

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets

**Langzeiteffekte des Tübinger Therapiekonzepts
zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen
mit Pierre Robin Sequenz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Janaina Kristina Isabel Nufer, geb. Johannsen

aus Stuttgart

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

Für meine Eltern

Marion und Theodor Johannsen

Inhaltsverzeichnis

1 <u>Einleitung</u>	1
1.1 Pierre Robin Sequenz (PRS)	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Ätiologie	2
1.1.3 Symptome	2
1.1.4 Diagnostik	4
1.1.5 Therapie	5
1.2 Ziel der Untersuchung	8
2 <u>Patienten und Methoden</u>	9
2.1 Studien-Design	9
2.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission	9
2.3 Patienten (Ein- & Ausschlusskriterien)	9
2.4 Gerätetechnik	10
2.4.1 Hardware	10
2.4.2 Software	11
2.4.3 Perzentilen	11
2.5 Studienablauf	12
2.5.1 Klinische Untersuchung	12
2.5.1.1 Neurologischer Status	12
2.5.1.2 Pädiatrischer Status	12
2.5.1.3 Auxiologicalischer Status	13
2.5.2 Polygraphie	13

2.6	Auswertung	14
2.6.1	Klinische Untersuchung	14
2.6.1.1	Neurologischer Status	14
2.6.1.2	Pädiatrischer Status	14
2.6.1.3	Auxiologischer Status	14
2.6.2	Polygraphie	15
2.6.2.1	PG-Zielparameter	15
2.7	Statistische Methoden	18
3	<u>Ergebnisse</u>	19
3.1	Demographie	19
3.2	Auxiologischer Status	20
3.3	Pädiatrischer Status	22
3.4	Neurologischer Status	23
3.5	Polygraphie	24
4	<u>Diskussion</u>	25
4.1	Polygraphie	25
4.2	Auxiologischer Status	27
4.3	Pädiatrischer Status	29
4.4	Neurologischer Status	30
4.5	Ausblick	31
5	<u>Zusammenfassung</u>	33
6	<u>Anhang</u>	36
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	39
8	<u>Danksagung</u>	48
9	<u>Lebenslauf</u>	49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kind mit PRS vor der Therapie	3
Abbildung 2:	Tübinger Spornplatte	7

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Untersuchung	10
Tabelle 2:	Polygraphie	10
Tabelle 3:	Ergebnisse: Demographie	19
Tabelle 4:	Ergebnisse: Auxiologie – Gruppenvergleich	20
Tabelle 5:	Ergebnisse: Auxiologischer Status	21
Tabelle 6:	Ergebnisse: Pädiatrischer Status	22
Tabelle 7:	Ergebnisse: Neurologischer Status	23
Tabelle 8:	Ergebnisse: Polygraphie	24
Tabelle 9:	Abkürzungsverzeichnis	36
Tabelle 10:	Pädiatrische Zielparameter	37
Tabelle 11:	Neurologische Zielparameter	38

1 Einleitung

1.1 Pierre Robin Sequenz (PRS)

1.1.1 Definition

Die Pierre Robin Sequenz (PRS), die in der Literatur als „Cluster craniofacialer Anomalien mit potenziell und spezifisch physiologischen Sequelae“ (Schaefer RB, Gosain AK, 2003) bezeichnet wird, ist auch bekannt als Pierre Robin Syndrom, Robin anomalad oder Robin complex. Unter dem Namen PRS verbirgt sich eine Fehlbildungstrias aus Mikrognathie, Glossoptose und häufig auch einer Spalte des harten oder weichen Gaumens. Pierre Robin, ein französischer Stomatologe (Paris 1867 - 1950), gab den einzelnen Symptomen den Zusammenhang und schließlich der Fehlbildungstrias seinen Namen (Robin P, 1923). Er beschrieb den hypoplastischen Unterkiefer als das Hauptproblem der Erkrankung, sei es als Hypognathie, Mikrognathie oder Retrognathie – in Kombination mit der Glossoptose zu einer gravierenden Obstruktion der oberen Atemwege führend (Fletcher MM, 1969) – und zeichnete die damaligen Grenzen der Behandlungsmöglichkeiten auf: „I have never seen a child live more than 16 to 18 months who presented such hypoplasia: the lower maxilla was pushed more than 1 cm behind the upper.“ (Robin P, 1923).

Als Kriterium für die Diagnose PRS gilt heute die Kombination aus Mikrognathie und Glossoptose sowie fakultativ einer medianen Gaumenspalte (Benjamin B, Walker P, 1991). Die Zugehörigkeit der Gaumenspalte zum Symptomkomplex wird in der Literatur different beurteilt. So ist nach Shprintzen (1992) die Spalte des harten oder weichen Gaumens ein obligater Bestandteil der Diagnose PRS. Im Gegensatz hierzu wird an anderer Stelle die Gaumenspalte als fakultatives, jedoch nicht erforderliches Symptom zur Diagnosestellung betrachtet (Schaefer RB, Gosain AK, 2003).

Angaben zur Inzidenz der Erkrankung variieren in der Literatur von 1 : 2 000 (Bodman et al., 2003) bis 1 : 50 000 (Benjamin B, Walker P, 1991) Lebendgeborene. Von Jahn (2003) wird eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts gegenüber dem männlichen mit dem Faktor 3 : 2 beschrieben.

1.1.2 Ätiologie

Ätiologie und Pathogenese des Symptomkomplexes sind bis heute nicht vollständig geklärt. So existieren in der Literatur vielfältige Aussagen zur Entstehungsgeschichte der Pierre Robin Sequenz. Es wurden Mutationen auf den Chromosomen 2, 3, 4, 11 und 16 mit PRS assoziiert (Menko FH, 1992; Melkonimi M, 2003; Williams et al., 1981), einige Fälle der genetischen Prädisposition und Vererbung beschrieben (Smith JL, Stowe FR, 1961). Andere Autoren sahen ein Oligo- bzw. Anhydramnion oder eine inadäquate intrauterine Lage als Auslöser für die Erkrankung an (Chapple CC, 1941). Als weitere Ursachen für die Entstehung einer PRS werden teratogene Substanzen wie Vitamin A, Alkohol, Methadon oder Diphenylhydantoin angesehen. Auch virale oder bakterielle Infektionserkrankungen während der Schwangerschaft werden als Auslöser der Symptomtrias betrachtet (Robin P, 1934). Die vorherrschende Meinung in der aktuellen Literatur geht einerseits von einer multifaktoriellen Ätiologie aus, die das Auftreten eines PRS begünstigt, andererseits von einer sequentiellen Entstehung – Mikrognathie als prädisponierender Faktor für Glossoptose und Gaumenspalte (Schubert et al., 2005).

Die Pierre Robin Sequenz geht zu etwa einem Drittel mit anderen Fehlbildungen einher, wie dem Stickler-Syndrom, dem Velocardiofazialen Syndrom (Mikrodeletions-syndrom 22q11), dem fetalen Alkohol-Syndrom (FAS), dem Treacher-Collins-Syndrom oder dem Weissenbacher-Zweymüller-Phänotyp (Weissenbacher et al., 1964).

1.1.3 Symptome

Das klinische Bild der PRS variiert je nach Schweregrad der Erkrankung und zusätzlicher anderer Fehlbildungen und Syndrome, wobei die klassische Trias aus Mikrognathie, Glossoptose und fakultativ einer Gaumenspalte der Erkrankung zugrunde liegt (Benjamin B, Walker P, 1991). Die grundsätzliche Einteilung der Ausprägung der Pierre Robin Sequenz erfolgt in 3 Klassen (Caouette-Laberge et al., 1994):

- Klasse I unauffällige Atmung in Bauchlage;
normale Ernährung mittels Flasche möglich
- Klasse II unauffällige Atmung in Bauchlage; Probleme bei der Ernährung
mittels Flasche; häufig Notwendigkeit einer Magensonde

- Klasse III Endotracheale Intubation notwendig zur Sicherung der Atmung; Ernährung nur mittels Magensonde möglich

Das Hauptproblem der erkrankten Kinder ist die Obstruktion der oberen Atemwege. Durch die in den Rachen zurückverlagerte Zunge (Glossoptose) und den hypoplastischen Unterkiefer (Retrogenie, Mikrognathie) wird ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Verschluss der oberen Atemwege ausgelöst (Fletcher MM, 1969). Die Obstruktion ist sowohl inter- als auch intraindividuell unterschiedlich. So kann eine milde Ausprägung der PRS zu keinerlei Atemwegsproblemen in Ruhe führen, sobald sich das Kind jedoch aufregt oder bei der Nahrungsaufnahme verschluckt, verengt sich das Lumen und der Patient leidet unter einer akuten Obstruktion der Atemwege. Hinzu kommt der häufig noch infantil ausgeprägte Larynx (Erweichung des Kehlkopfes), der die Obstruktion aggraviert. Die Obstruktionen äußern sich durch inspiratorischen Stridor, sub- und intercostale sowie juguläre Einziehungen, Tachy-, Dys- oder Apnoe und hieraus resultierender Zyanose.

Da die Atmung der Patienten auch im Schlaf erschwert ist, entsteht hierdurch eine schlafbezogene obstruktive Atemstörung, die zu vermehrten nächtlichen Weckreizen und somit zu einer Verkürzung der Tiefschlafphasen führt. Die Folgen sind Tagesmüdigkeit und Wachstumsretardierung aufgrund von geringerer Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin (STH) (Westphal O, 1995). Durch die partielle Minderversorgung mit Sauerstoff aufgrund der Verlegung der Atemwege können die Patienten jedwede Folgen eines O₂-Mangels, z. B. sensomotorische, mentale oder kognitive Retardierung, erfahren (Kapp-Simon KA, 2000).



Abb. 1: Kind mit PRS vor der Therapie

Des Weiteren zeigen Kinder mit PRS ausgeprägte Probleme bei der Nahrungsaufnahme, welche sich als Trinkschwäche, rasche Erschöpfung, Aspiration, Dys- oder Apnoe – teils mit tiefen Entsättigungen – bei der Ernährung, vor allem bei Stillversuchen, jedoch auch bei Flaschenfütterung, äußern. Hieraus können langfristig Gedeihstörungen sowohl im Längenwachstum als auch in der Gewichtszunahme resultieren (Knottnerus AC, 2001). Als Ursache für die Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme ist einerseits die eventuell vorhandene Gaumenspalte, andererseits die Obstruktion der oberen Atemwege sowie die vermehrte Atemanstrengung während der Ernährung zu nennen.

Weitere langfristige klinische Probleme der Kinder mit Pierre Robin Sequenz bestehen in rezidivierenden Otitiden, der Sprachentwicklung, den ästhetischen Folgen der Retrogenie und funktionellen Schwierigkeiten, die aus den unterschiedlichen Proportionen des Ober- und Unterkiefers resultieren (Zschiesche S, 1984).

1.1.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer PRS erfolgt klinisch. Die Symptomtrias aus Mikrognathie, Glossoptose und fakultativer Gaumenspalte ist pathognomonisch für die Erkrankung. Zur Beurteilung der oberen Atemwegsobstruktion existieren verschiedene Diagnostik-Verfahren. Mittels Endoskopie kann das freie bzw. durch die Glossoptose verlegte Lumen der oberen Atemwege beurteilt werden. Deren bildliche Darstellung kann ebenso mit Hilfe einer MRT erfolgen. Als Goldstandard zur Beurteilung der Obstruktion der oberen Atemwege bei Kindern mit Pierre Robin Sequenz wird die Polygraphie eingesetzt, welche schon Gilhooly (1993) als objektiven Indikator zur Diagnostik und Therapieüberwachung bei PRS einstufte. Hierbei werden während des Schlafes nasaler Atemfluß, thorakale und abdominelle Atembewegungen, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, CO₂-Retention und Lageänderungen aufgezeichnet, woraus der Schweregrad der Atemstörungen festgestellt werden kann. Durch die Polygraphie erfolgt jedoch nicht nur die Diagnostik der Atemwegsobstruktion sondern auch die Therapieüberwachung und -optimierung.

1.1.5 Therapie

Zur Therapie der Pierre Robin Sequenz existieren vielfältige Behandlungsmethoden (Elzen et al., 2001; Cohen et al., 1999; Myer et al., 1998). Nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Ausprägung der klinischen Symptome und der Expertenmeinung der behandelnden Kliniken werden folgende Therapieregime angewandt.

- Lagerung: Bei Patienten mit gering ausgeprägter Symptomatik der PRS (vergleichbar mit PRS Klasse I nach Caouette-Laberge) kann die alleinige Lagerungstherapie mit gutem Erfolg angewandt werden. Die Säuglinge werden in Bauchlage gelagert, so dass die Zunge die oberen Atemwege nicht weiter verlegt. Schaefer und Gosain (2003) stellten fest, dass ungefähr 40 % der Neugeborenen mit isolierter PRS, bei denen durch die Glossoptose die Atmung beeinträchtigt war, durch adäquate Lagerung behandelt werden konnten und danach keine weiteren Probleme aufwiesen. Die Lagerungstherapie muss durch Monitoring der Vitalparameter überwacht werden, da die Bauchlage das Risiko für den plötzlichen Säuglingstod erhöht (AWMF Leitlinie, 2003).
- Labioglossopexie: Die älteste und immer noch häufig angewandte chirurgische Intervention ist die Befestigung der Zunge am Unterkiefer oder an der Unterlippe. Sie wurde schon 1902 von Shukowsky beschrieben. Auch später noch wird die Labioglossopexie von einigen Autoren für Kinder mit bedeutsamen Atemwegobstruktionen als die beste Methode beschrieben (Parsons RW, Smith DJ, 1980; Freed et al., 1988). Gilhooly berichtete 1993 von sieben Kindern, bei denen eine Befestigung der Zunge an der Unterlippe durchgeführt wurde. Bei zwei Kindern löste sich die Glossopexie, die anderen seien hiermit optimal therapiert worden.
- Osteodistraktion: Eine weitere invasive Behandlungsmethode ist die Distraktionsosteogenese. Die noch weichen Kieferbestandteile der Neugeborenen können langsam geformt werden. In einer Operation wird ein extraoraler Distraktor mit Pins an den Kieferwinkeln unter Schonung des Gefäß-Nerven-Bündels befestigt, mit dem die Distraktion über Wochen bis Monate gesteuert wird. Durch die Osteodistraktion kann eine gleichzeitige Vergrößerung und Vorverlagerung der Mandibula um 15 bis 20 mm erzielt werden (Villani S, Brevi B, Sesenna E, 2002).

- Nasopharyngeale Intubation und Tracheotomie: In besonders schweren Fällen (entsprechend PRS Klasse III nach Caouette-Laberge) bleibt die temporäre nasopharyngeale Intubation oder – längerfristig – die Tracheotomie als Ultima ratio der Möglichkeiten, die Atemwegobstruktion zu beseitigen (Augarten et al., 1990; Shprintzen RJ, 1988). Diese Methode ist die Einzige, die die oberen Atemwege umgeht, in denen die Hauptursache der Atemwegobstruktion bei PRS liegt. Eine Tracheotomie bringt jedoch Ernährungsprobleme, Infektionsrisiken, Gedeihstörungen und Sprachentwicklungsstörungen mit sich, so dass sie nur als Reservebehandlungsmethode bei sonst therapieresistenter PRS eingesetzt werden sollte.
- Funktionelle-Logopädische Gaumenplatte: Eine Gaumenplatte als Behandlungsmethode der PRS mit Spalte verschließt die Hart- oder Weichgaumenspalte, trennt somit die Nasen- von der Mundhöhle und ermöglicht die normale Ernährung der Kinder mittels Flasche oder Stillens (Bath AP, Bull PD, 1997; Graf-Pinthus B, Bettex M, 1971). Im Falle einer logopädischen Platte bewirkt eine kleine Wulst am anterioren Ende der Platte – durch Stimulation der Zunge – die mechanische Bewegung der Zunge nach frontal. Diese Therapie der Glossoptose ist jedoch nur in gering ausgeprägten Schweregraden (entsprechend PRS Klasse I nach Caouette-Laberge) aussichtsreich.
- Funktionskieferorthopädische Therapie – Tübinger Spornplatte: Dies ist eine nicht-invasive Behandlungsalternative zur Therapie der Atemwegobstruktionen, der Glossoptose und der Mikrognathie (Bodman et al., 2003). Die im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen entwickelte Platte ist ein neues Therapiekonzept, bei dem eine weiter entwickelte Gaumenplatte mit einem velaren Sporn versehen wurde, der die Zunge nach ventral und somit die oberen Atemwege offen hält (Bacher et al., 2000). Die Tübinger Platte beseitigt die obstruktiven Atemprobleme der Neugeborenen, erleichtert das Saugverhalten durch die Trennung von Mund- und Nasenhöhle, hilft dem Kiefer, speziell der Mandibula, selbstständig zu wachsen, bringt die Zunge in eine physiologische Position und fördert nicht zuletzt die Sprachentwicklung. Die Platte wird nach einem Abdruck hergestellt, dem Neugeborenen möglichst in den Tagen post partum eingesetzt, später dem Wachstum der

Kindes regelmäßig angepasst und bis zum operativen Verschluss der Gaumenspalte getragen. Da die Eltern in das Handling der Platte, d.h. Herausnehmen, Säubern und Einsetzen, eingewiesen werden, ist kein längerer Krankenhausaufenthalt notwendig. In einer randomisiert-kontrollierten Studie bei Patienten mit isolierter PRS konnte durch die Behandlung mit der Tü-



Abb. 2: Tübinger Spornplatte

binger Platte eine signifikante Reduktion der Atemwegsobstruktionen erzielt werden (Buchenau et al., 2007). Außerdem wurde eine normale kognitive sowie psychosoziale Entwicklung der Kinder mit PRS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt wurden, beobachtet (Drescher et al., 2008). Da diese Behandlungsmethode atraumatisch, nicht-invasiv, mit kurzem Krankenhausaufenthalt verbunden und vor allem erfolgreich hinsichtlich der Atemwegsobstruktionen, der kognitiven sowie psychosozialen Entwicklung und der Gewichtszunahme ist, sind nach Bacher et al. (2004) invasive Maßnahmen bei isolierter Pierre Robin Sequenz nicht länger gerechtfertigt.

- CPAP (continous positive airway pressure): Durch den mit CPAP erbrachten kontinuierlichen, auch endexpiratorisch positiven Druck in den oberen Atemwegen wird ein Kollabieren derselben verhindert, was der Obstruktion der oberen Atemwege bei PRS entgegenwirkt (Deegan et al., 1995). Das CPAP-System kann entweder durch eine oro-nasale Maske oder durch nasale Prongs an den Patienten angeschlossen werden und je nach Schweregrad der Obstruktion mit verschiedenen Druckstufen betrieben werden.

1.2 Ziel der Untersuchung

Da bisher noch keine systematischen Untersuchungen zum langfristigen kognitiven sowie internistisch / neurologischen Outcome von Kindern mit PRS vorliegen, in der Literatur jedoch beschrieben wird, dass PRS mit kognitiver Minderleistung assoziiert ist (Caouette-Laberge et al., 1994; Kapp-Simon et al., 1997), soll die Hypothese, dass das Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung von Säuglingen und Neugeborenen mit PRS den kognitiven Outcome bei Kindern mit PRS verbessert, in einer Vergleichsstudie retrospektiv untersucht werden. Die Ergebnisse der kognitiven Daten der gleichen Untersuchungspopulation wurden bereits publiziert (Drescher et al., 2008).

Des Weiteren soll gezeigt werden, dass das Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung von Säuglingen und Neugeborenen mit PRS die auxiologische, neurologische und pädiatrische Entwicklung der Patienten positiv beeinflusst sowie die Obstruktion der oberen Atemwege, vor allem während des Schlafes, auf ein der Normalpopulation entsprechendes Niveau reduziert. Untersucht wurden hierfür:

- Auxiologischer Status
- Pädiatrischer Status
- Neurologischer Status
- Polygraphie – schlafbezogene Atmungsstörungen

2 Patienten und Methoden

2.1 Studien-Design

Es wurde eine retrospektive Vergleichsstudie durchgeführt, um die Wirksamkeit des Tübinger Therapiekonzeptes für Neugeborene und Säuglinge mit Pierre Robin Sequenz zu objektivieren. Hierzu wurden 34 Kinder mit PRS, die zwischen 1994 und 2001 geboren und in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin behandelt wurden, sowie 34 gesunde, gleichaltrige Kinder als Kontrollgruppe audiologisch, pädiatrisch und neurologisch untersucht. Außerdem wurde bei einem Großteil der Teilnehmer, sofern sie dieser Untersuchung zustimmten, eine ambulante Polygraphie durchgeführt, um die schlafbezogenen Atmungsstörungen der Kinder mit PRS mit denen der Kontrollgruppe zu vergleichen.

2.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die Studie mit der Projektnummer 26 / 2004 wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen am 18. Februar 2004 genehmigt.

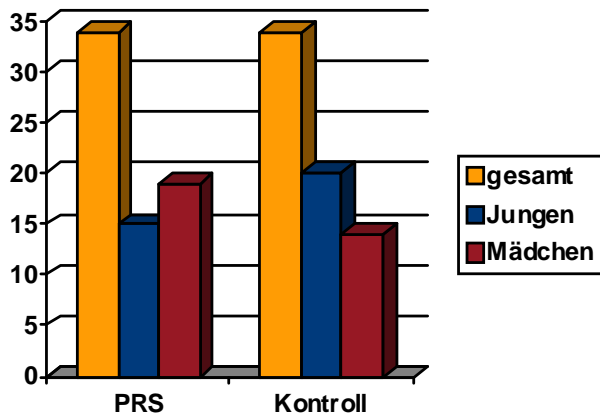
2.3 Patienten (Ein- & Ausschlusskriterien)

Für die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 84 Kinder mit PRS ausgewählt, die zwischen 1994 und 2001 geboren und in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit PRS behandelt wurden. Davon mussten 27 Kinder aufgrund der Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden. Von den übrigen 57 Kindern, die zu den Untersuchungen schriftlich eingeladen wurden, nahmen 34 Kinder mit PRS teil. Gründe für die Nichtteilnahme waren fehlendes elterliches Einverständnis oder fehlende Rückmeldung auf die Einladung. Korrespondierend zu den 34 Kindern mit PRS wurden 34 gesunde Kinder entsprechenden Alters, Geschlechts, familiärer Bildung, familiären Einkommens und Nationalität in einer Kontrollgruppe untersucht, die aus Kindergärten und Schulen in Tübingen und Umgebung rekrutiert wurden. Eine Fallzahlberechnung wurde nicht durchgeführt.

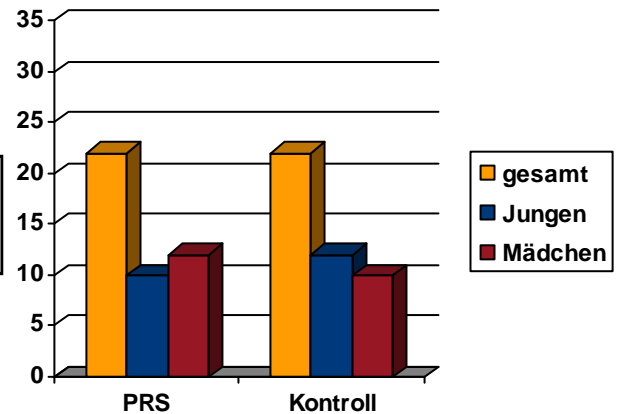
Das Einverständnis der Eltern sowie die Zustimmung zur Untersuchung seitens der Kinder war Teil der Einschlusskriterien.

Ausschlusskriterien waren:

- PRS im Rahmen eines letalen oder komplexen Fehlbildungssyndroms oder
- PRS in Verbindung mit numerischen Chromosomenanomalien



Tab. 1: Klinische Untersuchung



Tab. 2: Polygraphie

Allen Teilnehmern wurde die Durchführung einer ambulanten Polygraphie anschaulich erklärt und eine Untersuchung angeboten. Daraufhin nahmen an der polygraphischen Untersuchung 22 Kinder mit PRS und 22 gesunde Kinder in der Kontrollgruppe teil. Gründe für die Negierung der Teilnahme an der Polygraphie waren entweder fehlende elterliche Zustimmung oder Ablehnung der nächtlichen Untersuchung durch die Kinder.

2.4 Gerätetechnik

2.4.1 Hardware

Für die Messung der auziologischen Daten wurde eine geeichte Personenwaage sowie eine geeichte Messlatte (für beide EU-Bauartzulassungs-Zertifikate) benutzt. Als Diagnostikinstrumente für die klinische Untersuchung dienten ein Reflexhammer nach Trömner, eine Diagnostikleuchte (beides Babinski, Berlin) und ein Stethoskop (3M Littmann, Neuss).

Zur ambulanten Polygraphie wurde der kompakte Polygraph Embletta PDS (Portable Diagnostic System) der Firma ResMed (San Diego, CA, USA) eingesetzt.

Zubehör der Embletta PDS waren:

- XactTrace Respiratory Inductive Plethysmograph (RIP) sensors – (MedCare; Reykjavik, Island)
- Nasenbrille mit eingebautem Druckwandler (MedCare; Reykjavik, Island)
- Arterieller Sauerstoffsättigungs- und Pulswellensensor (Radical, Masimo Inc.; Irvine, CA, USA)

2.4.2 Software

Als diagnostische Software zur Auswertung der ambulanten Schlafuntersuchungen wurde das Programm Somnologica for Embletta der Firma Embla (Denver, CO, USA) angewandt. Das Programm Lotus Approach der Firma Lotus Development Corporation (Cambridge, MA, USA) diente als Datenbank für die spätere statistische Auswertung. Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Excel (Microsoft; Redmond, WA, USA) sowie SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) genutzt.

2.4.3 Perzentilen

Die auxiologischen Daten wurden durch Perzentilen ergänzt, die aus folgenden Veröffentlichungen entnommen wurden:

- BMI-Perzentile für Jungen bzw. Mädchen im Alter von 0 bis 18 Jahren (Kromeyer-Hauschild, 2001)
- Gewichtsperzentile für Jungen bzw. Mädchen im Alter von 0 bis 16 Jahren aus Mittel- und Nordeuropa (Brandt, 2002)
- Größenperzentile für Jungen bzw. Mädchen im Alter von 0 bis 16 Jahren aus Mittel- und Nordeuropa (Brandt, 2002)

2.5 Studienablauf

2.5.1 Klinische Untersuchung

Es wurden Untersuchungstermine mit den Studienteilnehmern vereinbart, zu welchen diese in die Universitätsklinik Tübingen kamen. Als Aufwandsentschädigung bekamen die Kinder und ihre Eltern ein Mittagessen bezahlt.

2.5.1.1 Neurologischer Status

Die neurologische Entwicklung der Studienteilnehmer wurde spielerisch, mit aktiver Mitarbeit der kleinen Patienten, getestet. Anhand eines Untersuchungsbogens wurden folgende Parameter erfasst:

- Motorik (Grob- und Feinmotorik)
- Sensibilität
- Hirnnerven
- Muskeleigenreflexe
- Muskeltonus
- Sprache

2.5.1.2 Pädiatrischer Status

Ebenso wie die neurologische Untersuchung wurde die körperliche Untersuchung der Studienteilnehmer kindgerecht gestaltet. Folgende Befunde wurden erhoben:

- HNO
- Lymphknoten
- Cor
- Pulmo
- Abdomen
- Pulsstatus
- Skelettsystem

2.5.1.3 Auxiologischer Status

Das Körpergewicht der Studienteilnehmer wurde mit einer geeichten Personenwaage und die Körperlänge mit einer geeichten Meßlatte erfasst. Hieraus wurde der Body Mass Index (BMI, Einheit: kg/m²) berechnet. Alle auxiologischen Daten wurden anhand von Perzentilenkurven mit der entsprechenden Perzentile versehen.

2.5.2 Polygraphie

Bei Zustimmung zur Teilnahme an einer ambulanten Polygraphie durch die Patienten sowie ihre Eltern wurde den Kindern das Embletta System gezeigt und die Funktion den Eltern erklärt. Die Induktionsplethysmographie wurde individuell an die Patienten angepasst und das Embletta-Gerät für die gewünschte Nacht programmiert. Am Abend der Schlafuntersuchung bekamen die Teilnehmer die Sensoren für die Polygraphie zu Hause angelegt und die Eltern wurden gebeten, in der Nacht auf die Lage der Sensoren zu achten. Die ambulante Polygraphie erfasste folgende Parameter während des Schlafes:

- Geschätzte Schlafzeit
- Artefaktfreie geschätzte Schlafzeit
- Zentraler Apnoe-Index (ZAI)
- Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
- Respiratory-Disturbance-Index (RDI)
- Entsättigungs-Index > 4 % (D4)
- Entsättigungs-Index < 90 % (D90)
- Positionswechsel-Index
- Schnarchen-Index

Nach 10-stündiger Messung wurde das System am nächsten Tag abgeholt und die Aufzeichnung ausgewertet.

2.6 Auswertung

2.6.1 Klinische Untersuchung

Jede einzelne Untersuchung wurde auf einem Untersuchungsbogen dokumentiert. Vor der Auswertung erfolgte eine Codierung der Untersuchungsbögen durch eine unabhängige Person, sodass die Auswertung verblindet durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung wurden gesondert ausgewertet nach:

- Neurologischem Status
- Pädiatrischem Status
- Auxiologischem Status

2.6.1.1 Neurologischer Status

Die einzelnen neurologischen Zielparameter (siehe 6 Anhang, Tab. 13: Neurologische Zielparameter) wurden mit Hilfe eines eigenen Scoring-Punktesystems (Scoring Stufen, siehe 6 Anhang, Tab. 11), welches die neurologischen Parameter in Abstufungsgrade zur späteren besseren Korrelation des körperlichen Untersuchungsbefundes der Studienteilnehmer einteilt, verblindet in die Datenbank Lotus Approach (siehe 2.4.2 Software) zur späteren statistischen Auswertung übernommen.

2.6.1.2 Pädiatrischer Status

Die Ergebnisse der pädiatrischen Untersuchung (siehe 6 Anhang, Tabelle 10: Pädiatrische Zielparameter) wurden, wie auch die neurologischen Parameter, in ein Punktesystem (Scoring-Einstufungen, siehe 6 Anhang, Tab. 12) konvertiert, welches in die Datenbank (siehe 2.4.2 Software) integriert wurde.

2.6.1.3 Auxiologischer Status

Die auxiologischen Daten Körpergewicht, Körpergröße und Body Mass Index (BMI) wurden anhand von Perzentilenkurven (siehe 2.4.3 Perzentilen) mit den entsprechenden Perzentilen versehen und jeweils in die Datenbank Lotus Approach (siehe 2.4.2 Software) übernommen.

2.6.2 Polygraphie

Die Aufzeichnungen der ambulanten Polygraphien wurden von einer unabhängigen Person vor der manuellen Auswertung mit einem 4-stelligen Code versehen, sodass die Analyse verblindet erfolgte. Die Auswertung der Parameter zur Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Durchgängen, um die Analysefehlerquote zu minimieren. Die einzelnen Parameter wurden nach der 2. Analyse der Polygraphie-Aufzeichnung in die Datenbank Lotus Approach (siehe 2.4.2 Software) übertragen.

2.6.2.1 PG-Zielparameter

Für die Auswertung der polygraphischen Zielparameter war eine exakte Definition derselben unabdingbar. Außerdem waren Referenzwerte für eine Beurteilung des Schweregrades der schlafbezogenen Atmungsstörungen essentiell. Die hier angewandten Definitionen und Referenzwerte wurden der aktuellen Literatur zur ambulanten Polygraphie bei Kindern und Jugendlichen entnommen und werden im Folgenden einzeln dargestellt:

1) Geschätzte Schlafzeit

Definition (Moss et al., 2005)

- Regelmäßige, sinusförmige Kurven in NAF (Nasaler Fluss) **und** Thorax **und** Abdomen **und** SpO₂-Kanal > 10 Minuten seit letzter Bewegung bis nächste Bewegung, die nicht als Arousal oder Artefaktzeit belegt werden kann

2) Artefaktzeit

Definition (Moss et al., 2005)

- Dauer > 5 Minuten
- Nasaler Fluss – Amplitude < 30 µbar
- Unbrauchbares Signal in NAF (Nasaler Fluss) **oder** Thorax **und** Abdomen **oder** SpO₂-Kanal

3) ZAI (Zentraler Apnoe-Index)

Definition (Moss et al., 2005)

- Nasaler Fluss – Amplitude < 20 % zu vorherigen Atemzügen
- Dauer > 2 Atemzüge
- Keine Atembewegung Thorax / Abdomen
- Peak-to-Peak Definition

Referenzwerte (Moss et al., 2005)

- Pathologisch: ZAI > 1,5

4) AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) → primärer Zielparameter

Definition (Moss et al., 2005)

- Index aus gemischten Apnoen, obstruktiven Apnoen und Hypopnoen

Referenzwerte (Moss et al., 2005)

- Pathologisch: AHI > 0,1

5) RDI (Respiratory-Disturbance-Index) → primärer Zielparameter

Definition (Acebo et al., 1996)

- Index aus zentralen, obstruktiven, gemischten Apnoen, Hypopnoen und Flusslimitierungen

Referenzwerte (Acebo et al., 1996)

- Pathologisch: RDI > 1,1

6) D4 (Entsättigungen > 4 %-Index)

Definition (Montgomery-Downs et al., 2006)

- Sättigungsabfall um > 4 %-Punkte der basalen Sauerstoffsättigung
- Dauer > 5 Sekunden

Referenzwerte (Moss et al., 2005)

- Pathologisch: D4 > 0,7

7) D90(Entsättigungen < 90 %-Index)

Definition (Montgomery-Downs et al., 2006)

- Sättigungsabfall unter 90 % SpO₂
- Dauer > 5 Sekunden

Referenzwerte (Moss et al., 2005)

- Pathologisch: D90 > 0,04

8) Positionswechsel-Index

Definition (Moss et al., 2005)

- Lageänderung im Lagesensor

Referenzwerte (Moss et al., 2005)

- Pathologisch: > 8,2

9) Schnarchen-Index

Als Zeichen für Obstruktion

- Schnarchsignal im Nasalen Fluss
- inspiratorische Schulter
- Phasenverschiebung

2.7 Statistische Methoden

Es wurde eine explorative Studie mit den Polygraphie-Variablen (siehe 2.6.2.1 PG-Zielparameter) als primären Zielparametern durchgeführt.

Die neurologischen, pädiatrischen, auxiologischen und polygraphischen Parameter wurden in eine Datenbank (Lotus Approach) übernommen. Die Berechnung der statistischen Kenngrößen wie Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung oder Prozentsatz wurden mit dem Programm Excel durchgeführt (siehe 2.4.2 Software).

Um weiterhin einzelne Parameter innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen statistisch zu vergleichen, wurde eine Transformation zur Standardnormalverteilung (Z-Transformation) durchgeführt (Pospeschill M, 2006). Die Z-Werte wurden mittels Excel und SPSS (siehe 2.4.2 Software) als Mittelwert (MW) und 95 %-Konfidenzintervall (95%KI) berechnet. Diese sind individuelle Messwerte der PRS-Gruppe, transformiert in Z-Werte, wobei als Basiswerte der Mittelwert und die Standardabweichung des gleichen Messwertes der Kontrollgruppe, die idealer Weise der Normalpopulation entspricht, genutzt werden.

Zur Überprüfung der Signifikanz der Zielparameter wurde der Mann-Whitney-U-Test mit Hilfe des Programms SPSS (siehe 2.4.2 Software) durchgeführt. Entwickelt wurde der Test 1947 von Henry Mann und Donald Whitney; er wird auch Rangsummentest oder kurz U-Test genannt. Zur Berechnung wurden die einzelnen Ergebnisse der PRS- und der Kontrollgruppe miteinander verglichen. Die Nullhypothese sagt aus, dass es keinen Unterschied zwischen den Verteilungen innerhalb der beiden Gruppen gibt. Die Veränderung der Daten wurde je nach Irrtumswahrscheinlichkeit unterteilt:

- nicht signifikant $p > 0,05$
- signifikant $p < 0,05$
- hochsignifikant $0,01 \geq p > 0,001$

3 Ergebnisse

3.1 Demographie

			PRS-Gruppe N = 34	Kontroll-Gruppe N = 34
Variable	Definition	Statistische Größe		
Alter	Jahre	Median (min - max)	7,0 (4,0 - 12,0)	7,0 (4,0 - 11,0)
	Monate	Median (min - max)	80,5 (50,0 - 142,0)	81,0 (48,0 - 136,0)
Geschlecht	männlich	N (%)	15 (44)	20 (59)
	weiblich	N (%)	19 (56)	14 (41)
Elterliche Daten				
Familienstand	verheiratet	N (%)	28 (82)	28 (82)
Muttersprache	deutsch	N (%)	32 (94)	31 (91)
Geburtsland	Deutschland	N (%)	34 (100)	34 (100)
weit. Erkrank.	Anzahl	N (%)	2 (6)	0 (0)
Ausbildung	1 - 3 ¹⁾	Mittelwert (SA)	1,7 (0,6)	1,8 (0,7)
Bildung Mutter	0 - 4 ²⁾	Mittelwert (SA)	2,5 (0,8)	2,9 (0,9)
Bildung Vater	0 - 4 ²⁾	Mittelwert (SA)	2,9 (0,9)	2,9 (0,9)

1) 1: Kindergarten 2: Grundschule 3: weiterführende Schule

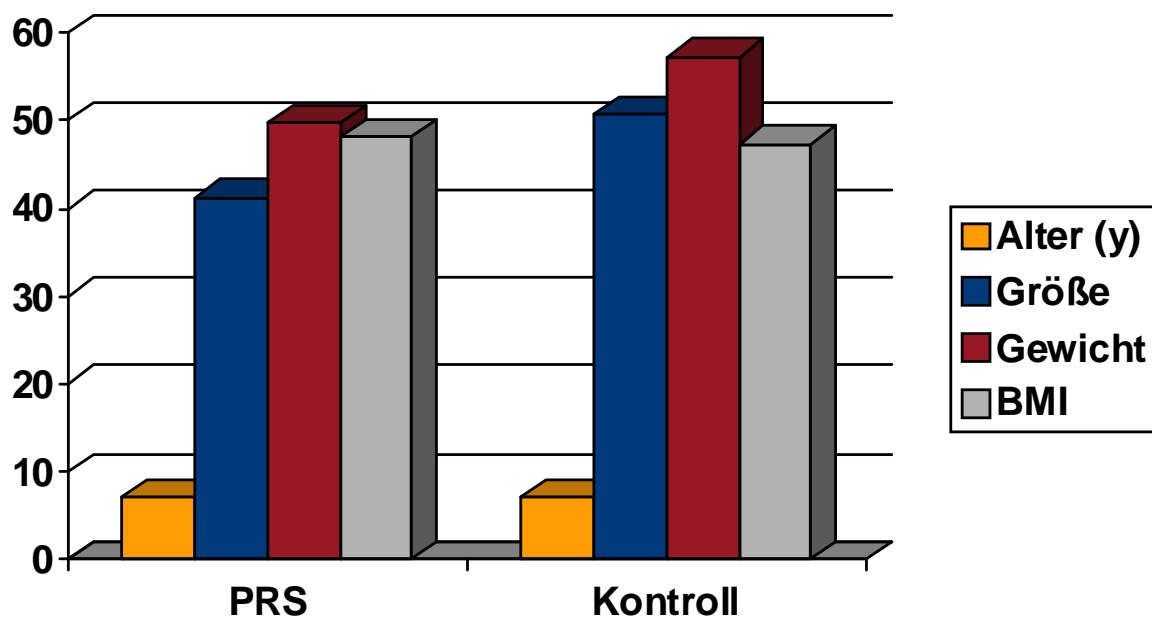
2) 0: kein Abschluss 1: Schulabschluss 2: erlernter Beruf
3: Berufsausbildung 4: Hochschulabschluss

Tab. 3: Ergebnisse: Demographie

Die demographischen Daten, die vor der klinischen Untersuchung erhoben wurden, sind als Prozentvergleich der Kontroll- und Patientengruppe in Tabelle 3 dargestellt. Hieraus ist zu entnehmen, dass die untersuchten Kinder der PRS- und der Kontrollgruppe hinsichtlich ihres Alters, Geschlechts, Schulbildung der Eltern, der familiären Situation und der Muttersprache vergleichbar sind.

Es wurde besonders bei der Rekrutierung der Kontrollgruppe darauf geachtet, dass der Ausbildungsgrad sowie die Herkunft und der Familienstand der Eltern in Tübingen und Umgebung nicht zu sehr von dem der Eltern der deutschlandweit untersuchten Kinder mit Pierre Robin Sequenz abweicht.

3.2 Auxiologischer Status



Tab. 4: Ergebnisse Auxiologie – Gruppenvergleich (in Perzentilen)

Das Säulendiagramm der Tabelle 4 bringt einen Vergleich der untersuchten auxiologischen Parameter beider Gruppen, angegeben in Perzentilenpunkten.

		PRS-Gruppe N = 34		Kontroll-Gruppe N = 34
Variable	Einheit	Mittelwert (SA)	Z-Werte MW (95%KI)	Mittelwert (SA)
Größe	cm	123,4 (14,6)	-0,25 (-0,6; 0,1)	126,8 (13,6)
	Perzentile	41,1 (29,5)	-	50,7 (27,9)
Gewicht	kg	24,7 (7,6)	-0,21 (-0,5; 0,1)	26,5 (8,8)
	Perzentile	49,7 (29,4)	-	57,2 (27,3)
BMI *)	kg / m ²	15,9 (1,9)	-0,07 (-0,4; 0,2)	16,0 (2,1)
	Perzentile	48,1 (29,7)	-	47,4 (25,6)

*) BMI = Body Mass Index (Gewicht in kg / Größe in m zum Quadrat)

Tab. 5: Ergebnisse: Auxiologicaler Status

Tabelle 5 zeigt die erhobenen auxiologischen Daten der beiden Gruppen im Vergleich, berechnet als Mittelwert und Standardabweichung (SA).

Um die statistische Vergleichbarkeit der PRS- und der Kontrollgruppe genauer zu objektivieren, wurde eine Z-Transformation der PRS-Gruppe (siehe 2.7 Statistik) als Mittelwert (MW) und 95 %-Konfidenzintervall (95%KI) berechnet.

3.4 Neurologischer Status

	PRS-Gruppe N = 34	Kontroll-Gruppe N = 34
Variable	pathologisch	pathologisch
Hirnnerven	2 (6 %)	0
Sprache	13 (38 %)	0

Tab. 7: Ergebnisse: Neurologischer Status

Die Ergebnisse der neurologischen Zielparameter gehen als Anzahl an pathologischen Befunden pro Gruppe aus Tabelle 7 hervor.

Keine pathologischen Befunde ergaben sich in beiden Untersuchungspopulationen in den Kategorien Tonus, Kraft, Sensibilität, Muskeleigenreflexe, Grobmotorik, Feinmotorik, Gangbild und Orientierung.

3.5 Polygraphie

	PRS-Gruppe N = 22	Kontroll-Gruppe N = 22	p- Werte
Variable	Median (min - max)	Median (min - max)	
Geschätzte Schlafzeit (min)	405 (160 - 594)	462,73 (164 - 629)	-
Artefaktfreie geschätzte Schlafzeit (min)	348,59 (114 - 594)	387 (124 - 624)	-
ZAI ¹⁾	1,14 (0 - 3,94)	0,85 (0 - 2,74)	0,496
AHI ¹⁾	0,20 (0 - 1,58)	0,24 (0 - 1,14)	0,821
RDI ¹⁾	1,17 (0 - 4,85)	0,91 (0 - 3,06)	0,597
Desaturation > 4 %	1,38 (0 - 3,94)	0,76 (0 - 3,01)	0,180
Desaturation < 90 %	0,22 (0 - 1,52)	0,05 (0 - 0,39)	0,190
Positionswechsel-	1,12 (0 - 9,47)	0,37 (0 - 4,39)	0,453
Schnarchen-Index	0,28 (0 - 1,78)	0,03 (0 - 0,51)	0,101

¹⁾ Abkürzungen siehe 2.6.2.1 PG-Zielparameter

Tab. 8: Ergebnisse Polygraphie

Die einzelnen Parameter der ambulant durchgeführten Polygraphie sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die Werte sind in Median, Minimal- und Maximalwert angegeben, was der internationalen Literatur für polysomnographische Zielparameter entspricht.

Als besonders aussagekräftige Parameter zur Diagnostik von schlafbezogenen Atmungsstörungen gelten die folgenden Polygraphie-Parameter. Um für diese primären Zielparameter eine statistisch korrekte Aussage zum Vergleich der PRS- mit der Kontrollgruppe zu treffen, wurde hierfür der Mann-Whitney-U-Test (siehe 2.7 Statistik) durchgeführt.

Für alle primären Zielparameter war der Vergleich der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant (alle $p > 0,05$).

4 Diskussion

4.1 Polygraphie

Die Ergebnisse der ambulant durchgeführten Polygraphie sind die ersten zu Langzeiteffekten in Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen bei Kindern mit PRS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden sind. Sie erlauben die Aussage, dass das Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit PRS eine erfolgreiche Therapiemethode darstellt, da die Zielparameter mit Ausnahme des Desaturations-Index $< 90\%$ innerhalb des Referenzbereichs liegen, der für diese Studie aus den Daten von Moss et al. (2005) entnommen wurde und der für die einzelnen Parameter unter 2.6.2.1 PG-Zielparameter definiert wurde.

Dieses Ergebnis wurde nicht durch fehlerhafte Selektion verfälscht, da davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten mit PRS, die sich zur Studienteilnahme bereit erklärten (bzw. ihre Eltern), unter einem hohen bzw. erhöhten Leidensdruck stehen.

Trotz der innerhalb des Referenzbereichs liegenden Polygraphie-Parameter ergeben sich Hinweise auf schlafbezogene Atmungsstörungen in der PRS Gruppe, da sie sich hinsichtlich einiger Parameter, die auf eine obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung hinweisen, deutlich von denen der Kontrollgruppe unterscheiden. Hierzu zählt z.B. das in der PRS-Gruppe vermehrt auftretende Schnarchen, die häufigeren Lagewechsel, die Flusslimitierungen (dreifach erhöht), das Auftreten von vermehrten zentralen Hypopnoen (dreifach erhöht) und das häufigere Auftreten von Entsättigungen (vierfach erhöht). In der Literatur gibt es bislang keine Studien bezüglich Pierre Robin Sequenz im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen, jedoch kann aus pathophysiologischer Sicht angenommen werden, dass die Retrogenie in Zusammenhang mit der Glossoptose eine Obstruktion der oberen Atemwege verursacht, was zu einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung führen kann.

Dass dieser Effekt nicht nur im Neugeborenen- und Säuglingsalter auftritt, sondern in der weiteren Entwicklung der Patienten bestehen bleibt, zeigt diese Studie.

Für die polygraphischen primären Zielparameter wurde ein gesonderter statistischer Test durchgeführt, der Mann-Whitney-U-Test (siehe 2.7 Statistik). Dieser ergab für alle Zielparameter – ZAI ($p = 0,496$), RDI ($p = 0,597$), AHI ($p = 0,821$), D4 ($p = 0,180$), D90 ($p = 0,190$), Positionswechsel-Index ($p = 0,453$) und Schnarchen-Index ($p = 0,101$) – keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$). Hieraus ist jedoch bei den Enttächtigungs-Indizes sowie beim Schnarchen-Index eine Tendenz zu signifikanten Unterschieden in beiden Gruppen zu erkennen.

Als Störfaktoren sind hierbei das Fehlen einer gesonderten Schlafphasenuntersuchung mittels Polysomnographie und die Artefaktzeit zu erwähnen. Eine Polygraphie erlaubt keine Bestimmung der Schlafphasen, da sie ohne EEG durchgeführt wird, wobei die Schlafphasen zur Beurteilung des Schlafes und der einzelnen pathologischen Parameter einige weitere Aussagen erlauben würden. Da jedoch die Heimpolygraphie nicht von erfahrenen Fachkräften überwacht wird, ist die Durchführung einer Polysomnographie im ambulanten Bereich nahezu unmöglich.

Die Differenz der gesamten Schlafzeit zu der artefaktfreien Schlafzeit ergibt sich dadurch, dass die nächtliche Heimpolygraphie ohne permanente Supervision durch eine in der Polygraphie erfahrene Fachkraft erhebliche Störfaktoren aufweist. Diese „nächtlichen Zwischenfälle“ wurden im Schlaflabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter stationären Bedingungen – d.h. mit permanenter Überwachungsmöglichkeit der Sensoren durch das Pflegepersonal der Stationen – quantifiziert und es wurde festgestellt, dass trotz der ständigen Überwachung Artefaktzeiten von bis zu 70 % zustande kamen. Hieraus folgt, dass in der Heimpolygraphie ohne entsprechende fachliche Supervision mit einem höheren Anteil an Artefaktzeit zu rechnen ist. Aus genanntem Grund ist die artefaktfreie Schlafzeit pro Messung und Nacht mit durchschnittlich 387 Minuten, entsprechend artefaktfreier Schlafzeit von 83 %, im heimpolygraphischen Normbereich (Moss et al., 2005) zu sehen.

4.2 Auxiologischer Status

Den Parametern, die innerhalb der auxiologischen Untersuchung erhoben wurden, kann man relevante Informationen zur Entwicklung der Kinder mit Pierre Robin Sequenz entnehmen. Da es in der Literatur noch keine Langzeitstudie zur Entwicklung von Kindern mit Pierre Robin Sequenz gibt, die mit der Tübinger Platte als alternativem Therapiekonzept behandelt wurden, sind die Daten dieser Studie die ersten, die Aussagen zur körperlichen Entwicklung von Kindern mit PRS erlauben.

Wie in der Einleitung erwähnt, wird die PRS in der Literatur mit Minderwuchs aufgrund von frühkindlicher Trinkschwäche und daraus resultierender Gedeihstörung (Knottnerus AC, 2001) beschrieben. Eine andere Erklärung für das verzögerte Wachstum ist die geringere Ausschüttung von STH bei im Vergleich zur Normalpopulation verkürzten Tiefschlafphasen der Kinder mit Pierre Robin Sequenz (Westphal O, 1995). Jene in der Literatur beschriebene Wachstumsretardierung konnte auch in dieser Studie belegt werden. So weist die Kontrollgruppe bei der Größenperzentile einen Mittelwert von 50,7 mit einer Standardabweichung von 27,9, die PRS-Gruppe im Vergleich hierzu einen deutlich niedrigeren Mittelwert von 41,1 mit einer Standardabweichung von 29,5 auf.

Verglichen mit der zur Erstellung der Perzentilenkurven untersuchten Normalpopulation liegt die Kontrollgruppe mit ihrem Mittelwert für die Körpergröße auf der 50. Perzentile, die PRS-Gruppe hingegen nur auf der 41. Perzentile. Als weiteres Maß für die Auswirkung einer frühkindlichen Gedeihstörung auf die weitere körperliche Entwicklung eines Kindes mit Pierre Robin Sequenz kann der Parameter „Gewicht“ gesehen werden. Diesbezüglich zeigte sich bei der Untersuchung, dass die beiden Gruppen ebenso wie bei der Größe deutlich differente Ergebnisse aufzeigen, wobei die Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 57,2 (SA: 27,3) deutlich über der 50. Perzentile einer Normalpopulation liegt und die PRS-Gruppe mit einem Mittelwert beim Gewicht von 49,7 (SA: 29,4) näher der 50. Perzentile angesiedelt ist. Im direkten statistischen Vergleich, der Z-Transformation (siehe 2.7 Statistik), ergibt sich für alle auxiologischen

Parameter kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

Da die untersuchten Kinder von den demographischen Parametern sehr gut mit einander korrelieren, insbesondere in Bezug auf das Alter (Median in beiden Populationen 7,0), das Herkunftsland und die elterliche Schulbildung, gibt es hier keinerlei Hinweise für eine Verfälschung des signifikanten Unterschiedes hinsichtlich Körpergröße und -gewicht.

Ein pathophysiologisches Erklärungsmodell, welches bei dieser Studie als Arbeitshypothese angenommen wird, kann die in der Literatur schon beschriebenen Ursachen für eine körperliche Entwicklungsverzögerung wie STH-Mangel, frühkindliche Trinkschwäche und Ernährungsprobleme aufgrund der eventuell vorhandenen Gaumenspalte und/oder der durch die ausgeprägte Retrogenie vorhandenen Atmungsstörung, weiter ergänzen. Die körperliche Entwicklung der Kinder wird durch eine erhöhte Atemanstrengung aufgrund von schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen maßgeblich eingeschränkt.

Die in 4.1 diskutierten Parameter für erhöhten Atemwegswiderstand und damit Zeichen für Obstruktionen der oberen Atemwege wirken sich auf den täglichen Energieverbrauch der Kinder negativ aus. So haben Kinder, die unter einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom leiden, einen signifikant erhöhten Kalorienverbrauch (Brouillette et al., 1982), der sich sowohl im Größenwachstum als auch in der Gewichtsentwicklung widerspiegelt.

4.3 Pädiatrischer Status

Die Ergebnisse der pädiatrischen Untersuchung zeigen eine normale organische Entwicklung der Kinder mit Pierre Robin Sequenz im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Auffällige Parameter bei der körperlichen Untersuchung waren der HNO-Status bei zwei von 34 Kindern sowie eine Fehlbildung der äußeren Ohrmuschel eines Kindes in der PRS-Gruppe und eine deutliche Erhöhung der basalen Herzfrequenz der Patientenpopulation. Die pathologischen Ergebnisse im HNO-Bereich in Form einer Beeinträchtigung der Tuba auditiva und die Fehlbildung des äußeren Ohres können im Rahmen der frühkindlichen Gaumenspalte und der zusammenhängenden Entwicklung des Hals-Nasen-Ohren- mit dem Mund-Kiefer-Gesichts-Bereiches erklärt werden, wie bereits 1984 von Zschiesche beschrieben.

Die Unterschiede in der basalen Herzfrequenz stellen sich wie folgt dar. Mit einem Mittelwert von 81,9 (SA: 9,6) in der Kontrollgruppe und einem Mittelwert von 90,8 (SA: 20,3) in der PRS-Gruppe lässt sich ein Unterschied von 10 Schlägen/Minute quantifizieren. Berechnet als statistischer Vergleich (siehe 2.7 Statistik) ergibt die Z-Transformation einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungsgruppen mit einer um ca. 1 höheren Standardabweichung der basalen Herzfrequenz bei den Kindern mit PRS im Gegensatz zur Kontrollgruppe.

Eine Verfälschung durch niedrigeres durchschnittliches Alter der PRS-Gruppe kann aufgrund der sehr gut korrelierenden demographischen Daten der beiden Gruppen ausgeschlossen werden. Die pathophysiologische Arbeitshypothese aus 4.2 (Auxiologischer Status) – eine körperliche Wachstumsretardierung bezüglich Körpergröße und -gewicht durch die erhöhte Atemanstrengung aufgrund von Obstruktionen der oberen Atemwege – kann durch ein weiteres Symptom der gesteigerten Atemarbeit, nämlich der höheren basalen Herzfrequenz der Kinder mit PRS, weiter erhärtet werden.

4.4 Neurologischer Status

Die neurologische Untersuchung ergab für die Parameter Tonus, Kraft, Sensibilität, Muskeleigenreflexe, Grobmotorik, Feinmotorik, Gangbild und Orientierung regelrechte Befunde sowohl in der Kontroll- als auch in der PRS-Gruppe. Dies kann als positives Zeichen bezüglich der kognitiven Entwicklung der Kinder mit Pierre Robin Sequenz gewertet werden, da die neurologische Entwicklung stark mit kognitiven Entwicklungsstufen korreliert. Auffällige Befunde wurden in der Patientenpopulation bei der Untersuchung der Hirnnerven und bei der Sprachentwicklung diagnostiziert, wobei man die beiden pathologischen Befunde der Hirnnerven wiederum in Zusammenhang mit den pathologischen Ergebnissen der internistisch/pädiatrischen Untersuchung im HNO-Bereich in Verbindung bringen kann, da sie in beiden Fällen einer Einschränkung des Nervus vestibulocochlearis (Hirnnerv VIII) entsprechen.

Die Sprachentwicklung, als eine wesentliche Einschränkung der Patienten mit PRS in der Literatur angesehen (Zschiesche S, 1984), zeigt sich auch in dieser Studie bei der PRS-Gruppe als verändert gegenüber der Kontrollgruppe. 13 von 34 Kindern aus dem Patientenkollektiv wiesen bei der neurologischen Untersuchung eine Beeinträchtigung der Sprache bzw. der Aussprache auf, z.B.: Näseln, Lispeln, Stottern, verzögertes Sprachverständnis, verringerter Wortschatz, motorische und sensible Sprachstörungen oder sonstige auffällige Befunde. Ursächlich für diese Beeinträchtigung der Phonation ist sicher die Fehlbildungstrias der Pierre Robin Sequenz. Durch eine Gaumenspalte, eine Glossoptose und eine Retrogenie ist der Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich der Kinder stark beeinträchtigt, was zu verzögerter und pathologischer Sprachentwicklung führt. Eine allgemeine Sprachentwicklungsverzögerung bei Kindern mit Pierre Robin Sequenz kann somit angenommen werden und die Literatur in ihren Aussagen zur Sprachretardierung bei PRS bestätigen. Um die Sprachentwicklung zu fördern, wird in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen eine physiotherapeutische Behandlung des Mund-Kiefer-Gesichtsbereiches – Castillo-Morales – angewandt, die die Eltern zu Hause weiterführen sollen. Außerdem wird Kindern mit Pierre Robin Sequenz eine logopädische Therapie empfohlen. Das Ergebnis dieser Studie hinsichtlich der Sprachentwicklung stellt in Frage, ob die Behandlungsmethoden konsequent genug durchgeführt worden sind.

4.5 Ausblick

Insgesamt betrachtet erlaubt diese Studie eine positive Bewertung der Langzeitergebnisse des Tübinger Therapiekonzeptes als alternative Behandlungsmethode von Neugeborenen und Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz. Sie ist die erste und bisher einzige Studie, die den Langzeiteffekt dieses Therapiekonzeptes auf die körperliche und neurologische Entwicklung sowie die Untersuchung der schlafbezogenen Atmungsstörungen von Kindern mit PRS untersucht.

Zusätzlich zur Erhebung der oben diskutierten Parameter wurden diese Kinder von einem Team, bestehend aus drei Psychologinnen des Psychologischen Instituts der Universität Tübingen, hinsichtlich ihrer kognitiven Entwicklung mit Hilfe verschiedener Fragebögen untersucht. Das Ergebnis dieser psychologischen Untersuchung ergab eine kognitive Entwicklung der Kinder mit Pierre Robin Sequenz, die innerhalb des Referenzbereiches einer Normalpopulation lag (Drescher et al., 2008).

Abgesehen von den Symptomen, die für eine erhöhte Atemanstrengung und daraus resultierend für eine Entwicklungsverzögerung im Größen- und Gewichtswachstum sprechen, liegen die untersuchten Parameter im Normbereich einer altersentsprechenden Normpopulation und korrelieren mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch positive Selektion der untersuchten Kinder mit Pierre Robin Sequenz kann vernachlässigt werden, da die an Studien teilnehmenden Patienten in der großen Mehrzahl aller international durchgeführten Studien die besonders schwer von einer Krankheit betroffenen Fälle sind.

Eine Einschränkung bei dieser Studie war vor allem das Scheitern des Versuches, als Kontrollgruppe zu denjenigen Kindern mit PRS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden sind, Kinder mit PRS zu motivieren, an der Studie teilzunehmen, die im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter mit einer alternativen Therapie (siehe 1.1.5 Therapie) versorgt wurden. Hierfür wäre eine Weitergabe der Patientendaten von anderen Kliniken, die mit alternativen Therapieoptionen Kinder mit PRS behandeln, unabdingbar gewesen, um die Eltern zu kontaktieren, was versucht wurde, aber letztlich nicht möglich war.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ist es jedoch von klinischer Relevanz und wissenschaftlichem Interesse, dass in weiteren Arbeiten die Behandlungsmethoden miteinander verglichen werden, um ihre Behandlungserfolge aufzeichnen zu können. Dies erscheint insbesondere deshalb wichtig, weil die Kinder bei der Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept keiner invasiven Therapie ausgesetzt werden.

5 Zusammenfassung

Benannt wurde die Pierre Robin Sequenz, die in der Literatur auch als Pierre Robin Syndrom, Robin Anomalad oder Robin Complex bezeichnet wird, nach Pierre Robin, einem französischen Stomatologen, der die Erkrankung als klassische Symptomtrias aus Mikrognathie, Glossoptose und einer fakultativen Gaumenspalte erstmalig beschrieb (Robin P, 1923).

Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt, es finden sich vielfältige Erklärungsansätze, die von genetischer Prädisposition (Smith JL, 1961) über Chromosomenmutationen (Menko FH, 1992) und intrauterine Lageanomalien (Chapple CC, 1941) bis zu teratogenen Ursachen (Robin P, 1934) reichen, wobei heutzutage vor allem die multifaktorielle Ätiologie und die sequentielle Entstehung (Schubert et al., 2005) als ursächliche Erklärung angesehen wird. Ebenso gibt es differente Literaturangaben über die Inzidenz der PRS, welche von 1 : 2 000 (Bodman et al., 2003) bis 1 : 50 000 (Benjamin B, Walker P, 1991) reichen.

Die klinische Symptomatik äußert sich vor allem in einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung, einer Trinkschwäche im Neugeborenenalter und einer daraus resultierenden körperlichen Wachstumsretardierung. In der Literatur werden außerdem Probleme bei der Sprachentwicklung, rezidivierende Otitiden sowie eine kognitive Retardierung beschrieben (Kapp-Simon KA, 2000). Die therapeutischen Ansätze reichen von konservativen Maßnahmen wie der Lagerung, logopädischen Gaumenplatten oder der CPAP-Atemhilfe bis hin zu operativen Methoden wie der Labioglossopexie, der Osteodistraktion oder als Ultima ratio der Tracheotomie. Eine allgemein anerkannte Standardtherapie mit ausreichender Effektivität existiert bislang noch nicht.

Eine besondere Form der Gaumenplatte mit velarem Sporn, die vom Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen als nicht-invasive Therapiealternative zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit PRS entwickelt wurde, wurde als Behandlungsmethode untersucht. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Langzeitwirkung der Tübinger Gaumenplatte auf die audiologische, internistische und neurologische Entwicklung sowie auf Zeichen für schlafbezogene Obstruktionen der oberen Atemwege von Kindern mit isolierter Pierre Robin Sequenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von gesunden Kindern zu untersuchen.

Hierzu wurden 34 Kinder im Alter von vier bis zwölf Jahren mit isolierter Pierre Robin Sequenz und eine hinsichtlich Alter, Geschlecht, familiärer Bildung, Ausbildungsstand und Nationalität sehr gut korrespondierende Kontrollgruppe von 34 gesunden Kindern untersucht. Es wurde eine audiologische sowie eine körperliche und neurologische klinische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurden die Körpergröße, das Körpergewicht und der BMI, jeweils mit entsprechenden Perzentilen, sowie ein ausführlicher neurologischer und pädiatrischer Untersuchungsbefund erhoben und mittels einer Lotus Approach Datenbank in ein System zur statistischen Berechnung der Zielparameter integriert.

Weiterhin wurde bei 22 Kindern mit PRS und korrelierend hierzu bei 22 gesunden Kindern in der Kontrollgruppe eine nächtliche Heim-Polygraphie mit Aufzeichnung des oro-nasalen Luftstromes, der thorakalen und abdominellen Atembewegungen und der pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung aufgezeichnet. Diese Aufzeichnungen wurden auf zentrale-, obstruktive-, gemischte Apnoen, auf Hypoxämien, Flußlimitierungen und Hypopnoen hin ausgewertet.

Resultierend kann zusammengefasst werden, dass Kinder mit PRS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden sind, eine regelrechte Organentwicklung und eine unauffällige neurologische Entwicklung durchlaufen, sowie in der Polygraphie einen Normbefund im Vergleich zu Referenzwerten aus einer Normalpopulation (Moss et al., 2005) aufweisen. Ebenso geht aus der Studie von Drescher et al. (2008), die die gleiche Patientenpopulation wie die vorliegende Studie untersucht hat, hervor, dass die Patienten mit PRS sich kognitiv im Referenzbereich entwickeln.

Eine in der Literatur beschriebene Wachstumsretardierung aufgrund von frühkindlichen Entwicklungsstörungen (Knottnerus AC, 2001) sowie eine Sprachentwicklungsverzögerung (Zschiesche S, 1984) konnte auch in dieser Studie belegt werden. Die erhöhte Atemarbeit, die durch schlafbezogene obstruktive Atmungsstörungen verursacht wird, und die sich auch in der erhöhten basalen Herzfrequenz widerspiegelt, kann als Grund für eine Wachstumsretardierung hinsichtlich der Körpergröße und des Körpergewichts bei Kindern mit PRS angesehen werden. Hinweise für eine obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung spiegeln sich hier in erhöhten Werten für Schnarchen, Flusslimitierungen, Hypopnoen, Enttächtigungen und häufigeren Lagewechseln wider. Bezüglich der Sprachentwicklungsverzögerung sind die Folgen der Fehlbildungstrias der PRS ursächlich und führen zu deutlich auffälligen Sprachbeeinträchtigungen.

Um zu zeigen, dass die Wirksamkeit der Tübinger Platte als nicht-invasive Behandlungsmethode anderen Therapien zur Behandlung der Pierre Robin Sequenz überlegen ist, ist es unabdingbar, eine Vergleichsstudie ähnlichen Formates wie der vorliegenden durchzuführen, welche jedoch als Kontrollgruppe Kinder mit Pierre Robin Sequenz einschließt, die in der Neonatalperiode einer anderen Therapie als der Tübinger Spornplatte zugeführt worden sind.

6 Anhang

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body Mass Index
CPAP	continous positive airway pressure
D 4	Entsättigungen > 4 %-Index
D 90	Entsättigungen < 90 %-Index
EEG	Elektro-Enzephalo-Graphie
FAS	Fetales Alkohol-Syndrom
HNO	Hals-Nasen-Ohren
MER	Muskeleigenreflexe
NAF	Nasaler Fluss (Kanal)
PDS	Portable Diagnostic System
PG	Polygraphie
PRS	Pierre Robin Sequenz
RDI	Respiratory-Disturbance-Index
RIP	Respiratory Inductive Plethysmograph
SIDS	Sudden Infant Death Syndrom
SPSS	Statistical Package fort the Social Science
STH	Wachstumshormon Somatotropin
SA	Standardabweichung
ZAI	Zentraler Apnoe-Index

Tab. 9 Abkürzungsverzeichnis

Herzfrequenz	
Allgemeinzustand	1=normal 2=leicht reduziert 3=reduziert
Ernährungszustand	1=normal 2=reduziert 3=adipös
Lymphknoten	1=nicht tastbar 2=tastbar 3=vergrößert
Hautfarbe	1=rosig 2=blaß-rosig 3=blaß
Hautturgor	1=normal 2=leicht trocken 3=trocken
Schleimhäute	1=nrösig 2=leicht trocken 3=trocken
Kalotte	1=kein Schmerz 2=Klopfeschmerz
Trigeminusdruckpunkte	1=kein Schmerz 2=Klopfeschmerz
Meningismus	1=keine Meningismuszeichen 2=Meningismus
Ohr re	1=frei 2=gerötet
Ohr li	1=frei 2=gerötet
Rachen	1=frei 2=gerötet
Rachenmandeln	1=frei 2=gerötet 3=vergrößert
Zahnstatus	1=normal 2=pathologisch
Schilddrüse	1=normal 2=vergrößert
Herztöne	1=rein,rhythmisch 2=pathologisch
Nebengeräusche	1=keine 2=systolikum 3=diastolikum
Puls	1=rhythmisch 2=arrhythmisch
periphere Pulse	1=tastbar 2=nicht tastbar
Ödeme	1=keine 2=leichte Ödeme 3=schwere Ödeme
Atemgeräusch	1=vesikulär 2=bronchial 3=pathologisch
Rasselgeräusche	1=keine 2=feucht 3=trocken
Lungenbelüftung	1=gleichmäßig 2=pathologisch
Druckschmerz	1=kein 2=vorhanden
Darmgeräusche	1=regelmäßig 2=abgeschwächt 3=verstärkt 4=paralytisch
Resistenzen	1=kein 2=vorhanden
Bauchdecke	1=weich 2=gespannt
Leber	1=normal 2=vergrößert
Milz	1=normal 2=vergrößert
Niere	1=normal 2=Klopfeschmerz
Wirbelsäule	1=normal 2=pathologisch
Fehlbildungen	1=keine 2=vorhanden

Tab. 10: Pädiatrische Zielparmeter

Tonus	1=normal 2=hypoton 3=hyperton
Grobe Kraft	0=keine Kraft 1=Zucken 2=Kraft mit Gravitation 3=Kraft gg Gravitation 4=leicht vermindert 5=normale Kraft
Sensibilität	1=normal 2=vermindert 3=anästhesie
Babinski-Reflex re	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
TS-Reflex re	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
AS-Reflex re	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
PS-Reflex re	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
BRS-Reflex re	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
Babinski-Reflex li	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
TS-Reflex li	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
AS-Reflex li	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
PS-Reflex li	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
BRS-Reflex li	1= normal 2=vermindert 3=nicht auslösbar
N. Olfactorius	1=normal 2=pathologisch
N. Opticus	1=normal 2=pathologisch
N. Oculomotorius	1=normal 2=pathologisch
N. Trochlearis	1=normal 2=pathologisch
N. Trigemini	1=normal 2=pathologisch
N. Abducens	1=normal 2=pathologisch
N. Facialis	1=normal 2=pathologisch
N. Glossopharyngeus	1=normal 2=pathologisch
N. Vestibulocochlearis	1=normal 2=pathologisch
N. Vagus	1=normal 2=pathologisch
N. Accessorius	1=normal 2=pathologisch
N. Hypoglossus	1=normal 2=pathologisch
Einbeinstand	1=normal 2=pathologisch
Einbeinhüpfen	1=normal 2=pathologisch
Zehenspitzenlauf	1=normal 2=pathologisch
Fersenlauf	1=normal 2=pathologisch
Finger-Nase-Versuch	1=normal 2=pathologisch
Zeige-Zeigefinger-Versuch	1=normal 2=pathologisch
Finger-Daumen-Versuch	1=normal 2=pathologisch
Sprache	1=normal 2=vermindert 3=pathologisch
Orientierung	1=normal 2=vermindert 3=pathologisch
Gangbild	1=normal 2=eingeschränkt 3=pathologisch

Tab. 11: Neurologische Zielparameter

7 Literaturverzeichnis

Abadie V, Morisseau-Durand MP, Beyler C, Manach Y, Couly G
Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis
of isolated Pierre Robin sequence
Eur J Pediatr 2002; 161 (5): 275 - 280

Augarten A, Sagy M, Yahav J, Barzilay Z
Management of upper airway obstruction in the Pierre Robin syndrome
Br J Oral Maxillofac Surg 1990; 28: 105

Bacher M, Bacher U, Göz G, Pham T, Cornelius CP, Speer CP, Gölz R, Arand J,
Wendling F, Buchner P, Bacher A
Three-dimensional computer morphometry of the maxilla and face in infants
with Pierre Robin sequence. A comparative study
Cleft Palate Craniofac J 2000; 37: 292 - 302

Bacher M, Göz G, Gölz R, Arand J, Bacher U, Schwenger N, Cornelius CP, Bacher A
The preepiglottic baton plate. An intraoral appliance for treatment of respiratory distress
in infants with Pierre Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 2004

Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Farre R, Navajas D, Montserrat JM
Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing
in the sleep apnea-hypopnea syndrome
Eur Respir J 1998; 11 (4): 880 - 883

Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, Schonald A, Wilker RE,
Stehle S, Kinane TB
The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence
Pediatrics 2004; 114: 805 - 816

Bath AP, Bull PD
Management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence
J Laryngol Otol 1997; 111: 1155 - 1157

Benjamin B, Walker P
Management of airway obstruction in the Pierre Robin sequence
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1991; 22: 29 - 37

Berggren RB, Duran RJ
Pitfalls in the treatment of the Pierre Robin syndrome
J Pediatr Surg 1970; 5: 539 - 540

Bodman von A, Buchenau W, Bacher M, Arand J, Urschitz MS, Poets CF
Die Tübinger Gaumenplatte – ein Innovatives Therapiekonzept bei Pierre Robin Sequenz
Wien Klin Wochenschr 2003; 115 / 24: 871 - 873

Bromley D, Burston WR
The Pierre Robin Syndrome
Nurs Times 1966; 62: 1717 - 1720

Brouillette R, Fernbach S, Hunt C
Obstructive sleep apnea in infants and children
J Pediatr 1982; 100: 31 - 40

Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, Hunt C
A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children
J Pediatr 1984; 105: 10 - 14

Buchenau W, Urschitz MS, Sautermeister J, Bacher M, Heberts T, Arand J, Poets CF
A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance
to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence
J Pediatr 2007; 151: 145 - 149

Bull MJ, Givan DC, Savove AM, Bixter D, Hearn D
Improved outcome in Pierre Robin sequence:
effect of multidisciplinary evaluation and management
Pediatrics 1990; 86: 294 - 301

Bush PG, Williams AJ
Incidence of the Robin anomaly
Br J Plast Surg 1983; 43: 434 - 437

Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y
The Pierre Robin sequence: review of 125 cases and evolution of treatment modalities
Plast Reconstr Surg 1994; 93: 934

Carroll DB, Peterson RA, Worton EW, Birnbaum LM
Hereditary factors in the Pierre Robin syndrome
Br J Plast Surg 1971; 24: 43 - 47

Chapple CC, Davidson T
The study of the relationship between fetal position and certain congenital deformities
J Pediatr 1941; 18: 483 - 493

Cohen CK
Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.
NJ : Lawrence Erlbaum Associates 1988

- Cohen SR, Simms C, Burstein FD, Thomsen J
Alternatives to tracheostomy in infants and children with obstructive sleep apnea
J Pediatr Surg 1999; 34: 182 - 186
- Couly G, Cheron G, de-Blic J, Despres C, Cloup M, Hubert P
Le syndrome de Pierre Robin. Classification et nouvelle approche therapeutique
Arch Fr Pediatr 1988 ; 45: 553 - 559
- Daskalogiannikis J, Ross RB, Thompson BD
The mandibular catch-up growth in Pierre Robin sequence
Am J Orthod Dentofacial Orthop 2001; 120: 280 - 285
- Davis AD, Dunn R
Micrognathia: suggested treatment for correction in early infancy
Amer J Dis Child 1933; 45: 799 - 806
- Deegan PC, Glone B, Nicholas WT
Treatment of Robin sequence with nasal CPAP
J Laryng Oto 1995; 109: 328 - 330
- Dennison WM
The Pierre Robin syndrome
Pediatrics 1965; 36: 336 - 341
- Douglas B
A further report on the treatment of micrognathia
associated with obstruction by plastic procedure
Plast Reconstr Surg 1950; 5: 113 - 122
- Drescher FD, Jotzo M, Goelz R, Meyer TD, Bacher M, Poets CF
Cognitive and psychosocial development of children with Pierre Robin sequence
Acta Paediatrica 2008; 97: 653 - 656
- Elzen AP van den, Semmekrot BA, Bongers EM, Huygen PL, Marres HA
Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence:
results of a retrospective clinical study and review of the literature
Eur J Pediatr 2001; 160: 47 - 53
- Findley L, Barth J, Powers D, Wilhoit S, Boyd D, Suratt P
Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia
Chest 1986; 90: 686 - 690

Fischer Y, Neagos A, Pirsig W
Schlafbezogene Atmungsstörungen
HNO 2005; 53: 995 - 1010

Fletcher MM, Blum SL, Blanchard CL
Pierre Robin syndrome pathophysiology of obstructive episodes
Laryngoscope 1969; 79: 547 - 560

Freed G, Pearlman MA, Brown AS, Barot LR
Polysomnographic indications for surgical intervention in Pierre Robin sequence: acute airway management and follow-up studies after repair and take-down of tongue-lip adhesion
Cleft Palate J 1988; 25: 151

Fry JM, Phillip Di MA, Curran K, Goldberg R, Baran AS
Full polysomnographie in the Home
Sleep 1998; 21: 635 - 642

Gilhooly JT, Smith JD, Howell LL, Deschaine BL, Richey SL
Bedside polysomnography as an adjunct in the management of infants with Robin sequence
Plast Reconstr Surg 1993; 92: 23 - 27

Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM
Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnoea validated by polysomnography
Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 611 - 617

Gozal D
Sleep-disordered breathing and school performance in children
Pediatrics 1998; 102: 616 - 620

Graf-Pinthus B, Bettex M
Pierre Robin syndrome: treatment with oral orthopaedic appliance
Zschr Kinderchir 1971; 10: 137 - 142

Greene MG, Carroll JL
Consequences of sleep-disordered breathing in childhood
Curr Opin Pulm Med 1997; 3: 456 - 463

Guerrieri F, Steindl K, Giglio S, Neri G
New syndrome of mental retardation, Robin sequence and brachydactyly
Am J Med Genet 2001; 100: 49 - 51

Heaf DP, Helms PJ, Dinwiddie R, Matthew DJ
Nasopharyngeal airways in Pierre Robin syndrome
J Pediatr 1982; 100: 689 - 703

Jenni OG, Iglowstein I, Benz C, Largo RH
Perzentilkurven für die Schlafdauer in den ersten 16 Lebensjahren
Pädiat Prax 2003; 63: 481 - 489

Kapp-Simon KA, Krückeberg S
Mental development in infants with cleft lip and / or palate
Cleft Palate Craniofac J 2000; 37 (1): 65 - 70

Kato I, Franco P, Groswasser J, Kelmanson I, Togari H, Kahn A
Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1.023 infants
Sleep 2000; 23 (4): 487 - 492

Kirschner RE, Low DW, Randall P, Bartlett SP, McDonald-McGinn DM, Schultz PJ,
Zackai EH, La Rossa D
Surgical airway management in Pierre Robin sequence: is there a role for tongue-lip adhesion?
Cleft Palate Craniofac J 2003; 40: 13 - 18

Knottnerus AC, Jong DJ de, Haumann TJ, Mulder JW
Respiratory and feeding problems in infants with Pierre Robin sequence
Cleft Palate Craniofac 2001; 38: 284

Laitinen S, Heliövaara A, Pere A, Ranta R
Growth in children with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate
Acta Pediatr 1994; 83: 1161 - 1164

Lewis MB, Pashayan HM
Management of infants with Robin anomaly
Clin Pediatr 1980; 19: 519 - 521

Marcus C, Omlin K, Basinki D, et al.
Normal polysomnographic values for children and adolescents
Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1235 - 1239

Marques IL, Barbieri MA, Bettiol H
Ethiopathogenesis of isolated Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 1998; 35 (6): 517 - 525

Melkoniemi M et al.
Collagen XI sequence variations in nonsyndromic cleft palate,
Robin sequence and micrognathia
Eur J Hum Genet 2003; 11: 265 - 270

Menko FH, Madan K, Baart JA, Beukenhorst HL
Robin sequence and a deficiency of the left forearm
in a girl with a deletion of chromosome 4q33-qter
Am J Med Genet 1992; 44: 255 - 256

Montgomery-Downs H, O'Brien L, Gulliver T, Gozal D
Polysomnographic Characteristics in Normal Preschool and Early School-Aged Children
Pediatrics 2006; 117: 741 - 753

Moss D, Urschitz MS, Bodman A von, Eitner S, Noehren A, Urschitz-Duprat PM,
Schlaud M, Poets CF
Reference Nocturnal Home Polysomnography in Primary Schoolchildren
Pediatr Res 2005; 58: 1 - 8

Myer CM, Reed JM, Coton RT, Willgin JP, Shott SR
Airway management in Pierre Robin sequence
Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 630 - 635

Nakagawa S Cuthill IC
Effectsize, confidence interval and statistical significance
Biological Reviews 2007; 82: 591 - 605

Niewerth H, Wiater A
Polysomnographische Untersuchungen für Säuglinge und Kinder
– Anleitung für die Laborarbeit
Somnologie 2000; 4: 43 - 52

Pandya AN, Boorman JG
Failure to thrive in babies with cleft lip and palate
Br J Plast Surg 2001; 54: 471 - 475

Parsons RW, Smith DJ
A modified tongue-lip adhesion for Pierre Robin Anomalad
Cleft Palate J 1980; 17: 144

Pasyayan HM, Lewis MB
Clinical experience with the Robin Pierre sequence
Cleft Palate J 1984; 21: 270 - 276

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J
Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disorders breathing
JAMA 2000; 284: 3015 - 3021

Pielou WD
Non-surgical management of Pierre Robin syndrome
Arch Dis Child 1967; 42: 20 - 23

Poets CF, Paditz E
Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
Monatsschr Kinderheilkd 1998; 146: 826 - 836

Pospeschill M
Statistische Methoden
Spektrum 2006; XVI, 484 S.

Poswillo D
The Pierre Robin syndrome: etiology and early treatment
Trans Int Conf Oral Surg 1967; 425 - 429

Randall P, Krogman WM, Jahina S
Pierre Robin and the Syndrome that bears his name
Cleft Palate J 1965; 2: 237 - 245

Robin P
La chute de la base de la langue considérée comme
une nouvelle cause de gêne dans la respiration nasopharyngienne
Bull Acad Med 1923; 89: 37

Robin P
Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible
Amer J Dis Child 1934; 48: 541

Schäfer RB, Gosain AK
Airway Management in Patients with isolated Pierre Robin Sequence during the first year of life
J Craniofac Surg 2003; 14 (4): 462 - 467

Schatten WE, Tidmore TL
Airway management in patients with Pierre Robin syndrome
Plast Reconstr Surg 2004; 113: 1113 - 1125

Sergl HG
Unterkieferrücklage beim Robin Syndrom und ihre funktionskieferorthopädische Behandlung
Fortschr Kieferorthop 1971; 31: 325 - 344

Sher AE
Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment
Cleft Palate Craniofac J 1992; 29 (3): 224 - 231

Shprintzen RJ

Pierre Robin, micrognathia and airway obstruction:
the dependency of treatment on accurate diagnosis
Int Anesthesiol Clin 1988; 26: 64 - 71

Shprintzen RJ

The implications of the diagnosis of Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 1992; 29 (3): 205 - 209

Schubert J, Jahn H, Berginski M

Experimental aspects of the pathogenesis of Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 2005; 42: 372 - 376

Singer L, Sidoti EJ

Pediatric Management of Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 1992; 29: 220 - 223

Smith JL, Stowe FR

The Pierre Robin Syndrome (Glossoptosis, Micrognathia, Cleft Palate)
Pediatrics 1961; 27: 128 - 133

Trang H, Leske V, Gaultier C

Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children
Am J Resp Crit Care Med 2002; 166 (4): 464 - 468

Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y

Normal Polysomnographic Respiratory Values in Children and Adolescents
Chest 2004; 125: 872 - 878

Urschitz MS, Bodman von A, Poets CF

Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter
Monatsschr Kinderheilkd 2007; 155: 608 - 515

Vegter F, Hage JJ, Mulder JW

Pierre Robin syndrome: mandibular growth during the first year of life
Ann Plast Surg 1999; 42: 154 - 157

Villani S, Brevi B, Sesenna E

Osteodistraktion bei den Neugeborenen mit Pierre Robin Sequenz
Mund Kiefer Gesichts Chir 2002; 6: 197 - 201

Wagener S, Rayatt SS, Tatman AJ, Gornall P, Slator R

Management of infants with Pierre Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 2003; 40: 180 - 185

Weissbluth M, Davis TA, Poncher J, Reiff J

Signs of airway obstruction during sleep and behavioral developmental and academic problems
J Dev Behav Pediatr 1983; 4: 119 - 121

Weissenbacher G, Zweymüller E

Gleichzeitiges Vorkommen eines Syndroms von Pierre Robin
und einer fetalen Chondrodysplasie
Mschr Kinderheilk 1964; 112: 315 - 317

Westphal O

Normal growth and growth disorders in children
Acta Odontol Scand 1995; 53: 174 - 178

Williams AJ, Williams MA, Walker CA, Bush PG

The Robin anomalad – a follow up study
Arch Dis Child 1981; 56: 663 - 668

Wilson AC, Moore DJ, Moore MH, Martin AJ, Staugas REM, Kennedy JD

Late presentation of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence
Arch Dis Child 2000; 83: 435 - 438

Witmans M, Keens T, Davidson Ward S, Marcus C

Obstructive Hypopneas in Children and Adolescents
Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1540

Zschesche S

Kieferorthopädische Behandlungsmöglichkeiten von Säuglingen mit Pierre Robin Syndrom
Fortschr Kieferorthop 1980; 41: 474 - 480

Zschesche S

Profilveränderungen bei Patienten mit Pierre Robin Syndrom
Fortschr Kieferorthop 1984; 45: 122 - 127

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den teilnehmenden Kindern und ihren Eltern!

Ich danke Herrn Professor Dr. med. C. F. Poets für die Überlassung des Themas, die Leitung des Projektes und seine Vorbildfunktion in der klinischen Forschung.

Mein persönlicher sehr herzlicher Dank geht an Herrn Dr. med. M. Urschitz für seine spontane, intensive und wegweisende Betreuung, sowie für seine fachliche Inspiration und Begeisterung für die Somnologie.

Außerdem danke ich Frau Dr. psych. M. Jotzo, Frau Dipl. psych. F. Drescher und Frau M. Bay für die Organisation und Mit-Durchführung der Studie, Herrn Dr. med. W. Buchenau und den Schwestern der Station Neo2 für ihre freundliche Unterstützung in der Klinik.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und Jochen für Ihre Geduld und ihre immerwährende Hilfe danken und dafür, dass sie zu jeder Zeit an mich geglaubt haben und mich in meinen Plänen uneingeschränkt und voller Liebe unterstützen!

9 Lebenslauf

Name	Janaina Kristina Isabel Nufer, geb. Johannsen geboren am 13. Februar 1983 in Stuttgart
Eltern	Prof. Dr.-Ing. Theodor M. Johannsen Ass. iur. Marion J. Johannsen
Konfession	evangelisch
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Dr. med. Jochen C. Nufer
Schulen	Grundschule „Im sonnigen Winkel“, Stuttgart (1989 - 1993) Eberhard-Ludwigs-Gymnasium, Stuttgart (1993 - 2002) Colegio Santa Clara, International College, Barcelona (1998)
Universitäten	WS 2002 / 03: Studium der „Technisch orientierten Betriebswirtschaftslehre“, Universität Stuttgart SS 2003 – WS 2008 / 09: Studium der Humanmedizin: Eberhard Karls Universität Tübingen 24. März 2005: Physikum 12. Mai 2009: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: 2,0) Promotion in der Abteilung Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Leitung: Prof. Dr. med. C. F. Poets Thema: Langzeiteffekte des Tübinger Therapiekonzepts zur Behandlung von Neugeborenen und Säuglingen mit Pierre Robin Sequenz
Famulaturen	
	<u>Pädiatrie (2005)</u> Olgahospital, Stuttgart
	<u>Neonatologie (2006)</u> Kendang Kerbau Hospital, Singapur

<u>Neonatologie (2006)</u>	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen
<u>Gynäkologie (2006)</u>	Hospital Nacional de Maternidad, San Salvador, El Salvador
<u>Pädiatrie (2007)</u>	Gottfried von Preyer'sches Kinderspital, Wien, Österreich

Praktisches Jahr (2008)

<u>Innere Medizin</u>	Katharinenhospital, Stuttgart
<u>Neonatologie</u>	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen
<u>Chirurgie</u>	Katharinen- und Olgahospital Stuttgart

Klinischer und wissenschaftlicher Werdegang

seit Juni 2009	Assistenzärztin und Research Assistant NEuroSIS (Neonatal European Study of Inhaled Steroids) Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung für Neonatologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. C. F. Poets)
seit 2006	Mitglied der Arbeitsgruppe Schlafmedizin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Abteilung für Neonatologie

Extracurriculare Aktivitäten

<u>Tennis</u>	Mannschaftsspielerin (Verbandsliga) Staatlich anerkannte C-Trainerin (2005)
<u>Sprachen</u>	Spanisch Englisch Französisch