: Normalverteilungstests für Abweichungen der MOAI-Einschätzung in Rückenlage .....	42
Tabelle 10: Normalverteilungstests für Abweichungen der MOAI-Einschätzung in Bauchlage.....	42
Tabelle 11: Korrelation der eingeschätzten und gemessenen Obstruktionsschweregrade.....	45
Tabelle 12: Korrelation der Einschätzungen in den Fragebogenkategorien mit den gemessenen Obstruktionsschweregraden .....	46

## **Abkürzungsverzeichnis**

PSG – Polysomnographie

RL – Rückenlage

BL – Bauchlage

MOAI – mixed obstructive apnoe index

OAI – obstructive apnoe index

OAHl – obstructive apnoe hypopnoe index

CPAP – continuous positive airway pressure

PEBP - pre-epiglottic baton plate

SIDS – sudden infant death syndrome

# 1 Einleitung

## 1.1 Robin Sequenz

### 1.1.1 Definition

Bereits 1911 berichtete Shukowsky von Neugeborenen, die in Folge eines zu kleinen Unterkiefers unter Atemwegsbeschwerden litten. Er bezeichnete den Symptomkomplex als „Stridor inspiratorius congenitus“ (Shukowsky, 1911). Namensgebend für die Erkrankung war der französische Arzt Pierre Robin, welcher 1934 die Symptomtrias bestehend aus Mikrognathie, Retrognathie und Glossoptose beschrieb (Robin, 1934). Seit der Erstbeschreibung haben verschiedene andere Autoren die Sequenz durch modifizierte Definitionen beschrieben (van Lieshout et al., 2015). Dies liegt an der zum Teil sehr heterogenen Ausprägung der einzelnen Merkmale der Robin Sequenz.

Die Robin Sequenz ist eine angeborene Fehlbildung des Kiefer- und Gesichtsbereichs, die durch einen unterentwickelten und zurückversetzten Unterkiefer (Mikrognathie und Retrognathie) charakterisiert ist (Hsieh and Woo, 2019, van Lieshout et al., 2017). Aufgrund der anatomischen Verbindung zwischen Unterkiefer und Zunge führt die mandibuläre Hypoplasie zu einer Glossoptose, bei der die Zunge in den Rachenraum zurückfällt. Dies verursacht eine Einengung der oberen Atemwege, insbesondere des Hypopharynx, und führt zu einer obstruktiven Atemwegsproblematik (Sher, 1992, Dennison, 1965). Die obstruktiven Atemwegsstörungen erhöhen das Risiko für hypoxische Ereignisse und können in schweren Fällen zu einem Cor pulmonale führen (Vatlach et al., 2014). Neugeborene sind aufgrund ihrer anatomischen und physiologischen Gegebenheiten besonders anfällig für solche Beschwerden. Sekundär können die Atemwegsobstruktionen Gedeihstörungen und Entwicklungsverzögerungen verursachen (Maas and Poets, 2014). Studien zeigen, dass Kinder mit stark ausgeprägten Atemwegsobstruktionen oft eine schlechtere Gewichtszunahme aufweisen (Marques et al., 2008, Stubenitsky et al., 2010, Cozzi et al., 2008). Bei Kindern mit schweren Atemstörungen kann eine zusätzliche Ernährung über nasogastrale Sonden erforderlich sein (Kurian and Ehsan, 2020)

Zur Inzidenz der Robin Sequenz differieren die Angaben in der Literatur. So ist für England eine Inzidenz von 1/8500 Neugeborenen beschrieben (Bush and Williams, 1983). In den Vereinigten Staaten variiert sie zwischen 1/5000 bis 1/7000 (Ehsan et al., 2019). In Dänemark liegt sie bei 1/14000 (Printzlau and Andersen, 2004). Für Deutschland kann eine Inzidenz zwischen 11,3 und 12,4 Betroffenen pro 100.000 Geburten angenommen werden (Vatlach et al., 2014, Maas and Poets, 2014).

Die Robin Sequenz ist in 70 bis 90 Prozent der Fälle mit einer Gaumenspalte assoziiert (Vatlach et al., 2014, Poets et al., 2019a). Während frühere Literatur die Gaumenspalte als ein obligates Kriterium für die Diagnosestellung betrachtete, wird dies in der aktuellen Diskussion zunehmend infrage gestellt (Breugem et al., 2016). Nach aktuellem Stand schließt das Fehlen einer Gaumenspalte die Robin Sequenz nicht aus und stellt damit kein zwingendes Diagnosekriterium dar (Poets et al., 2019b, Wenger et al., 2021). In seltenen Fällen kann sich die Atemwegsobstruktion nach der operativen Korrektur der Gaumenspalte verschlechtern. Betroffene können ein lebenslang erhöhtes Risiko für obstruktive Atemwegsbeschwerden aufweisen (Chandrasekar et al., 2022).

Für die Einteilung des Schweregrades der Robin Sequenz entwickelte Caouette-Laberge ein Klassifikationssystem, das Betroffene basierend auf den erforderlichen Therapiemaßnahmen in drei Gruppen unterteilt (Caouette-Laberge et al., 1994). Diese Klassifikation wurde 2008 von Cole überarbeitet. Grad 1 umfasst Kinder ohne schwere Atemwegsobstruktionen in Rückenlage bei variabler Glossoptose, Grad 2 beschreibt eine intermittierende Atemwegsobstruktion bei konstanter Glossoptose, Grad 3 charakterisiert einen fulminanten Verlauf mit schweren Atemwegsobstruktionen, bei dem auch eine orale Nahrungsaufnahme in der Regel nicht mehr möglich ist. (Cole et al., 2008). Das System stellt nur eine grobe Einteilung dar, was auf die individuell sehr heterogene Ausprägung der Symptome zurückzuführen sein könnte.

### **1.1.2 Ätiologie**

Die genaue Ursache der Robin Sequenz mit ihren auslösenden Faktoren ist bis heute nicht geklärt. In der Literatur existieren mehrere Theorien bezüglich der Entstehung der Robin Sequenz.

Die am häufigsten vertretene Theorie besagt, dass die Hypoplasie des Unterkiefers die primäre Anomalie darstellt (Tan and Farlie, 2013). Ein Defekt in der embryonalen Struktur des Unterkiefers führt zu dessen Unterentwicklung. In Folge der Hypoplasie kommt es zu einem kleinen Volumen der Mundhöhle, einer abnormalen Position der Zunge und einer sekundären Beeinträchtigung des Gaumenschlusses (Hanson and Smith, 1975).

Eine andere Theorie geht davon aus, dass eine Hypotonie der oropharyngealen Muskeln zu einer Hypoplasie des Unterkiefers führt. Es wird angenommen, dass eine regelrechte orale Muskelaktivität, einschließlich der Schluckbewegungen, für ein normales Wachstum des Unterkiefers erforderlich ist. Interessanterweise sind viele Erkrankungen, die durch eine Hypotonie gekennzeichnet sind, auch mit der Robin Sequenz assoziiert, wie zum Beispiel die kongenitale myotone Dystrophie. Neben Atemstörungen haben betroffene Säuglinge oft Fütterungsprobleme, was auf Anomalien im Tonus und der Motilität des Pharynx hinweisen kann (Paes et al., 2017, Cote et al., 2015).

Eine dritte Theorie besagt, dass durch einen zu kleinen Uterus während der Schwangerschaft der Unterkiefer komprimiert und dadurch in seinem Größenwachstum behindert wird. So wird von einem erhöhten Auftreten der Robin Sequenz bei Zwillingsschwangerschaften berichtet, was die Folge des intrauterinen Platzmangels sein könnte (Holder-Espinasse et al., 2001, Knottnerus et al., 2001).

Die vierte Theorie bezieht sich auf das Vorliegen einer Gaumenspalte, wodurch das Widerlager für die Zunge fehlt und der Unterkiefer keinen adäquaten Wachstumsreiz erhält, was zur Retrogenie führen soll (Breugem et al., 2008). Dieser Theorieansatz kann die Robin Sequenz nur bei Vorliegen einer Gaumenspalte ausreichend erklären.

### **1.1.3 Isolierte- und syndromale Robin Sequenz**

Die Robin Sequenz ist in etwa 50 Prozent der betroffenen Fälle mit weiteren Fehlbildungen vergesellschaftet (Vatlach et al., 2014, Linz et al., 2011). Liegt ein Syndrom bei einer Robin Sequenz vor, so variiert die Ausprägung der Retrogenie und Mikrognathie in Abhängigkeit vom vorliegenden Syndrom. Auch das Wachstum des Unterkiefers in den ersten Lebensjahren variiert stark in Abhängigkeit vom vorliegenden Syndrom. So kann beispielsweise bei einem Treacher-Collins Syndrom oder einer fazialen Mikrosomie mit geringerer Wahrscheinlichkeit von einem normalen Wachstum des Unterkiefers ausgegangen werden als bei einem Stickler Syndrom (Rogers et al., 2009).

In der Literatur sind über 30 Syndrome beschrieben, die mit der Robin Sequenz assoziiert sind. Am häufigsten tritt die Sequenz in Verbindung mit dem Stickler-Syndrom auf (Printzlau and Andersen, 2004, Karempelis et al., 2020).

Betroffene mit isolierter Robin Sequenz zeigen in der Regel eine bessere Prognose und weniger Langzeitfolgen der obstruktiven Atemwegsbeschwerden als Kinder mit zusätzlichen Syndromen oder Fehlbildungen. Besonders Kinder mit kardialen oder zentralnervösen Fehlbildungen tragen ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko und leiden häufig unter einem schwereren obstruktiven Apnoesyndrom (Costa et al., 2014, Izumi et al., 2012b). Gleichzeitig existieren auch Daten die zeigen, dass bei nicht-operierten Patienten mit Robin Sequenz kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der obstruktiven Atemwegsbeschwerden zwischen isolierten und mit Syndrom assoziierten Fällen festgestellt werden konnte (Resnick and Calabrese, 2019).

### **1.1.4 Genetik**

In Bezug auf die Genetik ist es wichtig, isolierte von syndromalen Formen zu unterscheiden. In etwa der Hälfte der Fälle liegt eine isolierte Robin Sequenz vor (Holder-Espinasse et al., 2001). Bei der isoliert auftretenden Form wird eine Mutation im SOX9-Gen als Ursache diskutiert (Benko et al., 2009). Das SOX9-Gen reguliert die Entwicklung von Knorpelzellen, die für die Bildung von Knochen im Gesichtsbereich erforderlich sind (Gordon et al., 2014).

Bei der mit einem Syndrom assoziierten Robin Sequenz können je nach vorliegendem Syndrom Mutationen in verschiedenen Genen an der Krankheitsentstehung beteiligt sein. Das Stickler Syndrom ist mit Mutationen in den Kollagen-Genen COL2A1, COL9A1, COL11A1 und COL11A2 verbunden (Acke et al., 2012). Das DiGeorge Syndrom wird durch eine Mikrodeletion auf Chromosom 22q11.2 verursacht (Buchanan et al., 2014). Das Treacher-Collins Syndrom beinhaltet eine Mutation in den Genen TCOF1, POLR1C und POLR1D (Kadokia et al., 2014). Bekannt ist auch das gemeinsame Auftreten der Robin Sequenz mit dem Braddock Carey Syndrom, dem eine Mikrodeletion auf dem Chromosom 21q22.11 zugeordnet wird (Izumi et al., 2012a).

Nicht alle Fälle einer Robin Sequenz sind monogenetisch bedingt (Cohen, 1999). Oftmals können komplexe Wechselwirkungen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren für das Krankheitsbild verantwortlich sein (Tan and Farlie, 2013, Cote et al., 2015).

### **1.1.5 Therapieansätze**

Bleibt die neonatale Atemwegobstruktion unerkannt und unbehandelt, kann dies zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen, kardiovaskulärer Morbidität und sogar zu lebensbedrohlichen Zuständen führen (Chandrasekar et al., 2022). Internationale Mortalitätsdaten aus Kanada, Großbritannien, den USA und den Niederlanden zeigen eine Sterblichkeitsrate zwischen 3,6 und 21 Prozent (Caouette-Laberge et al., 1994, Bush and Williams, 1983, van Nunen et al., 2014). Dank fortschreitender Behandlungsmethoden ist die Mortalität jedoch erheblich gesunken.

Die Behandlung von Kindern mit Robin Sequenz zeigt eine hohe Variabilität. Während bei lebensbedrohlicher Atemnot eine unmittelbare Atemunterstützung unumstritten ist, bleibt die Therapie bei intermittierender Obstruktion oder asymptomatischen Verläufen weniger klar. Standardisierte Behandlungsalgorithmen für Neugeborene mit Robin Sequenz fehlen bislang (Kurian and Ehsan, 2020). Grundsätzlich lassen sich die beschriebenen Therapieansätze in der Literatur in nicht-invasive und chirurgische Interventionen unterteilen. Chirurgische Techniken zielen darauf ab, die Atemwegobstruktion zu beheben,

und werden bei schweren Verläufen eingesetzt. Diese Eingriffe erfolgen typischerweise nach erfolglosen konservativen Behandlungsversuchen und wiederholten Problemen mit Atemwegsobstruktionen (Mokal et al., 2014).

Die Zungen-Lippen-Adhäsion (Glossopexie) ist eine chirurgische Methode zur Korrektur der Glossoptose. Dabei verhindern zwei Quernähte durch ausreichenden Zugwiderstand das Zurückfallen der Zunge in den Rachenraum. Während der ersten zehn Tage wird zusätzlich eine Retentionsnaht zwischen Kinn und Zunge angebracht, um den Zug auf die Adhäsion zu reduzieren und die Heilung zu unterstützen (Broucqsault et al., 2018). Studien belegen die Wirksamkeit dieser Methode (Mermans et al., 2018, Broucqsault et al., 2018, Mokal et al., 2014), jedoch ist die Glossopexie nicht in allen Fällen ausreichend. Zudem wird ein potenziell negativer Einfluss auf die Sprachentwicklung diskutiert, wofür bisher keine Langzeitdaten vorliegen. In den USA wurden nur 12,7 % der chirurgisch behandelten Kinder mittels Glossopexie versorgt. Häufiger wird dagegen die Distractionsosteogenese des Unterkiefers eingesetzt (Fan et al., 2018).

Die mandibuläre Distractionsosteogenese ist ein chirurgisches Verfahren zur Korrektur der mandibulären Hypoplasie, bei dem der Unterkiefer durch bilaterale vertikale Osteotomien durchtrennt und mittels externer oder interner Distraktoren verlängert wird (Poets and Bacher, 2011, Sadakah et al., 2009). Studien zeigen, dass sich der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bei den meisten behandelten Kindern signifikant verbessert (Monasterio et al., 2002, Looby et al., 2009). Dennoch persistieren in Einzelfällen obstruktive Atemwegsbeschwerden und ein sicherer Therapieerfolg ist nicht gegeben (Hammoudeh et al., 2012). Des Weiteren können Komplikationen wie Narbenbildung, Infektionen, Zahnschäden und Nervenläsionen auftreten (Ow and Cheung, 2009). Trotz ihrer breiten Anwendung bei schweren Atemwegsobstruktionen fehlen Langzeitstudien, um die Wirksamkeit abschließend zu bewerten (Cote et al., 2015).

Eine weitere Behandlungsmethode für sehr schwere bzw. lebensbedrohliche Fällen ist die Tracheostomie. Durch diesen chirurgisch geschaffenen Luftweg kann die Atemwegsobstruktion vollständig überbrückt werden (Poets and

Bacher, 2011). Allerdings kommt es nicht zu einer Korrektur der mandibulären Mikrognathie. Die Tracheostomie kann daher nur als Überbrückungsmaßnahme bei stark ausgeprägten Fällen von Robin Sequenz verstanden werden, der weitere Behandlungsprozeduren für eine vollständige kurative Therapie folgen müssen (Cote et al., 2015). Außerdem ist die Tracheostomie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Der Eingriff verursacht eine Vielzahl an Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen, das Auftreten eines Pneumothorax oder die Bildung von Granulomen (Carr et al., 2001).

Die konservativen Behandlungsmöglichkeiten bei Robin Sequenz umfassen drei Ansätze: Atemunterstützung mittels CPAP, Gaumenplattentherapie und Bauchlagerung zur Reduktion der Atemwegsobstruktion. Im Folgenden wird die CPAP-Therapie kurz erläutert, während die Plattentherapie und Lagerungstechniken in den Kapiteln 1.1.6 und 1.2 ausführlicher beschrieben werden.

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) bezeichnet eine nasale kontinuierliche positive Atemwegsunterstützung. In der Literatur werden nur wenige Fälle von Robin Sequenz beschrieben, die mit CPAP behandelt wurden (Essouri et al., 2005, Leboulanger et al., 2010). Dabei zeigten sich Verbesserungen der Vitalparameter wie Sauerstoffsättigung und transkutan gemessene Kohlenstoffdioxidwerte ohne nennenswerte Nebenwirkungen. Langfristige Therapieerfolge sind jedoch nicht ausreichend belegt. Als mögliche Nebenwirkung bei längerer Anwendung wird ein verzögertes Oberkieferwachstum beschrieben (Li et al., 2000), wobei hierzu keine ausreichenden Daten vorliegen.

#### **1.1.6 Tübinger Therapiekonzept der Robin Sequenz**

Eine konventionelle Behandlungsmöglichkeit der Robin Sequenz ohne chirurgische Eingriffe ist der Einsatz von Gaumenplatten, die seit den 1960er Jahren verwendet werden (Pielou, 1967). Diese sollen die Zungenbewegung und -funktion stimulieren, was sich positiv auf die oberen Atemwegsobstruktionen auswirken soll. Zudem wird die häufig begleitend vorhandene Gaumenspalte temporär verschlossen. Studien haben einen positiven Einfluss auf die

Atemwegsobstruktionen gezeigt (Bütow et al., 2009), während der Effekt der Zungenstimulation auf die Atemwegsbeschwerden noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist (Poets and Bacher, 2011).

Am Universitätsklinikum Tübingen wird die pre-epiglottic baton plate oder Tuebingen Palatal Plate (PEBP, TPP) zur Behandlung der Robin Sequenz eingesetzt. Diese individuell angepasste Platte besitzt einen velaren Sporn, der beim Einsatz den Zungengrund nach vorne verlagert und so der Glossoptose entgegenwirkt (Linz et al., 2011). Zusätzlich wird die Therapie durch Mundmuskelstimulation nach Castillo-Morales und Trinktraining ergänzt (Poets and Bacher, 2011). Die Behandlungsdauer mit der PEBP beträgt etwa ein halbes Jahr, danach wird eine Gaumenplatte ohne Sporn eingesetzt. Vor und während der Therapie werden regelmäßig Polysomnographien (PSG) durchgeführt, um den Behandlungserfolg zu überwachen. Mehrere Studien zeigen, dass die PEBP die Zungenfehlage korrigiert und obstruktive Atemwegsbeschwerden verbessert (Poets et al., 2019a). So wurde die PEBP mit einer Gaumenplatte ohne velaren Sporn verglichen. Dabei zeigte sich, dass die PEBP signifikant bessere Ergebnisse im mixed obstructive apnea index (MOAI), d.h. der Zahl obstruktiver und gemischter Apnoen pro Stunde Schlaf, erzielte (Buchenau et al., 2007). Auch bei Kindern mit syndromaler Robin Sequenz erwies sich die PEBP als effektive, sichere und minimalinvasive Therapieoption (Muller-Hagedorn et al., 2017).

Während der Behandlung mit der PEBP zeigte sich zudem ein positiver Effekt auf die Gewichtszunahme der Kinder (Poets et al., 2017, Maas and Poets, 2014). Ebenfalls ist von einem positiven Effekt auf die Entwicklung und das Gedeihen der Patienten auszugehen (Wiechers et al., 2021).

Inwieweit die Tübinger Plattentherapie das longitudinale Wachstum des Unterkiefers fördert, wird aktuell kontrovers diskutiert. Die Datenlage ist hierzu noch sehr spärlich. Erste Ergebnisse deuten auf ein Aufholwachstum der Mandibula hin (Wiechers et al., 2019, Wiechers et al., 2024). Andere Studien, bei denen nicht die PEBP zum Einsatz kam, konnten kein Aufholwachstum des Unterkiefers nachweisen (Eriksen et al., 2006).

## **1.2 Einfluss der Bauch- und Rückenlage auf Atemwegsobstruktionen**

Die Bauchlage (BL) ist eine nichtinvasive Methode zur Behandlung der Atemwegsobstruktionen bei Kindern mit Robin Sequenz und wird häufig als erste Option eingesetzt (Cote et al., 2015). Eine europäische Umfrage ergab, dass etwa zwei Drittel der Ärzte die BL bei leichten Atemwegsobstruktionen bei Säuglingen mit Robin Sequenz anwenden (van Lieshout et al., 2015).

Die Datenlage bezüglich des Einflusses der BL und RL im Schlaf auf obere Atemwegsobstruktionen ist jedoch rar. Die BL soll durch die Wirkung der Schwerkraft auf Unterkiefer und Zunge eine Erweiterung der oberen Atemwege begünstigen und somit zu einer Verbesserung der Obstruktionen führen. So begründete bereits Robin den Einfluss der BL auf die Atemwegsobstruktionen der Neugeborenen (Robin, 1934). Diese Erklärung ist zum aktuellen Zeitpunkt allerdings nicht ausreichend belegt. Vor allem bei leichten bis mittelschweren Verläufen zeigt die BL positive Effekte auf die Atemwegsobstruktionen (Evans et al., 2011, Kimple et al., 2014). In bis zu 70% der Betroffenen kann das obstruktive Atemwegssyndrom durch die BL verbessert werden. Jedoch lassen aktuelle Daten vermuten, dass die BL zwar eine Verbesserung der Atemwegsobstruktion bewirkt, jedoch bei der Mehrheit der Kinder mit Robin Sequenz keine ausreichende Therapie der oberen Atemwegsobstruktionen darstellt (Coutier et al., 2019, Kukkola et al., 2021, Hong et al., 2020). Zudem zeigte sich, dass der Schlaf in BL bei Neugeborenen mit einer erhöhten Anzahl an zentralen Apnoen einhergeht (Bhat et al., 2006).

Ein besorgniserregender Aspekt der BL ist vor allem, dass sie ein Risikofaktor für den plötzlichen Säuglingstod ist (SIDS). Studien berichten von einem zehn- bis 13-fach erhöhtem Risiko in Verbindung mit der BL (Dwyer and Ponsonby, 2009, Poets and Bacher, 2011, Carpenter RG et al., 2004). Daher wird empfohlen, Säuglinge immer in RL schlafen zu lassen, um das Risiko für SIDS zu minimieren (Moon et al., 2016, Galland et al., 2002). Ob diese Empfehlung auch für Kinder mit Robin Sequenz gilt, ist nicht durch Daten belegt. Es erscheint aber unwahrscheinlich, dass speziell für diese Kinder die BL sicher sein soll. Eine britische Arbeitsgruppe schlägt vor, betroffene Säuglinge in Seitenlage zu lagern (Cole et al., 2008). Allerdings ist unklar, ob die Seitenlage einen gleichen Effekt

wie die BL hat (Cote et al., 2015). Insgesamt besteht weiterer Forschungsbedarf, um die Effektivität der BL im Schlaf bei Kindern mit Robin Sequenz objektiv zu beurteilen.

### **1.3 Subjektive Einschätzung von Atemwegobstruktionen**

Die Robin Sequenz ist eine Erkrankung mit einer hohen Variabilität in Ausprägung und klinischem Verlauf. Bislang existiert kein international standardisiertes Behandlungskonzept für die Robin Sequenz. In Europa variieren die diagnostischen Möglichkeiten je nach Land erheblich, wobei finanziell weniger gut ausgestattete Länder eine eingeschränkte Auswahl an Diagnostik bieten als wohlhabendere Länder (Sullivan et al., 2023).

Für eine optimale Behandlung ist eine präzise Diagnostik erforderlich, um den Schweregrad der Atemstörungen bei Kindern mit Robin Sequenz genau zu bestimmen. Allein die klinische Anamnese und Untersuchung reichen laut aktueller Literatur nicht aus, um den Schweregrad der Atemstörungen zuverlässig zu beurteilen (Kurian and Ehsan, 2020). Auch eine alleinige Pulsoxymetrie kann den Schweregrad der oberen Atemwegobstruktion nicht genau abbilden, da obstruktive Ereignisse auch ohne signifikante Abfälle in der Sauerstoffsättigung auftreten können (Aaronson and Jabbour, 2017).

Inwiefern der subjektive klinische Eindruck mit den objektiv ermittelten Ergebnissen in der PSG übereinstimmt, ist noch nicht ausreichend erforscht. Im Hinblick auf die hohen Kosten einer PSG stellt sich die Frage, inwieweit mit Hilfe von Fragebögen und subjektiver Einschätzung der Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe auch ohne PSG adäquat ermittelt werden kann. Mehrere Studien konnten bisher keine Fragebogenanamnese entwickeln, die in der Lage wäre, schwere Verläufe der obstruktiven Schlafapnoe zuverlässig zu erkennen (Constantin et al., 2010, Patel et al., 2020). Für Kinder mit Robin Sequenz gibt es bisher keine Studien, die die subjektive Einschätzung des Schweregrads der Atemwegobstruktionen mit den objektiv ermittelten PSG-Werten vergleichen. Daher kann noch keine fundierte Aussage darüber getroffen werden, wie relevant die subjektive Einschätzung für die Ermittlung des tatsächlichen Schweregrads der Atemwegobstruktion ist.

#### **1.4 Fragestellung der Studie**

In dieser Studie sollte zunächst der Einfluss der BL und der RL auf die Atemstörungen bei Säuglingen mit einer Robin Sequenz ermittelt werden. Im Rahmen der Tübinger Behandlung mittels PEBP sollte vor Beginn der Therapie durch eine PSG herausgefunden werden, ob sich die obstruktiven Atemstörungen durch einen Wechsel der Schlafposition von BL in RL verändern. Es sollte geklärt werden, ob die BL einen positiven Einfluss auf den Schweregrad der Atemstörungen hat.

Außerdem sollte die Studie Aufschluss darüber geben, inwieweit das Behandlungsteam anhand des ersten klinischen Eindrucks den Schweregrad der obstruktiven Atemstörungen bei den betroffenen Kindern einschätzen kann. Es sollte geprüft werden, ob eine subjektive klinische Einschätzung möglich ist und welche klinischen Merkmale die subjektive Einschätzung des Behandlungsteams beeinflussen.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

1. Die Atemwegsobstruktionen in RL und BL unterscheiden sich signifikant voneinander. Die BL hat im Vergleich zur RL einen positiven Effekt auf die Atemwegsobstruktion.
2. Die Atemwegsobstruktionen in BL werden durch das Behandlungsteam als signifikant weniger oft auftretend eingeschätzt als in der RL.
3. Das Behandlungsteam kann die oberen Atemwegsobstruktion subjektiv ausreichend gut einschätzen. Die PSG ist zur Ermittlung der Schweregrade durch eine subjektive Einschätzung verzichtbar. Der tatsächlich ermittelte Schweregrad durch die PSG korreliert ausreichend gut mit der subjektiven Einschätzung des Schweregrades durch das Behandlungsteam.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelte sich bei der klinischen Studie um eine randomisierte, monozentrische und prospektive Kohortenstudie, welche in der Neonatologie in Tübingen durchgeführt wurde. Vor Studienbeginn wurde ein zeitlicher Umfang von etwa 24 Monaten für die Rekrutierung der Probanden und die Durchführung der Studie angesetzt.

Eine Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission erfolgte mit der Projektnummer 952/2020B02 am 10.03.2020.

### **2.2 Studienpopulation**

In die Studienpopulation sollten alle Kinder eingeschlossen werden, welche eine Robin Sequenz hatten und für eine geplante Gaumenplattentherapie mit der Tübinger Spornplatte einen stationären Aufenthalt in der Neonatologie Tübingen durchliefen. Die Rekrutierung begann vor Beginn der Therapie nach dem Tübinger Therapiekonzept. Einschlusskriterium war die geplante PSG, welche initial vor Beginn der Plattentherapie routinemäßig durchgeführt wurde und das Vorliegen einer elterlichen Einwilligung. Ausschlusskriterium war, wenn das Kind nicht nach dem Behandlungskonzept der Tübinger Gaumenplatte behandelt wurde und folglich auch keine PSG vor Therapiebeginn erhielt.

### **2.3 Studienablauf**

Jedes Kind mit Robin Sequenz, welches im Untersuchungszeitraum zur stationären Therapie mit der Tübinger Spornplatte in die Neonatologie Tübingen kam, sollte in die Studie rekrutiert werden. Zur Evaluierung des Ausgangsbefundes war im Tübinger Therapiekonzept eine routinemäßige PSG vorgesehen, in welcher der initiale MOAI ermittelt wurde. Die PSG fand im Rahmen der Aufnahmeuntersuchungen vor der ersten Plattenanpassung durch die Kieferorthopädie statt. Die PSG war ein wichtiges objektives Verfahren, um den Schweregrad der obstruktiven Atemwegsbeschwerden der Kinder vor dem Start der Therapie zu erfassen. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Schlaflaboruntersuchung keine studienbedingte Untersuchung war. Lediglich die

Schlafposition wurde bei den in die Studie eingeschlossenen Kindern variiert. Vor der Aufnahme in die Studie wurden die Eltern über die geplante Studie aufgeklärt und deren Einverständnis eingeholt. Außerdem wurden vor Durchführung der PSG Fragebögen zur subjektiven Einschätzung der Atemwegsobstruktionen an das Behandlungsteam ausgeteilt. Zum Behandlungsteam zählten die Pflegekräfte, Stationsärzte, der jeweils zu diesem Zeitpunkt diensthabende Oberarzt sowie der Chefarzt der Abteilung. Das Behandlungsteam wurde beim Austeilen der Fragebögen mündlich auf die subjektive Einschätzung hingewiesen. Es sollte die persönliche klinische Einschätzung auf dem Bogen dokumentiert werden. Die Einschätzung musste vor Beginn der PSG durchgeführt werden. Innerhalb einer Dienstgruppe des Behandlungsteams konnten, soweit verfügbar, mehrere Personen ihre Einschätzung abgeben. Es wurde keine minimale oder maximale Anzahl an Fragebögen zu den jeweiligen Probanden aus den einzelnen Gruppen des Behandlungsteams definiert. Das Behandlungsteam wurde angehalten, so viele Fragebögen wie möglich auszufüllen. Jedoch sollte pro Person, welche an der Behandlung des Kindes beteiligt war, nur ein Fragebogen ausgefüllt werden.

Jedes Kind, das an der Studie teilnahm, sollte in der PSG mindestens eine Stunde auf den Bauch und mindestens eine Stunde auf den Rücken gelegt werden. Als Ziel wurden drei Stunden für jede Lage definiert. Die PSG wurde für beide Lagevarianten getrennt ausgewertet, sodass die Atemwegsobstruktionen sowohl für die BL als auch für die RL ermittelt wurden. Die Reihenfolge der Schlafpositionen wurde vor Beginn der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels verschlossener Briefumschläge. Da die Studie explorativ hypothesengenerierend ausgelegt war, wurden vor Beginn der Probandenrekrutierung 30 Briefumschläge vorbereitet, in welchen die Reihenfolge der Schlafpositionen vorgegeben war. 15 Briefumschläge starteten mit der BL und 15 weitere Briefumschläge mit der RL. Die Briefumschläge wurden vermischt und anschließend durchnummeriert, sodass jedem neuen rekrutierten Kind ein Briefumschlag zugeordnet werden konnte. Die Briefumschläge wurden zusammen mit den Fragebögen für die Pflege der entsprechenden Pflegekraft vor Beginn der PSG übergeben, sodass das Kind mit der entsprechend zuerst

genannten Schlafposition untersucht wurde. Frühestens nach einer Stunde wechselte die Schlafposition. Innerhalb einer Nachthälfte sollte das Kind nicht geweckt werden, sodass die Ergebnisse der PSG nicht verfälscht wurden.

## **2.4 Materialien**

### **2.4.1 Polysomnographie**

Die Polysomnographie (PSG) fand routinemäßig auf der Intensivüberwachungsstation der Neonatologie (Neo 2) statt. Zur Anwendung kam das Kompaktsystem Embla (Embla N 7000, Natus, San Carlos, Ontario, Canada)

Während der PSG wurden die Atemexkursionen und ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Weitere Standardvitalparameter umfassten die Pulsoxymetrie, den nasalen Flow, die transkutane Messung des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks sowie die Videodokumentation des Kindes, um Besonderheiten im Schlaf bezüglich Lage oder Artefakten besser beurteilen zu können. Folgende Geräte kamen zur Anwendung:

- XactTrace Respiratory Inductive Plethysmography (RIP) sensors (MedCare, Natus®, Reykjavik, Island)
- Nasenbrille mit Druckwandler (MedCare)
- Transkutane CO<sub>2</sub>-Messung (TOSCA 500, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)
- Infrarotkamera mit entsprechender Software (IPELA Network Camera, Sony®, Tokio, Japan)
- Elektrokardiogramm (Natus®)
- Pulsoxymeter (Radical-7®, Masimo, Irvine, Kalifornien, USA)

Die Geräte wurden abends vor dem Start der PSG durch die Pflege angebracht und am nächsten Morgen wieder entfernt.

### **2.4.2 Fragebogen zur subjektiven Einschätzung**

Bei dem Mitarbeiterfragebogen handelte es sich um einen dreiseitigen Fragebogen, in welchem alle Mitglieder des Behandlungsteams die Ausprägung der oberen Atemwegsobstruktionen subjektiv einschätzen sollten, um die Ergebnisse anschließend mit den tatsächlich gemessenen Ergebnissen in der

PSG zu vergleichen. Angewendet wurden sowohl offene Fragen als auch geschlossene Multiple-Choice Fragen. Bei Letzteren waren die einzelnen Antwortmöglichkeiten vorgegeben und das Behandlungsteam wurde dazu angehalten, nur eine Antwortmöglichkeit pro Frage anzukreuzen.

Der Fragebogen war in vier Abschnitte gegliedert.

Im ersten Abschnitt wurden zunächst allgemeine Angaben der Mitarbeiter erhoben und nach ihrer Funktion im Behandlungsteam gefragt. Zur Auswahl standen die Kategorien Pflege, Logopäde, Kieferorthopädie, Stationsarzt, Oberarzt und Chefarzt. Des Weiteren sollte die klinische Erfahrung bei der Behandlung von Kindern mit Robin Sequenz angegeben werden. Hier konnte zwischen folgenden Kategorien gewählt werden:

1. Keine Erfahrung
2. Wenig Erfahrung (<10 Kinder betreut)
3. Mittelgradig (einige Monate, circa 10 Robin-Sequenz Kinder betreut)
4. Gute Erfahrung (10-60 Kinder betreut)
5. Sehr gute Erfahrung (>60 Kinder mitbetreut)

Bis auf die oben genannte Kategorisierung innerhalb des Behandlungsteams wurde der Fragebogen anonym ausgefüllt. Die Ausnahme bildete die Kategorie Chefarzt, da diese nur durch eine Person repräsentiert wurde.

Im zweiten Abschnitt ging es um die Einschätzung des Schlaflaborbefundes. Dazu wurde das Ergebnis der Einschätzung mittels einer geschlossenen, mehrkategorialen Frage ermittelt.

Zur Auswahl standen folgende Kategorien:

1. Normalbefund (MOAI 0-1)
2. Leichtgradig abnormer Befund (MOAI 1-4,9)
3. Mittelgradig abnormer Befund (MOAI 5-9,9)
4. Schwergradig abnormer Befund (MOAI > 10)

Die Mitarbeiter hatten eine Antwortmöglichkeit anzukreuzen. Außerdem wurde explizit nach der Einschätzung des MOAI-Wertes in der bevorstehenden PSG

gefragt. Die Einschätzung erfolgte getrennt für BL und RL. Es wurde ein Wertebereich zwischen 0 und 100 pro Stunde vorgegeben. In der Beschreibung der Frage wurden die Mitarbeiter darauf hingewiesen, dass MOAI für den mixed obstructive apnea index steht und die Anzahl der gemischten obstruktiven Apnoen in einer Stunde angibt. Die Einschätzungen der Mitarbeiter sollten im weiteren Verlauf der Studie mit den tatsächlich gemessenen MOAI-Werten in der PSG verglichen werden.

Der dritte Abschnitt des Fragebogens beschäftigte sich mit der Einschätzung der Ausprägung von klinischen Merkmalen der Robin Sequenz. Es handelte sich wieder um geschlossene, mehrkategoriale Fragen. Die Antwortmöglichkeiten waren nach aufsteigender Ausprägung der jeweiligen Merkmale sortiert.

Es wurde nach der Ausprägung der Unterkieferrücklage gefragt. Folgende Kategorien standen zur Auswahl:

0. Nicht beurteilbar
1. Keine Rücklage
2. Ein wenig Rücklage
3. Mäßige Rücklage (Unterkiefer zeigt gut erkennbare Rücklage)
4. Sehr ausgeprägte Rücklage
5. Extrem stark ausgeprägte Rücklage mit „fliehendem“ Kinn

Des Weiteren wurde nach der Ausprägung der Glossoptose mit folgenden Antwortmöglichkeiten gefragt:

0. Nicht Beurteilbar
1. Keine (Zunge normal vorne)
2. Leicht (Zunge nur teilweise hinten)
3. Mittelgradig (Zunge meist hinten, kommt mäßig gut vor)
4. Schwergradig (Zunge deutlich hinten liegend)
5. Hochgradig (Zunge wirkt wie verschluckt)

In den darauffolgenden Fragen wurde nach der Ausprägung der Atemanstrengungen sowie der Atemgeräusche gefragt. Bei diesen zwei

Kategorien wurde nochmal zwischen Schlaf- und Wachzustand unterschieden. Insgesamt handelte es sich somit um vier Fragen, jeweils zwei zu den Atemanstrengungen und zwei zu den Atemgeräuschen. Bei allen vier Fragen wurden dieselben Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Diese lauteten wie folgt:

0. Nicht beurteilbar
1. Keine
2. Ein wenig
3. Mäßig (leichte Einziehungen)
4. Sehr ausgeprägt
5. Sehr stark ausgeprägt

Bei den Fragen nach der Atemanstrengung wurde in der entsprechenden fünften Antwortkategorie der Hinweis „Kopfwackeln, starke Einziehungen“ gegeben. Bei den Fragen nach den Atemgeräuschen wurde in der Kategorie fünf der Hinweis „dauerhaft, laut im Zimmer hörbar“ angeführt.

Zuletzt folgte eine Frage nach der Ausprägung der Auffälligkeiten in der stationären Monitorüberwachung.

Folgende Antwortkategorien standen zur Auswahl:

0. Nicht beurteilbar
1. Keine SpO2 Abfälle
2. Leichte SpO2 Abfälle
3. Mäßige kurze SpO2 Abfälle
4. Sehr ausgeprägte SpO2 Abfälle
5. Sehr stark ausgeprägte SpO2 Abfälle

## **2.5 Auswertung und Statistik**

### **2.5.1 Polysomnographie**

Die Auswertung der PSG erfolgte durch das Schlaflaborteam der Neonatologie Tübingen. Dabei fand die Datenerhebung durch das System Somnologica Studio 3.0 Software, Embla, Canada statt. Erhoben wurde der MOAI, der oxygen-desaturation index (ODI), die niedrigste und basale Sauerstoffsättigung (SpO2)

in Prozent sowie der basale und höchste Kohlenstoffdioxid-Partialdruck (tcPCO<sub>2</sub>) in mmHg, außerdem Atem- und Herzfrequenz.

Als objektiver Marker für den Schweregrad der Atemwegsobstruktion wurde der MOAI gewählt. Bei der Einteilung wurden die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) herangezogen. Gemische Apnoen schlossen eine zentrale sowie eine obstruktive Komponente ein, unabhängig von der Reihenfolge ihres Auftretens. Als Mindestdauer wurden zwei Atemzüge in Verbindung mit einem Rückgang der Signalamplitude um mehr als 90 Prozent definiert. Der in vielen anderen Studien ermittelte OAHl schließt Hypopnoen mit ein. Diese sind definiert als ein Abfall des nasalen Druck- oder Flusssignals, der mit einem Arousal oder einer Ent sättigung von mindestens drei Prozent verbunden ist. Der ODI gibt die Anzahl der Ereignisse pro Stunde mit einer Ent sättigung von mindestens drei Prozent an.

Die statistische Auswertung erfolgte durch die Programm SPSS (IBM, Chicago, Ill, Version 26). Ebenfalls wurden die Boxplots sowie die Diagramme hiermit erstellt. Für den Test zum Nachweis eines Unterschiedes der MOAI-Werte in BL und RL wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zum Vergleich zweier nicht normalverteilter abhängiger Variablen genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### **2.5.2 Fragebögen**

Auch hier wurde die statistische Auswertung mit SPSS durchgeführt. Zur Erstellung der Diagramme und Boxplots wurde ebenfalls SPSS eingesetzt.

Zum Nachweis des Unterschiedes der eingeschätzten MOAI-Werte wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Für den Test auf Normalverteilung kamen der Kolmogorov-Smirnov-Test sowie der Shairo-Wilk-Test zur Anwendung.

Für die Ermittlung der Genauigkeit der Einschätzungen wurde die Differenz aus dem eingeschätzten MOAI-Wert und dem tatsächlich ermittelten MOAI-Wert für beide Lagen berechnet. Es wurden alle Fragebögen mit einbezogen. Im Falle einer unvollständigen Auswertung der Lagen in der PSG wurden nur die

entsprechenden MOAI-Werte derjenigen Lage berücksichtigt, welche in der PSG ein Ergebnis aufwies.

In der deskriptiven Statistik der berechneten Differenzen wurden der Mittelwert mit zugehörigem Konfidenzintervall, der Median, die Varianz, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum mit Spannweite, der Interquartilabstand sowie Schiefe und Kurtosis angegeben. Die Darstellung der Abweichungen für die jeweilige Lage erfolgte durch eine abgewandelte Darstellung des Bland Altman Plot. Falls keine Normalverteilung der MOAI-Werte nachgewiesen werden konnte, sollte durch den Plot keine Aussage über eine ausreichende Genauigkeit der Einschätzungen gegenüber den tatsächlich ermittelten Ergebnissen aus der PSG getroffen werden. Der Bland Altman Plot diente lediglich der grafischen Darstellung der Abweichungen.

Für die Korrelation der Ergebnisse der Fragebogenkategorien mit der objektiv ermittelten Schweregradkategorie wurde die Korrelationsberechnung nach Spearman angewandt. Für alle statistischen Tests dieser Arbeit wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  definiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studienpopulation

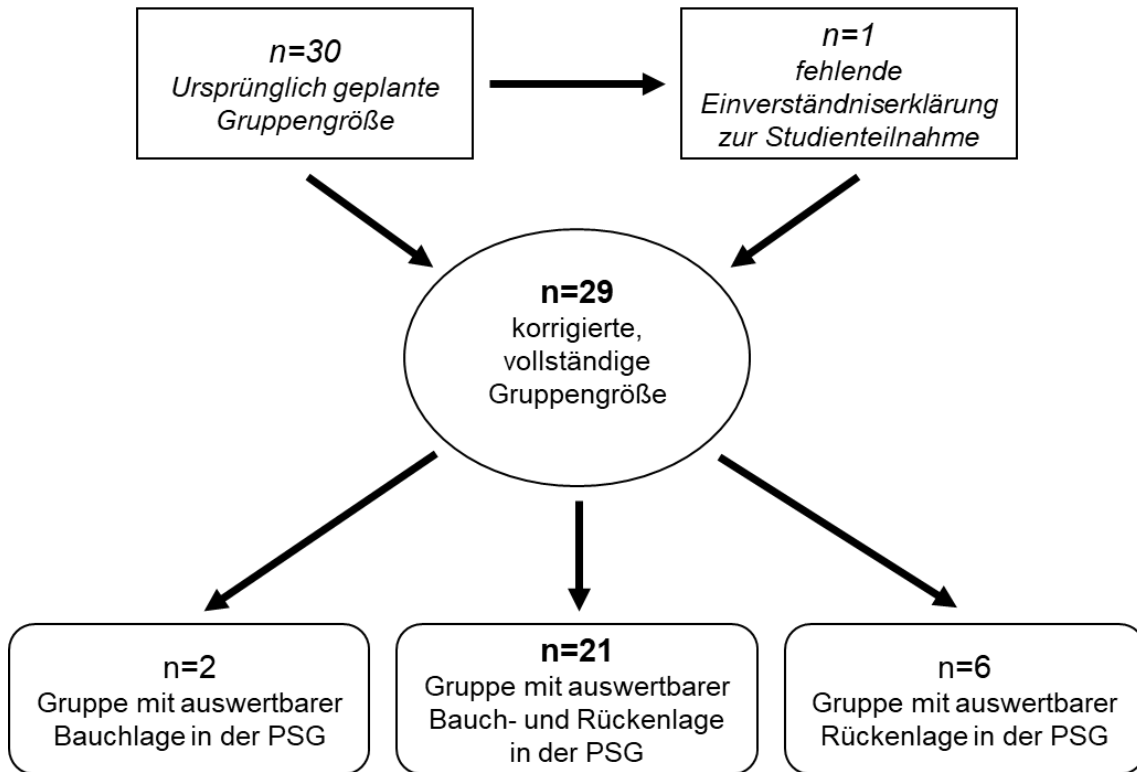


Abbildung 1: Flowchart Studienpopulation

Im Zeitraum vom 13.04.2021 bis zum 23.05.2023 konnten insgesamt 29 Kinder in die Studie aufgenommen werden. Bei einem Kind war aufgrund des fehlenden Einverständnisses der Eltern keine Erhebung der Studiendaten möglich. Das ursprünglich angedachte Ziel von 30 Kindern musste auf 29 korrigiert werden (vgl. Abbildung 1).

Von den 29 Kindern konnte bei sechs Kindern nur die Rückenlage (RL) in der Polysomnographie (PSG) adäquat ausgewertet werden. Bei zwei Kindern war nur die Bauchlage (BL) auswertbar. Die restlichen 21 Probanden konnten sowohl in RL als auch in BL ausgewertet werden.

Der Tabelle 1 können die Stammdaten der vollständigen Studienkohorte (n=29) sowie für die Kohorte mit vollständig auswertbarem Schlaflaborergebnis (n=21) in BL und RL entnommen werden.

Der gegebene SDS-Wert entspricht dem Standard Deviation Score. Dieser wurde mit dem Programm Perccalc® (Peadsoft, Tübingen, Deutschland) berechnet.

Tabelle 1: Stammdaten der Patientenkohorten im Vergleich

	n=29 (alle)	n=21 (RL und BL in PSG)
Geschlecht (m/w)	20m/9w	14m/7w
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	38,3 [36,4-39,4]	38,0 [36,5-39,0]
Alter bei Aufnahme (Tagen)	25 [7-51]	25 [7-49]
Stationärer Aufenthalt (Tagen)	18 [13,0-26,5]	20 [13,5-28,5]
Gewicht (g) Geburt	3300 [2883-3670]	3340 [2758-3670]
SDS Gewicht Geburt	0,31 [-0,76-0,80]	0,03 [-1,01 - 0,70]
Länge (cm) Geburt	51,0 [48,5-53,0]	51,0 [50,0 - 53,0]
SDS Länge Geburt	0,60 [-0,10-1,31]	0,60 [-0,10 - 1,30]
Kopfumfang (cm) Geburt	34,5 [32,8-36,0]	35,0 [33,5 - 36,0]
SDS Kopfumfang-Geburt	0,53 [-0,78-1,35]	0,60 [-0,78 - 1,40]
Gewicht PSG	3524 [3107-4390]	3524 [3107 - 3988]
SDS Gewicht PSG	-0,63 [-1,88-0,36]	-0,70 [-1,93 - 0,20]
Länge (cm) PSG	52,0 [49,8-56,0]	52,0 [50,3 - 56,0]
SDS Länge PSG	0,05 [-1,44-0,71]	0,05 [-1,45 - 0,5]
Kopfumfang (cm) PSG	35,5 [34,0-37,0]	35,5 [34,3 - 36,8]
SDS Kopfumfang PSG	-0,15 [-1,30-0,64]	-0,15 [-1,30 - 0,60]
Gewicht Entlassung	3784 [3571-4752]	3784 [3571 - 4452]
SDS Gewicht Entlassung	-0,82 [-1,60-0,07]	-0,86 [-1,87 - -0,5]

*Anmerkungen: Daten sind im Median [IQR] angegeben, PSG: Polysomnografie, RL: Rückenlage  
SDS: standard deviation score, BL: Bauchlage*

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass sich die Stammdaten der beiden Kohorten trotz der Reduktion der Probandenanzahl von 29 auf 21 nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Es wird im Folgenden auf die gesamte Kohorte von 29 Kindern eingegangen.

Das Geschlechterverhältnis war nicht ausgeglichen. 20 Kinder waren männlich und neun weiblich. Das Gestationsalter bei Geburt betrug im Median 38,3 Wochen. Der Anteil der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter kleiner als 38 Wochen betrug 34,5% (n=10). Drei Kindern hatten ein Geburtsgewicht von weniger als 2500 Gramm (low birthweight) und ein Kind ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm (very low birthweight). Von allen Kindern (n=29) lag das Geburtsgewicht im Median bei 3300 Gramm. Das Gewicht während des stationären Aufenthaltes lag bei 3524 Gramm und bei Entlassung im Median bei 3784 Gramm. Alle Kinder wiesen eine Gewichtszunahme während des stationären Aufenthaltes auf. Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrug im Median 25 Tage. Für weitere Daten zu den Patientencharakteristika siehe Tabelle 1.

Betrachtet man die Gesamtkohorte mit n=29, so können folgende Ergebnisse festgehalten werden:

Bei 19 Kindern handelte es sich um eine isolierte Robin Sequenz. Bei zwei Neugeborenen wurde der Verdacht auf eine mit einem Syndrom assoziierte Robin Sequenz gestellt. Aufgrund fehlender Indikation wurde keine weitere genetische Diagnostik zur Bestätigung des Verdachts getätigt. Bei acht Kindern konnte eine mit einem Syndrom assoziierte Robin Sequenz festgestellt werden. Der Anteil der Robin Sequenzen mit Syndrom lag bei 27,6 Prozent. Bei zwei Kindern konnte ein Stickler Syndrom humangenetisch bestätigt werden. Ein Kind wies ein nachgewiesenes Treacher-Collins Syndrom auf. Zu den fünf übrigen Kindern wurde keine genauere humangenetische Untersuchung über das vorliegende Syndrom getätigt.

25 Kinder hatten eine vollständige Robin Sequenz mit einhergehender Retrogenie, Mikrognathie und Glossoptose. Bei vier Kindern konnten nicht alle drei Merkmale der Sequenz gleichzeitig festgestellt werden. Es fehlte in einem Fall die Glossoptose vollständig. Ein weiteres Kind wies eine Laryngomalazie auf.

Bei 19 der in die Studie aufgenommenen Kinder zeigte sich zusätzlich zur Sequenz eine Hart- und Weichgaumenspalte. Fünf Kinder hatten eine Weichgaumenspalte und ein Kind eine isolierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Bei vier Kindern konnte keine Gaumenspalte nachgewiesen werden.

Knapp über die Hälfte der Kinder wurde teilsondiert bei gleichzeitiger Trinkunterstützung mittels Feeder. Vier Kinder mussten voll sondiert werden. In sechs Fällen reichte eine Trinkunterstützung mit Feeder und Sauger aus und drei Patienten benötigten keine Unterstützung während des Trinkens.

Acht Kinder konnten während des stationären Aufenthaltes ohne Magensonde versorgt werden. 21 Studienteilnehmer benötigten während des stationären Aufenthaltes eine Magensonde. Hiervon mussten acht Kinder mit Magensonde entlassen werden. Bei den restlichen 13 Kindern konnte die Magensonde während des stationären Aufenthaltes entfernt werden.

Von insgesamt 29 Kindern benötigten 16 keine Unterstützung bei der Atmung. In acht Fällen wurde eine Highflow-Therapie angewendet, in vier Fällen eine Unterstützung mittels CPAP. Ein Kind wurde zusätzlich zur Highflow-Therapie zeitweise intubiert.

Bei 12 Kindern mit Robin Sequenz handelte es sich um eine Risikoschwangerschaft. In lediglich sieben der insgesamt 29 Fälle war die Robin Sequenz bereits pränatal bekannt.

Aus Tabelle 2 kann entnommen werden, dass sich die prozentuale Zusammensetzung der Charakteristiken in der Kohorte mit vollständig auswertbarem Schlaflaborergebnis trotz geringerer Probandenanzahl nicht wesentlich von der Gesamtkohorte unterschied.

Tabelle 2: Behandlungs- und Verlaufskarakteristiken im Vergleich

	n=29	n=21
Geschlecht (m/w)	20m/9w	14m/7w
Pierre Robin Sequenz, n(%)		
vollständige Sequenz	25 (86,2)	19 (90,5)
isoliert	19 (66,5)	13 (61,9)
Verdacht auf Syndrom	2 (6,9)	2 (9,5)
syndromassoziiert	8 (27,6)	6 (28,6)
pränatal bekannt	7 (24,1)	5 (23,8)
Risikoschwangerschaft	12 (41,4)	8 (38,1)
Anzahl vorheriger Schwangerschaften, n(%)		
Erstgravida	9 (31,0)	9 (42,9)
keine Erstgravida	20 (69,0)	12 (57,1)
Gaumenspalten, n(%)		
keine	4 (13,8)	3 (14,3)
Hart- und Weichgaumenspalte	19 (65,5)	13 (61,9)
Weichgaumenspalte	5 (17,2)	4(19,0)
LKG	1 (3,4)	1(4,8)
Trinkverhalten, n(%)		
keine Unterstützung	3 (10,3)	2 (9,5)
Feeder+Sauger	6 (20,7)	4 (19,0)
teilsondiert	16 (55,2)	11 (52,4)
vollsondiert	4 (13,8)	4 (19,0)
Magensonde, n(%)		
während stationärem Aufenthalt	21 (72,4)	16 (76,2)
bei Entlassung	8 (27,6)	6 (28,6)
Beatmung während Aufenthalt, n(t)		
keine Beatmung	16 (55,1)	11 (52,4)
Highflow	8 (27,6)	7 (33,3)
CPAP	4 (13,8)	2 (9,5)
Highflow+Intubation	1 (3,4)	1 (4,8)

Anmerkungen: LKG: Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, t: Tage, CPAP: continuous positive airway pressure

### **3.2 Atemwegsobstruktionen in BL und RL in der PSG**

Insgesamt wurden 21 Kinder sowohl in der BL als auch in der RL untersucht. Zwei Kinder konnten nur in der BL untersucht werden, sechs Kinder nur in der RL.

Betrachtet man die gesamte Kohorte von 29 Kindern, so hatten sieben Kinder einen MOAI von weniger als fünf Ereignisse pro Stunde. Drei Kinder bewegten sich im Bereich zwischen fünf und zehn Ereignissen pro Stunde und 19 Kinder hatten einen MOAI von mehr als zehn Ereignissen pro Stunde. 24,1% wiesen somit einen leichtgradigen Befund auf, 10,3% einen mittelgradigen Befund und mehr als die Hälfte (65,5 Prozent) der Kinder wiesen einen schwergradigen Befund auf. Bei der isolierten Betrachtung der Kohorte mit vollständig auswertbarem Schlaflabor in BL und RL erhöhte sich der prozentuale Anteil der schwergradigen Befunde auf 71,4% (vgl. Tabelle 3). Die Ergebnisse der kapillären BGA sind in Tabelle 3 für beide Kohorten im Median dargestellt.

Als objektiven Parameter zur Einschätzung des Schweregrades wird der Fokus vor allem auf den MOAI gelegt, welcher die Anzahl der obstruktiven und gemischten Ereignisse pro Stunde angibt.

Zum Vergleich der BL und RL und deren Effekt auf die Atemwegsobstruktionen wurde lediglich die Kohorte mit vollständig auswertbarer BL und RL betrachtet. Die Größe dieser Gruppe betrug 21 Kinder. Sieben Kinder hatten während der PSG zuerst in der BL gelegen und es folgte anschließend die RL. Die restlichen 14 Kinder wurden zu Beginn in der RL untersucht und im Verlauf auf den Bauch gedreht. Da keine Normalverteilung des MOAI vorlag, beziehen sich alle Angaben auf den Median.

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilungen und Charakteristiken in der PSG

	n=29 (alle)	n=21 (PSG in BL und RL)
Schlafposition, n(%)		
Bl und RL	21 (72,4)	21 (100)
Beginn in RL	14 (48,3)	14 (66,7)
Beginn in BL	7 (24,1)	7 (33,3)
nur BL	2 (6,9)	
nur RL	6 (20,7)	
Befunde, n(%)		
leichtgradiger Befund (MOAI <5 /h)	7 (24,1)	4 (19,0)
mittelgradiger Befund (MOAI: 5-10 /h)	3 (10,3)	2(9,5)
schwergradiger Befund (MOAI >10 /h)	19 (65,5)	15 (71,4)
Anzahl ermittelter MOAIs	50	42
MOAI, n/h (im Median [IQR])	20,15 [5,28-39,76]	20,15 [5,63-40,78]
Ergebnisse der kapillären BGA		
ph	7,368 [7,360-7,396]	7,368 [7,361-7,394]
pCO <sub>2</sub> , mmHg	43,9 [41,5-49,0]	43,9 [41,9-49,5]
Base excess, mmol/l	1,4 [-0,5-2,3]	1,3 [-0,7-2,1]

Anmerkungen: PSG: Polysomnographie, BL: Bauchlage, RL: Rückenlage,

MOAI: mixed obstructive airway index, BGA: Blutgasanalyse,

pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck

Der Median des MOAI in BL lag bei 11,0 Ereignissen pro Stunde, der Median des MOAI in RL bei 20,8 Ereignissen pro Stunde (vgl. Abbildung 2). Der Median des ODI in RL lag bei 0 Ereignissen, in BL bei 0,8 Ereignissen pro Stunde. Die Werte für die niedrigste und basale Sauerstoffsättigung unterschieden sich im Median zwischen der BL und RL nicht wesentlich. Gleiches gilt für den basalen und den höchsten totalen Kohlenstoffdioxidpartialdruck in mmHg (vgl. Tabelle 4). Bei Betrachtung der Herzfrequenzen sowie der Atemfrequenzen der Kinder fällt auf, dass die Werte im Median in BL im Vergleich zur RL leicht erhöht waren (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Schlaflaboreergebnisse in Bauch- und Rückenlage

	Bauchlage	Rückenlage
MOAI, n/h	11,0 [5,3-36,2]	20,8 [7-48,6]
ODI, n/h	0,8 [0-1,9]	0 [0-3,9]
niedrigster SpO <sub>2</sub> , %	78 [74,5-83,5]	80 [69-82,5]
basaler SpO <sub>2</sub> , %	97 [97-98]	97 [97-98]
basaler tCO <sub>2</sub> , mmHg	50 [46-52,5]	49 [45,5-52,0]
höchster tCO <sub>2</sub> , mmHg	55 [52,5-59,5]	54 [49,5-58]
Herzfrequenz, n/min	144 [132-153]	138 [125-144]
Atemfrequenz, n/min	54 [34-60]	48 [40-61,5]

Anmerkungen: n=21, Alle Daten sind im Median [IQR] angegeben

MOAI: mixed obstructive airway index,

ODI: oxygen desaturation index

SpO<sub>2</sub>: periphere kapilläre Sauerstoffsättigung

tCO<sub>2</sub>: Gesamt-CO<sub>2</sub>

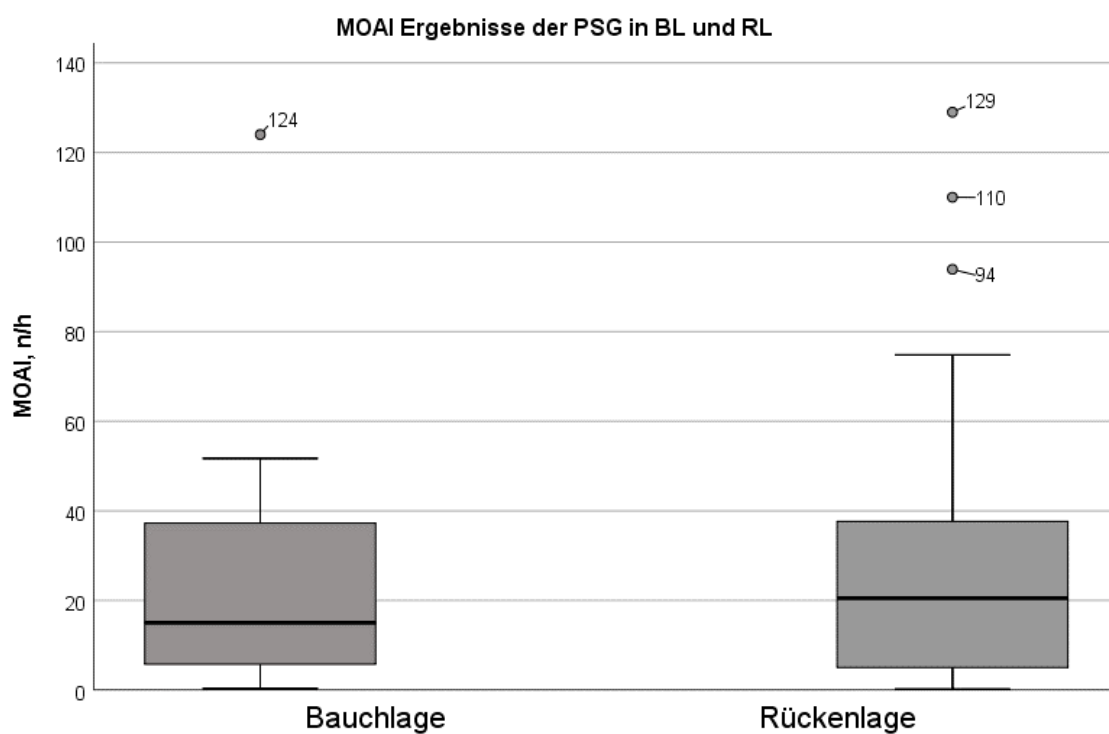


Abbildung 2: Gemessene MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage

Wie bereits erwähnt lag der Median des MOAI in BL etwas niedriger als in RL. Schaut man sich jedoch alle in der PSG ermittelten Werte des MOAI an, so ist kein wesentlicher Unterschied der Verteilung des MOAI zwischen BL und RL feststellbar (siehe Abbildung 2). In RL gab es insgesamt drei Ausreißer, wobei der höchste Wert bei 120 Ereignissen pro Stunde lag. Der höchste MOAI-Wert in BL wurde mit 124 Ereignissen pro Stunde gemessen.

*Tabelle 5: Rangsummen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der gemessenen MOAI-Werte*

<i>Ränge</i>		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
MOAI BL –	Negative Ränge	13 <sup>a</sup>	12,69	165,00
MOAI RL	Positive Ränge	8 <sup>b</sup>	8,25	66,00
	Bindungen	0 <sup>c</sup>		
	Gesamt	21		

a. MOAI BL < MOAI RL

b. MOAI BL > MOAI RL

c. MOAI BL = MOAI RL

Anmerkung: BL: Bauchlage, RL: Rückenlage

In der Gruppe mit vollständig auswertbarer BL und RL in der PSG hatten 13 Kinder in der BL niedrigere MOAI-Werte als in der RL. Bei den restlichen acht Kindern konnten in der RL niedrigere MOAI-Werte gemessen werden als in der BL. Die entsprechend gebildeten Ränge mit zugehörigen Rangsummen für die Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests finden sich in Tabelle 5.

Tabelle 6: Ergebnis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der gemessenen MOAI-Werte

<i>Statistik für Test<sup>a</sup></i>	
	MOAI BL – MOAI RL
Z	-1,721 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,085

a. Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

BL: Bauchlage, RL: Rückenlage

In der PSG konnte mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests kein signifikanter Unterschied des MOAI bei den Kindern zwischen der BL und der RL festgestellt werden (vgl. Tabelle 6). Es war eine Tendenz zu niedrigeren MOAI-Werten in BL erkennbar. Der Unterschied lag jedoch mit  $p=0,085$  über dem festgelegten Signifikanzniveau von  $p<0,05$ .

Die Hypothese, dass sich die MOAI-Werte in BL und RL voneinander unterscheiden, konnte insofern nicht bestätigt werden. Folglich führte bei dieser Studie die Lagerung in BL während der PSG zu keiner signifikanten Besserung der Atemwegobstruktionen im Vergleich zur Lagerung in RL.

In Abbildung 3 sind alle Kinder mit zugehörigen MOAI-Werten in Form eines Liniendiagrammes für die RL und BL abgebildet. Anhand des Verlaufs der Linien ist zu erkennen, welche Kinder in BL und welche in RL niedrigere Indizes aufwiesen und wie groß der Unterschied der gemessenen Atemwegsobstruktion zwischen BL und RL für jedes Kind war.

Es fällt auf, dass kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion und dem Vorzeichen der MOAI-Änderung nach Lagewechsel bestand. Sowohl bei Kindern mit einem hohen Schweregrad als auch bei Kindern mit einem niedrigeren Schweregrad konnte der MOAI in BL höhere und niedrigere Werte aufweisen als in der korrespondierenden RL.

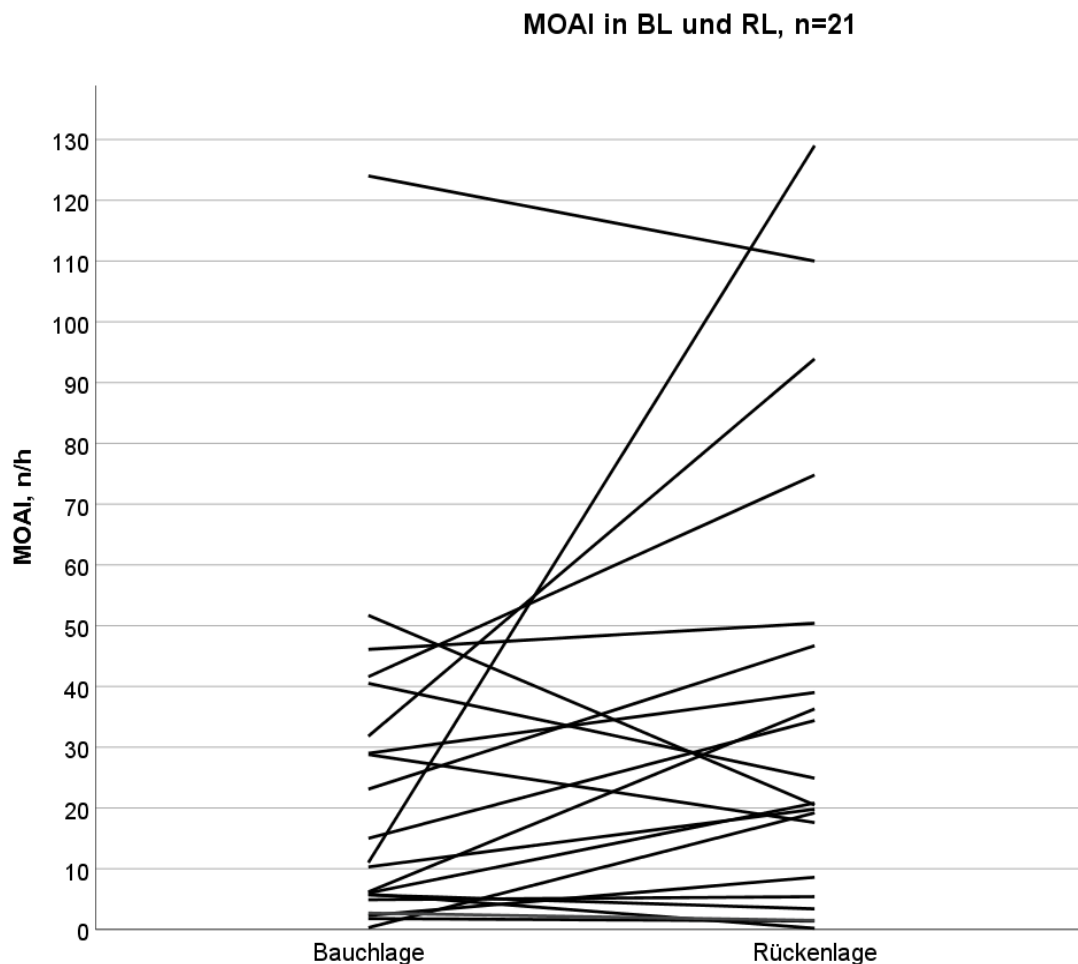


Abbildung 3: Liniendiagramm der gemessenen MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage

In Abbildung 4 sind für eine bessere Übersicht alle MOAI-Werte von Kindern dargestellt, die in BL niedrigere Indizes aufwiesen als in RL. Insgesamt traf dies auf 13 von 21 Kindern zu. Es waren alle Schweregrade der Obstruktion innerhalb der Kohorte mit niedrigeren MOAI-Werten für die BL im Vergleich zur RL vertreten. Elf Kinder, die einen MOAI-Wert von über zehn Ereignissen pro Stunde in BL und RL aufwiesen, wurden der höchsten Kategorie mit schwerer Atemwegsobstruktion zugeordnet. Die restlichen zwei Kinder dieser Kohorte wiesen sowohl in BL als auch in RL niedrigere Werte auf (siehe Abbildung 4).

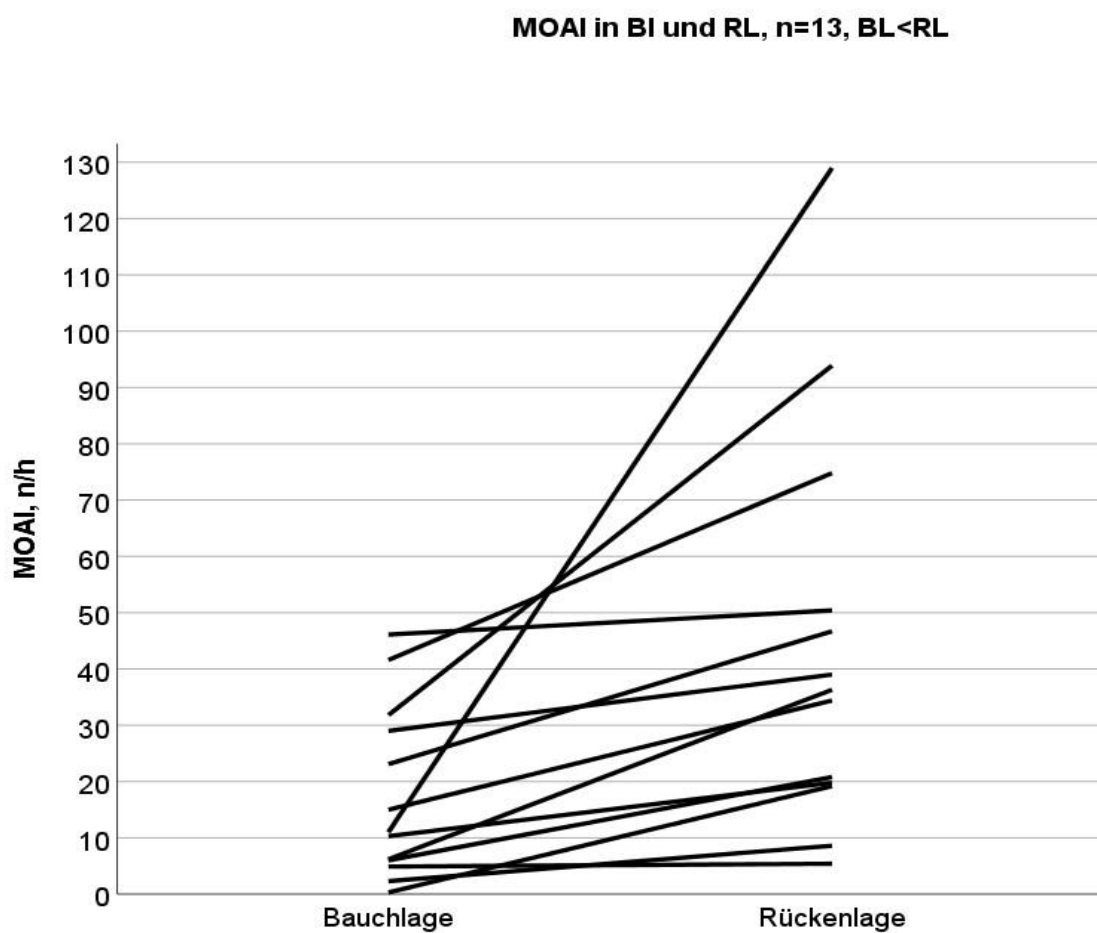


Abbildung 4: Liniendiagramm gemessener MOAI mit Werten in Bauchlage < Rückenlage

In Abbildung 5 sind Daten von Kindern dargestellt, welche in RL niedrigere Indizes aufwiesen als in BL. Diese Gruppe umfasste acht Kinder. Auch hier waren alle Schweregrade der Atemwegsobstruktion vertreten. Vier Kinder wiesen einen MOAI-Wert > zehn Ereignisse pro Stunde sowohl in BL als auch in RL auf, demzufolge eine schwere Atemwegsobstruktion. Die restlichen Kinder wiesen in beiden Lagen niedrigere Werte auf (siehe Abbildung 5).

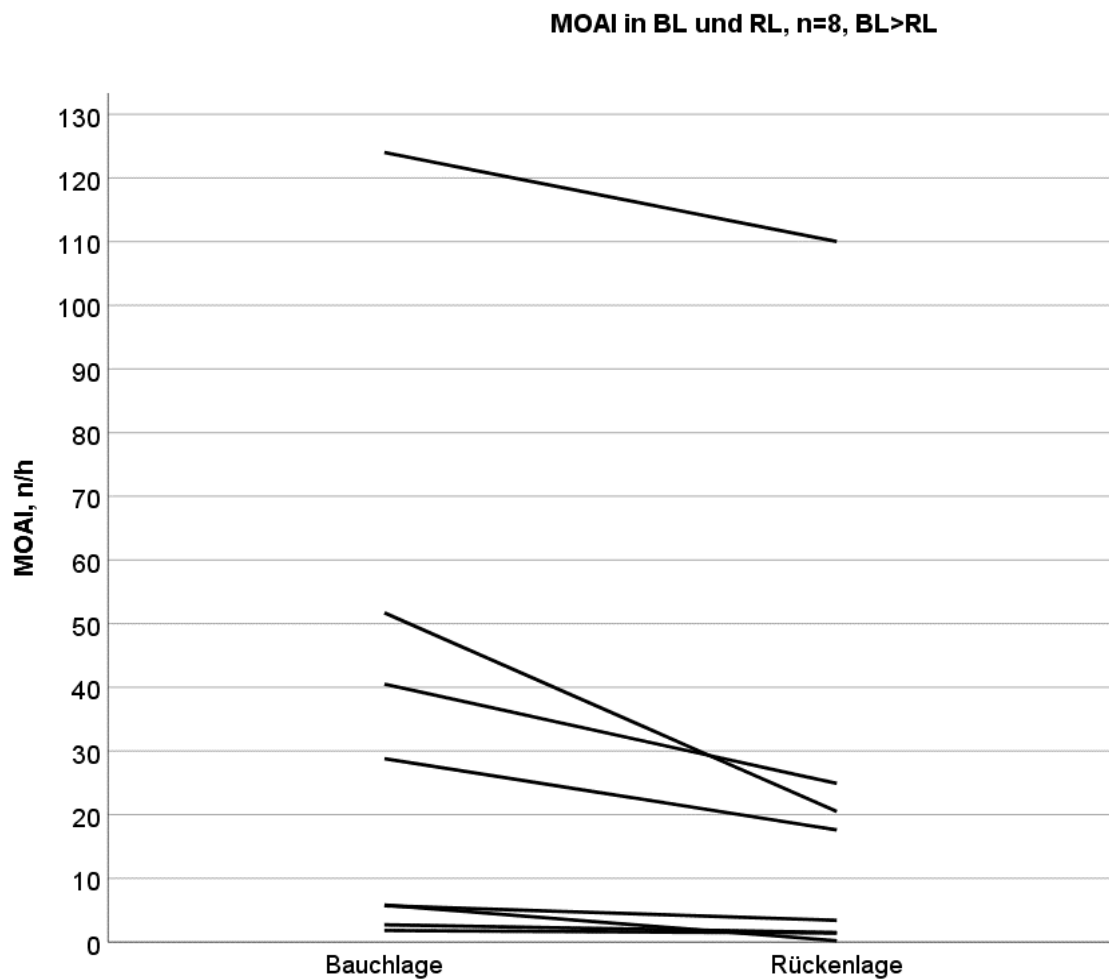


Abbildung 5: Liniendiagramm gemessener MOAI mit Werten in Bauchlage > Rückenlage

Bei der Betrachtung der Gesamtkohorte (n=21) zeigte sich, dass acht Kinder mit hochgradigem Befund in RL nach Lagewechsel einen gleichbleibend hochgradigen Befund der Atemwegsobstruktionen in BL aufwiesen. Zwei Kinder mit mittelgradigem Befund in RL verbesserten sich zu einem leichtgradigen Schweregrad in BL. Zwei weitere Kinder mit hochgradigem Schweregrad in RL verbesserten sich zu einem mittelgradigen Befund in BL. Ein Kind mit schwergradigem Befund in RL verbesserte sich zu einem leichtgradigen Befund in BL.

Zwei Kinder mit leichtem Schweregrad in BL hatten nach Lagewechsel in RL weiterhin einen leichtgradigen Befund. Vier Kinder mit hochgradigem Schweregrad der Obstruktion hatten nach Lagewechsel in RL weiterhin einen hochgradigen Befund. Zwei Kinder mit mittelgradigem Befund in BL verbesserten sich in RL zu einem leichtgradigen Befund der Obstruktion.

### 3.3 Subjektive Einschätzung der Atemwegsobstruktionen

#### 3.3.1 Ergebnisse zu den Einschätzungen der MOAI-Werte

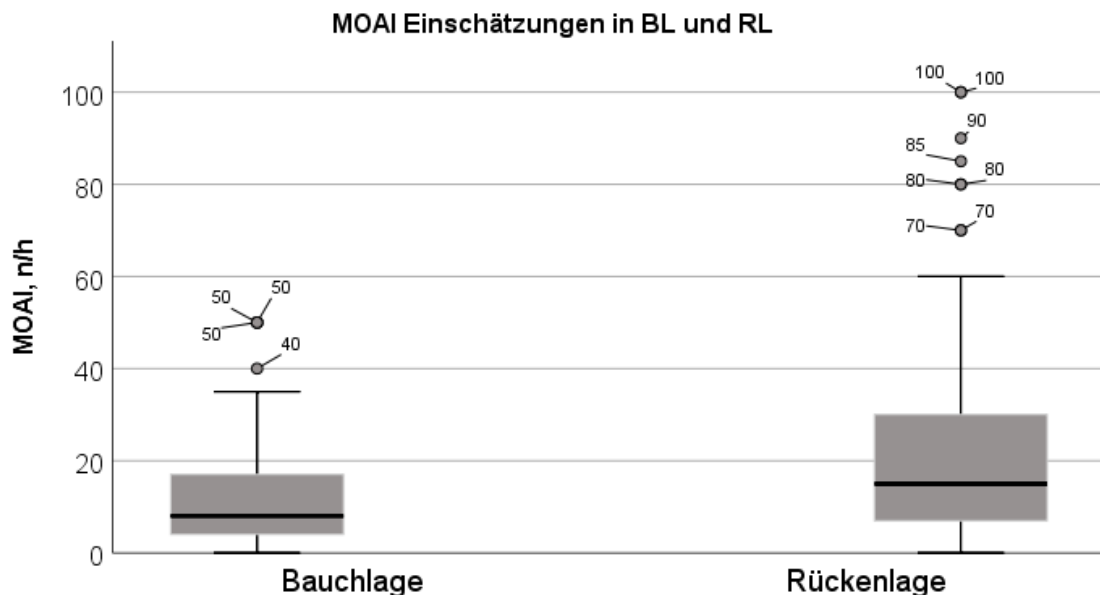


Abbildung 6: Eingeschätzte MOAI-Werte in Bauch- und Rückenlage

Es konnten in der Studie insgesamt 146 Fragebögen ausgewertet werden. Es wurde in jedem Fragebogen sowohl die BL als auch die RL mit Hilfe des MOAI eingeschätzt. Die Verteilung der Einschätzungen von BL und RL sind in Abbildung 6 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass in beiden Schlaflagen Ausreißer in der Verteilung vorhanden waren, wobei mehr Kinder in RL eine hohe MOAI-Einschätzung aufwiesen als in der BL. In RL betrug die höchste Einschätzung 100 Ereignisse pro Stunde, in BL lag die höchste Einschätzung lediglich bei 50 Ereignissen pro Stunde. Der Median der MOAI-Einschätzungen in BL war mit acht Ereignissen pro Stunde deutlich niedriger als in RL mit 15 Ereignissen pro Stunde. Es ist zu erkennen, dass die BL im Schnitt mit niedrigeren MOAI-Werten eingeschätzt wurde als die RL.

Bei vergleichender Betrachtung der Einschätzungen der MOAI-Werte in der BL und dazugehöriger RL innerhalb der Fragebögen kann festgehalten werden, dass in 134 von insgesamt 146 Fragebögen die BL mit niedrigeren MOAI-Werten eingeschätzt wurde als die RL. In lediglich sieben Fällen wurde die RL mit niedrigeren MOAI-Werten eingeschätzt als die BL und in fünf Fragebögen wiesen die eingeschätzten MOAI-Werte für die BL keinen Unterschied zur RL auf. In Tabelle 7 ist dieser Sachverhalt mit den dazugehörigen Rangsummen zur Durchführung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests aufgeführt.

*Tabelle 7: Rangsummen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der eingeschätzten MOAI*

<i>Ränge</i>		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Einschätzung MOAI BL -	Negative Ränge	134 <sup>a</sup>	73,14	9800,50
Einschätzung MOAI RL	Positive Ränge	7 <sup>b</sup>	30,07	210,50
	Bindungen	5 <sup>c</sup>		
	Gesamt	146		

a. Einschätzung MOAI BL < Einschätzung MOAI RL

b. Einschätzung MOAI BL > Einschätzung MOAI RL

c. Einschätzung MOAI BL = Einschätzung MOAI RL

Anmerkungen: BL: Bauchlage, RL: Rückenlage

In den Einschätzungen des MOAI in den Fragebögen konnte mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests eine signifikante Änderung des MOAI bei den Kindern zwischen der BL und der RL festgestellt werden. Das Signifikanzniveau lag deutlich unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnis des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests der eingeschätzten MOAI

<i>Statistik für Test<sup>a</sup></i>	
	Einschätzung MOAI BL
	–
	Einschätzung MOAI RL
Z	-9,877 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen

BL: Bauchlage, RL: Rückenlage

Die Hypothese, dass das Behandlungsteam die Atemwegobstruktionen in der BL signifikant weniger oft auftretend einschätzt als in der RL konnte durch dieses Ergebnis bestätigt werden.

### **3.3.2 Abweichungen der Einschätzungen von den PSG-Ergebnissen**

Zur Beurteilung der Einschätzungen der MOAI-Werte für die BL und RL hinsichtlich der Fragestellung der Studie, inwieweit eine ausreichend korrekte Einschätzung durch das Behandlungsteam möglich ist, wurde wie folgt vorgegangen:

Es wurde die Differenz zwischen der Einschätzung des MOAI-Wertes im Fragebogen und dem tatsächlich gemessenen MOAI-Wert in der PSG für die jeweilige Lage bei jedem Kind berechnet. Die Differenz entspricht der Abweichung der Einschätzung und kann als Parameter zur qualitativen Beurteilung der Einschätzungen herangezogen werden. Wies die Differenz negative Werte auf, so war der MOAI-Wert des Kindes in der PSG größer als in der Einschätzung im entsprechenden Fragebogen. Das Kind wurde

dementsprechend im Schweregrad des Befundes unterschätzt, da es in der PSG mehr Atemwegsobstruktionen gezeigt hatte als in der Einschätzung angegeben. Umgekehrt lag bei einer positiven Differenz eine Überschätzung des Schlaflaborbefundes vor, da das Kind niedrigere Werte des MOAI in der PSG vorwies als klinisch vermutet.

Zur statistischen Auswertung wurden alle Kinder in die Studie miteinbezogen, bei denen eine PSG durchgeführt wurde. Bei zwei Probanden wurde lediglich in BL eine PSG abgeleitet. Dementsprechend wurden nur für die Einschätzung in BL die entsprechenden Fragebögen mit in die Auswertung einbezogen. Bei acht Kindern mit lediglich in RL ermittelten MOAI-Werten erfolgte das gleiche Prozedere. Folglich konnten für 29 Kinder mit den dazugehörigen Fragebögen insgesamt 134 Differenzen in Bezug auf die RL und 117 Differenzen in Bezug auf die BL gebildet und ausgewertet werden.

Betrachtet man die Anzahl der Differenzen hinsichtlich ihres Vorzeichens in der PSG, so kann festgehalten werden, dass in 95 Fragebögen das Kind im MOAI überschätzt wurde und in 156 Fällen unterschätzt. Der MOAI der Probanden wurde folglich in deutlich mehr Fällen unterschätzt. In Anbetracht der jeweiligen Lage kommt man insgesamt auf 44 Überschätzungen in BL und 51 Überschätzungen in RL. Unterschätzt wurde der Befund hingegen in 73 Fällen in BL und in 83 Fällen in RL.

In den folgenden Abbildungen 7 und 8 sind die Häufigkeiten der Abweichungen bezogen auf deren Größe in den jeweiligen Schlafpositionen grafisch dargestellt.

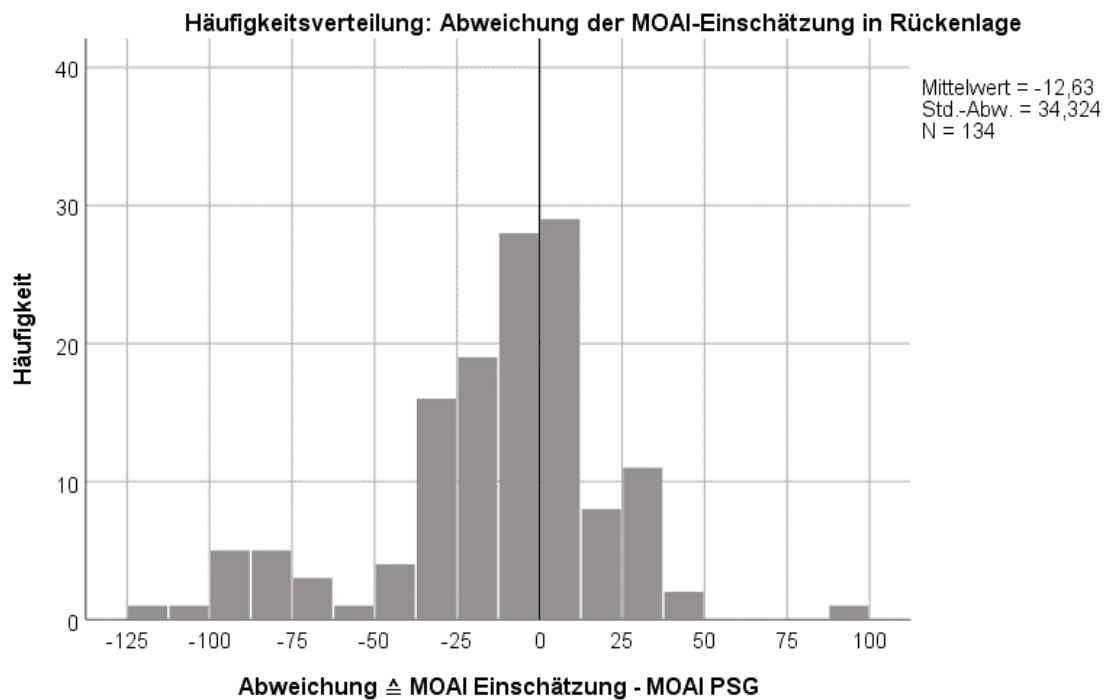


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Abweichung der MOAI-Einschätzungen in Rückenlage

Der Mittelwert der Abweichungen in RL betrug -12,63 Ereignisse pro Stunde, der Median der Abweichungen in RL lag bei -6,1 Ereignissen pro Stunde. In der RL lag die größte Abweichung bezüglich der Unterschätzung von Kindern bei 119 Ereignissen pro Stunde, die größte Abweichung bezüglich der Überschätzung bei 89,8 Ereignissen pro Stunde.

Insgesamt wurden in RL die Werte bei mehr Kinder unterschätzt, das heißt sie hatten in der PSG einen höheren Wert des MOAI als in den entsprechenden klinischen Einschätzungen.

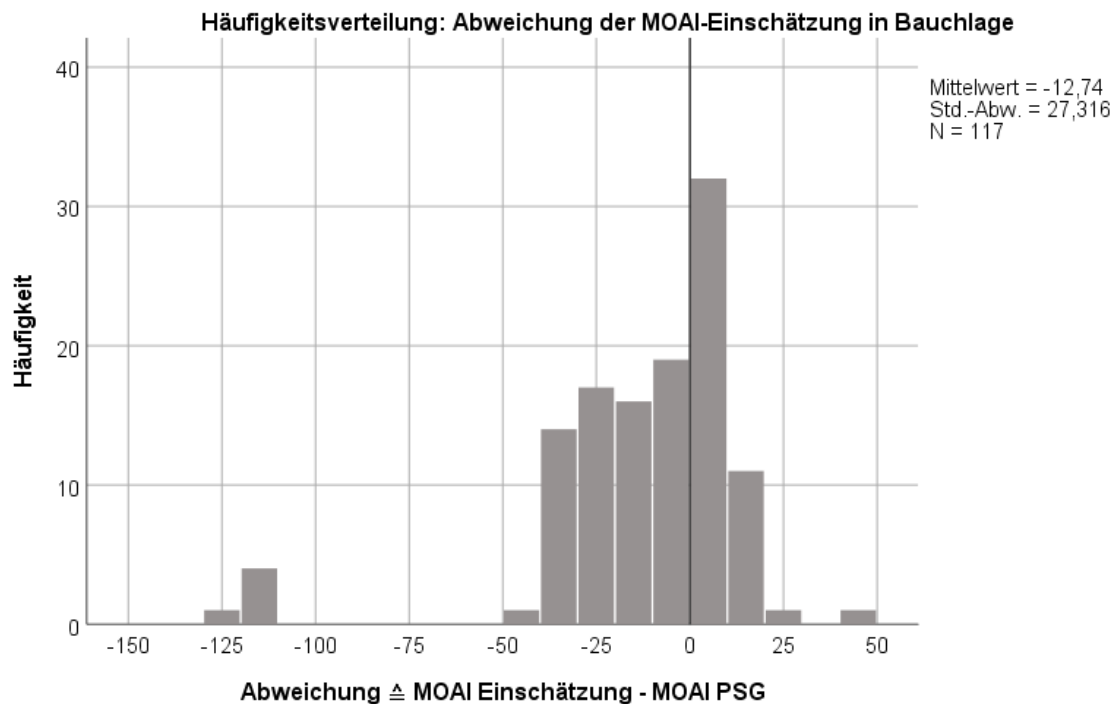


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Abweichung der MOAI-Einschätzungen in Bauchlage

Der Mittelwert der Abweichung in BL beträgt -12,74 Ereignisse pro Stunde, der Median der Abweichungen lag bei -3,80 Ereignissen pro Stunde. In der BL lag die größte Abweichung bezüglich der Unterschätzung von Kindern bei 121 Ereignissen pro Stunde. Die größte Abweichung bezüglich der Überschätzung lag bei 44,2 Ereignissen pro Stunde. Insgesamt wurden in der BL die Werte bei mehr Kinder unterschätzt, das heißt sie hatten in der PSG einen höheren MOAI-Wert als in den entsprechenden Einschätzungen.

Die Standardabweichung der Differenzen zwischen gemessenem und eingeschätztem MOAI zeigte in BL mit 27,3 einen etwas niedrigeren Wert als in RL mit einem Wert von 34,3 (vgl. Abbildung 7 und Abbildung 8).

Tabelle 9: Normalverteilungstests für Abweichungen der MOAI-Einschätzung in Rückenlage

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MOAI-Differenz in RL	,145	134	,000	,918	134	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Sowohl die Abweichung der Einschätzung in BL als auch die Abweichungen der Einschätzung in RL wiesen keine Normalverteilung auf (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

Tabelle 10: Normalverteilungstests für Abweichungen der MOAI-Einschätzung in Bauchlage

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
MOAI-Differenz in BL	,133	117	,000	,790	117	,000

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Um einen Eindruck von der Schwankungsbreite der Abweichungen zwischen den Einschätzungen des MOAI in den Fragebögen und den gemessenen Werten in der PSG zu bekommen, wurden die Rohdaten in den folgenden zwei Abbildungen 9 und Abbildung 10 in Anlehnung an einen Bland Altman Plot dargestellt. Auf der Y-Achse finden sich die Werte der Abweichung, welche der Differenz der eingeschätzten MOAI-Werte abzüglich der gemessenen MOAI-Werte entspricht. Auf der X-Achse ist der Mittelwert von der Einschätzung und dem entsprechenden MOAI-Wert der PSG zu finden.

Es erfolgt an dieser Stelle nochmals der Hinweis, dass die Abweichungen des MOAI nicht normalverteilt waren. Es kann deshalb anhand des Schwankungsbereiches im Plot keine Aussage über eine ausreichende Genauigkeit der Einschätzungen getroffen werden. Der Bland Altman Plot dient lediglich der grafischen Darstellung der MOAI-Einschätzungen und deren Abweichungen bezogen auf das tatsächliche Ergebnis in der PSG.

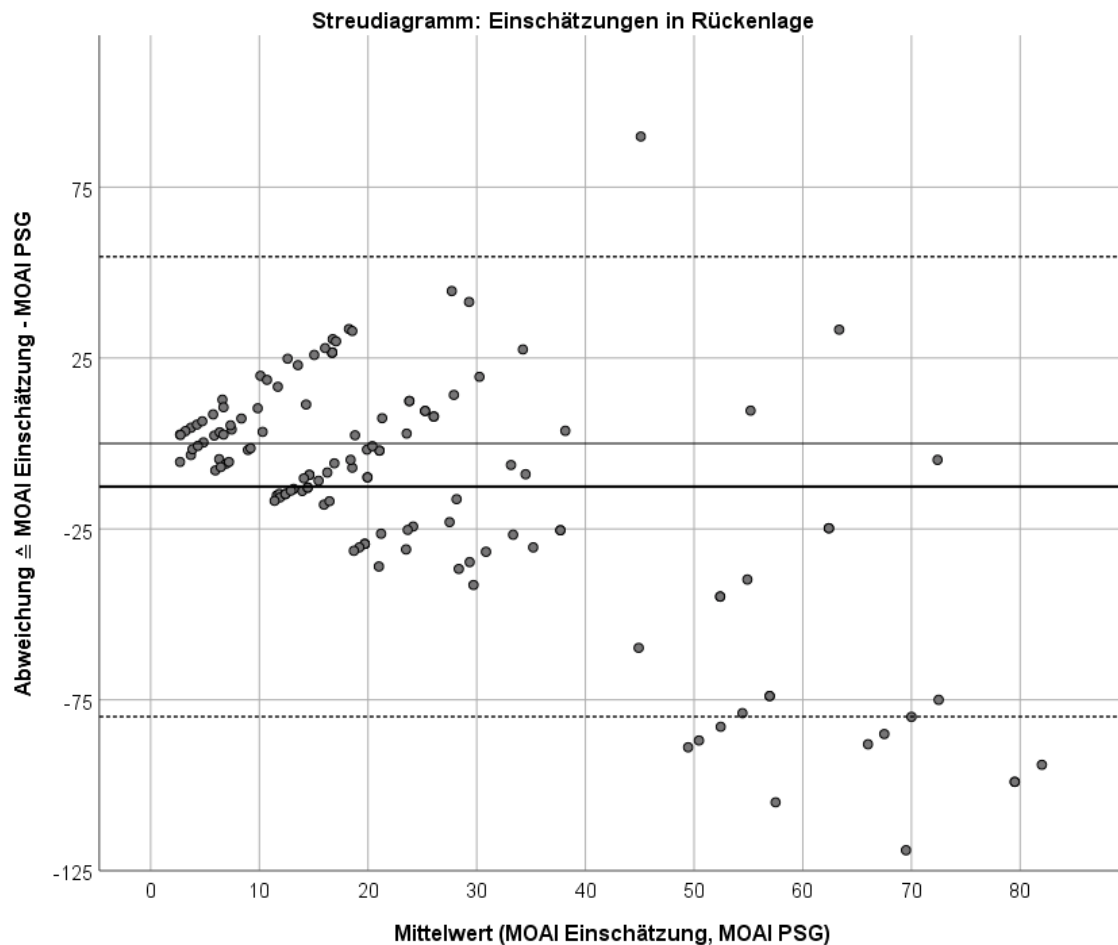


Abbildung 9: MOAI-Einschätzungen in Rückenlage in Form eines Bland Altman Plot

Alle Kinder, deren MOAI-Wert in der PSG überschätzt worden war, wiesen eine positive Abweichung auf. Alle unterschätzten Werte wiesen eine negative Abweichung auf. Es ist zu erkennen, dass sowohl Werte bei Kindern überschätzt als auch unterschätzt wurden, unabhängig vom Schweregrad der jeweils vorliegenden Obstruktion. Zudem nahmen die Werte der Abweichung in der Tendenz bei zunehmendem Mittelwert ebenfalls zu. Ausreißer mit hohen MOAI-Werten in der PSG wurden oftmals in der Einschätzung mit deutlich niedrigeren MOAI-Werten eingeschätzt. Vor allem bei Kindern mit einem hohen obstruktiven Schweregrad nahm der Streubereich der Abweichungen erkennbar zu.

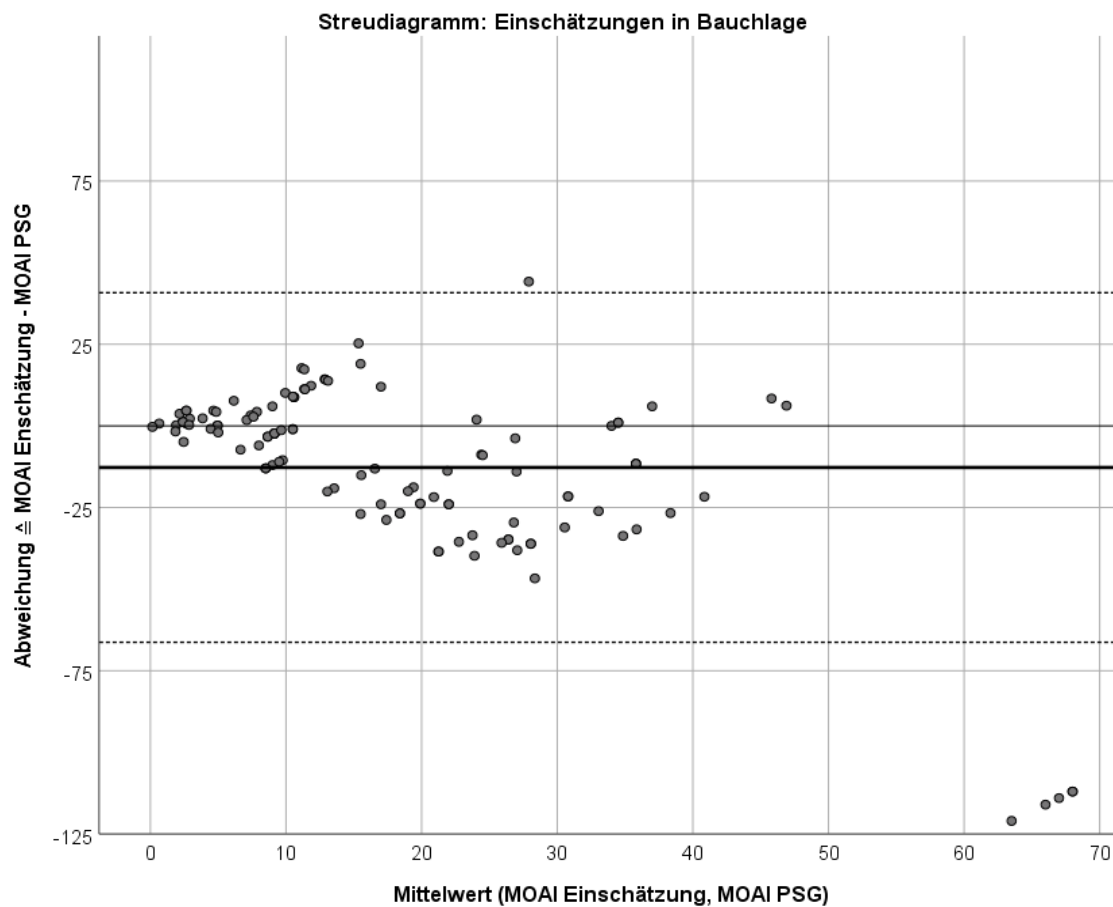


Abbildung 10: MOAI-Einschätzungen in Bauchlage in Form eines Bland Altman Plot

Auch in der BL wurden Ergebnisse sowohl über- als auch unterschätzt. Die Streubreite der Abweichung nahm mit steigendem Mittelwert ebenfalls zu, allerdings nicht so stark wie in RL. Auffällig waren vier deutliche Ausreißer in der Unterschätzung der BL mit MOAI-Abweichungen von über 75 Ereignissen pro Stunde.

Aufgrund der hohen Abweichungen der Einschätzungen für beide Lagen konnte von keiner ausreichend korrekten subjektiven Einschätzung der Kinder durch das Behandlungsteam ausgegangen werden. Insbesondere Kinder mit hohen MOAI-Werten wiesen teilweise Differenzen von über 75 Ereignissen pro Stunde in der Einschätzung auf und wurden massiv unterschätzt. Die Hypothese, dass eine ausreichend korrekte subjektive Einschätzung möglich ist, bestätigte sich somit nicht und musste verworfen werden.

### 3.3.3 Subjektive Einschätzungen der Fragebogenkategorien

Durch den Fragebogen hatte das Behandlungsteam die Probanden in die Schweregradkategorien leichtgradiger, mittelgradiger, und schwergradiger Befund der Obstruktion eingeteilt. Folgende Tabelle 11 stellt die Korrelation nach Spearman zwischen dem tatsächlich vorliegenden Schweregrad sowie dem eingeschätzten Schweregrad der Atemwegsobstruktion dar.

Tabelle 11: Korrelation der eingeschätzten und gemessenen Obstruktionsschweregrade

<i>Korrelation nach Spearman</i>				
Kategorien	Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise t <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
subjektive Einschätzung Schweregrad * Schweregrad in der PSG	0,187	0,083	2,280	,024 <sup>c</sup>
Anzahl der gültigen Fälle	146			

a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet

c. Basierend auf normaler Näherung

Die Einschätzung des Schweregrades korrelierte mit dem tatsächlich vorliegendem Schweregrad nach Spearman mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,187$  ( $p<0,05$ ). Es handelte sich um eine sehr schwach ausgeprägte positive Korrelation zwischen der Einschätzung und dem tatsächlich vorliegenden Schweregrad.

Außerdem wurde das Behandlungsteam zum Ausprägungsgrad bestimmter klinischer Merkmale gefragt, um feststellen zu können, welche Merkmale eine ausreichende Grundlage für eine korrekte Einschätzung liefern könnten. Folgende Kategorien konnten ausgewertet werden: Unterkieferrücklage, Glossoptose, Monitorüberwachung, Atemanstrengung während das Kind wach ist und Atemanstrengung im Schlaf. Tabelle 12 zeigt die Korrelationen nach Spearman, welche zwischen den eingeschätzten Ausprägungen der Kategorien sowie dem tatsächlich vorliegendem Schweregrad gezogen werden konnten.

Tabelle 12: Korrelation der Einschätzungen in den Fragebogenkategorien mit den gemessenen Obstruktionsschweregraden

Korrelationen nach Spearman				
Kategorien	Wert	Asymptotischer Standardfehler <sup>a</sup>	Näherungsweise t <sup>b</sup>	Näherungsweise Signifikanz
Unterkieferrücklage * Schweregrad in der PSG	0,184	0,079	2,250	,026 <sup>c</sup>
Monitorüberwachung * Schweregrad in der PSG	0,233	0,086	2,875	,005 <sup>c</sup>
Glossoptose * Schweregrad in der PSG	0,158	0,083	1,918	,057 <sup>c</sup>
Atmenanstrengung im Schlaf * Schweregrad in der PSG	0,070	0,088	0,844	,400 <sup>c</sup>
Atemanstrengungen wach * Schweregrad in der PSG	0,129	0,082	1,562	,121 <sup>c</sup>
Atemgeräusche im Schlaf * Schweregrad in der PSG	0,049	0,083	0,587	,558 <sup>c</sup>
Atemgeräusche wach * Schweregrad in der PSG	0,158	0,087	1,917	,057 <sup>c</sup>
Anzahl der gültigen Fälle	146			

a. Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b. Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet

Zwischen der klinisch beurteilten Unterkieferrücklage und dem vorliegenden obstruktiven Schweregrad lag ein Korrelationskoeffizient von  $r=0,184$  ( $p<0,05$ ) vor. Zwischen der Monitorüberwachung und dem vorliegenden obstruktiven Schweregrad lag der Korrelationskoeffizient bei  $r=0,233$  ( $p<0,05$ ). Es handelte sich also um schwache positive Korrelationen. In allen weiteren Kategorien konnte keine signifikante Korrelation zum tatsächlich vorliegenden Schweregrad gefunden werden ( $p>0,05$ ). Es kann geschlussfolgert werden, dass keines der abgefragten klinischen Merkmale eine Grundlage für eine ausreichend korrekte subjektive Einschätzung der Atemwegobstruktion darstellte. Bei keinem klinischen Merkmal war eine ausreichend positive signifikante Korrelation gegeben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss der Bauch- und Rückenlage auf die Atemwegsobstruktion

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Bauch- und Rückenlage (BL und RL) auf die Atemwegsobstruktionen bei Neugeborenen mit Robin Sequenz zu untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie ließen keine signifikanten Unterschiede zwischen BL und RL in Bezug auf die Atemwegsobstruktionen erkennen. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist die Datenlage hierzu noch sehr spärlich. Dennoch gaben Ärzte in einer europäischen Umfrage an, in fast 2/3 der Fälle (63%) die BL als erste Behandlungsmaßnahme zu benutzen (van Lieshout et al., 2015). Die BL gehört folglich zu den am häufigsten angewandten Therapiemethoden für Säuglinge mit Robin Sequenz in Europa. Inwieweit die BL einen positiven Effekt auf die Atemwegsobstruktionen aufweist, wird bereits seit längerem kontrovers diskutiert. Es sind nur sehr wenige Untersuchungen in der Literatur hierzu beschrieben.

Ein Effekt bezüglich einer lageabhängigen Verbesserung der Atemwegsobstruktionen bei Kindern mit Downsyndrom wurde 2014 erstmalig beschrieben. Kinder mit Downsyndrom wiesen in BL während der Non-REM Schlafphasen einen niedrigeren Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) auf als in RL (Nisbet et al., 2014).

Im selben Zeitraum wurde ein positiver Effekt der BL bei Kindern mit Mikrognathie in der Literatur beschrieben. Bei einer Patientenkohorte von lediglich drei Neugeborenen konnte durch eine PSG gezeigt werden, dass sich der OAHl in zwei Fällen signifikant verbesserte. Alle drei Kinder wiesen in RL einen OAHl > 15 Ereignissen pro Stunde auf. In BL lag der mittlere OAHl der Kinder mit 4,7 Ereignissen pro Stunde deutlich niedriger. Der Effekt der BL auf die zentralen Apnoen war jedoch unklar. Eine signifikante Verbesserung des OAHl stellte sich zudem nicht bei allen drei Kindern ein (Kimple et al., 2014). Diese Studie kann aufgrund der niedrigen Fallzahl nur einen ersten Eindruck über den Effekt der BL vermitteln. Für eine genauere Aussage sind Studien mit einer höheren Teilnehmerzahl nötig.

So wurde der Effekt der BL speziell bei Kindern mit Robin Sequenz in einer Studie mit 18 Kindern untersucht. Hierbei stellte sich in der PSG eine signifikante Verbesserung der Schlaffeffizienz in BL (Median: 83%) im Vergleich zur RL (Median: 70%) ein. Vier Kinder wiesen allerdings bessere Werte in RL auf (Coutier et al., 2019).

In einer weiteren Studie konnten insgesamt 12 Kinder mit einem mittleren Alter von 55 Tagen sowohl in BL als auch in RL untersucht werden. In RL betrug der mediane OAHl 16 Ereignisse pro Stunde, in BL 14. Es zeigte sich eine Reduktion des OAHl in BL bei neun Kindern, was 82% der Studienpopulation entsprach. Jedoch führte die BL allein bei keinem der Kinder zu einem ausreichenden Rückgang des Schweregrades der Obstruktion. Außerdem konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den OAHl-Werten in BL und RL nachgewiesen werden (Hong et al., 2020).

Eine noch größere Fallzahl weist eine finnische Studie auf: 67 Kinder mit Robin Sequenz und einem medianen Alter von vier Wochen wurden durch eine PSG in BL, RL und Seitenlage bezüglich ihrer Atemstörungen untersucht. Bei 39 Kindern konnten alle Lagen vollständig ausgewertet werden. Der mediane OAHl für die RL betrug 31 Ereignisse pro Stunde, für die Seitenlage 16 und für die BL 19 Ereignisse pro Stunde. Auch hier konnte somit ein positiver Effekt der BL auf die Atemwegobstruktionen beobachtet werden. Allerdings hatten bereits in RL zwölf Kinder einen OAHl unter fünf Ereignissen pro Stunde. Neun Kinder konnten nicht in die Studie aufgenommen werden, da sie einen zu hohen Schweregrad und zusätzliche Interventionen benötigten. Hierdurch konnte keine adäquate Schlaflaborauswertung stattfinden. Die PSG fand nur während der Schlafenszeit am Tag statt. Bei der reinen Betrachtung der mittleren OAHls waren in dieser Studie signifikant schlechtere Werte für die RL im Vergleich zur BL ( $p < 0,001$ ) erkennbar (Kukkola et al., 2021).

In einer weiteren Studie mit 63 Kindern mit einem medianen Alter von acht Jahren konnte gezeigt werden, dass Kinder, welche nur durch die BL therapiert wurden, im weiteren Verlauf auch keine respiratorischen Probleme entwickelten. Dies traf jedoch auf lediglich 32 Kinder innerhalb der Studie zu. Die restlichen Kinder

benötigten eine invasivere Form der Atemwegsunterstützung (CPAP, Highflow-Therapie, etc.) und hatten in den ersten Lebensjahren ein höheres Risiko, erneut respiratorische Atemwegsproblemen zu entwickeln (van Lieshout et al., 2017). Dies gibt einen ersten Eindruck, dass offensichtlich nicht alle Kinder allein durch die BL suffizient therapiert werden konnten.

Außerdem wurden Schlaflabordaten von insgesamt 91 Kindern analysiert, wobei auch Kinder in die Studie aufgenommen wurden, welche nicht an einer Robin Sequenz erkrankt waren. In der Auswertung der PSG wurde nur zwischen zwei Lagekategorien unterschieden, der RL einerseits sowie der BL und Seitenlage andererseits, welche zu einer Kategorie zusammengefasst wurden. Auch hier zeigte sich, dass die RL signifikant schlechtere OAHI-Werte in der Auswertung der PSG aufwies als in den alternativen Schlafpositionen. Der mediane OAHI der initialen PSG in RL lag bei 8,3 Ereignissen pro Stunde. Für alle anderen Lagen betrug der mediane OAHI 3,9 Ereignissen pro Stunde (Kukkola and Kirjavainen, 2023).

Vergleicht man die Studienergebnisse mit den Ergebnissen dieser Arbeit, so lassen sich einige Parallelen finden. So konnten von 21 Kindern (medianes Alter von 25 Tagen) ein medianer MOAI-Wert von 11,0 Ereignissen pro Stunde für die BL und 20,8 Ereignisse pro Stunde für die RL ermittelt werden. Die MOAI-Werte unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander. Die PSG erfolgte über eine Nacht. In allen bereits genannten Studien inklusive dieser Arbeit ist der mediane OAHI beziehungsweise der mediane MOAI in BL niedriger als in RL. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht durchgehend nachgewiesen werden.

Vor dem Rückschluss, dass die BL immer bessere Werte bezüglich der Atemwegsobstruktion erbringt und folglich eine ausreichende Therapie darstellt, ist trotz der niedrigeren medianen OAHI- und MOAI-Werte in BL abzuraten. So zeigen die Ergebnisse dieser Dissertationsschrift deutlich, dass die BL nicht immer niedrigere MOAI-Werte aufweist als die RL. Von 21 Kindern in dieser Studie war dies nur bei 13 Kindern (62%) der Fall. Die Hypothese, dass die BL signifikant niedrigere MOAI-Werte aufweist als die RL musste verworfen werden.

Wendet man sich wissenschaftlichen Arbeiten zu, welche nicht nur Kinder mit Robin Sequenz in der Studie berücksichtigten, sondern alle Kinder mit einer Gaumenspalte, konnte ebenfalls nicht immer ein signifikanter lageabhängiger Unterschied der Atemwegsobstruktionen zugunsten der BL festgestellt werden (Greenlee et al., 2019).

Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, inwieweit Kinder mit Übergewicht in BL und RL an unterschiedlichen Atemwegsobstruktionen leiden. Bei einem höheren Altersdurchschnitt von im Mittel vier bis sieben Jahren und dem Fehlen einer syndromalen Erkrankung zeigte sich ein komplett anderes Bild. Die Kinder wiesen einen niedrigeren OAHl in RL auf. Einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit und ohne Übergewicht konnte nicht festgestellt werden (do Prado et al., 2002). Es muss bedacht werden, dass sich die Fragestellung in der durchgeführten Arbeit auf Neugeborene mit Robin Sequenz bezieht. In der eben zitierten Studie lag das Alter der Probanden zwischen einem und zehn Jahren und somit abweichend von der eigentlichen Fragestellung.

In einer weiteren Studie mit Kindern im Alter von acht bis zwölf Monaten konnte ebenfalls kein signifikanter Effekt auf die Atemwegsobstruktionen zugunsten der BL festgestellt werden (Pereira et al., 2008). In der Studie mit insgesamt 50 Teilnehmern wurden alle Kinder mit kraniofazialen Missbildungen ausgeschlossen, so auch Kinder mit Robin Sequenz.

Bezüglich der Schlaflaboruntersuchungen mit an Robin Sequenz erkrankten Neugeborenen konnten die vorstehend zitierten Studien nicht eindeutig und sicher klären, dass die BL trotz niedrigerer medianer OAHl-Werte die bevorzugte Schlafposition sein sollte. So nahm ein Editorial Stellung zur Effektivität der Verbesserung der Atemwegsobstruktionen in BL in der Arbeit von Kukkola et al. von 2021.

Es stellte fest, dass 75% der Kinder in BL trotz Verbesserungen immer noch einen mittleren bis hohen Schweregrad Ihrer Atemwegsobstruktion aufwiesen und durch die BL allein nicht ausreichend therapiert worden waren (Poets and Wiechers, 2021). In der aktuellen Dissertationsarbeit wiesen trotz Verbesserung

in BL sogar acht von 13 Kinder (61%) weiterhin eine schwergradige Ausprägung ihrer Atemwegsobstruktionen auf. Lediglich fünf Kinder konnten sich im Schweregrad verbessern, wobei nur ein Kind einen leichtgradigen Befund in BL erreichte. Somit wiesen circa 92% der Kinder mit Verbesserung des MOAI in BL weiterhin mindestens einen mittelgradigen Befund auf und waren durch den alleinigen Lagewechsel in BL nicht ausreichend therapiert.

Zugleich wird auf die Sicherheit der Therapie mit BL in Bezug auf den plötzlichen Säuglingstod hingewiesen (Poets and Wiechers, 2021). Die BL zählt nach wie vor zu einem der wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für das Versterben am plötzlichen Säuglingstod (SIDS). In der Literatur wird ein zehnfach bis 13-fach erhöhtes Risiko für SIDS im Zusammenhang mit der BL beschrieben (Poets and Bacher, 2011). Allein in den USA sterben jährlich etwa 3500 Säuglinge an schlafbezogenen Todesfällen, einschließlich des plötzlichen Säuglingstodes. Eine kausale Ursache konnte beim SIDS bis heute nicht gefunden werden. Die Amerikanische Akademie für Pädiatrie verweist auch in den 2022 aktualisierten Empfehlungen zur Reduktion des Risikos direkt an erster Stelle auf die Vermeidung der BL (Moon et al., 2022).

Auch in Europa sprechen die Daten zu den Risikofaktoren des plötzlichen Säuglingstodes eindeutig gegen die BL. So konnte in einer groß angelegten Fall-Kontroll-Studie mit 745 an SIDS verstorbenen Kindern und 2411 Kontrollpersonen ein um das 13-fach erhöhte Risiko für das Eintreten eines SIDS bei Säuglingen festgestellt werden, welche zuletzt in der BL gelegen hatten. Insgesamt konnten etwa 48% der plötzlichen Todesfälle auf das Schlafen in Seitenlage oder BL zurückgeführt werden (Carpenter et al., 2004).

Die Lagerung in BL kann deshalb vor allem im häuslichen Umfeld nicht empfohlen werden. Kinder sollten aus diesem Grund vor der Entlassung ausreichend in RL therapiert worden sein. Die finale PSG der Kinder in der Neonatologie in Tübingen zur Ermittlung des MOAI vor Entlassung erfolgt deshalb ausschließlich in RL. Eine zusätzliche Überwachung der Kinder mit Hilfe eines Heimmonitors konnte nach aktueller Studienlage keine Risikoreduktion bezüglich des plötzlichen Säuglingstodes herbeiführen (Strehle et al., 2012). Die

Mitgabe eines Heimmonitors bei Entlassung bei gleichzeitig nicht ausreichender Therapie in RL kann nicht empfohlen werden. Aufgrund der spärlichen Datenlage ist hier weitere Forschung notwendig.

#### **4.2 Subjektiven Einschätzung der Atemwegsobstruktion**

Im zweiten Teil dieser Arbeit ging es um die Fragestellung, inwieweit der Schweregrad der subjektiven Einschätzung vorhergesagt werden kann. Hintergrund der Fragestellung ist die Tatsache, dass in vielen Kliniken weltweit Ressourcen für die Durchführung einer PSG zur Evaluation des vorliegenden Schweregrades der Obstruktion nicht gegeben sind (Sullivan et al., 2023). Es stellt sich die Frage, inwieweit eine PSG für die Evaluation des Schweregrades notwendig ist.

Bezüglich einer adäquaten Aussage über den Schweregrad der Atemstörung war nach aktuellem Stand der Literatur die klinische Historie und Untersuchung allein nicht ausreichend (Kurian and Ehsan, 2020). Auch eine Ableitung der Pulsoxymetrie im Rahmen einer Monitorüberwachung konnte den Schweregrad der oberen Atemwegsobstruktion nicht genau abbilden, da es zu obstruktiven Ereignissen ohne entsprechend sichtbaren Abfällen in der Sauerstoffsättigung gekommen war (Aaronson and Jabbour, 2017). Die PSG stellt den Goldstandard zur Evaluation des Schweregrades dar und hat das Potenzial, die nötigen Behandlungsmaßnahmen aufgrund des objektiv ermittelten Schweregrades zu rechtfertigen (Reddy, 2016, Chandrasekar et al., 2022). Ein einheitliches Therapieschema in Bezug auf die Ergebnisse der PSG ist bis heute nicht bekannt. Um dieses zu etablieren sind aufgrund der geringen Datenlage weitere Studien nötig.

Die Ergebnisse der Fragebogenauswertung unterstützen die PSG in ihrer Rolle als Goldstandard. Es konnte zwar eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einschätzung des Schweregrades und dem tatsächlich vorliegendem Schweregrad in der PSG gefunden werden ( $p < 0,05$ ). Der Korrelationskoeffizient betrug jedoch lediglich den Wert  $r = 0,187$ . Es handelte sich um eine äußerst schwache positive Korrelation. Folglich konnte anhand der Fragebögen der Schweregrad nicht sicher vorhergesagt werden.

Der in der Studie verwendete Fragebogen konnte somit die Durchführung einer PSG zur Ermittlung des Schweregrades nicht ersetzen. Deutlich wird dies ebenfalls bei der Betrachtung der Einschätzungen und deren Abweichung zum tatsächlich ermittelten Wert (siehe Abbildung 9 und Abbildung 10). Bei steigendem Mittelwert stieg in der Tendenz auch die Abweichung der Einschätzung vom tatsächlich ermittelten MOAI. Es wurden sowohl Ergebnisse unterschätzt als auch überschätzt. Hierbei ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und der Richtung der Abweichung (Über- oder Unterschätzung) erkennen. In allen Schweregraden hatten die Differenzen zwischen der Einschätzung und dem objektiven Ergebnis positive und negative Werte vorzuweisen. Kinder, welche im Schlaflabor sehr schlechte Ergebnisse erzielten, konnten aufgrund des subjektiven Eindrucks nicht immer erkannt werden. Die Ergebnisse untermauern die Wichtigkeit der Durchführung einer PSG zur Evaluation des Schweregrades der Atemwegsobstruktion bei Kindern mit Robin Sequenz, da der subjektive klinische Eindruck zu falschen Ergebnissen mit hohen Abweichungen in der Einschätzung führte und Ausreißer nicht erkannt wurden.

Bestimmte klinisch beurteilbare Merkmale, anhand derer auf den Schweregrad geschlossen werden kann, konnten mit dem aktuellen Fragebogen nicht gefunden werden. Die klinisch beurteilten Ausprägungen der Glossoptose, der Atemanstrengungen sowie der Atemgeräusche korrelierten nicht signifikant mit dem ermittelten Schweregrad in der PSG. Eine signifikante Korrelation konnte nur zwischen den subjektiv beurteilten Ausprägungen der Unterkieferrücklage und dem tatsächlichen Schweregrad in der PSG sowie zwischen den erwarteten Monitorüberwachungsergebnissen und dem tatsächlichen Schweregrad ermittelt werden ( $p < 0,05$ ). Die entsprechenden Korrelationskoeffizienten wiesen dabei allenfalls auf eine schwach ausgeprägte Korrelation hin ( $r < 0,233$ ). Im Kontext einer klinischen Alltagseinschätzung kann anhand der geringen Koeffizienten davon ausgegangen werden, dass nur anhand der subjektiven Einschätzung der genannten Merkmale durch den Fragebogen keine adäquate Einschätzung des Schweregrades der Atemwegsobstruktion möglich war.

Bereits existierende Literatur unterstützt den Eindruck, dass mittels Fragebögen für den klinischen Alltag keine ausreichend korrekte Einschätzung des Schweregrades möglich ist. So konnte eine Studie eine sehr schlechte Sensitivität für den OSA-18 Fragebogen bezüglich der Aufdeckung von moderaten bis schweren Atemwegsobstruktionen bei Kindern im Alter zwischen zwei und zehn Jahren feststellen (Constantin et al., 2010). In dieser Arbeit zeigte der Vergleich zwischen den Einschätzungen des MOAI in BL und RL, dass die BL signifikant niedriger eingeschätzt wurde als die RL. Die Ergebnisse der PSG stimmten hier mit den Ergebnissen der Einschätzung nicht überein, was die Wichtigkeit einer PSG zur korrekten Evaluation der Atemwegsobstruktionen nochmals unterstreicht.

Nach den Ergebnissen einer weiteren Studie kann davon ausgegangen werden, dass ein gut gestalteter Fragebogen Informationen über die Auswirkung von obstruktiven Atemstörungen auf die Gesundheit liefern konnte, welche möglicherweise durch eine PSG nicht angemessen wiedergegeben wurden. Jedoch deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass keine klinischen Scoring-Tools den Schweregrad der Obstruktion genau vorhersagen konnten (Patel et al., 2020). Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, in der mit Hilfe des verwendeten Fragebogens keine ausreichend korrekte Einschätzung der Atemwegsobstruktion möglich war. Die Datenlage bezüglich der subjektiven Einschätzung ist noch sehr unbefriedigend. Für genauere Aussagen bedarf es weiterer klinischer Studien, in denen verschiedene Fragebögen evaluiert werden.

#### **4.3 Mögliche Fehlerquellen und Limitationen der Studie**

Bei der in dieser Arbeit durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive klinische Studie, mit der zunächst der Einfluss der BL und RL auf die Atemwegsobstruktionen bei Kindern mit Robin Sequenz ermittelt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass die BL nicht bei jedem Kind einen Vorteil gegenüber der RL aufwies. Als objektiver Bewertungsmarker wurde der MOAI herangezogen. Zudem sollten die Kinder während der PSG mindestens 1 Stunde in BL und in RL liegen.

Wendet man sich den Ergebnissen zu, so kann festgestellt werden, dass von insgesamt 29 auswertbaren Kindern dieses Kriterium nur bei 21 Kindern erfüllt wurde. Die Gründe hierfür waren vielfältig. Aufgrund des ständig wechselnden Personals in der Pflege durch den Schichtbetrieb waren selten die gleichen Personen bei der Durchführung des Schlaflabors verantwortlich. Es lag im Verantwortungsbereich des Pflegepersonals, die Kinder nach einer Nachthälfte in die jeweils andere Schlafposition zu legen. Dieses Prozedere im Rahmen der Studie entsprach nicht routinemäßigen Abläufen der Schlaflabore in der Neonatologie in Tübingen und wies somit ein hohes Potenzial für Fehleranfälligkeiten auf. Zwei Kinder wurden nur in BL aufgezeichnet, sechs Kinder nur in RL.

Neben einem plausiblen Versäumnis der Lageänderung im klinischen Alltagstress ist ein bewusstes Unterlassen des Lagewechsels durch das Pflegepersonal als mögliche Fehlerquelle ebenfalls denkbar. Ursächlich hierfür könnte ein zum Zeitpunkt des angedachten Lagewechsels guter Schlaf mit wenigen Obstruktionen gewesen sein. Die Unterlassung des Lagewechsels führte zu keiner Unterbrechung des Schlafes. Ebenso könnte ein initial sehr hoher MOAI nach Durchführung des Lagewechsels dazu geführt haben, dass die neue Schlafposition nicht beibehalten wurde. Eine befürchtete Verschlechterung der Atemwegsobstruktion in der neuen Lage blieb so aus. Ob es bei den acht Kindern mit unvollständiger Auswertung tatsächlich zu einer Verbesserung oder Verschlechterung des MOAI nach Lagewechsel gekommen wäre, ist aufgrund der nicht ausreichend langen Schlafenszeit in der neuen Position rückwirkend nicht beurteilbar.

Es konnten insgesamt nur 21 Kinder innerhalb der Studie mit vollständig auswertbarer RL und BL analysiert werden. Dies entspricht einer nur kleinen Studienpopulation und muss als limitierender Faktor bei der Auswertung berücksichtigt werden. Aufgrund der geringen Inzidenz der Robin Sequenz und der aufwendigen Methoden war eine höhere Fallzahl im zeitlichen Kontext nicht möglich. Auch in der Literatur findet man kaum Studien zur Robin Sequenz mit einer größeren Fallzahl. Im Zusammenhang mit der bereits veröffentlichten Literatur vermag diese Arbeit einen guten Eindruck über die Auswirkungen der

Schlafpositionswechsel und der einhergehenden MOAI-Veränderungen geben. Für eine präzisere Aussage sind in Zukunft die Erhebung weiterer klinischer Daten notwendig, um die Qualität der getroffenen Aussagen zu erhöhen.

Der zweite Teil der Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, inwieweit der subjektive Eindruck ausreicht, eine richtige Aussage über den Verlauf und den Schweregrad der Atemwegsobstruktion zu treffen. Innerhalb der Studie war es nicht möglich, eine ausreichend positive Korrelation zwischen der Einschätzung des Schweregrades und dem tatsächlich vorliegenden Schweregrad zu ziehen ( $r=0,187$ ,  $p<0,05$ ). Auch zwischen den einzelnen Unterkategorien der Fragebögen konnten keine ausreichend positiven Korrelationen mit den Schweregraden in der PSG gefunden werden. Es wurde schlussgefolgert, dass die fehlende Korrelation ein Indiz für eine zu ungenaue Einschätzung der Kinder mittels des Fragebogens war.

Bedacht werden muss, dass pro Kind unterschiedlich viele Fragebögen ausgewertet werden konnten. Limitierend war der Faktor, dass die Auswertung der Fragebögen nicht routinemäßig erfolgte und somit nicht alle Mitarbeiter des Behandlungsteams bei jedem Kind eine Einschätzung vorgenommen hatten. Bei jedem Kind wurden mindestens vier Fragebögen ausgefüllt, wobei die Funktion Oberarzt, Assistenzarzt, Pflege und Chefarzt bei jedem Kind vertreten wurde. Bis auf die Kategorie Chefarzt wechselte allerdings bei jedem Kind das Behandlungsteam und somit auch die Personen, welche die Einschätzungen vorgenommen hatten. Zudem gab es kein Kriterium, wie lange eine Person aus dem Behandlungsteam das Kind gesehen haben musste, um eine fundierte objektive Einschätzung abgeben zu können. Innerhalb einer Funktion des Behandlungsteams konnten auch Absprachen nicht immer ausgeschlossen werden, wodurch es zu Beeinflussungen der subjektiven Einschätzung durch Dritte gekommen sein könnte.

Innerhalb des Fragebogens standen für die subjektive Bewertung lediglich bei der Angabe des MOAI in RL und BL das Skalenniveau einer Verhältnisskala zur Verfügung. Bei den subjektiven Einschätzungen bezüglich der verschiedenen Ausprägungsgrade konnte nur vom Skalenniveau einer Ordinalskala

ausgegangen werden. Es standen bei jeder Frage fünf Kategorien zum Ankreuzen zur Verfügung. Hierbei konnte nicht definiert werden, ob eine schwergradige Ausprägung (Kategorie 4) eine doppelt so große Ausprägung wie die Kategorie Leicht (entspricht Kategorie 2) besitzt. Es wurde in dieser Arbeit aufgrund der angewandten Methodik darauf verzichtet, die Kategorien mit einem Scoring-System gleichzusetzen, mit welchem anschließend auf einem Niveau der Verhältnisskala weitergerechnet werden könnte. Die Kategorien ließen dennoch Rückschlüsse auf einen groben subjektiven Eindruck eines jeden Behandelnden zu. Beim Vergleich der Häufigkeitsverteilungen konnte selbst bei dieser groben Betrachtung der Kategorien eine für die Klinik nicht ausreichend große positive Korrelation festgestellt werden. Für präzisere Aussagen und Auswertungen sind weitere Studien mit standardisierten Fragebögen und der Möglichkeit zur Bildung von Scoring-Systemen notwendig.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Bei der durchgeführten Arbeit handelte es sich um die erste Arbeit, bei welcher der subjektive Eindruck des Behandlungsteams bezüglich der BL und RL mit den tatsächlichen Resultaten in der durchgeführten PSG verglichen wurde. Die Ergebnisse der Einschätzungen des MOAI durch das Behandlungsteam zeigten sehr deutlich, dass eine große Mehrheit von einer Verbesserung der Atemwegsobstruktionen in BL ausging.

In der durchgeführten PSG zeigte sich jedoch, dass die BL lediglich bei 13 von insgesamt 21 Kindern mit Robin Sequenz eine Verbesserung des MOAI zur Folge hatte. Erschwerend kommt hinzu, dass acht der 13 Kinder nach Lagewechsel in BL einen gleichbleibend hochgradigen Befund mit MOAI-Werten von über zehn Ereignissen pro Stunde aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Arbeit passen mit der aktuellen Studienlage gut überein. Es konnte schlussgefolgert werden, dass nicht alle Kinder von einem Lagewechsel in die BL bezüglich der Atemwegsobstruktionen im Schlaf profitierten. Zudem stellte der alleinige Lagewechsel in BL im überwiegenden Anteil der Fälle keine ausreichende Therapie dar, da viele Kinder mit Robin Sequenz weiterhin hohe MOAI-Werte in der BL aufwiesen.

Die Therapie mittels der Lageänderung in BL wurde somit in vielen Fällen überschätzt. Eine Verbesserung der Atemwegsobstruktion blieb in vielen Fällen aus oder führte als alleinige Therapiemaßnahme oftmals zu keinem zufriedenstellenden Therapieergebnis. Im Zusammenhang mit dem bereits erläuterten erhöht einhergehenden Risiko des plötzlichen Säuglingstodes sollte die BL als Behandlungsmaßnahme kritisch hinterfragt werden. Zudem sollte jedes Kind mit Robin Sequenz in RL zufriedenstellende Ergebnisse in der PSG aufweisen, bevor eine Entlassung in das häusliche Umfeld erfolgt. Hierbei ist nicht nach dem subjektiven Eindruck der Atemwegsbeschwerden zu urteilen, da diese in der durchgeführten Studie nicht ausreichend dem tatsächlichen Obstruktionsgrad entsprachen. Mit Hilfe der Fragebögen konnte keine ausreichende Korrelation zwischen dem subjektiven Eindruck und den tatsächlich vorliegenden Atemwegsbeschwerden ermittelt werden. Eine PSG-Untersuchung zur Evaluation des geplanten Therapieprozederes war somit unabdingbar.

## 5 Zusammenfassung

Die Robin Sequenz zeichnet sich durch eine mandibuläre Mikrognathie mit einhergehender Retrogenie sowie Glossoptose aus. Erkrankte Neugeborene leiden an einer obstruktiven Atemwegserkrankung mit unterschiedlicher Ausprägung, Folgeerkrankungen und klinischer Relevanz. Es existieren eine Vielzahl von Behandlungsansätzen. Eine standardisierte Behandlungsmethode ist noch nicht etabliert. Die Therapiemöglichkeiten können im Wesentlichen zwei Untergruppen zugeordnet werden, den invasiv-chirurgischen Therapieoptionen sowie den nichtinvasiven Therapiemaßnahmen. Unter den nichtinvasiven Therapieoptionen ist zum einen die einzigartige Therapie mittels der Tübinger pre epiglottic baton plate (PEBP) hervorzuheben. Durch die PEBP mit velarem Sporn wird eine mögliche Gaumenspalte verschlossen und gleichzeitig die Glossoptose und die damit einhergehenden Atemwegsbeschwerden symptomatisch behandelt.

Eine weitere einfach durchführbare Maßnahme bei ausgeprägten Atemwegsbeschwerden ist die Lagerung in Bauchlage (BL). Laut aktuellen Umfragen gehört die Lagerung in BL in Europa zu den am häufigsten durchgeführten nichtinvasiven Interventionen zur Verbesserung von Atemwegsobstruktionen bei Neugeborenen mit Robin Sequenz. Die Datenlage bezüglich des positiven Effektes auf die Obstruktion ist unzureichend und wird kontrovers diskutiert. Zudem wird nicht in jedem Zentrum zur Behandlung der Robin Sequenz eine PSG zur Evaluation des Schweregrades durchgeführt.

Ziel dieser Studie war zum einen, den Effekt der BL im Vergleich mit der RL in einer Polysomnografie (PSG) vor Behandlungsstart mittels Tübinger PEBP zu untersuchen. Zum anderen sollte mittels Fragebögen eine Einschätzung der Atemwegsobstruktionen durch das Behandlungsteam erfolgen, um eine Aussage bezüglich der Möglichkeit einer korrekten subjektiven Einschätzung des Schweregrades zu treffen. Hierzu sollten die Einschätzungen mit den Ergebnissen der PSG verglichen werden.

In die Studie konnten 29 Kinder mit Robin Sequenz aufgenommen werden, welche vor Beginn einer Behandlung mittels PEBP in der Neonatologie Tübingen eine PSG erhielten. Als objektiven Marker des Schweregrades der Obstruktion wurde der MOAI sowohl in BL als auch in RL ermittelt. Bei insgesamt 21 Kindern konnte der MOAI vollständig in beiden Lagen berechnet werden. Es zeigte sich bei 13 Kindern eine Verbesserung des MOAI in BL, folglich bei acht Kindern eine Verschlechterung in BL. Die Werteveränderungen bei Lagewechsel waren nicht signifikant. Es fanden sich alle Schweregrade in den jeweiligen Kohorten wieder, sowohl in der Kohorte mit Verbesserung der Obstruktion in BL als auch in der Kohorte mit Verschlechterung in BL. Von den 13 Kindern mit Verbesserung der Obstruktion in BL wiesen acht Kinder trotzdem noch einen MOAI von über zehn Ereignissen pro Stunde auf. Kein Kind war durch alleinigen Lagewechsel ausreichend therapiert.

Mittels eines Fragebogens sollte das Behandlungsteam vor Durchführung der PSG die MOAI-Werte für die BL und RL sowie den Schweregrad der Atemwegsobstruktion einschätzen. Zusätzlich wurde in mehrkategorialen Fragen die Ausprägung bestimmter Merkmale, darunter die Glossoptose, die Atemgeräusche, die Atemanstrengung sowie die Monitorüberwachung erfragt. Es zeigte sich, dass die BL in den meisten Fällen mit niedrigeren MOAI-Werten eingeschätzt wurde als die RL. Die Unterschiede in der Einschätzung waren signifikant ( $p < 0,05$ ). Es konnte keine ausreichend signifikante Korrelation zwischen der Einschätzung des Schweregrades und dem tatsächlich ermittelten Schweregrad gefunden werden. Auch zwischen der Einschätzung der Ausprägung bestimmter Merkmale und dem Schweregrad in der PSG fand sich im überwiegenden Teil keine signifikante Korrelation. Lediglich die Einschätzung der Ausprägung der Unterkieferrücklage ( $r = 0,184$ ,  $p < 0,05$ ) sowie die Einschätzung der Monitorüberwachung ( $r = 0,233$ ,  $p < 0,05$ ) korrelierten schwach positiv mit dem ermittelten Schweregrad in der PSG. Bei höheren MOAI-Werten stieg in der Tendenz die Abweichung der Einschätzung in der jeweiligen Lage. Sowohl die MOAI-Werte in BL als auch die MOAI-Werte in RL wurden im Median unterschätzt.

Folglich wurde der Effekt der BL überschätzt. Nicht alle Kinder profitierten von dem Lagewechsel in die BL, was sich mit den Ergebnissen der aktuellen Studienlage deckt. Zudem ermöglichte die BL in den meisten Fällen als alleinige Therapiemaßnahme keine ausreichende Besserung der Atemwegsobstruktion. Erschwerend kommt hinzu, dass in BL das Risiko für den plötzlichen Säuglingstod deutlich erhöht ist. In Anbetracht der häufigen Anwendung der BL regt diese Arbeit zu einer kritischen Evaluation der BL bezüglich der Effektivität der Behandlungsmaßnahme bei Kindern mit Robin Sequenz an. Das erhöhte Risiko des plötzlichen Säuglingstodes in BL darf nicht vernachlässigt werden. Die Ergebnisse der Studie vermitteln den Eindruck, dass der Effekt der BL in den meisten Fällen überschätzt wurde und bei einigen Neugeborenen sogar vollständig ausblieb.

Aufgrund der noch sehr spärlichen Datenlage und den Limitationen dieser Studie ist weitere Forschung bezüglich dieser Problematik von Nöten, um den Effekt der BL besser zu erfassen. In Tübingen werden alle Kinder mit Robin Sequenz vollständig in RL versorgt, bevor eine Entlassung in das häusliche Umfeld erfolgen kann. Isolierte gute MOAI-Werte in BL stellen nach aktuellem Stand der Forschung keine ausreichende Indikation für eine Entlassung dar.

Auch eine ausreichend genaue Einschätzung durch das Behandlungsteam war nicht möglich. Der angegebene Schweregrad korrelierte nur sehr schwach positiv mit dem tatsächlichen Schweregrad der Atemwegsobstruktion. Die Einschätzungen der verschiedenen Merkmalsausprägungen wiesen keine ausreichende Korrelation mit dem tatsächlichen Schweregrad auf. Die PSG bleibt somit eines der wichtigsten diagnostischen Hilfsmittel zur Evaluation des Schweregrades der Obstruktion. Eine alleinige subjektive Beurteilung anhand des klinischen Eindrucks reichte in dieser Studie für eine Einordnung des Schweregrades sowie eine optimale Therapiebewertung nicht aus. Aufgrund der spärlichen Datenlage sind weitere Studien zu diesem Thema nötig, um die Ergebnisse weiter zu untermauern.

## 6 Literaturverzeichnis:

- Aaronson, N. L. & Jabbour, N. 2017. Can telemetry data obviate the need for sleep studies in Pierre Robin Sequence? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 100, 238-241.
- Acke, F. R., Dhooge, I. J., Malfait, F. & De Leenheer, E. M. 2012. Hearing impairment in Stickler syndrome: a systematic review. *Orphanet journal of rare diseases*, 7, 1-10.
- Benko, S., Fantès, J. A., Amiel, J., Kleinjan, D. J., Thomas, S., Ramsay, J., Jamshidi, N., Essafi, A., Heaney, S., Gordon, C. T., McBride, D., Golzio, C., Fisher, M., Perry, P., Abadie, V., Ayuso, C., Holder-Espinasse, M., Kilpatrick, N., Lees, M. M., Picard, A., Temple, I. K., Thomas, P., Vazquez, M. P., Vekemans, M., Roest Crollius, H., Hastie, N. D., Munnich, A., Etchevers, H. C., Pelet, A., Farlie, P. G., Fitzpatrick, D. R. & Lyonnet, S. 2009. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet*, 41, 359-64.
- Bhat, R. Y., Hannam, S., Pressler, R., Rafferty, G. F., Peacock, J. L. & Greenough, A. 2006. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics*, 118, 101-7.
- Breugem, C. C., Evans, K. N., Poets, C. F., Suri, S., Picard, A., Filip, C., Paes, E. C., Mehendale, F. V., Saal, H. M., Basart, H., Murthy, J., Joosten, K. F., Speleman, L., Collares, M. V., Van Den Boogaard, M. J., Muradin, M., Andersson, M. E., Kogo, M., Farlie, P. G., Don Griot, P., Mossey, P. A., Slator, R., Abadie, V. & Hong, P. 2016. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*, 170, 894-902.
- Breugem, C. C., Olesen, P. R., Fitzpatrick, D. G. & Courtemanche, D. J. 2008. Subperiosteal release of the floor of the mouth in airway management in Pierre Robin sequence. *Journal of Craniofacial Surgery*, 19, 609-615.
- Broucqsault, H., Lamblin, M. D., Hosana, G. & Fayoux, P. 2018. Evaluation of the efficacy of tongue-lip adhesion in Pierre Robin sequence. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 135, 155-158.
- Buchanan, E. P., Xue, A. S. & Hollier Jr, L. H. 2014. Craniofacial syndromes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 134, 128e-153e.
- Buchenau, W., Urschitz, M. S., Sautermeister, J., Bacher, M., Herberts, T., Arand, J. & Poets, C. F. 2007. A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence. *J Pediatr*, 151, 145-9.
- Bush, P. & Williams, A. 1983. Incidence of the Robin anomalad (Pierre Robin syndrome). *British journal of plastic surgery*, 36, 434-437.
- Bütow, K.-W., Hoogendijk, C. F. & Zwahlen, R. A. 2009. Pierre Robin sequence: appearances and 25 years of experience with an innovative treatment protocol. *Journal of pediatric surgery*, 44, 2112-2118.
- Caouette-Laberge, L., Bayet, B. & Larocque, Y. 1994. The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plastic and reconstructive surgery*, 93, 934-942.

- Carpenter Rg, Irgens, L. M., Blair, P. S., England, P. D., Fleming, P., Huber, J., Jorch, G. & Schreuder, P. 2004. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*, 363, 185-191.
- Carpenter, R. G., Irgens, L. M., Blair, P. S., England, P. D., Fleming, P., Huber, J., Jorch, G. & Schreuder, P. 2004. Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study. *Lancet*, 363, 185-91.
- Carr, M. M., Poje, C. P., Kingston, L., Kielma, D. & Heard, C. 2001. Complications in pediatric tracheostomies. *The Laryngoscope*, 111, 1925-1928.
- Chandrasekar, I., Tablizo, M. A., Witmans, M., Cruz, J. M., Cummins, M. & Estrellado-Cruz, W. 2022. Obstructive Sleep Apnea in Neonates. *Children (Basel)*, 9.
- Cohen, M. M. 1999. Robin sequences and complexes: Causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *American Journal of Medical Genetics*, 84, 311-315.
- Cole, A., Lynch, P. & Slator, R. 2008. A new grading of Pierre Robin sequence. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 45, 603-606.
- Constantin, E., Tewfik, T. L. & Brouillette, R. T. 2010. Can the OSA-18 quality-of-life questionnaire detect obstructive sleep apnea in children? *Pediatrics*, 125, e162-8.
- Costa, M. A., Tu, M. M., Murage, K. P., Tholpady, S. S., Engle, W. A. & Flores, R. L. 2014. Robin sequence: mortality, causes of death, and clinical outcomes. *Plast Reconstr Surg*, 134, 738-745.
- Cote, A., Fanous, A., Almajed, A. & Lacroix, Y. 2015. Pierre Robin sequence: review of diagnostic and treatment challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79, 451-64.
- Coutier, L., Guyon, A., Reix, P. & Franco, P. 2019. Impact of prone positioning in infants with Pierre Robin sequence: a polysomnography study. *Sleep Med*, 54, 257-261.
- Cozzi, F., Totonelli, G., Frediani, S., Zani, A., Spagnol, L. & Cozzi, D. A. 2008. The effect of glossopexy on weight velocity in infants with Pierre Robin syndrome. *Journal of pediatric surgery*, 43, 296-298.
- Dennison, W. M. 1965. The Pierre Robin syndrome. *Pediatrics*, 36, 336-341.
- Do Prado, L. B. F., Li, X., Thompson, R. & Marcus, C. L. 2002. Body Position and Obstructive Sleep Apnea in Children. *Sleep*, 25, 66-71.
- Dwyer, T. & Ponsonby, A.-L. 2009. Sudden infant death syndrome and prone sleeping position. *Annals of epidemiology*, 19, 245-249.
- Ehsan, Z., Kurian, C., Weaver, K. N., Pan, B. S., Huang, G., Hossain, M. M. & Simakajornboon, N. 2019. Longitudinal Sleep Outcomes in Neonates With Pierre Robin Sequence Treated Conservatively. *J Clin Sleep Med*, 15, 477-482.
- Eriksen, J., Hermann, N., Darvann, T. A. & Kreiborg, S. 2006. Early postnatal development of the mandible in children with isolated cleft palate and children with nonsyndromic Robin sequence. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 43, 160-167.
- Essouri, S., Nicot, F., Clément, A., Garabedian, E.-N., Roger, G., Lofaso, F. & Fauroux, B. 2005. Noninvasive positive pressure ventilation in infants

- with upper airway obstruction: comparison of continuous and bilevel positive pressure. *Intensive care medicine*, 31, 574-580.
- Evans, K. N., Sie, K. C., Hopper, R. A., Glass, R. P., Hing, A. V. & Cunningham, M. L. 2011. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*, 127, 936-948.
- Fan, K. L., Mandelbaum, M., Buro, J., Rokni, A., Rogers, G. F., Chao, J. W. & Oh, A. K. 2018. Current Trends in Surgical Airway Management of Neonates with Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 6, e1973.
- Galland, B., Taylor, B. & Bolton, D. 2002. Prone versus supine sleep position: a review of the physiological studies in SIDS research. *Journal of paediatrics and child health*, 38, 332-338.
- Gordon, C. T., Attanasio, C., Bhatia, S., Benko, S., Ansari, M., Tan, T. Y., Munnich, A., Pennacchio, L. A., Abadie, V., Temple, I. K., Goldenberg, A., Van Heyningen, V., Amiel, J., Fitzpatrick, D., Kleinjan, D. A., Visel, A. & Lyonnet, S. 2014. Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. *Hum Mutat*, 35, 1011-20.
- Greenlee, C. J., Scholes, M. A., Gao, D. & Friedman, N. R. 2019. Obstructive Sleep Apnea and Sleep Position: Does It Matter for Infants With a Cleft Palate? *The Cleft Palate Craniofacial Journal*, 56, 890-895.
- Hammoudeh, J., Bindingnavele, V. K., Davis, B., David Ward, S. L., Sanchez-Lara, P. A., Kleiber, G., Mobin, S. S. N., Francis, C. S. & Urata, M. M. 2012. Neonatal and infant mandibular distraction as an alternative to tracheostomy in severe obstructive sleep apnea. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 49, 32-38.
- Hanson, J. W. & Smith, D. W. 1975. U-shaped palatal defect in the Robin anomalad: Developmental and clinical relevance. *The Journal of Pediatrics*, 87, 30-33.
- Holder-Espinasse, M., Abadie, V., Cormier-Daire, V., Beyler, C., Manach, Y., Munnich, A., Lyonnet, S., Couly, G. & Amiel, J. 2001. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*, 139, 588-90.
- Hong, H., Wee, C. P., Haynes, K., Urata, M., Hammoudeh, J. & Ward, S. L. D. 2020. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea in Prone Versus Nonprone Body Positioning With Polysomnography in Infants With Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*, 57, 141-147.
- Hsieh, S. T. & Woo, A. S. 2019. Pierre Robin Sequence. *Clinics in Plastic Surgery*, 46, 249-259.
- Izumi, K., Brooks, S. S., Feret, H. A. & Zackai, E. H. 2012a. 1.9 Mb microdeletion of 21q22.11 within Braddock-Carey contiguous gene deletion syndrome region: dissecting the phenotype. *Am J Med Genet A*, 158A, 1535-41.
- Izumi, K., Konczal, L. L., Mitchell, A. L. & Jones, M. C. 2012b. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*, 160, 645-650 e2.

- Kadokia, S., Helman, S. N., Badhey, A. K., Saman, M. & Ducic, Y. 2014. Treacher Collins Syndrome: the genetics of a craniofacial disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 893-8.
- Karempelis, P., Hagen, M., Morrell, N. & Roby, B. B. 2020. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 131, 109842.
- Kimple, A. J., Baldassari, C. M., Cohen, A. P., Landry, A. & Ishman, S. L. 2014. Polysomnographic results of prone versus supine positioning in micrognathia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 2056-9.
- Knottnerus, A., De Jong, D., Haumann, T. & Mulder, J. 2001. Higher incidence of twins in infants with Pierre Robin sequence. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 38, 284.
- Kukkola, H. K., Vuola, P., Seppa-Moilanen, M., Salminen, P. & Kirjavainen, T. 2021. Pierre Robin sequence causes position-dependent obstructive sleep apnoea in infants. *Arch Dis Child*, 106, 954-960.
- Kukkola, H. L. & Kirjavainen, T. 2023. Obstructive sleep apnea in young infants: Sleep position dependence and spontaneous improvement. *Pediatr Pulmonol*, 58, 794-803.
- Kurian, C. & Ehsan, Z. 2020. Sleep and respiratory outcomes in neonates with Pierre Robin sequence: a concise review. *Sleep Breath*, 24, 1-5.
- Leboulanger, N., Picard, A., Soupre, V., Aubertin, G., Denoyelle, F., Galliani, E., Roger, G., Garabedian, E.-N. & Fauroux, B. 2010. Physiologic and clinical benefits of noninvasive ventilation in infants with Pierre Robin sequence. *Pediatrics*, 126, e1056-e1063.
- Li, K. K., Riley, R. W. & Guilleminault, C. 2000. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children. *Chest*, 117, 916-918.
- Linz, A., Bacher, M., Urschitz, M. S., Buchenau, W., Arand, J. & Poets, C. F. 2011. Diagnostik und Therapie der Pierre-Robin-Sequenz. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159, 1228-1233.
- Looby, J. F., Schendel, S. A., Lorenz, H. P., Hopkins, E. M. & Aizenbud, D. 2009. Airway analysis: with bilateral distraction of the infant mandible. *Journal of Craniofacial Surgery*, 20, 1341-1346.
- Maas, C. & Poets, C. F. 2014. Initial treatment and early weight gain of children with Robin Sequence in Germany: a prospective epidemiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99, F491-4.
- Marques, I. L., Bettiol, H., De Souza, L., Barbieri, M. A. & Bachega, M. I. 2008. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatrica*, 97, 371-375.
- Mermans, J. F., Lissenberg-Witte, B. I., Van Gogh, C. D. L., Broers, C. J. M., Van Hagen, J. M., Strijers, R. L. M. & Don Griot, J. P. W. 2018. Tongue Lip Adhesion in the Treatment of Robin Sequence: Respiratory, Feeding, and Surgical Outcomes. *J Craniofac Surg*, 29, 2327-2333.
- Mokal, N. J., Desai, M. F. & Sawant, P. 2014. Reinventing the technique of tongue-lip adhesion in Pierre Robin sequence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67, 415-7.

- Monasterio, F. O., Drucker, M., Molina, F. & Ysunza, A. 2002. Distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence and related respiratory problems in children. *Journal of Craniofacial Surgery*, 13, 79-83.
- Moon, R. Y., Carlin, R. F., Hand, I., Task Force on Sudden Infant Death, S., The Committee On, F. & Newborn 2022. Sleep-Related Infant Deaths: Updated 2022 Recommendations for Reducing Infant Deaths in the Sleep Environment. *Pediatrics*, 150.
- Moon, R. Y., Darnall, R. A., Feldman-Winter, L., Goodstein, M. H., Hauck, F. R. & Syndrome, T. F. O. S. I. D. 2016. SIDS and other sleep-related infant deaths: evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*, 138.
- Muller-Hagedorn, S., Buchenau, W., Arand, J., Bacher, M. & Poets, C. F. 2017. Treatment of infants with Syndromic Robin sequence with modified palatal plates: a minimally invasive treatment option. *Head Face Med*, 13, 4.
- Nisbet, L. C., Phillips, N. N., Hoban, T. F. & O'brien, L. M. 2014. Effect of body position and sleep state on obstructive sleep apnea severity in children with Down syndrome. *J Clin Sleep Med*, 10, 81-8.
- Ow, A. & Cheung, L. K. 2009. Skeletal stability and complications of bilateral sagittal split osteotomies and mandibular distraction osteogenesis: an evidence-based review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 2344-2353.
- Paes, E. C., De Vries, I. a. C., Penris, W. M., Hanny, K. H., Lavrijsen, S. W., Van Leerdam, E. K., Rademaker, M. M., Veldhoen, E. S., Eijkemans, R., Kon, M. & Breugem, C. C. 2017. Growth and prevalence of feeding difficulties in children with Robin sequence: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 21, 2063-2076.
- Patel, A. P., Meghji, S. & Phillips, J. S. 2020. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 130, 1034-1043.
- Pereira, K. D., Rathi, N. K., Fatakia, A., Haque, S. A. & Castriotta, R. J. 2008. Body position and obstructive sleep apnea in 8-12-month-old infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 72, 897-900.
- Pielou, W. 1967. Non-surgical management of Pierre Robin syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 42, 20.
- Poets, C. F. & Bacher, M. 2011. Treatment of upper airway obstruction and feeding problems in Robin-like phenotype. *J Pediatr*, 159, 887-92.
- Poets, C. F., Koos, B., Reinert, S. & Wiechers, C. 2019a. The Tübingen palatal plate approach to Robin sequence: Summary of current evidence. *J Craniomaxillofac Surg*, 47, 1699-1705.
- Poets, C. F., Koos, B., Reinert, S. & Wiechers, C. 2019b. The Tübingen palatal plate approach to Robin sequence: summary of current evidence. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47, 1699-1705.
- Poets, C. F., Maas, C., Buchenau, W., Arand, J., Vierzig, A., Braumann, B. & Muller-Hagedorn, S. 2017. Multicenter study on the effectiveness of the pre-epiglottic baton plate for airway obstruction and feeding problems in Robin sequence. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 46.

- Poets, C. F. & Wiechers, C. 2021. Reappraising prone positioning for infants with Robin sequence: a cautionary tale. *Arch Dis Child*, 106, 933-934.
- Printzlau, A. & Andersen, M. 2004. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 41, 47-52.
- Reddy, V. S. 2016. Evaluation of upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence and the role of polysomnography--Review of current evidence. *Paediatr Respir Rev*, 17, 80-7.
- Resnick, C. M. & Calabrese, C. E. 2019. Is Obstructive Apnea More Severe in Syndromic Than Nonsyndromic Patients With Robin Sequence? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77, 2529-2533.
- Robin, P. 1934. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *American journal of diseases of children*, 48, 541-547.
- Rogers, G. F., Lim, A. A., Mulliken, J. B. & Padwa, B. L. 2009. Effect of a syndromic diagnosis on mandibular size and sagittal position in Robin sequence. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 2323-31.
- Sadakah, A. A., Elshall, M. A. & Farhat, A. A. 2009. Bilateral intra-oral distraction osteogenesis for the management of severe congenital mandibular hypoplasia in early childhood. *J Craniomaxillofac Surg*, 37, 216-24.
- Sher, A. E. 1992. Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 29, 224-231.
- Shukowsky, W. 1911. Zur Atilogie des Stridor inspiratoritus congenitus. *Jahrb Kinderkeilk*, 73, 459-474.
- Strehle, E. M., Gray, W. K., Gopisetti, S., Richardson, J., Mcguire, J. & Malone, S. 2012. Can home monitoring reduce mortality in infants at increased risk of sudden infant death syndrome? A systematic review. *Acta Paediatr*, 101, 8-13.
- Stubenitsky, B. M., Taylor, H. O., Peters, D., Kelly, C., Harkness, M. & Forrest, C. 2010. Predictive value of weight gain and airway obstruction in isolated Robin sequence. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 47, 378-381.
- Sullivan, N. a. T., Smit, J. A., Lachkar, N., Logjes, R. J. H., Krusinga, F. H., Reinert, S., Persson, M., Davies, G. & Breugem, C. C. 2023. Differences in analysis and treatment of upper airway obstruction in Robin sequence across different countries in Europe. *Eur J Pediatr*, 182, 1271-1280.
- Tan, T. Y. & Farlie, P. G. 2013. Rare syndromes of the head and face-Pierre Robin sequence. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2, 369-77.
- Van Lieshout, M. J., Joosten, K. F., Mathijssen, I. M., Koudstaal, M. J., Hoeve, H. L., Van Der Schroeff, M. P. & Wolvius, E. B. 2015. Robin sequence: A European survey on current practice patterns. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1626-31.
- Van Lieshout, M. J. S., Joosten, K. F. M., Koudstaal, M. J., Van Der Schroeff, M. P., Dulfer, K., Mathijssen, I. M. J. & Wolvius, E. B. 2017. Management and outcomes of obstructive sleep apnea in children with Robin sequence, a cross-sectional study. *Clin Oral Investig*, 21, 1971-1978.

- Van Nunen, D. P., Van Den Boogaard, M. J., Don Griot, J. P., Ruttermann, M., Van Der Veken, L. T. & Breugem, C. C. 2014. Elevated Infant Mortality Rate among Dutch Oral Cleft Cases: A Retrospective Analysis from 1997 to 2011. *Front Surg*, 1, 48.
- Vatlach, S., Maas, C. & Poets, C. F. 2014. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 9.
- Wenger, T. L., Perkins, J., Parish-Morris, J., Hing, A. V., Chen, M. L., Cielo, C. M., Li, D., Bhoj, E. J., Hakonarson, H., Zackai, E., Mcdonald-Mcginn, D. M., Taylor, J. A., Jackson, O., Sie, K., Bly, R., Dahl, J. & Evans, K. N. 2021. Cleft palate morphology, genetic etiology, and risk of mortality in infants with Robin sequence. *Am J Med Genet A*, 185, 3694-3700.
- Wiechers, C., Buchenau, W., Arand, J., Oertel, A. F., Peters, K., Muller-Hagedorn, S., Koos, B. & Poets, C. F. 2019. Mandibular growth in infants with Robin sequence treated with the Tübingen palatal plate. *Head Face Med*, 15, 17.
- Wiechers, C., Ifflander, R., Gerdes, R., Ciuffolotti, M., Arand, J., Weise, C., Peters, K., Grandke, B., Reinert, S., Koos, B. & Poets, C. F. 2021. Retrospective study on growth in infants with isolated Robin sequence treated with the Tübingen Palate Plate. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 338.
- Wiechers, C., Sowula, J., Kreutzer, K., Schwarz, C. E., Weismann, C., Krimmel, M., Poets, C. F. & Koos, B. 2024. Prospective cohort study on facial profile changes in infants with Robin sequence and healthy controls. *World J Pediatr*, 20, 581-589.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Professor Dr. med. Christian Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Christian Poets und PD Dr. med. Cornelia Wiechers.

Die Organisation der Studie und Planung der Schlaflaboruntersuchungen wurde nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. med. Cornelia Wiechers von mir in Zusammenarbeit mit der Pflege sowie dem Ärzteteam der neonatologischen Station 2 des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Die Auswertung der Fragebögen erfolgte durch mich. Die Auswertung des Schlaflabors erfolgte durch das Schlaflaborteam der Neonatologie Tübingen unter der Leitung von PD Dr. med. Mirja Quante sowie durch Herrn Dr. med. Wolfgang Buchenau. Das Zusammentragen aller relevanten Daten erfolgte durch mich.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Rücksprache mit PD Dr. med. Cornelia Wiechers, PD Dr. med. Mirja Quante sowie Prof. Dr. med. Christian Poets eigenständig durch mich. Die SDS-Score Berechnung wurde durch PD Dr. med. Cornelia Wiechers übernommen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01.02.2025

Simon Götz

## 8 Danksagung

Ich danke zuallererst allen Eltern und ihren Kindern, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihren engagierten Einsatz wäre die Durchführung nicht möglich gewesen.

Gleiches gilt auch für das gesamte Pflegeteam der neonatologischen Station 2 sowie das gesamte Ärzteteam, welche mich mit der Durchführung der Studie zu jeder Zeit freundlich unterstützt haben und die Lagewechsel während der Schlaflaboruntersuchung betreuten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Poets für die Möglichkeit der Durchführung dieser Doktorarbeit und die gute und freundliche Betreuung sowie die herausragende Unterstützung bei der Korrektur. Ebenso danke ich Frau PD Dr. med. Cornelia Wiechers und Frau PD Dr. med. Mirja Quante, welche mich bei der Planung der Auswertung unterstützten.

Besonderen Dank gilt auch Herrn Dr. med. Wolfgang Buchenau und dessen tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung und Vervollständigung der fehlenden Daten der Schlaflaboruntersuchungen.

Zuletzt danke ich meiner Freundin Clara und meinem Freund Moritz, welche mich bei der Erstellung dieser Arbeit moralisch stets unterstützt und motiviert haben.