

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets

**Wirksamkeit eines neuen Therapiekonzeptes in der
Behandlung von Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Judit Sautermeister, geb. Horváth

aus

Budapest

2006

Dekan: Professor Dr. C.D. Claussen

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. G. Göz

***Für meine Familie, die während der Erstellung dieser Arbeit viel zu oft
geduldig auf mich warten musste***

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	S.1
1.1	Die Pierre Robin Sequenz (PRS)	S.1
1.2	Ätiopathogenese	S.2
1.3	Klinik	S.4
1.4	Atemwegsobstruktion in der Pierre Robin Sequenz	S.5
1.5	Gedeihstörung	S.5
1.6	Therapiekonzepte	S.7
1.6.1	Pflegerische Maßnahmen	S.7
1.6.2	Nasopharyngeale Intubation und Tracheotomie	S.8
1.6.3	Labioglossopexie und andere Methoden zur Zungenprotraktion	S.10
1.6.4	Osteodistraktion	S.11
1.6.5	Funktionskieferorthopädische Therapie	S.12
1.7	Ziel dieser Untersuchung	S.14
2	Patienten und Methoden	S.15
2.1	Genehmigung durch die Ethik-Kommission	S.15
2.2	Einschlusskriterien	S.15
2.3	Ausschlusskriterien	S.15
2.4	Patientenzahl	S.15
2.5	Studiendesign	S.16
2.6	Datenaufzeichnung	S.16
2.7	Studienablauf	S.17
2.8	Herstellung der Gaumenplatten	S.18
2.8.1	Oberkieferabdrucknahme	S.18
2.8.2	Tübinger Spornplatte	S.19
2.8.3	Konventionelle Gaumenplatte	S.20
2.9	Auswertungsablauf	S.20
2.9.1	Zielparameter	S.20
2.9.2	Einteilung des Schlafes in Schlaf- und Wachphasen	S.21
2.9.3	Messung der artefaktfreien Zeit	S.22
2.9.4	Respiratorische Ereignisse	S.22

2.9.5	Hypoxämien	S.23
2.9.6	Bradykardien	S.24
2.9.7	Hyperkapnien	S.24
2.9.8	Fallzahlberechnung	S.25
3.	Ergebnisse	S.26
3.1	Patienten	S.26
3.2	Auswertungsgruppe I	S.27
3.2.1	Apnoen	S.28
3.2.2	Hypoxämien	S.30
3.2.3	Transcutane CO ₂ -Werte	S.31
3.2.4	Laborparameter	S.32
3.2.5	Bradykardien	S.33
3.2.6	Wachstum und Gedeihen	S.35
3.3	Auswertungsgruppe II	S.37
3.3.1	Apnoen	S.39
3.3.2	Hypoxämien	S.41
3.3.3	Transcutane CO ₂ -Werte	S.42
3.3.4	Laborparameter	S.43
3.3.5	Bradykardien	S.44
3.3.6	Wachstum und Gedeihen	S.45
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	S.47
4.	Diskussion	S.48
5.	Zusammenfassung	S.60
6.	Literaturverzeichnis	S.62
7.	Danksagung	S.69
8.	Lebenslauf	S.70

1. Einleitung

1.1 Die Pierre Robin Sequenz (PRS)

Schon 1911 beobachtete Shukowsky bei Patienten mit infantiler Micrognathie einen von vorne nach hinten verkürzten Unterkiefer, der durch die tief in den Rachen gesenkte Zungenbasis, die auf die Epiglottis drückte, zu schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz führte und nannte diese Erscheinung „Stridor inspiratorius congenitus“ (Shukowsky, 1911). Es war jedoch Pierre Robin (1867-1949) ein Pariser Stomatologe, der die Symptomtrias von Micrognathie, Glossoptose (ein Zurückfallen der Zunge in den Rachenraum) und Gaumenspalte mit seinem Namen prägte. 1923 publizierte er den ersten von siebzehn Artikeln, in dem er die Probleme der erworbenen und kongenitalen Glossoptose behandelte (Randall et al., 1965). Er beschrieb die Gedeihstörung, die typischerweise bei diesen Kindern auftritt, und die obstruktive Atmungsstörung die zu Zyanose, Lungeninfektionen, Kachexie und gelegentlich sogar zum Tod führt. Im Jahr 1924 untersuchte er Säuglinge und beobachtete, dass je ausgeprägter die Unterkieferrücklage, desto schwerwiegender die respiratorische Störung war. Er schrieb: „Ich habe nie ein Kind länger als 18 Monate überleben sehen, bei dem die Stufe zwischen Ober- und Unterkiefer mehr als ein Zentimeter betrug.“ (Robin, 1934)

Die Spalte des harten oder weichen Gaumens war seiner Meinung nach kein obligater, sondern nur fakultativer Bestandteil der Pierre-Robin-Sequenz. Dies gilt bis in die heutige Zeit hinein; trotz zahlreicher Publikationen zu diesem Thema lässt sich kein Konsens in dieser Frage finden. Einige Autoren bezeichnen nur die vollständige Trias von Mikrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte als echte Robin-Sequenz (Shprintzen, 1988; Abadie et al., 2002); andere benennen so auch eine Mikrognathie mit der typischen obstruktiven Atmungsstörung jedoch ohne Gaumenspalte (Schaefer und Gosain, 2003; Pashayan und Lewis, 1984, Caouette-Laberge et al., 1994).

Rund ein Drittel der Pierre Robin Fälle sind mit anderen Syndromen assoziiert, wie z.B. das Stickler-Syndrom oder das Velocardiofacialesyndrom (Cohen, 1976; Shprintzen, 1992; Sher, 1992).

Die geschätzte Inzidenz der Pierre Robin Sequenz variiert zwischen 1:2000 (Poswillo, 1968) und 1:50000 Lebendgeborene (Freeman, 1994). Eine Beobachtung von Bush und Williams über einen Zeitraum von 23 Jahren nennt eine Inzidenz von 1:8500 (Bush, Williams, 1983).

Die bisher beobachtete Mortalität reicht von 2,9% bis 20%, (Benjamin and Walker, 1991; Caouette-Laberge et al., 1994). Seit der Einführung der Monitorüberwachung ist die Mortalität allerdings stark gesunken und dürfte sich heute unter 3% bewegen (Bull et al., 1990; Freed et al., 1988)

1.2. Ätiopathogenese

Das Studium der Literatur liefert keine einheitliche Erklärung für die Entstehung der Pierre Robin Sequenz.

Pierre Robin selbst nahm als Ursache der Sequenz intrauterine Infektionen (wie zum Beispiel Lues oder Tuberkulose), oder toxische Schädigungen (zum Beispiel Alkohol) an. (Robin, 1934). Cohen beobachtete eine Assoziation bei mütterlicher Einnahme von Methadon und Diphenylhydantoin. Er fand, dass obwohl ein mütterlicher Alkoholkonsum häufig mit der Entwicklung von Gaumenspalten assoziiert ist, hier dennoch sehr selten die komplette Trias in Erscheinung tritt (Cohen, 1976).

Auch eine genetische Ätiologie lässt sich zumindest für ein Teil der Patienten nicht ausschließen; in 15-30% der Fälle findet man eine positive Familienanamnese bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte oder PRS. Das Auftreten der Erkrankungsfälle in den betroffenen Familien lässt sich am besten mit einem dominanten Erbgang mit variabler Expressivität und niedriger Penetranz erklären. Polygenität könnte eine weitere Erklärung für die verschiedenen Erscheinungsformen der Sequenz sein (Carroll et al., 1971; Williams et al., 1981).

Bei einigen Kindern findet sich zusätzlich zu den orodigestiven Fehlfunktionen auch eine kardiorespiratorische Dysregulation, die nicht nur durch die anatomischen Dysmorphien erklärt werden kann. Eine Untersuchung von

Abadie und Mitarbeiter schlägt als auslösenden Faktor eine pränatale Stammhirndysfunktion vor (Abadie et al., 2002).

Die Form der Gaumenspalte kann bei den Patienten mit isolierter Pierre Robin Sequenz unterschiedlich sein. Rintala und Mitarbeiter nehmen an, dass man aus der Form der Gaumenspalte auf die Entstehungsmechanismen der PRS schließen kann, da die Interposition der Zunge eine U-förmige Spalte verursachen soll. Untersuchungen zeigen, dass rund dreiviertel der Säuglinge eine U-förmige Spalte haben und ein Viertel eine V-förmige (Marques et al., 1998; Rintala et al., 1984). Demnach kann die Interposition der Zunge nicht der einzige Entstehungsmechanismus der Gaumenspalte bei der Pierre Robin Sequenz sein.

Morphologisch findet sich bei Säuglingen mit PRS eine substantielle Mittelgesichtshypoplasie in sagittaler Richtung. Ursächlich für diese Veränderungen sind wohl Ober- als auch Unterkiefer. Der Oberkiefer ist in Länge und Höhe verkürzt, er ist verbreitert und es besteht eine basale maxilläre Retrognathie. Der Unterkiefer ist ebenfalls in der Sagittalebene verkürzt, wir finden eine mandibuläre Retrognathie. Ein eingengter nasopharyngealer Atemweg resultiert dann aus diesen morphologischen Anomalien. Es ist nicht geklärt, ob der erhöhte Winkel zwischen Maxillaspitze und Schädelbasis die mandibuläre Retroposition begünstigt oder eher die Retrogenie und die rückverlagerte Zungenbasis eine hemmende Wirkung auf das Oberkieferwachstum ausübt (Bacher et al., 2000; Figueroa et al., 1991 Hermann et al.; 2003).

In den vergangenen Jahren haben sich zwei wesentliche Konzepte für die Entstehung der PRS herauskristallisiert. Einige Autoren sind der Meinung, dass eine genetisch determinierte Wachstumsstörung von Ober- und Unterkiefer die drei Kardinalsymptome entstehen lässt (Rintala et al., 1984; Edwards and Newall, 1985). Andere wiederum bevorzugen das Konzept der sequentiellen Entstehung, d. h. dass zuerst das retardierte Kieferwachstum vorliegt, zum Beispiel durch Fehllage des Fetus im Mutterleib, durch Interposition der Zunge oder durch eine genetische Störung, und daraus dann Gaumenspalte und Glossoptose resultieren (Schubert et al., 2005; Latham, 1966; Poswillo, 1966).

Weder das eine noch das andere Konzept ließ sich bislang als alleiniger Pathomechanismus identifizieren. Dennoch wird mittlerweile zunehmend der sequentielle Entstehungsmechanismus akzeptiert (Amaratunga, 1989; Schubert et al, 2005).

1.3. Klinik

Vom äußerlichen Erscheinungsbild fallen Patienten mit isoliertem PRS häufig durch ein fliehendes Kinn (das so genannte Vogelgesicht) und durch die Spalte des weichen oder harten Gaumens auf. Das relevante klinische Leitsymptom aber ist eine obstruktive Ventilationsstörung, die in verschiedenen Ausprägungen, von mild bis lebensbedrohlich, auftreten kann. Die Obstruktionen müssen nicht zwingend in den ersten Lebensstagen auftreten, in manchen Fällen bilden sie sich erst in den ersten vier Lebenswochen aus (Wilson et al., 2000).

Als Auswirkung der Obstruktionen werden Zyanose, Nasenflügeln, inspiratorischer Stridor und juguläre, substernale und intercostale Einziehungen beobachtet. Unspezifischere Symptome wie Gedeihstörung und unruhiger, oft unterbrochener Schlaf können auch erste Hinweise geben.

Nach klinischer Symptomatik kann man die Patienten in drei Klassen einteilen (Caouette-Laberge et. al., 1994; Villani et. al., 2002):

- a.) Klasse I: Suffiziente respiratorische Situation in der Bauchlage. Keine Trinkschwierigkeiten.
- b.) Klasse II: Suffiziente respiratorische Situation in der Bauchlage. Schwierigkeiten in der Ernährung, häufig Einsatz einer Magensonde nötig
- c.) Klasse III: Kontinuierlich vorliegende Atemstörung, Intubation und Ernährung mit einer Magensonde notwendig.

Die Übergänge zwischen den einzelnen Klassen sind fließend.

Eine Einteilung aufgrund objektiver (polysomnographischer) Kriterien gibt es bislang nicht.

1.4. Atemwegsobstruktion in der Pierre Robin Sequenz

Endoskopische Untersuchungen zeigen, dass Obstruktionen vor allem im Bereich des Oropharynx auftreten. Die Zunge kann durch die Gaumenspalte weit nach hinten fallen, die Zungenbasis bewegt sich dabei in Richtung der posterioren Pharynxwand, woraus eine anteroposteriore Einengung der Atemwege resultiert. Der weiche Gaumen, der sich auf die Zungenbasis legt, erhöht den Druck auf die Epiglottis; hieraus folgert eine zusätzliche Larynxeingangsobstruktion (Sher et al., 1986).

Zusätzlich ist der Mundboden durch den hypoplastischen Unterkiefer verkürzt. Dadurch ist die effektive Verankerung der Zunge gestört, der Musculus genioglossus ist insuffizient und kann so die Zunge nicht in der vorderen Position halten. Sie fällt besonders in Rückenlage in den Oropharynx zurück und verursacht eine Obstruktion der Atemwege (Dennison, 1965). Routledge fand, dass in solchen Situationen durch den auftretenden Sauerstoffmangel der Muskeltonus weiter abnimmt, wodurch die Zunge weiter in den Oropharynx zurücksinkt (Routledge, 1960).

Ferner wirkt während der Inspiration ein subatmosphärischer Druck auf die extrathorakalen Atemwege. Der inspiratorische Sog ist umso größer, je enger die Atemwege sind. Bei schon vorhandener geringer Verengung des Pharynx verstärkt so die Inspiration den Grad der Verlegung (Fletcher et al., 1969).

1.5. Gedeihstörung

Neben der Ventilationsstörung stellt die Gedeihstörung das größte Problem in der Behandlung dieser Kinder dar. Die Säuglinge mit Pierre-Robin-Sequenz kommen in der Regel mit normalem Geburtsgewicht auf die Welt, nehmen aber in den ersten Lebensmonaten nicht adäquat zu und sind auch kleiner als gesunde Säuglinge. Diesen Rückstand können sie, sofern ihre obstruktive Atemstörung ausreichend therapiert wurde, bis zum Ende des ersten Lebensjahres jedoch wieder aufholen (Laitinen et al.; 1994).

Die Gründe für die Gedeihstörung sind vielschichtig.

Normalerweise versuchen Säuglinge während des Saugaktes die Brustwarze zwischen die Zunge und harten Gaumen zu pressen. Dies kann durch eine große mittlere Gaumenspalte unmöglich werden, da die Brustwarze in die Spalte rutscht. Die wenige heraustropfende Milch fließt in die Nasenhöhle und führt zu einer nasalen Regurgitation. Weiterhin verhindert eine Gaumenspalte den Aufbau eines negativen Druckes in der Mundhöhle während des Saugaktes.

Durch die fehlende Trennung zwischen Nasen- und Mundhöhle muss das Trinken immer wieder durch Atemanstrengung unterbrochen werden. Dies verlängert einerseits die Fütterungszeit und führt zu Erschöpfung der Kräfte; andererseits schlucken die Säuglinge viel Luft, sind schneller satt und schaffen es dadurch nicht die benötigte Menge Nahrung zu sich zu nehmen. Die aufgenommene Energie wird schnell durch die Anstrengung den Atemweg freizuhalten aufgebraucht. Die Nahrungsaufnahme wird weiter erschwert durch eine motorische Dysfunktion von Zunge, Pharynx und Ösophagus, die in dem Saug-Schluckakt zur Koordinationsschwierigkeiten führen kann (Baudon et al.; 2002).

Die Kinder mit PRS haben allerdings auch noch ein weiteres Problem. Die im Schlaf immer wieder auftretenden obstruktiven Apnoen führen zu Weckreaktionen, dadurch werden die Tiefschlafperioden seltener und kürzer, was wiederum einen erholsamen Schlaf verhindert. Der Stoffwechsel wird in den Tiefschlafperioden auf ein niedrigeres Niveau heruntergefahren und die Wachstumshormone werden erst während dieser Phasen in größeren Mengen ausgeschüttet. Das Wachstum und ein adäquates Gedeihen werden durch immer wieder unterbrochenem Schlaf negativ beeinflusst (Shprintzen, 1992).

Um die nötige Gewichtszunahme zu gewährleisten reichen gelegentlich auch intensivierete pflegerische Maßnahmen. Häufig aber kann der Einsatz einer nasogastralen Sonde erforderlich sein (Pandya und Boorman; 2001). In schwerwiegenden Fällen kann eine Gastrostomie, auch wegen des Aspirationsschutzes, in Erwägung zu ziehen sein (Crow et.al., 1965; van den Elzen et al., 2001).

Der Einsatz von hyperkalorischer Nahrung wurde von Marques und Mitarbeiter untersucht. Sie postulieren, dass Säuglinge, die eine mit Glukose und Triglyceriden aufbereitete Muttermilch zu sich nehmen, nicht nur schneller an Gewicht zunehmen, sondern sich die respiratorische Situation rasch bessert (Marques et al., 2004).

Bei Säuglingen ohne klinische Symptome einer Obstruktion, kann die Gedeihstörung erste Hinweise auf eine doch vorliegende obere Atemwegsobstruktion liefern (Wilson et al.; 2000).

1.6. Therapiekonzepte

Frühzeitig wurde erkannt, dass die obstruktive Ventilationsstörung im Rahmen der Pierre Robin Sequenz einen lebensgefährlichen Zustand darstellt und eine adäquate Therapie erfordert. Pierre Robin selbst entwickelte das Konzept des „orthostatischen Fütterns“. Dabei tranken die Säuglinge in der Bauchlage aus dem Fläschchen und mussten so den Kopf beim Trinken heben und den Unterkiefer nach vorne schieben. Mit dem Vorschieben des Unterkiefers entsteht eine Hebelwirkung auf die Zungenbasis und der Atemweg bleibt offen (Robin, 1934). Seit dieser Zeit sind eine Vielzahl von Behandlungsmethoden entwickelt worden, sowohl konservative wie auch chirurgische. Die Entscheidung, welche Therapie wann eingesetzt werden soll beruht meistens auf der klinischen Beobachtung der Säuglinge. Der Einsatz von Polysomnographien kann hier eine objektive Entscheidungshilfe bieten, da sie die genaue Bestimmung der obstruktiven Ereignisse und der damit verbundenen Hypoxämien erlaubt (Gilhooly et al., 1993).

Im folgenden sollen die einzelnen Therapiekonzepte vorgestellt werden.

1.6.1 Pflegerische Maßnahmen

Die erste und am häufigsten angewandte Maßnahme bei Säuglingen mit Pierre-Robin-Sequenz stellt die Bauchlagerung dar. Diese Lagerung wird bei allen Tätigkeiten, wie auch beim Füttern, Baden und Wickeln beibehalten. Die Vorstellung dabei ist, dass durch die Schwerkraft die Zunge nach vorne fällt und

so die Atemwege frei macht. Hierbei ist auf die richtige Position zu achten, da bei einer gewöhnlichen Bauchlagerung der Kopf des Kindes auf die Seite gedreht und so die Wirksamkeit reduziert wird. Um eine echte Bauchlagerung zu erreichen, kommen speziell einstellbare Betten zum Einsatz. Stirn und der Hinterkopf des Kindes werden abgestützt und das Kinn kann frei nach vorne fallen (Caouette-Laberge et al., 1993). Eine andere Methode besteht darin, den Kopf mit Hilfe einer speziellen Kappe in der Luft hängend zu fixieren (Dennison; 1965).

Die konsequente Lagerungstherapie ist ausreichend für leichte bis mittelschwere Ausprägungsformen der Pierre-Robin-Sequenz, bei einer schweren Form versagt sie. Die Dauer der Behandlung ist unterschiedlich. Gewöhnlich schreitet die neuromuskuläre Entwicklung bzw. das Aufholwachstum des Unterkiefers in 5-6 Monaten soweit fort, dass die oben beschriebene Positionierung verlassen werden kann (Pashayan and Lewis, 1984; Rintala et al., 1984; Zschiesche, 1984). Allerdings benötigen die Säuglinge während dieser Zeit intensive Überwachung ihrer Atmungsparameter: die Obstruktionen werden zwar durch die Bauchlagerung verbessert, aber sie steigert das Risiko eines plötzlichen Kindstodes (Rambaud und Guilleminault, 2004).

Die Monitorüberwachung ist umso wichtiger, da die Beobachtung der Säuglinge in Bauchlage erschwert ist; eine Zyanose sowie interkostale Einziehungen können hier unbemerkt bleiben (Sher, 1992).

1.6.2 Nasopharyngeale Intubation und Tracheotomie

Besteht nach korrekter Bauchlagerung weiterhin eine ausgeprägte obstruktive Ventilationsstörung, stellt das Einlegen eines nasopharyngealen Tubus eine Alternative dar (Heaf. et al., 1982; Stern et. al., 1972). Hierbei wird ein handelsüblicher Tubus nasal eingeführt und so positioniert, dass sein distales Ende ca. 1 cm über der Epiglottis zu liegen kommt. Die korrekte Lage kann durch Racheninspektion oder mit bildgebenden Methoden verifiziert werden. Die nasopharyngeale Intubation wird sowohl als definitive Therapie wie auch als Überbrückung bis zu operativen Maßnahmen (wie zum Beispiel

Osteodistraktion oder Glossopexie) eingesetzt (Argamaso, 1992; Shprintzen, 1992). In beiden Fällen kann sich die Therapiedauer über mehrere Wochen erstrecken und in diesen Zeitraum können erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Die am häufigsten beobachteten Komplikationen sind die Hypersekretion, mit der Notwendigkeit des regelmäßigen Absaugens, Schleimhautulcerationen bei Langzeitanwendung und die Dislokation des Tubus. Diese Komplikationen können die frühzeitige Entlassung hinauszögern und machen eine häusliche Betreuung riskant (Augarten et. al., 1990). Zudem fühlen sich die meisten Eltern mit der Pflege eines intubierten Kindes überfordert (Wagener et al., 2003).

Masters und seine Mitarbeiter modifizierten den handelsüblichen Tubus um das Risiko einer Dislokation zu verringern. Nach Ausmessen der korrekten Länge, dritteln sie in Längsrichtung der über dem Nasenniveau stehender Tubusteil mit einem Skalpell. Die drei Teile werden auseinandergebogen und jeweils auf den Backen und auf der Nase befestigt. So sitzt der Tubus sicher in der korrekten Lage. Zusätzlich wird der Luftstrom neben dem Tubus minimiert und die Totraumventilation dadurch verkleinert. Außerdem erlaubt diese Technik die zusätzliche Verwendung von Sauerstoffbrillen (Masters et. al., 1998). Wagener und Mitarbeiter benutzten einen ähnlichen Tubus bei der Behandlung von 17 Säuglingen mit isolierter Pierre Robin Sequenz und konnten bei allen dadurch eine Operation vermeiden (Wagener et al., 2003).

Werden die Obstruktionen durch den Tubus nicht ausreichend beseitigt, kann eine Tracheotomie in Erwägung gezogen werden (Augarten et al., 1990; Sher et al., 1992; Shprintzen, 1988). Dieser Eingriff ist allerdings ebenfalls mit langen Krankenhausaufenthalten verbunden und die Pflege der Kinder stellt eine große Herausforderung für die Eltern dar (Sadewitz, 1992; Lewis und Pashayan, 1980). Die Komplikationsmöglichkeiten dieses Eingriffs reichen von häufigen Infektionen des oberen Atemtraktes bis zu trachealen Stenosen und Fistelbildung. Die Indikation zur Tracheotomie sollte daher nur bei schwerwiegenden Beeinträchtigungen gestellt werden (Borgwardt, 1986; Dykes et al., 1985; Freezer et al., 1990; Lewis und Pashayan, 1980).

1.6.3 Labioglossopexie und andere Methoden zur Zungenprotraktion

Nach Ausschöpfung konservativer Maßnahmen stellt sich die Indikation für einen chirurgischen Eingriff. Da die Obstruktion vor allem durch den nach hinten verlagerten Zungengrund bedingt ist, wurden frühzeitig verschiedene Methoden entwickelt um diese Fehllage zu korrigieren. Bei der klassischen Labioglossopexie wird ein Mucosalappen der Zungenunterseite mobilisiert und an die Unterlippe genäht (Douglas, 1946; Kirschner et al., 2003).

Eine Modifizierung erfuhr die klassische Labioglossopexie durch die von Lapidot und Ben-Hur verwendete Methode, die Zunge an das Zungenbein zu fixieren (Lapidot and Ben-Hur, 1975).

Schatten und Tidmore benutzen einen Kirschner-Draht, um die Zunge am Unterkiefer zu befestigen (Schatten und Tidmore, 1966).

Wie eine Untersuchung von Myer et al. 1998 zeigte, wird die Labioglossopexie und ihre Modifikationen als eine mit vielen Problemen behaftete Methode angesehen. Fast zwei Drittel der Befragten stufte sie als eine inadäquate Methode zur Verhinderung von oberen Atemwegsobstruktionen ein. In einer anderen Studie zeigten Denny und Mitarbeiter, dass Säuglinge mit PRS nur initial von dieser Behandlung profitierten und im Verlauf weitere Maßnahmen wie eine Osteodistraktion von Nöten waren (Denny et al., 2004).

Mit einer Labioglossopexie sind neben den allgemeinen perioperativen Risiken und Risiken der Anästhesie auch Infektionen sowie die Nahtdehizens, die als häufigste Komplikation angesehen wird, verbunden. Außerdem sind die Pierre Robin Kinder durch die speziellen Verhältnisse im Pharynx schwer zu intubieren. Durch eine eventuelle Fixierung der Zunge kann die Intubation sogar unmöglich werden (Bonfils, 1983; Delorme et al., 1988). Nachteilig erweist sich auch die erschwerte orale Ernährung durch die Zungenfixierung, die eine schon bestehende Gedeihstörung noch verschlimmern kann. Zudem fehlt die das Unterkieferwachstum fördernde Saugbewegung. Die Sprachentwicklung kann ebenfalls negativ beeinflusst werden (Wada et al., 1983).

1.6.4 Osteodistraktion

Verschiedene Untersuchungen ergaben, dass die substantielle Unterkieferhypoplasie im Rahmen der isolierten Pierre Robin Sequenz in den ersten Lebensjahren kein Aufholwachstum zeigt (Daskalogiannakis et al., 2001; Hermann et al., 2003). Dies scheint einen operativen Ausgleich der sagittalen Stufe zu rechtfertigen. Als alternative Maßnahme zur Tracheotomie gilt die Distraktionsosteogenese. Hierbei wird beidseits die Kieferwinkelregion eröffnet, die vestibuläre Kortikalis mit einem Bohrer durchtrennt und ein Distraktor eingesetzt. Der Distraktor wird dann schrittweise verstellt bis das Profil sich harmonisiert (Cohen et al., 1999; Morovic und Monasterio, 2000; Wittenborn et al., 2004).

Villani stellte eine modifizierte Methode vor, bei der nur ein kleiner Eröffnungsschnitt notwendig ist. (Villani et al., 2002). Die Osteodistraktion wird gewöhnlich bei Säuglingen eingesetzt, die schon einer erfolglosen Glossopexie unterzogen wurden und für die deshalb nur noch die Tracheostomie in Frage käme. Eine Osteodistraktion kann in den meisten Fällen die obstruktive Atemstörung ausreichend bessern (Denny, 2005).

Zu den Nachteilen dieser Maßnahmen zählen die schon bei der Labioglossopexie erwähnten peri- wie postoperativen Risiken. Zusätzlich können als Komplikationen entstellende Gesichtsnarben, Nervenverletzungen, Verletzung des Zahnkeimes und eine potentielle Störung der intrinsischen Mandibulawachstum auftreten (Elluru, 2005). Schaefer postuliert, dass die Osteodistraktion nur bei Kindern zur Anwendung kommen sollte, die nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen im Alter von 9 Monaten noch immer respiratorische Probleme aufweisen (Schaefer et al., 2003).

1.6.5 Funktionskieferorthopädische Therapie

Obwohl bei Kindern mit Gaumenspalte häufig eine Gaumenplatte eingesetzt wird, ist diese in der Behandlung von Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz nicht sehr verbreitet. Die klassische Gaumenplatte ohne velaren Fortsatz verhindert die Interposition der Zunge in die Spalte, trennt Nasen- und Mundhöhle voneinander, so dass das Trinken ermöglicht wird und stellt eine Art Schiene für die Oberkieferhälften zur besseren Adaptation dar.

Pielou entwickelte in Anlehnung an diese Gaumenplatte eine Modifikation mit einer velaren Verlängerung bis zur Uvulaspitze, die sich distal nach unten krümmt, um das Zurückfallen der Zunge in den Rachen zu verhindern (Pielou, 1967). Die gleiche Bauart benutzten Graf-Pinthus und Bettex und später auch Hotz und Gnoinski. Bei Säuglingen mit milder Ausprägung der Pierre-Robin-Sequenz konnten sie eine erfolgreiche Behandlung nur durch Verwendung der Platte erzielen. Bei schwerer Ausprägung waren zusätzliche Therapien, wie Labioglossopexie oder Osteodistraktion notwendig (Carroll et al., 1971; Graf-Pinthus and Bettex, 1971; Hotz and Gnoinski, 1982).

Um eine optimale Passform zu erreichen, trägt Zschesche weichbleibenden Kunststoff auf die Gaumenplatte auf und lässt den Säugling beim Einsetzen daran saugen. Durch diese Saugbewegung modelliert sich der Kunststoff in den Velumbereich hinein (Zschesche, 1980).

Der velare Fortsatz kann auch aus einem U-förmigen Draht geformt werden, wie es Kelly und Mitarbeiter demonstrierten. Die Länge des Fortsatzes konnte so unter Sicht individuell angepasst und erst dann an der Gaumenplatte fixiert werden. Sobald das Kind sich respiratorisch stabilisierte, konnte der Fortsatz entfernt werden und es blieb eine klassische Gaumenplatte ohne Sporn zur Deckung der Spalte zurück (Kelly et al., 1978).

Die funktionskieferorthopädische Therapie ist in der Handhabung einfach, für die Eltern gut akzeptabel und ermöglicht eine frühzeitige Entlassung in die häusliche Umgebung. Ein weiterer Vorteil dieser Behandlung besteht in der Stimulation der Zungenmuskulatur und des Unterkieferwachstums, so dass sich das Profil harmonisiert und die Malocclusion positiv beeinflusst wird (Sergl, 1970; Zschesche, 1984).

Allerdings helfen die bisher entwickelten Gaumenplatten nur Säuglingen mit einer milden Ausprägung der Sequenz. Säuglinge mit schwerer obstruktiver Atemstörung können von dieser nicht-invasiven Methode bisweilen nicht profitieren. Eine Weiterentwicklung der kieferorthopädischen Behandlung für Säuglinge mit Pierre-Robin-Sequenz sollte also zum Ziel haben die Atemwegsverengung, mit Hilfe der Erkenntnisse aus endoskopischen Untersuchungen über den Obstruktionsmechanismus, vollständig zu beseitigen. Darüber hinaus sollte die Therapie, wie Zschesche es schon treffend formulierte, „... weitere Erwartungen und Forderungen erfüllen, nämlich die Möglichkeit der komplikationsfreien, gefahrlosen Flaschenernährung, Vermeidung der Sondenernährung, einfache Handhabung der Apparatur, möglichst kurzen Klinikaufenthalt und - gemäß moderner Erkenntnis der Kinderpsychologie - möglichst kurzzeitige Trennung von Mutter und Kind.“ (Zschesche, 1980)

1.7 Ziel dieser Untersuchung

Die Vielfalt und Unterschiedlichkeit der oben aufgeführten Therapien lassen erkennen, dass in der Behandlung von Säuglingen mit isolierter Pierre Robin Sequenz noch keine Standardtherapie existiert.

Für die milden Ausprägungen kann eine Lagerungstherapie und intensivierete Aufmerksamkeit bei der Nahrungsaufnahme ausreichend sein. Eine schwer ausgeprägte obstruktive Ventilationsstörung lässt sich aber bisher nur durch nasopharyngeale Intubation und durch invasive Methoden, wie die Labioglossopexie, die Osteodistraktion oder die Tracheotomie beherrschen (Marques et al., 2001; Pashayan und Lewis, 1984; Schäfer und Gosain, 2003; Sher et al., 1986). Solche Therapiemaßnahmen bergen in sich ein nicht zu unterschätzendes Komplikationsrisiko bei teilweise unbefriedigendem Ergebnis (Delorme et al., 1988; Dykes et al., 1985; Freezer et al., 1990; Wada et al., 1983; Pashayan und Lewis, 1980).

Als neues Therapiekonzept in der Behandlung von Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz entwickelte das Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde der Universität Tübingen eine Gaumenplatte mit integriertem velaren Sporn, der der oberen Atemwegobstruktionen entgegenwirken soll. Die Tübinger Gaumenplatte wird im Vergleich zu einer konventionellen Gaumenplatte, die bisher bei Gaumenspalten verwendet werden, mittels Polysomnographie untersucht.

Ziel der vorliegenden Studie ist es festzustellen, ob die Tübinger Spornplatte (TüSp) im Vergleich zu einer konventionellen Gaumenplatte (KGP) in der Lage ist, obstruktive Apnoen mit konsekutivem Sauerstoffsättigungsabfall bei isolierter Pierre Robin Sequenz zu reduzieren und der resultierenden Gedeihstörung entgegenzuwirken; dies könnte dann eine neue, nicht-invasive Therapiemaßnahme darstellen.

2. Patienten und Methoden

2.1 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt.

2.2 Einschlusskriterien

Aufgenommen wurden in diese Studie Säuglinge mit diagnostizierter, isolierter Pierre Robin Sequenz, die vom Oktober 2002 bis April 2004 an die Abteilung für Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen zugewiesen wurden oder hier geboren sind.

Weitere Kriterien:

- a) Gestationsalter zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung mindestens 37. Schwangerschaftswoche
- b) Signifikante obere Atemwegsobstruktion während des Schlafs, die auf pflegerische Maßnahmen (z.B.:Bauchlagerung) keine Besserung zeigte
- c) Vorliegen einer elterlichen Einwilligung zur Studienteilnahme

2.3 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- a) Pierre Robin Sequenz im Rahmen eines letalen oder komplexen Fehlbildungssyndroms
- b) akute Infektion zum Zeitpunkt der Rekrutierung
- c) mehr als dreimal auftretender Sauerstoffsättigungsabfall <60% während der Untersuchung

2.4 Patientenzahl

Die Gesamtstudiendauer wurde auf 18 Monate begrenzt. Auf Grund der Erfahrungen aus den letzten Jahren war davon auszugehen, dass ca. 20 Patienten in die Studie aufgenommen werden können.

2.5 Studiendesign

Es wurde eine kontrollierte 3-Phasen Pilotstudie mit randomisiertem cross-over Design und zwei Behandlungsarmen durchgeführt. Die beiden Behandlungsvarianten umfassten:

- 1) Behandlung mit einer konventionellen, kurzen Gaumenplatte (KGP)
- 2) Behandlung mit der Tübinger Spornplatte (TüSp)

Alle Studienteilnehmer sollten während zweier Phasen beide Behandlungsvarianten durchlaufen. Eine Phase dauerte 48 Stunden. Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung die Studie vorzeitig abbrechen mussten, wurden longitudinal weiter beobachtet.

2.6 Datenaufzeichnung

Zur Aufzeichnung der Daten wurden, mit Hilfe eines Computersystems (Embla N7000, MedCare, Reykjavik, Island), Polygraphien über 10 Stunden Dauer durchgeführt.

Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- a) Nasaler Luftstrom (Nasenbrille mit eingebautem Druckwandler, MedCare; Reykjavik, Island)
- b) Thorakalen und abdominellen Atembewegungen (Induktionsplethysmographie, MedCare; Reykjavik, Island)
- c) Oraler Luftstrom (Thermistor, Pro-Tech Services Inc.; Mukilteo WA, USA)
- d) Schnarchen (Vibrationssensor, New Life Technologies; Midlothian VA, USA)
- e) Arterieller Sauerstoffsättigung und Pulswelle (Radical, Masimo Inc.; Irvine CA, USA)
- f) EKG (zwei Klebeelektroden, MedCare; Reykjavik, Island)

- g) Transkutane pCO₂-Sensor, Sensortemperatur 42 Grad Celsius (Microgas 7650, Linde Medical Sensors; Basel, Schweiz)
- h) Digitale Videoaufzeichnung (Infrarotkamera, Panasonic; Osaka, Japan)

2.7 Studienablauf

Sobald die Kriterien unter 2.2 erfüllt waren, wurden die Kinder in eine Behandlungsgruppe randomisiert.

Danach wurde, im Rahmen einer routinemäßig durchgeführten Blutentnahme, die Blutgase, der Hämatokrit- und Hb-Wert bestimmt.

Weiterhin wurden Geburtsgewicht, aktuelles Gewicht, Kopfumfang und Körperlänge dokumentiert und die bisherige Gewichtszunahme berechnet.

Für die Herstellung der beiden Gaumenplatten wurde bei allen Studienteilnehmern ein Abdruck des Oberkiefers genommen. Anhand des Abdrucks wurden dann zwei Gaumenplatten angefertigt:

- 1) Eine konventionelle, kurze Gaumenplatte ohne Sporn (Länge: harter Gaumen plus 3 mm) (KGP) sowie
- 2) eine Tübinger lange Gaumenplatte mit Sporn (TüSp).

Die Anfertigung dauerte in der Regel 48 Stunden. Ab dem 3. Lebenstag des Patienten wurde zur Erhebung des Ausgangbefundes dann die erste von fünf Polygraphien durchgeführt.

Nach Fertigstellung der beiden Gaumenplatten wurden diese direkt am Kind angepasst und optimiert. Entsprechend der bei Studienbeginn festgelegten Zuteilung zu den Behandlungsarmen variierte das weitere Vorgehen:

- a) **Gruppe 1** erhielt zunächst die konventionelle Gaumenplatte für 48 Stunden und anschließend die Spornplatte für 48 Stunden
- b) **Gruppe 2** erhielt zunächst die Spornplatte für 48 Stunden und anschließend die konventionelle Gaumenplatte für 48 Stunden.

Gegen Ende der jeweiligen Versuchsphase, frühestens aber nach 36 Stunden, wurde eine Polygraphie zur Objektivierung des Therapieeffektes durchgeführt. Nach Ablauf beider Studienabschnitte wurden alle Kinder mit der Tübinger Spornplatte versorgt und weiter longitudinal beobachtet. In der Nacht vor Entlassung wurde eine vierte Polygraphie durchgeführt und Blutgaswerte, der Hämatokrit- und Hb-Wert erneut erhoben sowie Körperlänge und Kopfumfang dokumentiert. Die Kinder wurden gewogen und die Gewichtszunahme von der Aufnahme bis zur Entlassung bestimmt. Die fünfte und letzte Polygraphie erfolgte dann 3 Monate nach Entlassung.

Alle Aufzeichnungen erfolgten vorzugsweise in der Nacht und alle Kinder lagen auf dem Rücken. Während der Polygraphien wurde zusätzlich zur Videoüberwachung das Verhalten der Kinder, wie Schlaf- und Wachphasen, Weinen, Bewegungen, sowie notwendige Manipulation am Kind (wie zum Beispiel Wickeln, Füttern) auf einem Protokollbogen festgehalten.

2.8 Herstellung der Gaumenplatten

2.8.1 Oberkieferabdrucknahme

Für die Herstellung der beiden Gaumenplatten wurde zunächst ein Oberkieferabdruck genommen. Dieses erfolgte in der von Rosenstein beschriebenen Technik (Rosenstein, 1969), mit Hilfe einer Alginatmasse von hoher Konsistenz (Tetrachrom Superalginat ISO1563, Klasse B, Typ I, Firma Kaniodenta, Herford, Deutschland). Die Verfestigung des Alginats ist an einem Farbumschlag von lila auf weiß zu erkennen, und dauert ca. 15 Sekunden.

Aus Sicherheitsgründen wurde der Abdruck immer in Anwesenheit eines in Intubation erfahrenen Neonatologen in einer Säuglingsreanimationseinheit durchgeführt. Routinemäßig wurde Sauerstoff insuffliert um Enttächtigungen zu vermeiden.

Für diese Prozedur war es nicht notwendig den Säugling zu sedieren oder zu narkotisieren.

Der Alginatabdruck wurde dann mit Dentalgips (Girrodur Type IV, synthetische Superhartgips DIN EN 26873, weiß, Girrbach Dental GmbH, Pforzheim,

Deutschland) ausgegossen, dieser Ausguss diente dann als Modell für die zwei Gaumenplatten.

2.8.2 Tübinger Spornplatte (TüSp)

Zur Herstellung der Tübinger Spornplatte wird ein offener Kanal in der Form des präepiglottischen Sporns aus Dentalwachs modelliert und an das Gipsmodell dorsal angepasst. Der Sporn erstreckt sich in den Oropharynx; das distale Ende liegt kurz vor dem Fornix der Vallecula epiglottica und sollte den Zungengrund in seine physiologische Position nach vorne drücken. In den Kunststoff wurde dann ein Draht mit 1,8 x 0,8 mm (Remanium Strengtheners, Dentaurum, Pforzheim, Deutschland) eingearbeitet, um den Sporn vor mechanischen Schäden zu schützen. Eine vorläufige Gaumenplatte wurde dann anhand dieses Modells aus hartem Kunststoff (Methylmethacrylat, Forestacryl-Strong-S, Förster, Pforzheim, Deutschland) gefertigt. Der velare Fortsatz der Platte wurde aus blauem Methylmethacrylat hergestellt (Blue Concentrate for Colouring, Förster, Pforzheim, Deutschland), um bei der endoskopischen in situ Beobachtung einen guten Farbkontrast zu erzielen. Die Platte wurde beim ersten Mal unter Beobachtung der Vitalparameter eingesetzt. Die Lage des velaren Fortsatzes wurde endoskopisch kontrolliert. Der harte Kunststoff ließ sich durch Abfräsen oder Anpolymerisieren beliebig oft verändern und anpassen. Wenn die gewünschte Passform erreicht war, wurde eine endgültige Gaumenplatte für den Langzeitgebrauch fertiggestellt. Die Ränder, und alle Teile der Platte die sich in das Vestibulum erstrecken, werden aus weichem Kunststoff (Vertex Soft Denture Material, Dentimex B.V., Zeist, Holland und Paladon 65, Kulzer Heraeus, Wehrheim, Deutschland) modelliert. Der Corpus der Platte und der velare Sporn wurden aus standard hartem Kunststoff (Paladon 65) hergestellt. In die linguale Oberfläche des Sporns wurde ein länglicher Kanal gebohrt und ein Draht 1,8 x 0,8 mm (Remanium Strengtheners, Dentaurum, Pforzheim, Deutschland) eingebettet. Der Kanal wurde mit Methylmethacrylat (Forestacryl-Strong-S, Förster, Pforzheim, Deutschland) versiegelt.

2.8.3 Konventionelle Gaumenplatte (KGP)

Die Herstellung der konventionellen Gaumenplatte ist mit dem der Tübinger Spornplatte identisch. Der Unterschied besteht nur in der Länge des velaren Fortsatzes; der Fortsatz endet bei der KGP 3 mm hinter dem harten Gaumen.

2.9 Auswertungsablauf

Vor dem Beginn der Auswertung respiratorischer Ereignisse, wurden die einzelnen Polygraphien und deren Schlafprotokollbögen mit einem 8-stelligen Kode durch eine in der Studie nicht involvierte Person verschlüsselt. Die Videospur wurde gelöscht, so dass die komplette Auswertung blind erfolgte.

Bei der Auswertung werden die Patienten in zwei Auswertungsgruppen eingeteilt.

- 1) **Auswertungsgruppe I**
Säuglinge mit fünf gültigen, auswertbaren Messungen
- 2) **Auwertungsgruppe II**
Alle Patienten zusammen

2.9.1 Zielparameter

Primärer Zielparameter war die Häufigkeit von obstruktiven und gemischten Apnoen pro Stunde auswertbarer Schlaf (MOAI = gemischte und obstruktive Apnoeindex) vor Therapiebeginn, unter Therapie 1 und 2, bei Entlassung und nach 3 Monaten.

Sekundäre Zielparameter waren:

- 1) Abfälle der Sauerstoffsättigung auf 85% (DI85) bzw. 80% (DI80) oder tiefer pro Stunde auswertbarer Schlafzeit.
- 2) Häufigkeit von Bradykardien pro Stunde auswertbarer Schlafzeit (BI = Bradykardieindex)
- 3) Veränderung der während des Schlafes gemessenen transkutanen PtcCO₂-Werte als Maß der gestörten Atmung

- 4) Blutgasanalyse bei Aufnahme und bei Entlassung
- 5) Hämatokrit in % bei Aufnahme und bei Entlassung
- 6) Gewichtszunahme (Gramm/kg KG und Tag) von Geburt bis Aufnahme bzw. seit Aufnahme bis zur Entlassung

2.9.2 Einteilung des Schlafes in Schlaf- und Wachphasen

Zuerst wurden die Aufzeichnungen anhand des Videobildes in Schlaf- und Wachphasen unterteilt. Dabei orientierten wir uns an der von Prechtl aufgestellten Einteilung kindlicher Verhaltensweisen (Prechtl, 1974).

Als „wach“ galt:

- a) Augen offen, keine Bewegungen (Stadium 3 nach Prechtl);
- b) Augen offen, große Bewegungen (Stadium 4 nach Prechtl);
- c) Schreien, Grimassen, Mund offen (Stadium 5 nach Prechtl);
- d) Kind wird gewickelt, manipuliert, gefüttert;
- e) Kind ist außerhalb des Bettes oder Videobildes.

Als „Schlaf“ kodierten wir die restliche Zeit, bzw.

- a) Augen zu, regelmäßige Atmung, keine Bewegung (Stadium 1 nach Prechtl); oder
- b) Augen zu, unregelmäßige Atmung, kleine Bewegungen (Stadium 2 nach Prechtl).

Nur Veränderungen, die länger als 3 Minuten andauerten, wurden als neue Phase akzeptiert. Funktionierte die Bildaufzeichnung aus irgendeinem Grund nicht, wurden die Schlafprotokolle zur Auswertung herangezogen.

2.9.3 Messung der artefaktfreien Zeit

Phasen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, wenn der nasale Luftstrom Kanal oder beide Effort-Kanäle (Thorax und Abdomen) oder der SpO2 Kanal mehr als 5 Minuten lang kein Signal beinhalteten oder die inspiratorische Auslenkung auf dem nasalen Druck Kanal kleiner als 30 mikrobar war. Die minimale Dauer auswertbarer Aufzeichnungen musste mindestens 2,5 Stunden betragen.

2.9.4 Respiratorische Ereignisse

Die Auswertung von respiratorischen Ereignissen erfolgte in Anlehnung an die Standardkriterien der American Thoracic Society (American Thoracic Society, 1996).

Demnach galten für die Apnoen folgende Definitionen:

- a) Nasaler Luftstrom kleiner als 20% des Ausgangswertes, wobei als Referenz die letzten zwei vor dem Ereignis liegenden normalen Atemzüge dienten.
- b) Apnoen wurden nur während der als „Schlaf“ kodierte Zeit markiert.
- c) Die Signale durften keine Bewegungsartefakte zeigen. Als Ausnahme durften nur zentrale Apnoen, die gleich nach einer Bewegung auftraten markiert werden.
- d) Die Mindestdauer einer Apnoe betrug mindestens die Länge von zwei normalen Atemzügen (Referenz wie unter Punkt a).
- e) Ereignisse wurden separat markiert, wenn mindestens zwei normale Atemzüge dazwischen lagen.
- f) Die Dauer einer Apnoe wurde ab dem Peak der letzten Inspiration und bis zum Peak der nächsten Inspiration berechnet.

Zentrale Apnoen (CA): Die Definitionen unter a-f, zusätzlich ein Sistieren von abdomineller und thorakaler Atmung.

Obstruktive Apnoen (OA): Die Definitionen unter a-f und eine thorakoabdominelle Phasenverschiebung auf dem Effort Kanal (Thorax/Abdomen).

Gemischte Apnoen (MA): Die Definitionen unter a-f, die Mindestdauer betrug vier Atemzüge, wobei eine zentrale und eine obstruktive Komponente in Kombination auftraten.

Folgende Indices werden bei jeder Polygraphie berechnet:

- a) **CAI** =zentrale Apnoen pro Stunde auswertbare Schlafzeit
- b) **OAI** =obstruktive Apnoen pro Stunde auswertbare Schlafzeit
- c) **MAI** =gemischte Apnoen pro Stunde auswertbare Schlafzeit
- d) **MOAI** =obstruktive und gemischte Apnoen pro Stunde auswertbare Schlafzeit

2.9.5 Hypoxämien

Als Hypoxämie wurde ein Abfall der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung auf 85% oder tiefer definiert. Die Entsättigungen wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- 1) Entsättigungen guter Qualität, hier musste die gleichzeitig aufgezeichnete Pulscurve artefaktfrei sein, und
- 2) Entsättigungen mittlerer Qualität, hierbei zeigte die Pulscurve bis zu 7 Sekunden vor Beginn des Ereignisses eine leichte Störung.

Von jeder Hypoxämie wurde der tiefste Wert dokumentiert. Es wurden in den zwei Gruppen jeweils zwei Indices berechnet:

- 1) DI85 (Entsättigungen auf 85% oder tiefer pro Stunde Schlaf)
- 2) DI80 (Entsättigungen auf 80% oder tiefer pro Stunde Schlaf)

Es wurde jeweils der Minimalwert der Hypoxämien bestimmt.

2.9.6 Bradykardien

Als Bradykardie wurde eine Reduktion der Herzfrequenz auf unter 80 Schläge/Minute bei Kindern bis zum 4. Lebensmonat und auf unter 70 Schläge/Minute bei Kindern zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat bezeichnet. Der tiefste Wert des Ereignisses wurde bestimmt.

2.9.7 Hyperkapnien

Als Hyperkapnie wurde eine Erhöhung des transkutan gemessenen PtcCO₂ Wertes über 45 mmHg während der Schlafzeit gewertet. Zur Validierung der Messergebnisse erfolgte eine kapilläre Blutgasanalyse, die frühestens 15 Minuten nach Aufzeichnungsbeginn durchgeführt wurde.

Dokumentiert wurde die Zeit in Minuten, wo der PtcCO₂-Wert

- a) über 45 mmHg
- b) über 50mmHg
- c) über 53 mmHg war.

Der während des Schlafs erreichte Maximalwert wurde ebenfalls dokumentiert.

2.10 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung wird unter der Annahme durchgeführt, dass Carry-Over-Effekte nicht auftreten und stützt sich auf Daten einer Pilotstudie mit 14 Patienten. Ein Unterschied (Delta) von 5 im primären Zielkriterium (MOAI) zwischen den Therapien gilt dabei als klinisch signifikant. Das ist z.B. eine Reduktion des MOAI von 10 auf 5. Auf Grund der rechtsschiefen Verteilung des primären Zielkriteriums erfolgt die Fallzahlberechnung auf Basis einer normaltransformierten Testvariablen ($T = LN(\text{Zielkriterium})$). Dementsprechend beträgt das normaltransformierte Delta 0,7 und die Standardabweichung des normaltransformierten Deltas 0,8. Die für die Fallzahlberechnung ausschlaggebende "effect size" (= Delta / Standardabweichung) beträgt demnach 0,88. Für den Paarvergleich von Test- (Spornplatte) und Kontrolltherapie (konventionelle Platte) mit Hilfe des gepaarten T-Tests ist ein Stichprobenumfang von N = 13 notwendig, um mit einer Power von 80% auf dem zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau das angegebene Delta zu entdecken. Sollte die Standardabweichung des normaltransformierten Deltas höher sein (z.B. 0,9) so reduziert sich die Power bei einem N = 13 auf 73%.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Im Zeitraum von 01.11.2002 bis zum 01.09.2004 wurden in der Kinderklinik Tübingen, Abteilung Neonatologie, 25 Kinder mit isolierter Pierre Robin Sequenz aufgenommen. Die Einwilligung zur Studienteilnahme wurde von 19 Eltern unterschrieben. Bei 3 Kindern waren die Aufnahmepolygraphien wegen zu geringer störungsfreier Aufnahmezeit nicht auswertbar. In der ersten Polygraphie konnte bei 14 von 16 Säuglingen eine MOAI (=Zahl der gemischten und obstruktiven Apnoen pro Stunde Schlaf) über 3 und damit eine relevante obere Atemwegsobstruktion gemessen werden.

In die **Auswertungsgruppe I** (=fünf gültige Polygraphien) konnten wir insgesamt 8 der 14 Kindern aufnehmen, bei den anderen 6 waren eine oder mehrere Messungen nicht auswertbar. Die gemeinsame Auswertung von allen 14 Patienten erfolgte in **Auswertungsgruppe II**.

Von den 70 durchgeführten Polygraphien der 14 Kindern waren 9 Messungen nicht auswertbar: hiervon 3 mit konventioneller Gaumenplatte, 4 mit der Tübinger Spornplatte und 1 Kontrollpolygraphie die nach 3 Monaten durchgeführt wurde.

Kein Kind musste wegen Verschlechterung der Atmungssituation aus der Studie ausgeschlossen werden.

Auch benötigte kein Kind intensivmedizinische Betreuung.

3.2 Auswertungsgruppe I

In diese Gruppe gehören 8 Säuglinge; 3 Jungen und 5 Mädchen. Drei Kinder erhielten zuerst die konventionelle Gaumenplatte (im folgenden: KGP) und dann die Tübinger Spornplatte (im folgenden: TüSp), und fünf Kindern fand zuerst die Tübinger Spornplatte Anwendung. Sechs Kinder wurden vaginal entbunden, zwei Kinder wurden durch eine Sectio cesarea geboren.

Die Säuglinge konnten durchschnittlich nach 22 Tagen nach Hause entlassen werden (Minimum:19, Maximum:71).

Tabelle 1: Stammdaten der Säuglinge bei Geburt im Mittelwert (Standardabweichung, Perzentile)

Stammdaten		
Gestationsalter In Wochen	Mittelwert (Standardabweichung) <u>Perzentile</u>	39 (0,8)
Länge bei Geburt in cm		51 (3,1) <u>P50</u>
Geburtsgewicht In Gramm		3426 (293) <u>P60</u>
Kopfumfang bei Geburt in cm		34,2 (1,7) <u>P30</u>
Nabelschnur pH		7,27 (0,1)

Tabelle 2: Das Alter der Säuglinge zu den einzelnen Polygraphie-Zeitpunkten in Tagen (Median, Minimum-Maximum)(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; PG= Polygraphie)

Das Alter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
		Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Monats-PG
Alter in Tagen	Median (Min-Max)	2,5 (0-60)	15 (7-64)	14 (5-68)	29 (16-89)	114 (105-177)

3.2.1 Apnoen

Die Zahl der obstruktiven (OAI) und gemischt-obstruktiven Apnoen (MOAI) reduzierte sich bei der Behandlung mit der konventionellen Gaumenplatte, nahm aber bei der Behandlung mit der Tübinger Spornplatte (Therapie II) weiter ab. Bei den zentralen Apnoen war jedoch eine Zunahme zu erkennen.

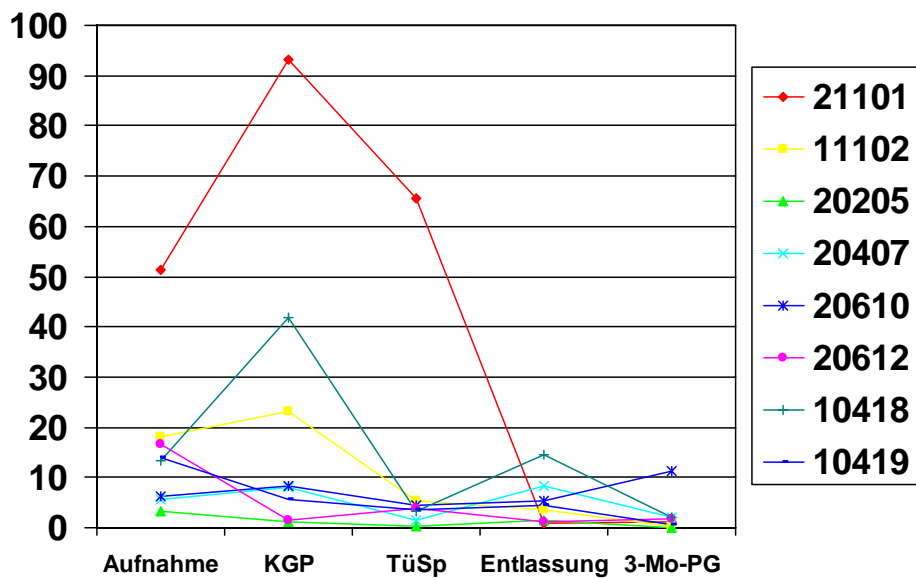
(s. Tab. 3.)

Tabelle 3: Zahl der zentralen Apnoen (CAI), der obstruktiven Apnoen (OAI), der gemischten Apnoen (MAI) und den gemischt-obstruktiven Apnoen zusammen (MOAI) pro Stunde auswertbare Schlafzeit bei Aufnahme, mit der konventionelle Gaumenplatte, mit der Tübinger Spornplatte (TüSp), bei Entlassung und danach 3 Monate; (Median, Minimum-Maximum)

Anzahl der Apnoen zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
	Werte in Median (Min.-Max.)	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3 Monats-PG
CAI		4,0 (0,6-7,3)	7,7 (1,4-19,2)	10,7 (4,2-21,5)	8,7 (3,7-28,4)	7,5 (2,4-11,0)
OAI		12,2 (2,8-49,6)	7,1 (1,1-73,2)	3,5 (0,1-60,1)	3,9 (0,7-12,8)	1,4 (0,0-11,0)
MAI		0,9 (0,0-1,6)	0,9 (0,0-20,2)	0,4 (0,0-5,2)	0,4 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-0,4)
MOAI		13,7 (3,3-51,2)	8,1 (1,1-93,3)	3,8 (0,3-65,6)	4,1 (0,8-14,4)	1,4 (0,0-11,4)

Abbildung 1: Die Einzelwerte der obstruktiven und gemischten Apnoen pro Stunde auswertbare Schlafzeit von den 8 Patienten zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten, in einer gemeinsamen Grafik dargestellt. Die fünfstelligen Codes stellen die einzelnen Patienten dar. (KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; Entl= Entlassung; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

MOAI zu den einzelnen PG-Zeitpunkten



3.2.2 Hypoxämien

Die Anzahl der Sauerstoffsättigungsabfälle nahm mit der konventionellen Gaumenplatte zu, bei der Behandlung mit der Tübinger Spornplatte nahm sie ab (s. Tab. 4.). Die Ergebnisse einer getrennten Auswertung von den zwei Hypoxämie-Gruppen (Sauerstoffsättigungsabfall guter Qualität und mittlerer Qualität; S. Kap. 2.9.5) ergab keinen Unterschied zu der gemeinsamen Auswertung.

Die Tabelle 4 gibt die beiden Gruppen (gute Qualität und mittlere Qualität) zusammen ausgewertet wieder.

Bei den Minimalwerten der Hypoxämien ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Tabelle 4: Zahl der Sauerstoffentsättigungen zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten, pro Stunde auswertbare Schlafzeit <85% (=DI85), <80% (=DI80) bei denen die Pulswelle vollkommen störungsfrei war oder nur eine geringe Störung aufwies (90.Perzentile) und deren Minimalwert in Median (Minimum-Maximum).

(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Monats-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

SpO2 Abfälle zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
	90. Perzentile	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Monats-PG
DI85		59,8	76,1	25,1	4,1	15,0
DI80		21,2	45,2	10,4	0,5	7,1
Minimalwert		70	81	79	77	80,5
Median (Min-Max)		(58-84)	(50-85)	(53-83)	(77-79)	(55-85)

3.2.3 Transcutane CO2-Werte

Die transcutan gemessenen CO2-Werte nahmen mit beiden Behandlungen gleichermaßen ab.

Bei mehreren Polygraphien konnte die Auswertung aus technischen Gründen nicht erfolgen.

Tabelle 5: Die Zeit in Minuten in der die transcutan gemessene CO2-Werte pro Stunde auswertbare Schlafzeit $\geq 45\text{mmHg}$; $\geq 50\text{mmHg}$; $\geq 53\text{mmHg}$ zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten erhöht waren und deren Maximalwert in mmHg Median (Minimum-Maximum).

(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

TcCO2-Werte zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Patientenzahl	Werte in Median (Min-Max)	N=3	N=6	N=4	N=5	N=4
		Aufnahme	KGP	PEBP	Entlassung	3-Mo-PG
tcCO2$\geq 45\text{mmHg}$ in Minuten		39 (7,5-59,8)	18,8 (0-58,6)	19 (4,8-34,5)	18,5 (0-42,6)	5,2 (0-19,8)
tcCO2$\geq 50\text{mmHg}$ in Minuten		15,3 (0-52,5)	0,0 (0-24)	0,7 (0-11,8)	2,9 (0-19,4)	0,0 (0-4,9)
tcCO2$\geq 53\text{mmHg}$ in Minuten		2,6 (0-19,6)	0,0 (0-5,7)	0,59 (0-11,8)	0,0 (0-7,2)	0,0 (0-0,8)
Maximalwert in mmHg		52,0 (49-55)	48,5 (30-55)	55,5 (48-52)	52,0 (39-56)	45,0 (36-54)

3.2.4 Laborparameter

Hämoglobin und Hämatokrit wurden aus venösen Blutabnahmen bestimmt, die restlichen Werte aus kapillärer Blutgasanalyse. Zum Zeitpunkt der fünften Polygraphie wurde keine Blutabnahme durchgeführt.

Tabelle 6.:Laborparameter gemessen zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten Mittelwert (Standardabweichung).

(n.u. = nicht untersucht; Hb= Hämoglobin; Htk= Hämatokrit; BE= base excess; . KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Monats-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

Laborparameter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
	Werte in Mittelwert (SD)	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3 Monats-PG
PH		7,38 (0,1)	7,38 (0,0)	7,40 (0,0)	7,39 (0,0)	n.u.
PCO2 in		44,1 (12,1)	46,4 (7,4)	44,1 (6,8)	42,6 (4,5)	n.u.
PO2 in MmHg		54,0 (15,9)	n.u.	n.u.	52,0 (12,5)	n.u.
BE		0,1 (2,3)	1,7 (2,0)	2,3 (2,3)	0,8 (1,7)	n.u.
Htk in %		47,8 (6,7)	n.u.	n.u.	37,0 (4,1)	n.u.
Hb in g/dl		16,9 (2,5)	n.u.	n.u.	12,8 (1,7)	n.u.

3.2.5 Bradykardien

Nach statistischer Auswertung zeigte sich eine Zunahme der Bradykardien unter der Behandlung mit der Tübinger Spornplatte. Die Betrachtung der Einzelwerte zeigt, dass dieser Effekt auf einem Ausreißerwert beruht (siehe Abbildung 2). Wird die Auswertung ohne diesen Einzelwert durchgeführt, ergibt sich keine wesentliche Veränderung zwischen den beiden Therapien in der Häufigkeit von Bradykardien (s. Tabelle 8).

Tabelle 7: Anzahl der Bradykardien <80 Schläge/min pro Stunde auswertbarer Schlafzeit (BI80) zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten, 75.Perzentile.

(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

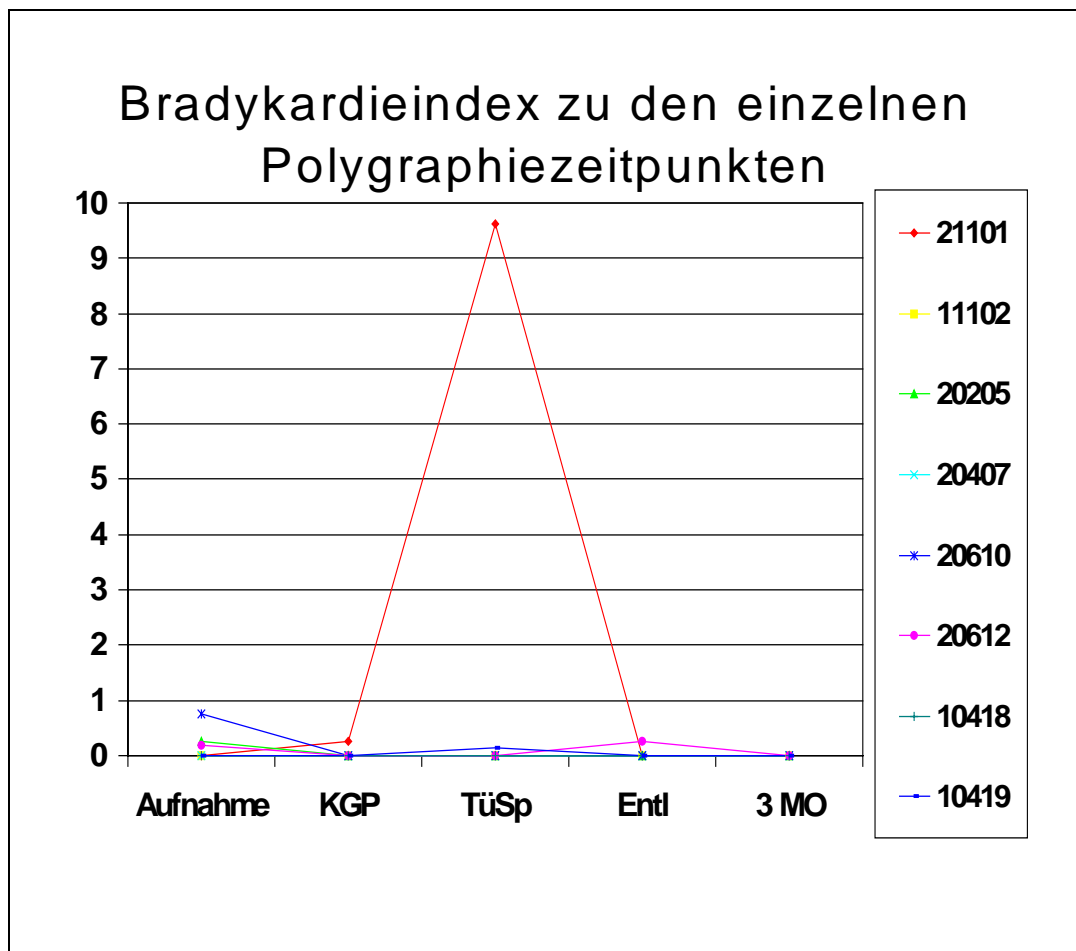
Bradykardien zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
	75. Perzentile	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Mo-PG
BI80			0,25	0,00	0,12	0,00

Tabelle 8: Zahl der Bradykardien<80/min pro Stunde auswertbarer Schlafzeit (BI80) zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten, den Ausreißer ausgerechnet, 70.Perzentile.

(N= Fallzahl; KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

Bradykardien zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
N=7	75. Perzentile	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Mo-PG
Variable						
BI80			0,27	0,0	0,0	0,0

Abbildung 2: Die Einzelwerte der Bradykardien pro Stunde auswertbare Schlafzeit während der einzelnen Polygraphien, in einer gemeinsamen Grafik dargestellt. Die fünfstelligen Codes stellen die einzelnen Patienten dar. (KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; Entl= Entlassung; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)



3.2.6 Wachstum und Gedeihen

Bei der Aufnahme benötigten 4 von 8 Säuglingen eine Magensonde. Zum Zeitpunkt der Entlassung musste keiner der Kinder sondiert werden, 2 tranken per Fingerfeeding, 6 aus der Playtex-Flasche.

Tabelle 9: Gewichtsveränderungen von Geburt bis Aufnahme, bzw. von Aufnahme bis Entlassung insgesamt und pro Tag berechnet in Median (Minimum-Maximum).

Gewichtsveränderungen		
Von Geburt bis Aufnahme	Median (Min.-Max.)	-120
In Gramm		(-290-1146)
pro Tag		-42
in Gramm		(-290-19,1)
Von Aufnahme bis Entlassung		434
In Gramm		(90-1680)
pro Tag		19,5
in Gramm		(4,7-36,1)

Tabelle 10.: Veränderung der Länge, des Kopfumfanges, des Gewichts zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die durchschnittliche Kalorienzufuhr pro Tag in kcal. Mittelwert, (Standardabweichung) Perzentile

(n.u. = nicht untersucht; PG= Polygraphie)

Wachstumsparameter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten				
Variable	Mittelwert (SD) <u>Perzentile</u>	Aufnahme	Entlassung	3-Monats-PG
Länge in cm		51,1 (2,6) <u>P40</u>	53,8 (2,9) <u>P50</u>	61,8 (5,5) <u>P50</u>
Kopfumfang in cm		35,3 (1,6) <u>P60</u>	35,6 (2,2) <u>P30</u>	40,1 (2,3) <u>P30</u>
Gewicht in Gramm		3471 (622) <u>P60</u>	4044 (618) <u>P60</u>	5606 (1109) <u>P30</u>
Kalorienzufuhr pro Tag in Kcal		94,9 (12,6)	108,4 (19,2)	n.u.

3.3 Auswertungsgruppe II

Es wird hier die gemeinsame Auswertung aller 14 (10 Mädchen und 4 Jungen) in die Studie eingeschlossenen Säuglinge präsentiert.

Fünf Kinder erhielten zuerst die konventionelle Gaumenplatte und dann die Tübinger Spornplatte; neun zuerst die Tübinger Spornplatte. Zwölf Kinder wurden vaginal entbunden, zwei Kinder wurden durch eine Sectio cesarea geboren.

Die Säuglinge konnten durchschnittlich nach 23,5 Tagen nach Hause entlassen werden (Minimum:19, Maximum:71).

Tabelle 11: Stammdaten der Säuglinge bei Geburt im Mittelwert (Standardabweichung) N= Patientenzahl Perzentilen

Stammdaten			
Gestationsalter in Wochen	N=14	Mittelwert (Standardabweichung) <u>Perzentilen</u>	39 (0,9)
Länge bei Geburt in cm	N=14		51 (2,6) <u>P50</u>
Geburtsgewicht In Gramm	N=14		3351 (337) <u>P50</u>
Kopfumfang bei Geburt in cm	N=14		34,7 (1,8) <u>P50</u>
Nabelschnur pH	N=10		7,25 (0,1)

Tabelle 12: Das Alter der Säuglinge während der einzelnen Polygraphie-Zeitpunkte in Tagen, Median (Minimum-Maximum)

(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach 3 Monaten)

Das Alter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
		Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Mo-PG
Patientenzahl		N=14	N=11	N=10	N=14	N=12
Alter in Tagen	Median (Min-Max)	3,5 (0-60)	15 (7-64)	13 (5-68)	29 (16-89)	123 (105-201)

3.3.1 Apnoen

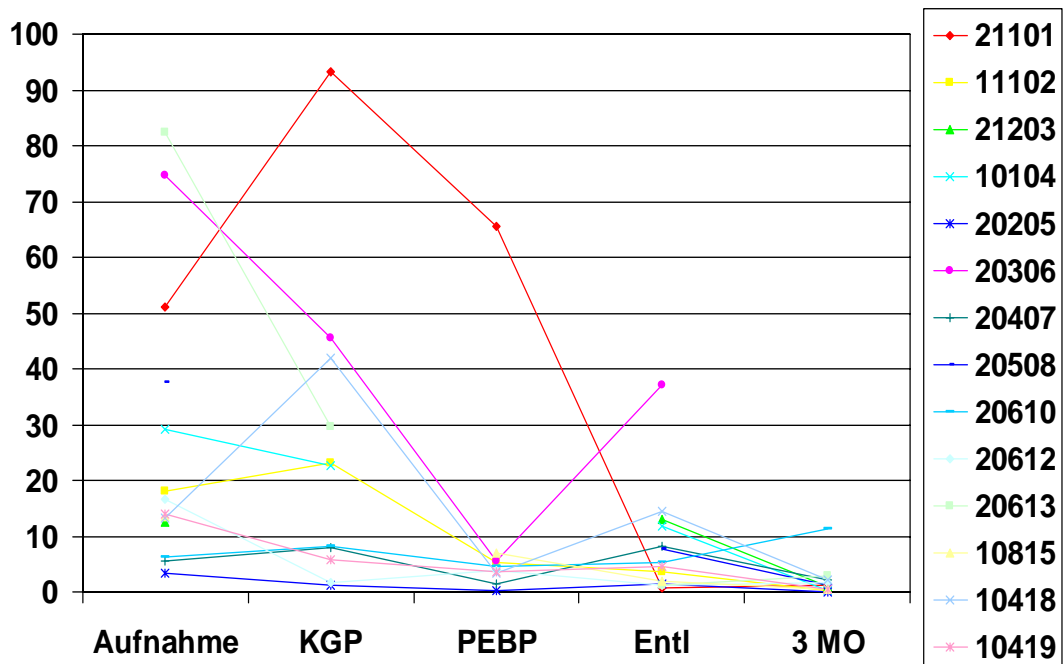
Die gemeinsame Auswertung aller 14 Säuglinge ergab ähnliche Ergebnisse wie in der Auswertungsgruppe I.

Tabelle 13: Zahl der zentralen Apnoen (CAI), der obstruktiven Apnoen (OAI), der gemischten Apnoen (MAI) und der gemischt-obstruktiven Apnoen zusammen (MOAI) pro Stunde auswertbarer Schlafzeit bei Aufnahme, mit der konventionellen Gaumenplatte, mit der Tübinger Spornplatte (TüSp), bei Entlassung und nach 3 Monaten; (Median, Minimum-Maximum)

Anzahl der Apnoen zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Patientenzahl		N=14	N=11	N=10	N=14	N=13
Variable	Werte in Median (Min.-Max.)	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3 Monats-PG
CAI		5,9 (0,6-105,2)	9,5 (1,4-23,8)	11,7 (4,2-33,1)	11,1 (2,5-28,4)	7,6 (2,1-18,9)
OAI		14,7 (2,8-81,9)	21,1 (1,1-73,2)	3,7 (0,1-60,3)	4,6 (0,7-31,2)	1,0 (0,0-11,0)
MAI		1,1 (0,0-11,6)	1,5 (0,0-20,2)	0,5 (0,0-5,2)	0,4 (0,0-5,8)	0,0 (0,0-0,4)
MOAI		15,3 (3,3-82,5)	22,7 (1,1-93,3)	4,2 (0,3-65,6)	4,9 (0,8-37,0)	1,1 (0,0-11,4)

Abbildung 3: Einzelwerte der gemischten und obstruktiven Apnoen pro Stunde auswertbarer Schlafzeit (MOAI) zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten pro Patient. Die fünfstelligen Nummern stellen die Codes für die Patienten dar. (KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; Entl= Entlassung; 3Mo= Polygraphie nach 3 Monaten)

MOAI-Werte zu den einzelnen PG-Zeitpunkten



3.3.2 Hypoxämien

Die Anzahl der Sauerstoffsättigungsabfälle nahm mit der konventionellen Gaumenplatte zu, bei der Behandlung mit der Tübinger Spornplatte nahm sie ab (s. Tab. 14.). Die Ergebnisse einer getrennten Auswertung von den zwei Hypoxämie-Gruppen ergaben keinen Unterschied zu der gemeinsamen Auswertung.

Die Tabelle 14 gibt die beiden Gruppen (gute Qualität und mittlere Qualität) zusammen ausgewertet wieder.

Tabelle 14: Anzahl der Sauerstoffentsättigungen pro Stunde auswertbare Schlafzeit <85% (=DI85), <80% (=DI80) bei denen die Pulswelle vollkommen störungsfrei war oder nur eine geringe Störung aufwies, 90. Perzentile; und deren Minimalwerte in Median, (Minimum-Maximum)

(KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach drei Monaten)

SpO2 Abfälle zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Patientenzahl		N=14	N=11	N=9	N=14	N=13
Variable	90. Perzentile	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Monats-PG
DI85		51,4	63,9	25,1	5,9	11,3
DI80		14,4	37,7	10,4	1,9	4,9
Minimalwert	Median (Min-Max)	70,5 (58-84)	82 (50-85)	77 (53-83)	77 (59-82)	78 (55-85)

3.3.3 Transcutane CO₂-Werte

Die transcutane Messung war zu den einzelnen Zeitpunkten, aus technischen Gründen (wie zum Beispiel fehlende Validierung der Messungen durch eine kapilläre Blutgasanalyse, Dislokation des Sensors während der Aufzeichnung) nicht immer auswertbar. Die transcutan gemessenen CO₂-Werte nahmen bei beiden Behandlungen ab.

Tabelle 15: Die Zeit in Minuten in der die transcutan gemessene CO₂-Werte pro Stunde auswertbare Schlafzeit ≥ 45 mmHg; ≥ 50 mmHg; ≥ 53 mmHg zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten erhöht waren und deren Maximalwert in mmHg Median (Minimum-Maximum).

(N= Zahl der gültigen Messungen; KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach drei Monaten)

TcCO₂-Werte zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Gültige Messungen		N=5	N=8	N=5	N=9	N=6
Variable	Werte in Median (Min-Max)	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Mo-PG
tcCO₂>45mmHg in Minuten		18,7 (3,7-59,8)	5,9 (0-58,6)	23,0 (4,8-47,1)	18,5 (0-43,3)	1,6 (0-19,8)
tcCO₂>50mmHg in Minuten		6,3 (0-52,5)	0,0 (0-24)	1,34 (0-11,8)	2,9 (0-19,4)	0,0 (0-4,9)
tcCO₂>53mmHg in Minuten		2,6 (0-19,6)	0,0 (0-5,7)	0,0 (0-11,8)	0,0 (0-7,2)	0,0 (0-0,8)
Maximalwert in mmHg		53,0	48,5 (30-82)	51,0 (48-72)	52,0 (39-56)	45,0 (35-54)

3.3.4 Laborparameter

Die Laborparameter veränderten sich nicht grundlegend während des Beobachtungszeitraumes.

Tabelle 16: Laborparameter gemessen zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten

Mittelwert (Standardabweichung).

(n.u. = nicht untersucht; Hb= Hämoglobin; Htk= Hämatokrit; BE= base excess
KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; PG= Polygraphie)

Laborparameter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Patientenzahl		N=14	N=14	N=14	N=14	
Variable		Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3 Monats-PG
pH	Mittelwerte (SD)	7,4 (0,1)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	7,4 (0,0)	n.u.
PCO2 in mmHg		46,5 (11,2)	45,6 (7,8)	43,7 (5,7)	41,6 (4,3)	n.u.
PO2 in mmHg		49,5 (14,5)	n.u.	n.u.	51,5 (11,3)	n.u.
BE		1,5 (2,7)	1,9 (1,6)	1,9 (1,8)	0,7 (1,5)	n.u.
Htk in %		46,1 (9,5)	n.u.	n.u.	36,2 (5,2)	n.u.
Hb in g/dl		16,2 (3,5)	n.u.	n.u.	12,4 (2,0)	n.u.

3.3.5 Bradykardien

Nach statistischer Auswertung ergibt sich keine wesentliche Veränderung zwischen den beiden Therapien in der Häufigkeit von Bradykardien

Tabelle 17: Zahl der Bradykardien<80/min pro Stunde auswertbarer Schlafzeit (BI80) zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten, jeweils 75. Perzentile (KGP= konventionelle Gaumenplatte; TüSp= Tübinger Spornplatte; 3-Mo-PG= Polygraphie nach drei Monaten)

Bradykardien zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten						
Patientenzahl		N=14	N=11	N=10	N=14	N=13
	75. Perzentile	Aufnahme	KGP	TüSp	Entlassung	3-Mo-PG
BI80			0,29	0,26	0,04	0,0

3.3.6 Wachstum und Gedeihen

Bei der Aufnahme mussten 8 Kinder sondiert werden, die restlichen 6 tranken selbständig. Zum Zeitpunkt der Entlassung brauchte keines der Kinder eine Magensonde, 5 tranken per Fingerfeeding, 9 Säuglinge aus der Playtex-Flasche.

Tabelle 18: Gewichtsveränderungen von Geburt bis Aufnahme, bzw. von Aufnahme bis Entlassung insgesamt und pro Tag berechnet in Median (Minimum-Maximum).

Gewichtsveränderungen		
Von Geburt bis Aufnahme	Median (Min.-Max.)	-70
In Gramm		(-290-1146)
pro Tag		-12,1
in Gramm		(-290-19,1)
Von Aufnahme bis Entlassung		532
In Gramm		(90-1680)
pro Tag		21,7
in Gramm		(4,7-36,1)

Tabelle 19: Veränderung der Länge, des Kopfumfanges, des Gewichts zu den einzelnen Messzeitpunkten. Die durchschnittliche Kalorienzufuhr pro Tag in kcal. Mittelwert (SD) Perzentilen

(n.u. = nicht untersucht; PG= Polygraphie)

Wachstumsparameter zu den einzelnen Polygraphiezeitpunkten					
Patientenzahl		N=14	N=14	N=13	
Variable	Mittelwert (SD) <u>Perzentilen</u>	Aufnahme	Entlassung	3-Monats-PG	
Länge in cm		51,4 (2,2) <u>P50</u>	54,1 (2,7) <u>P50</u>	61,9 (4,4) <u>P40</u>	
Kopfumfang in cm		35,0 (1,4) <u>P50</u>	36,7 (1,9) <u>P70</u>	40,5 (1,9) <u>P30</u>	
Gewicht in Gramm		3379 (508) <u>P50</u>	4025 (605) <u>P60</u>	5659 (865) <u>P20</u>	
Kalorienzufuhr pro Tag in Kcal		97,9 (16,5)	106,4 (14,9)	n.u.	

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die gemeinsame Auswertung aller 14 Säuglingen (Auswertungsgruppe II, N=14) ergab keinen wesentlichen Unterschied zu den Ergebnissen der Untergruppe (Auswertungsgruppe I, N=8).

In der Auswertungsgruppe I zeigte sich ein Trend zur Reduzierung von obstruktiven (OAI) und gemischt-obstruktiven Apnoen (MOAI) pro Stunde Schlaf schon bei der Behandlung mit der konventionellen Gaumenplatte, dieser Effekt konnte aber durch die Behandlung mit der Tübinger Spornplatte (TüSp) noch stärker beobachtet werden. Die zentralen Apnoen nahmen unter beiden Behandlungen zu. Die Anzahl der Hypoxämien konnten bei Anwendung der Tübinger Spornplatte verringert werden, während unter der Behandlung mit der konventionellen Gaumenplatte die Anzahl zunahm. Die transcutan gemessenen CO₂-Werte besserten sich gleichermaßen in beiden Therapiearmen. Die Laborparameter und die Bradykardien veränderten sich nicht wesentlich.

In der gemeinsamen Auswertung aller 14 Säuglinge (Auswertungsgruppe II) ergab sich eine Zunahme der obstruktiven Ereignissen unter der Behandlung mit der KGP. Die Tübinger Spornplatte erwies sich auch hier als effektiv und senkte die Anzahl der obstruktiven Apnoen. Hinsichtlich der zentralen Apnoen ergab sich unter beiden Therapien ein Trend zur Zunahme. Die Hypoxämien, die transcutanen CO₂-Werte, die Bradykardien und die Laborparameter verhielten sich in der gemeinsamen Auswertung aller Kinder wie in der Auswertungsgruppe I.

Einen positiven Effekt zeigte die Therapie mit der Tübinger Spornplatte auf die Ernährung und das Wachstum der Säuglinge während des Beobachtungszeitraums. In beiden Auswertungsgruppen konnten wir Gewichtszunahme und eine Besserung der Nahrungsaufnahme verzeichnen.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnten bei 14 Säuglingen mit isolierter Pierre Robin Sequenz und ausgeprägter schlafbezogener obstruktiver Ventilationsstörung unter Behandlung mit der Tübinger Gaumenplatte eine Abnahme der obstruktiven Apnoen und der Hypoxämien festgestellt werden. Desweiteren hatte die Behandlung einen positiven Effekt auf die Nahrungsaufnahme und auf die damit verbundene Gewichtsentwicklung. Somit erwies sich der Einsatz der Tübinger Gaumenplatte als wirksame, nicht-invasive Methode in der Behandlung der oben erwähnten Säuglinge.

Um die schwere obstruktive Atemstörung innerhalb der ersten Lebensmonate bei Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz zu beseitigen, gab es immer wieder Anlass für neue Therapieversuche. Die Sequenz stellt eine heterogene Gruppe mit unterschiedlicher Ausprägung dar, die die Ärzte häufig vor die Entscheidung stellt, die passende Therapie zum richtigen Zeitpunkt auszuwählen. Zur Einteilung des Schweregrades kann das 3-Stufen-Schema nach Caouette-Laberge, eine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten, zur Hilfe genommen werden (Caouette-Laberge et al., 1994). In Klasse I, der milden Ausprägung, besteht eine adäquate Respiration in Bauchlage und eine normale Flaschenernährung ist möglich. Diese Gruppe von Säuglingen bereitet in der Behandlung die wenigsten Probleme, die Therapie begrenzt sich auf die Positionierung und auf eine intensivierete Überwachung bei der Nahrungsaufnahme. Die Säuglinge gedeihen gut und können in der Regel relativ rasch ins häusliche Umfeld entlassen werden. Bei den mittelschweren bzw. schweren Ausprägungen der PRS (Klasse II und III) sind invasivere Methoden erforderlich. Häufig bestehen bei diesen Kindern obstruktive Atempausen mit ausgeprägten Hypoxämien. Die häufig begleitend vorhandene Gedeihstörung ist durch die respiratorische Mehrarbeit und dem konsekutiven Kalorienmehrverbrauch deutlich ausgeprägt. Häufig ist Sondenernährung nötig. Die Stimmungslage bei diesen Säuglingen ist meist problematisch, sie sind häufig nörgelig, schlafen nur in kurzen Episoden, weinen viel und lassen sich nur schwer beruhigen. Die daraus verstärkt erwachsende Erschöpfung der Kräfte kann zu einer Verschlechterung der Obstruktionen führen (Shprintzen,

1992). Um diese Situation wirksam beherrschen zu können, sind verschiedene Konzepte entwickelt worden; sowohl konservative (Bauchlagerung, nasopharyngeale Intubation, funktionskieferorthopädische Therapie), wie auch chirurgische (Tracheotomie, Labioglossopexy, Osteodistraktion). Die konservativen Maßnahmen sind zwar schonender, weisen jedoch den Nachteil auf, dass sie die Obstruktionen oft nur ungenügend verbessern und häufig doch auf eine chirurgische Methode zurückgegriffen werden muss. Die nach der Bauchlagerung am häufigsten durchgeführte Maßnahme ist die nasopharyngeale Intubation. Diese erweist sich zwar in der Vermeidung bedrohlicher Ateminsuffizienzen als sehr effektiv, aber die Langzeittherapie ist aufgrund der Gefahr einer Dislokation und auch aufgrund der auftretenden Hypersekretion, mit der Notwendigkeit des regelmäßigen Absaugens, eher als riskant und aufwendig einzustufen. Darüber hinaus benötigt diese Therapieform bei einer Entlassung ins häusliche Umfeld, die engagierte Mitarbeit der Eltern (Augarten et al., 1990).

Bei den operativen Konzepten handelt es sich um Behandlungsmethoden, welche zwar die Atemstörung effektiv beseitigen können, jedoch nicht zu vernachlässigende Risiken in sich bergen. Die für die Operation notwendige Intubation und Maskenbeatmung kann sich durch die anatomischen Begebenheiten als schwer bis unmöglich gestalten. Akut auftretende Infektionen der oberen Atemwege, tracheale Stenosen und Fistel- und Narbenbildung sind ebenso möglich wie Nervenverletzungen (Elluru, 2005). Die Glossopexie verursacht durch die Fixierung der Zunge Probleme in der Sprachentwicklung (Pashayan and Lewis, 1984; Sher, 1992). Die Osteodistraktion kann Störungen des intrinsischen Mandibulawachstums hervorrufen (Schaefer et al., 2003).

Eine nicht rechtzeitig durchgeführte oder ineffektive Behandlung hat meist schwerwiegende Folgen. So können die Säuglinge eine pulmonale Hypertonie mit begleitender Herzinsuffizienz entwickeln. Ebenfalls möglich ist, durch die häufigen Sauerstoffsättigungsabfälle, die Beeinträchtigung der mentalen und motorischen Entwicklung der Kinder (Kapp-Simon and Krueckeberg, 2000; Williams et al., 1981).

Die Gedeihstörung ist eine regelmässige Begleiterscheinung der Pierre Robin Sequenz. Durch die vermehrte Atemarbeit kommt es zu einer verstärkten Ausschöpfung der vorhandenen Energiereserven, in Folge dessen die Säuglinge an Gewicht verlieren und nun noch weniger Kraft zur Verfügung haben die Atemwege offen zu halten, so dass die Obstruktionen sich weiter verschlimmern. Diesen Kreislauf gilt es zu durchbrechen. Dies kann einerseits durch unterstützende Maßnahmen bei der Nahrungsaufnahme, wie Sondenernährung mit hyperkalorischer Nahrung (evtl. Gastrostomie), zum anderen durch Beseitigung der Obstruktionen verwirklicht werden (Crow et al., 1965; (Marques et al., 2004).

Die Entwicklung der Tübinger Spornplatte hatte zum Ziel eine schonende, risikoarme aber dennoch effektive Therapiealternative in der Behandlung der Säuglingen mit isolierter Pierre Robin Sequenz der Klasse II-III nach Caouette-Laberge zu etablieren. Allerdings ist der Ansatz einer kieferorthopädischen Behandlung nicht neu. Seit über 30 Jahren werden Gaumenplatten zur Therapie von Gaumenspalten und zur Vermeidung oberer Atemwegsobstruktionen eingesetzt.

Die Gaumenplatten, die bisher Anwendung fanden, hatten entweder gar keinen Sporn und dienten lediglich zur Deckung der Gaumenspalte, oder sie hatten nur einen kurzen velaren Sporn bis zur Uvulaspitze (Hotz und Gnoinski, 1983; Pielou, 1967; Zsiesche, 1980; Zsiesche, 1984). Da die Obstruktionen vor allem im Oropharynx durch die posteriore Verlagerung der Zungenbasis entstehen, konnten diese Gaumenplatten in ausgeprägten Fällen die Atemwege nicht ausreichend stabilisieren und Obstruktionen vorbeugen (Sher et al., 1986). Kelly und seine Mitarbeiter konstruierten eine Platte mit langem Sporn, der sich individuell an die jeweiligen anatomischen Verhältnisse anpassen ließ. Sie verwendeten dabei einen Drahtbügel, der nach Ermitteln der optimalen Länge an die Platte angesteckt werden konnte. Da dieser Drahtbügel aber ohne schützenden Überzug verwendet wurde, war damit eine erhebliche Verletzungsgefahr für die Schleimhäute verbunden. Die Anpassung gestaltete sich nicht ganz ungefährlich, da der Bügel lose in den Mund des Säuglings

eingesetzt und erst nach Justierung der Länge richtig fixiert werden konnte (Kelly et al., 1978).

Bei der Entwicklung der Tübinger Spornplatte wurde auf die Erfahrungen mit den bisherigen Gaumenplatten zurückgegriffen und versucht, diese weiter zu entwickeln. So besitzt diese einen individuell anpassbaren langen Sporn, der aus Kunststoff gefertigt ist. Die optimale Länge und der Abgangswinkel werden unter endoskopischer Sicht ermittelt. Die Anwendung der Endoskopie ermöglicht eine weitgehend individuelle Anpassung an die anatomischen Verhältnisse.

Der Sporn sollte kurz oberhalb der Epiglottis enden und sollte den Zungengrund nach frontal, in seine physiologische Position drücken. Dadurch wird nicht nur die Atemwegsobstruktion verhindert, sondern auch ein Wachstumsreiz auf den Unterkiefer ausgeübt. Nicht selten sind jedoch mehrere Modifikationen notwendig um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Erst wenn die endgültige Form und Länge der Platte erreicht ist, wird in den Sporn ein verstärkendes Metallelement eingebaut, um Verformungen oder Bruch zu vermeiden. Die fertige Gaumenplatte wird durch zwei Bügel und Klebestreifen in Position gehalten.

Diese Behandlung ist für die Säuglinge, abgesehen von der notwendigen Abdrucknahme des Oberkiefers, nur sehr wenig belastend. Die Durchführung ist bei Säuglingen mit obstruktiver Ventilationsstörung mit einem erhöhten Risiko der Sauerstoffsättigungsabfälle verbunden, und wird deswegen in Anwesenheit eines in Reanimation erfahrenen Arztes durchgeführt. Bei Durchführung der Studie traten jedoch keine Komplikationen diesbezüglich auf. Die Oberkieferabdrucknahme wurde ohne Sedierung, aber unter Sauerstoffvorlage durchgeführt.

Die Platte wurde nach einer Eingewöhnungszeit von einigen Stunden, von den Säuglingen gut toleriert. Die Eltern akzeptierten diese Behandlung und erlernten die Technik des Plattenwechsels rasch, so dass nach Fertigstellung der endgültigen Platte die Kinder frühzeitig nach Hause entlassen werden konnten. Die durchschnittliche stationäre Verweildauer mit 23,5 Tagen war deshalb im Vergleich kürzer als bei anderen Therapien (s. **Tabelle 20**).

Tabelle 20: Krankenhausverweildauer in einigen Studien

Studie	Verweildauer im Krankenhaus
Bull et al., 1990	46 Tage (Min:29; Max: 58)
Pasyayan und Lewis, 1984	6-85 Tage
Marques et al., 2001	Nur Bauchlagerung < 30 Tage Operative Maßnahmen > 30 Tage
Wagener et al., 2003	60 Tage (Min: 25; Max: 162)
Kirschner et al., 2003	26,9 Tage (Min:8; Max: 70)

Alle Säuglinge lagen während des stationären Aufenthaltes auf dem Rücken. Ziel der Studie war unter anderem, die Atemwege durch die Gaumenplatte in der Rückenlage stabil zu halten, da eine Bauchlagerung in häuslicher Umgebung wegen des erhöhten Risikos eines plötzlichen Kindstodes (SIDS) nicht empfohlen werden kann.

In der Studie konnte bei allen Säuglingen eine Abnahme der gemischt-obstruktiven Apnoen und der Hypoxämien durch Anwendung der Tübinger Spornplatte verzeichnet werden. Im Vergleich zu der konventionellen Gaumenplatte erwies sich die Spornplatte als effektiver. Dieses ist nach unserer Meinung auf den individuell angepassten Sporn zurückzuführen. Die Obstruktionen entstehen vor allem im Oropharynx, wobei die Säuglinge die Zunge weit nach hinten fallen lassen und der weiche Gaumen legt sich auf die Zungenbasis und verlegt so das Lumen (Sher et al., 1986). Auf Grundlage endoskopischer Beobachtungen wurde nach der Konzeption von Hotz und Gnoiski der Sporn der Gaumenplatte so modifiziert, dass gerade an dieser Stelle die Atemwege offen gehalten werden können. Die im Vergleich zum Ausgangsbefund aufgetretene Verbesserung der Obstruktionen unter der Therapiephase mit der konventionellen Gaumenplatte resultiert nach unseren Vorstellungen vor allem aus der Reizung und Tonisierung der Zungenmuskulatur. Darüber hinaus wird die Gaumenspalte bedeckt und verhindert so die Interposition der Zunge.

Die Langzeitbeobachtung macht deutlich, dass die Spornplatte in einem Zeitraum von 3 Monaten die Obstruktionen noch weiter reduzieren kann. Diese Verbesserung kann einerseits auf den Langzeiteffekt der Spornplatte zurückgeführt werden, andererseits spielen sicherlich der Reifungsprozess der Zungenmotorik und das Wachstum des Unterkiefers eine Rolle. Die in der Literatur beschriebene häufig im ersten Lebensmonat auftretende Verschlechterung der Atmungsparameter konnte bei unserem Patientenkollektiv nicht festgestellt werden (Wilson et al., 2000).

Bei den zentralen Apnoen wurde ein gegenläufiger Trend erkennbar. So zeigte sich zwar eine Abnahme der Obstruktionen, aber auch eine Zunahme der zentralen Ereignisse. Dieser Effekt war nach drei Monaten noch immer nachzuweisen. Da unsere Patienten alle Reifgeborene waren, scheidet die Unreife als Erklärungsgrund aus. Eher bieten die Ergebnisse der transcutanen CO₂-Messungen eine mögliche Erklärung. Durch die Behandlung mit den Gaumenplatten sanken die im Schlaf gemessenen CO₂-Werte im Blut ab. Da das Atemzentrum unter anderem auch über das PCO₂ moduliert wird, könnte das zu einer hypokapnischen Atemhemmung und so zu vermehrten zentralen Atempausen geführt haben. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2005 scheint diese Theorie zu bestätigen. Demnach liegt die PCO₂-Grenze zur Atemhemmung aufgrund einer Hypokapnie bei Neugeborenen, im Vergleich zum Erwachsenen, wesentlich näher am eupnoeischen PCO₂-Bereich. Schon eine Abnahme von 1,15 mmHg (0,95-1,79; 95% Konfidenzintervall) ist ausreichend, um eine zentrale Apnoe auszulösen (Khan et al.; 2005). Interessanterweise führten die zentralen Ereignisse aber nicht zu vermehrten Hypoxämien oder zu tieferen Entsättigungen, ganz im Gegenteil. Eine Theorie besagt, dass die zentralen Apnoen in der Gesamtzahl zwar anstiegen, aber an Dauer verloren, wodurch eine relevante Entsättigung verhindert wurde. In der vorliegenden Studie ist die Dauer der Ereignisse nicht ausgewertet worden, weshalb zu dieser Fragestellung nur Hypothesen aufgestellt werden können. Die Frage, wie die Abnahme der Obstruktionen sowie die sinkenden PCO₂-Werte unter Behandlung mit der Vermehrung der zentralen Apnoen

zusammenhängt, lässt sich wohl nur durch weitere Beobachtungen mit einer größeren Patientenzahl beantworten.

Die Bradykardien und die Laborparameter veränderten sich nicht wesentlich unter beiden Therapien.

Die typische Gedeihstörung der Säuglinge mit Pierre Robin Sequenz trat in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv unter Therapie nicht auf. Eine anfängliche Gewichtsabnahme nach der Geburt bis zur stationären Aufnahme ist einerseits den Trinkschwierigkeiten bei bestehender Gaumenspalte und der erhöhten Atemanstrengung zuzuschreiben. Andererseits waren die Säuglinge bei der stationären Aufnahme im Schnitt drei Tage alt, so dass die beobachtete Gewichtsabnahme physiologisch begründet ist. Im Laufe des Krankenhausaufenthaltes konnte jedoch bei allen Kindern eine Gewichtszunahme beobachtet werden. Die Sondenernährung konnte bei allen Patienten vor Entlassung beendet werden, so dass normale Flaschenernährung bzw. Fingerfeeding (eine Methode bei der mit dem Finger der Saugreflex ausgelöst wird und gleichzeitig mit Hilfe einer Spritze Milch gefüttert wird) bei Entlassung ins häusliche Umfeld möglich war. Der Energiegehalt der Nahrung wurde bis zur Entlassung konstant gehalten, insofern kann davon ausgegangen werden, dass die Verbesserung der Atmungssituation eine Gedeihstörung verhinderte: die atmungsbedingte Anstrengung und der damit verbundene Energieverbrauch reduzierten sich, so dass die Säuglinge an Gewicht zunehmen konnten. Zu diskutieren wäre auch, inwieweit die Gewichts- und Wachstumszunahme des Säuglings die Obstruktionen beeinflussten (Marques et al., 2004).

Positiv sei noch erwähnt, dass die Säuglinge während der Anwendung der Spornplatte im Verlauf ruhiger und ausgeglichener waren und mehr schliefen. Dies kann sich auf eine entspannte und enge Eltern-Kind-Beziehung förderlich auswirken.

Kardiovaskuläre Komplikationen sind während des Beobachtungszeitraumes nicht aufgetreten.

Zusammenfassend kann postuliert werden, dass die Tübinger Spornplatte in dem beobachteten Patientenkollektiv zu einer Verminderung der obstruktiven

Ereignisse und Hypoxämien sowie der transcutan gemessenen CO₂-Werte führte und dadurch einer Gedeihstörung entgegengewirkt werden konnte.

Im Zeitraum von 18 Monaten wurden 14 Säuglinge in die vorliegende Studie aufgenommen. Die niedrige Inzidenz der isoliert auftretenden Sequenz ließ bei begrenzter Studiendauer keine höhere Patientenzahl zu. Leider waren nur bei 8 der 14 Säuglinge alle fünf Polygraphien auswertbar. Ursächlich für die hohe Zahl an nicht auswertbaren Messungen waren zum einen technische Probleme, bedingt durch eine neu in der Abteilung eingeführte Methode, sowie reduzierte Schlafzeit der Säuglinge durch die vorliegenden Obstruktionen. Die durchschnittliche Aufzeichnungsdauer von 10 Stunden reichte nicht immer aus, um eine genügend lange auswertbare Schlafzeit zu erhalten.

In dieser Studie wurden nur Säuglinge mit isolierter Pierre Robin Sequenz aufgenommen. Die obstruktive Ventilationsstörung ist bei diesen Kindern im Allgemeinen leichter ausgeprägt als bei Säuglingen mit assoziierten Syndromen; die Prognose ist insgesamt besser (Caouette-Laberge et al., 1994; Pashayan and Lewis, 1984; Williams et al., 1981). Die Aufnahmepolygraphie konnte bei allen Säuglingen in Rückenlage durchgeführt werden; keines der Kinder musste wegen einer Verschlechterung der Atmungsparameter aus der Studie ausgeschlossen werden. Es wäre möglich, dass die Ausprägung der Obstruktionen bei diesen Kindern nicht schwer genug war und so konnte leichter ein Therapieeffekt erzielt werden.

Dies erscheint als recht unwahrscheinlich, da als Eingangsvoraussetzung in diese Studie das Vorhandensein von einem MOAI>3 definiert wurde. Dies entspricht einer schweren obstruktiven Ventilationsstörung (Kato et al., 2000). Die Definitionen der einzelnen Ereignisse unterscheiden sich allerdings von anderen Studien über PRS. In dieser Studie wurde eine Apnoe gewertet, wenn sich diese über mind. den Zeitraum zweier vorheriger Atemzüge hinzog, während in anderen Studien eine Mindestdauer von 15 sek. festgelegt war (Bull et al., 1990; Gilhooly et al., 1993). So ist davon auszugehen, dass das von uns betreute Patientenkollektiv ein grundsätzlich höheres MOAI aufwies.

Auf mögliche carry-over-Effekte der beiden Therapien konnte bisher wegen der zu geringen Patientenzahl keine Testung durchgeführt werden.

Studie	N	BL	NP/ET	TS	GP und ähnliche Verfahren	Osteodistr.
Pasyayan und Lewis, 1984	17	16	1	0	0	0
*Bull et al., 1990	13	8	0	1	4	0
Benjamin and Walker, 1991	26	8	7	11	0	0
Sher, 1992	53	53	48	9	24	0
*Gilhooly et al., 1993	13	13	0	0	7	0
*Caouette-Laberge et al., 1994	125	96	29	3	24	0
Marques et al., 2001	33	16	9	2	6	0
Van den Elzen et al., 2001	47	30	4	3	0	0
Wagener et al., 2003	22	0	20	0	0	0
Kirschner et al., 2003	107	74	0	4	29	0
*Schäfer et al., 2004	21	10	0	2	7	3
*Wittenborn et al., 2004	17	17	0	0	0	14
Smith und Senders, 2005	60			13		4

Tabelle 21: Auswahl von Studien, die sich mit dem Management der PRS beschäftigen. Die Säuglinge können mehrere Therapien gleichzeitig oder hintereinander erhalten haben. (N=Patientenzahl; BL=Bauchlagerung NP=Nasopharyngealer Tubus; ET=Endotrachealtubus; GP=Glossopexy; Osteodistr.=Osteodistraktion; *=Polysomnographische Therapiekontrolle; TS=Tracheostomie)

Die Pierre-Robin-Sequenz stellt eine Erkrankung mit verschiedenen Ausprägungen dar. Häufig verläuft sie sehr milde, und Bauchlagerung reicht hier schon aus, um die Atemwege freizuhalten und Komplikationen vorzubeugen. Die Notwendigkeit von weiterführenden Maßnahmen betrifft circa 50% der Säuglinge (siehe **Tabelle 21**); diese Patienten könnten in der Zukunft von einer Therapie mit der Tübinger Spornplatte profitieren.

Beim Studium der Veröffentlichungen wird ersichtlich, dass die einzelnen Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten invasive Maßnahmen einsetzt. Die operativen Techniken werden zwar gewöhnlich erst nach Ausschöpfung der konservativen Maßnahmen angewandt, es existieren allerdings Meinungen, die eine frühzeitige Operation, sei es eine Glossopexie oder eine Osteodistraktion, propagieren. Die Beurteilung der einzelnen Kriterien von anderen Untersuchern, warum sie zu invasiven Methoden greifen, ist problematisch, da nicht einmal die polysomnographischen Kriterien, sofern vorhanden, einheitlich sind.

Bull und Mitarbeiter führten bei 13 Säuglingen Polygraphien durch und werteten sie auf obstruktive, zentrale, gemischte Apnoen und Entsättigungen aus. Apnoen wurden als signifikant gewertet, wenn sie mind. 15 sek. andauerten oder mit einer Entsättigung (d.h. $SO_2 < 90\%$ bei Reifgeborenen und $< 88\%$ bei Frühgeborenen) einhergingen. Die Indikationsstellung zum chirurgischen Eingriff erfolgte in erster Linie durch die klinische Einschätzung. Konnte durch eine zusätzliche Sauerstofftherapie keine Besserung der Hypoxämie und Hyperkapnie erzielt werden, so wurde eine Glossopexy durchgeführt (Bull et al., 1990).

Gilhooly und Mitarbeiter untersuchten ebenfalls 13 Säuglinge mit isolierter PRS. Sie empfahlen die Bauchlagerung übersteigende Maßnahmen, sobald signifikante obstruktive Episoden nachzuweisen waren. Als signifikant bezeichneten sie obstruktive Apnoen von mind. 15 sek. Dauer oder kürzere, die zusätzlich mit einer Bradykardie < 80 Schläge/min oder mit einer Entsättigung $< 85\%$ einhergingen (Gilhooly et al., 1993).

Caouette-Laberge sieht die Indikation für eine weitere therapeutische Maßnahme in den Sauerstoff- und Kohlendioxidparametern. Bei einem

$pO_2 < 60 \text{ mmHg}$ oder $pCO_2 > 50 \text{ mmHg}$ wurde intubiert und/oder operiert (Caouette-Laberge et al., 1994).

Schäfer und seine Mitarbeiter schenken der Sauerstoffsättigung besonderes Augenmerk. Eine einmalige Entsättigung unter 80%, oder <90% für mind. 5% der Aufzeichnungsdauer, zog weitere Untersuchungen und Maßnahmen nach sich (Schäfer et al., 2004).

In der vorliegenden Studie zogen wir zur Beurteilung des klinischen Zustands und des Therapieeffektes das Ausmaß der Obstruktionen und nicht die Sauerstoffentsättigungen heran. Dies ist insofern sinnvoll, als dadurch das aus den anatomischen Verhältnissen direkt resultierende Problem erfasst werden kann. Die Tübinger Gaumenplatte wirkt in erster Linie auf die oropharyngeale Atemwegsverengung und nur indirekt auf die Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt des Blutes.

Wie schon erwähnt, konnten Säuglinge mit schwer ausgeprägter obstruktiver Ventilationsstörung bisher nur durch Intubation oder eine operative Maßnahme behandelt werden. Die kieferorthopädischen Therapiekonzepte brachten bisher kein ausreichendes Ergebnis. Mit der Modifikation des konventionellen Plattenmodells gelang bei allen untersuchten Säuglingen das Verbessern der respiratorischen Probleme.

Die von uns behandelten Kinder zeigten keine Gedeihstörung, die Umstellung auf orale Ernährung gestaltete sich problemlos. Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die Beseitigung der Obstruktionen und eine intensivierete Pflege bei der Nahrungsaufnahme, das Problem der Gedeihstörung löst (Pandya and Boorman, 2001; Shprintzen, 1992).

Durch den Einsatz der Tübinger Gaumenplatte konnte bei allen Kindern eine Intubation oder Operation verhindert werden. Die Langzeitwirkung der Platte wird von Faktoren wie der Gewichtszunahme, dem mandibulären Aufholwachstum und der motorischen Reifung beeinflusst. Da die Platte innerhalb von 48 Stunden fertig gestellt werden kann, eignet sie sich gut zur Akutbehandlung der Säuglinge.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen die Aussage, dass mit konventionellen Methoden die Säuglinge ausreichend therapiert werden können und eine operative Lösung in der Regel nicht notwendig wird.

In der klinischen Einschätzung und in der Überprüfung des Therapieeffektes wäre eine einheitliche polysomnographische Schweregradseinteilung der Pierre-Robin-Sequenz hilfreich. Dies würde einen direkten Vergleich der Fachpublikationen sowie die weit wichtigere Erarbeitung klarer Richtlinien in der Behandlung der betroffenen Kinder ermöglichen.

Die Tübinger Gaumenplatte erwies sich in der Behandlung der isolierten Pierre Robin Sequenz als eine schonende, konservative Therapiealternative. Eine Weiterführung der Studie ist geplant um genügende Fallzahl für statistische Testverfahren zu erhalten.

5. Zusammenfassung

Die Pierre-Robin-Sequenz ist eine angeborene Erkrankung mit der klassischen Trias Mikrognathie, Glossoptose und Gaumenspalte.

Sie geht häufig mit einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung einher. Zur Behandlung werden verschiedene konservative und operative Methoden eingesetzt; eine allgemein anerkannte Standardtherapie mit ausreichender Effektivität existiert bislang noch nicht.

Eine neue nicht-invasive Therapiealternative wird vorgestellt. Das Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde der Universität Tübingen entwickelte eine Gaumenplatte mit integriertem velaren Sporn die der oberen Atemwegsobstruktionen entgegenwirken soll.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirkung der Tübinger Gaumenplatte auf die obstruktive Atemstörung, die Sauerstoffentsättigungen und auf die Gedeihstörung der Säuglinge mit isolierter Pierre Robin Sequenz im Vergleich zu einer konventionellen Gaumenplatte ohne Sporn zu überprüfen.

Dazu wurden 14 Säuglinge mit isolierter Pierre Robin Sequenz mit einer ausgeprägten obstruktiven Ventilationsstörung, die mit einer MOAI (Anzahl der gemischten und obstruktiven Apnoen) >3 definiert wurde, untersucht. Durchgeführt wurde eine randomisierte, kontrollierte 3-Phasen-Studie mit cross-over Design. Dazu erhielten die Säuglinge abwechselnd für je 48 Stunden die konventionelle Gaumenplatte (KGP) und die Tübinger Spornplatte (TüSp). Anschließend wurden alle Kinder mit der TüSp versorgt.

Polysomnographien mit Aufzeichnung des oro-nasalem Luftstromes, thorakalen und abdominellen Atembewegungen, pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung, transcutane CO₂, EKG und Video während des Schlafs wurden bei Aufnahme, unter KGP und TüSp, bei Entlassung und nach drei Monaten durchgeführt.

Diese Aufzeichnungen wurden auf zentrale, obstruktive, gemischte Apnoen, auf Hypoxämien, Hyperkapnien und auf Bradykardien hin ausgewertet.

Die Gewichtsentwicklung der Säuglinge wurde ebenfalls dokumentiert.

Es zeigte sich, dass sich die Häufigkeit der gemischt-obstruktiven Apnoen, Hypoxämien und Hyperkapnien unter der Therapie mit der TüSp verminderte.

Dieser Effekt konnte bei der konventionellen Gaumenplatte nur teilweise beobachtet werden.

Eine Gedeihstörung ist nicht aufgetreten, alle Säuglinge konnten bei der Entlassung oral ernährt werden.

Die Tübinger Gaumenplatte zeigte sich in der Behandlung von 14 Säuglingen mit isolierter Pierre-Robin-Sequenz der Klasse II-III nach Caouette- Labrege als eine wirksame, nicht-invasive Therapiealternative.

6 Literatur

- Abadie, V.; Morisseau-Durand, M. P.; Beyler, C.; Manach, Y. ;Couly, G. (2002). "Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence." Eur J Pediatr **161**(5): 275-80.
- Amaratunga, N. A. (1989). "A comparative clinical study of Pierre Robin syndrome and isolated cleft palate." Br J Oral Maxillofac Surg **27**(6): 451-8.
- American Thoracic Society (1996) "Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies In Children" Am J Respir Crit Care Med **153**: 866-878
- Argamaso, R.V. (1992) "Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence" Cleft Palate Craniofac J **29**: 232-238
- Augarten, A.; Sagy, M.; Yahav, J. ;Barzilay, Z. (1990). "Management of upper airway obstruction in the Pierre Robin syndrome." Br J Oral Maxillofac Surg **28**: 105-108.
- Bacher, M.; Bacher, U.; Goz, G.; Pham, T.; Cornelius, C. P.; Speer, C. P.; Goelz, R.; Arand, J.; Wendling, F.; Buchner, P. ;Bacher, A. (2000). "Three-dimensional computer morphometry of the maxilla and face in infants with Pierre Robin sequence--a comparative study." Cleft Palate Craniofac J **37**(3): 292-302.
- Ballester, E.; Badia, J. R.; Hernandez, L.; Farre, R.; Navajas, D. ;Montserrat, J. M. (1998). "Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome." Eur Respir J **11**(4): 880-3.
- Baudon, J. J.; Renault, F.; Goutet, J. M.; Flores-Guevara, R.; Soupre, V.; Gold, F. ;Vazquez, M. P. (2002). "Motor dysfunction of the upper digestive tract in Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry." J Pediatr **140**(6): 719-23.
- Benjamin, B. ;Walker, P. (1991). "Management of airway obstruction in the Pierre Robin sequence." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **22**(1): 29-37.
- Berggren, R.B.; Duran, R.J. (1970) "Pitfalls in the treatment of the Pierre Robin Syndrome" J Pediatr Surg **5**: 539-40
- Bonfils, O. (1983) "Difficult intubation in Pierre Robin children, a new method: a retromolar route" Anaesthetist **32**: 363-67

- Borgwardt, E. (1986) "Pierre Robin syndrome" Pediatr Grenzgeb **25**: 469-77
- Brouillette, R. T.; Lavergne, J.; Leimanis, A.; Nixon, G. M.; Ladan, S. ;McGregor, C. D. (2002). "Differences in pulse oximetry technology can affect detection of sleep-disorder breathing in children." Anesth Analg **94**(1 Suppl): S47-53.
- Bull, M. J.; Givan, D. C.; Sadove, A. M.; Bixler, D. ;Hearn, D. (1990). "Improved Outcome in Pierre Robin sequence: Effect of multidisciplinary evaluation and management." Pediatrics **86**: 294.
- Bush, P.G.; Williams, A.J. (1983). "Incidence of the Robin anomalad (Pierre Robin Syndrome)" Br J Plast Surg: 434-437
- Caouette-Laberge, L.; Bayet, B. ;Larocque, Y. (1994). "The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities." Plast Reconstr Surg **93**(5): 934-42.
- Carroll, D. B.; Peterson, R. A.; Worton, E. W. ;Birnbaum, L. M. (1971). "Hereditary factors in the Pierre Robin Syndrome." Br J Plast Surg **24**: 43-47.
- Cohen, S.R.; Simms, C; Burstein, F.D.; Thomsen, J. (1999) Alternatives to tracheostomy in infants and children with obstructive sleep apnea" J Pediatr Surg **34**: 182-186
- Crow, M.L.; Holder, T.M.; McCoy, F.J.; Chandler, R.A. "The use of temporary gastrostomy to prevent aspiration in Pierre Robin syndrome" Plast Reconstr Surg **35**: 494-503
- Daskalogiannikis, J.; Ross, R.B.; Thompson, B.D. (2001) "The mandibular catch-up growth in Pierre Robin sequence" Am J Orthod Dentofacial Orthop **120**: 280-285
- Delorme, R.P.; Laroque, Y.; Caouette-Laberge, L. (1988) „Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomalad: Subperiosteal release of the floor of the mouth musculature" Plast Reconstr Surg **83**: 960-64
- Dennison, W. M. (1965). "The Pierre Robin syndrome." Pediatrics **36**(3): 336-41.
- Denny, A.D.; Amm, C.A.; Schaefer, R.B. (2004) "Outcomes of tongue-lip adhesion for neonatal respiratory distress caused by Pierre Robin sequence" J Craniofac Surg **15**: 819-23
- Denny, A.D.; Amm, C.A. (2005) "A new technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence" J Pediatr **147**: 97-101

- Douglas, B. (1946) „The treatment of micrognathia associated with obstruction by aplastic procedure“ Plast Reconstr Surg **1**: 300-308
- Dykes, E.H.; Raine, P.A.; Arthur, D.S.; Drainer, I.K.; Young, D.G. (1985) “Pierre Robin syndrome and pulmonary hypertension” J Pediatr Surg **20**: 49-52
- Edwards, J.R.C.; Newall, D.R. (1985) “The Pierre Robin Syndrome reassessed in the light of recent research” Br J Plast Surg **38**: 339
- Elluru, R.G. (2005) “ Treatment options for severe upper airway obstruction in Pierre-Robin Sequence” J Pediatr **147**: 7-9
- Figuroa, A.A.; Glupker, T.J.; Fitz, M.G.; BeGole, E.a. (1991) “Mandibule, tongue, and airway in Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study” Cleft Palate Craniofac J **28**: 425-34
- Fletcher, M. M.; Blum, S. L. ;Blanchard, C. L. (1969). "Pierre Robin Syndrome pathophysiology of obstructive episodes." Laryngoscope **79**: 547-560.
- Freed, G.; Pearlman, M. A.; Brown, A. S. ;Barot, L. R. (1988). "Polysomnographic Indications for surgical intervention in Pierre Robin sequence: Acute airway management and follow-up studies after repair an take-down of toungue-lip adhesion." Cleft Palate J. **25**: 151.
- Freeman, N.V.; Burge, D.M.; Griffiths, D.M; Malone, P.S.J. (1994) “Surgery of the Newborn”
- Freezer, N.J.; Beasley, S.W.; Robertson, C.F. (1990) “Tracheostomy” Arch Dis Child **65**: 123-6
- Gilhooly, J.T.; Smith, J.D.; Howell, L.L.; Deschaine, B.L.; Richey, S.L. (1993) “Bedside polysomnography as an adjunct in the management of infants with Robin sequence” Plast Reconstr Surg **92**:23-27
- Graf-Pinthus, B. ;Bettex, M. (1971). "Pierre Robin Syndrome: Treatment with oral orthopaedic appliance." Zschr Kinderchir. **10**: 137-142.
- Heaf, D. P.; Helms, P. J.; Dinwiddie, R. ;Matthew, D. J. (1982). "Nasopharyngeal airways in Pierre Robin Syndrome." J Pediatr **100**(5): 698-703.
- Herrmann, N.V.; Kreiborg, S.; Darvann, T.A.; Jensen, B.L.; Dahl, E.; Bolund, S. (2003) „Craniiofacial morfology and growth comparisons in children with Robin Sequence, isolated cleft palate and unilateral complete cleft lip and palate” Cleft Palate Craniofac J **40**: 373-396

- Hotz, M. ;Gnoinski, W. (1982). "Clefts of the secondary palate associated with the "Pierre Robin syndrome". Management by early maxillary orthopaedics." Swed Dent J Suppl **15**: 89-98.
- Kato, I.; Franco, P.; Groswasser, J.; Kelmanson, I.; Togari, H.; Kahn, A. (2000) „Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants“ Sleep **23**(4): 487-492
- Kapp-Simon, K. A.;Krueckeberg, S. (2000) "Mental Development in Infants with Cleft Lip and/or Palate." Cleft Palate Craniofac J **37**(1): 65-70.
- Kelly, J. R.; Sorenson, H. W. ;Turner, E. G. (1978). "Prosthetic treatment for Pierre Robin syndrome." J Prosthet Dent **39**(5): 554-560.
- Khan, A.; Quarashi, M.; Kwiatkowski, K.; Cates, D.; Rigatto, H. (2005) "Measurement of the CO2 apneic threshold in newborn infants: possible relevance for periodic breathing and apnea" J Appl Physiol **98**(4): 1171-1176
- Kirschner, R.E.; Low, D.W.; Randall, P; Bartlett, S.P.; McDonald-McGinn, D.M.; Schultz,P.J.; Zackai, E.H.; LaRossa, D. (2003) "Surgical airway management in Pierre Robin sequence: Is there a role for tongue-lip adhesion?" Cleft Palate Craniofac J **40**: 13-18
- Laitinen, S.; Heliövaara, A.; Pere, A.; Ranta, R. (1994) "Growth in children with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate" Acta Paediatr **83**: 1161-1164
- Lapidot, A. ;Ben-Hur, N. (1975). "Fastening the Base of the tongue forward to the hyoid for relief of respiratory distress in Pierre Robin Syndrome." Plast Reconstr Surg **56**: 89-91.
- Latham, R.A. (1966) "The pathogenesis of cleft palate associated with the Pierre Robin syndrome. An analysis of a seventeen-week human foetus" Br J Plast Surg **19**: 205-214
- Lewis, M.B.; Pashayan, H.M. (1980) "Management of infants with Robin anomaly" Clin Pediatr **19**: 519-21
- Marques, I. L.; Barbieri, M. A. ;Bettioli, H. (1998). "Etiopathogenesis of isolated Robin sequence." Cleft Palate Craniofac J **35**(6): 517-25.
- Marques, I. L.; Peres, S. P.; Bettioli, H.; Barbieri, M. A.; Andrea, M. ;De Souza, L. (2004). "Growth of children with isolated Robin sequence treated by nasopharyngeal intubation: importance of a hypercaloric diet." Cleft Palate Craniofac J **41**(1): 53-8.

- Masters, I.B.; Chang, A.B.; Harris, M.; O'Neil, M.C. (1999) "modified nasopharyngeal tube for airway obstruction" Arch Dis Child **80**:186-7
- Morovic, C.G.; Monasterio, L. (2000) "Distraction osteogenesis for obstructive apneas in patient with congenital craniofacial malformations" Plast Reconstr Surg **105**: 2324-2330
- Myer, C.M.^{3rd}; Reed, J.M.; Cotton, R.T.; Willging, J.P.; Shott, S.R. (1998) "Airway management in Pierre Robin sequence" Otolaryngol Head Neck Surg **118**: 630-5
- Nielsen, I. L. (1996) "Guiding Occlusal Development with Functional Appliances." Aust Orthod J. **14**(3): 113-42.
- Pandya, A. N. ;Boorman, J. G. (2001). "Failure to thrive in babies with cleft lip and palate." Br J Plast Surg **54**: 471-475.
- Pasyayan, H. M. ;Lewis, M. B. (1984). "Clinical experience with the Robin sequence." Cleft Palate J **21**(4): 270-6.
- Pielou, W. D. (1967). "Non-surgical Management of Pierre Robin Syndrome." Arch Dis Child **42**(20): 20-23.
- Poswillo, D. (1967) „The Pierre Robin syndrome: etiology and early treatment“ Trans Int Conf Oral Surg 425-429
- Prahl, C.; Kuijpers-Jagtman, A.; van't Hof, M. A. ;Prahl-Andersen, B. (2001). "A randomised prospective clinical trial into the effect of infant orthopedics on maxillary arch dimensions in unilateral cleft lip and palate (Dutchcleft)." Eur J Oral Sci **109**: 297-305.
- Prechtl, H.F. (1974) "The behavioral states of the newborn infant" Brain Research **76**: 185-212
- Rambaud, C.; Guilleminault, C. (2004) "Back to sleep and unexplained death in infants" Sleep **27**: 1359-66
- Randall, P; Krogman, W.M.; Jahins, S (1965) "Pierre Robin and the syndrome that bears his name" Cleft Palate J **36**: 237-246.
- Rintala, A.; Ranta, R. ;Stegars, T. (1984). "On the Pathogenesis of cleft palate in the Pierre Robin syndrome." Scand J Plast Reconstr Surg **18**: 237-240.
- Robin, P. (1934). "Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible." Am J Dis Child **48**: 541-547.

- Rosenstein, S.W. (1969) "A new concept in the early orthopedic treatment of cleft lip and palate" Am J Orthod **55**: 765-75
- Routledge, R.T. (1960) "The Pierre-Robin syndrome: a surgical emergency in the neonatal period" Br J Plast Surg **13**: 204-18
- Sadewitz, V.L. (1992) "Robin sequence: changes in thinking leading to changes in patient care" Cleft Palate Craniofac J **29**: 246-53
- Schaefer, R. B. ;Gosain, A. K. (2003). "Airway management in patients with isolated Pierre Robin sequence during the first year of life." J Craniofac Surg **14**(4): 462-7.
- Schaefer, R.B.; Stadler, J.A.; Gosain, A.K. (2004) „To distract or not to distract: An algorithm for airway management in isolated Pierre Robin sequence" Plast Reconstr Surg **113**: 1113-1125
- Schatten, W.E.; Tidmore, T.L. Jr. (1966) „Airway management in patients with Pierre Robin syndrome" Plast Reconstr Surg **38**: 309-11
- Schubert, J.; Jahn, H.; Berginski, M. (2005) „Experimental aspects of the pathogenesis of robin sequence" Cleft Palate Craniofac J **42**: 372-6
- Sergl, H. G. (1970). "Unterkieferrücklage beim Robin-Syndrom und ihre funktionskieferorthopädische Behandlung." Fortschr Kieferorthop. **31**: 325-344.
- Sher, A. E. (1992). "Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment." Cleft Palate Craniofac J **29**(3): 224-31.
- Sher, A. E.; Shprintzen, R. J. ;Thorpy, M. J. (1986). "Endoscopic observations of obstructive sleep apnea in children with anomalous upper airways: predictive and therapeutic value." Int J Pediatr Otorhinolaryngol **11**(2): 135-46.
- Shprintzen, R.J. (1988) " Pierre Robin, micrognathia, and airway obstruction: the dependency of treatment on accurate diagnosis" Int Anesthesiol Clin **26**: 64-71
- Shprintzen, R. J. (1992). "The Implications of the Diagnosis of Robin Sequence." Cleft Palate Craniofac J **29**(3): 205-209.
- Shukowsky, W. P. (1911). "Zur Ätiologie des Stridor inspiratorius congenitus." Jahrbuch Kinderheilk. **73**: 459-474.
- Stern LM, Fonkalsrud EW, Hassakis P, Jones MH. (1972) "Management of Pierre Robin syndrome in infancy by prolonged nasoesophageal intubation" Am J Dis Child.;**124**(1):78-80.

- Trang, H.; Leske, V. ;Gaultier, C. (2002). "Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children." Am J Respir Crit Care Med **166**(4): 464-8.
- Van den Elzen, A.P.; Semmekrot, B.A.; Bongers, E.M.; Huygen, P.L.; Marres, H.A. (2001) "Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature" Eur J Pediatr **160**: 47-53
- Villani, S.; Brevi, B.; Sesenna, E (2002) "Osteodistraktion bei den Neugeborenen mit Pierre-Robin-Sequenz" Mund Kiefer GesichtsChir **6**: 197-201
- Wada, T.; Ishi, T; Sugai, T.; Molla, M.R.; Matsuya, T.; Miyazaki, T.; Koh, Y. (1983) „Mandibular traction for relieving respiratory distress in the pierre Robin anomaly. A case report" J Maxillofac Surg **11**:187-190
- Wagener, S.; Rayatt, S.S.; Tatman, A.J.; Gornall, P.; Slator, R. (2003) "Management of infants with Pierre Robin sequence" Cleft Palate Craniofac J **40**: 180-185
- Williams, A. J.; Williams, M. A.; Walker, C. A. ;Bush, P. G. (1981). "The Robin anomalad (Pierre Robin syndrome)--a follow up study." Arch Dis Child **56**(9): 663-8.
- Wilson, A. C.; Moore, D. J.; Moore, M. H.; Martin, A. J.; Staugas, R. E. M. ;Kennedy, J. D. (2000). "Late presentation of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence." Arch Dis Child **83**: 435-438.
- Wittenborn, W.; Panchal, J.; Marsh, J.L.; Sekar, K.C.; Gurley,J. (2004) „Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and need for tracheotomy" J Craniofac Surg **15**: 623-30
- Zschesche, S. (1980). "Kieferorthopaedische Behandlungsmöglichkeiten von Säuglingen mit Pierre-Robin-Syndrom." Fortschr Kieferorthop. **41**(5): 474-480.
- Zschesche, S. (1984). "Profilveränderungen bei Patienten mit Pierre-Robin-Syndrom." Fortschr Kieferorthop. **45**: 122-127.

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei den Menschen bedanken, die mich während der gesamten Zeit dieser Arbeit mit Rat und Tat unterstützt haben – insbesondere bei:

Herrn Dr. med Michael S. Urschitz für die stets offenen Ohren meiner vielen Fragen zu Auswertung der Polygraphien, zu Statistik und technischen Problemen

Herrn Prof. C.F. Poets für die Überlassung des Themas und Betreuung des Projektes

Herrn Dr. med. Wolfgang Buchenau für die Unterstützung im klinischen Alltag

Allen Schwestern der Station Neo2 für ihre freundliche Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung der Polygraphien.

Ausserdem für die Unterstützung während meines Studiums bei meinem Mann Clemens, meinem Sohn Sebastian, meiner Schwester Krisztina und ihrem Mann Gábor, meiner Freundinnen Mona und Erika und bei meinen Eltern.

8. Lebenslauf

Name: Judit Sautermeister

Geburtsdatum: 04.07.1975

Geburtsort: Budapest (Ungarn)

Familienstand: verheiratet
1 Kind geb. am 26.02.1999

Schullaufbahn: 1981-1989 Czabán Samu Grundschule Budapest
1989-1993 Babits Mihály Gymnasium Budapest

Studium:

1994-1997 Krankenpflegestudium an der Haynal-Imre-Hochschule für Gesundheitswissenschaften Budapest

08/1996-02/1997 Pflegepraktikum Florenceinstitut für ambulante Krankenpflege Dortmund

08/1998-08/2001 Ruhr-Universität Bochum Humanmedizin

10/2001-11/2005 Eberhard-Karls-Universität Tübingen Humanmedizin

07/2004-11/2005 Studentische Mitarbeiterin des Arbeitsbereichs für pädiatrische Schlafmedizin

06.12.2005 Approbation als Ärztin