

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

**Die funktionskieferorthopädische Behandlung von
Säuglingen mit Robin Sequenz mit der
„Pre-Epiglottic Baton Plate“: Eine 10-jährige
Erfahrung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Wenzel, Sarah
2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Koos

Tag der Disputation: 25.09.2019

Für meine Söhne Friedrich und Maximus.

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tabellenverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Die Robin Sequenz (RS)	1
1.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese	2
1.3 Klinik	4
1.4 Mechanismen der oberen Atemwegsobstruktionen und Einteilung nach Sher	5
1.5 Ernährungs- und Gedeihstörungen.....	7
1.6 Diagnostik.....	8
1.6.1 Poly(somno)graphie.....	9
1.7 Therapiekonzepte	9
1.7.1 Konservative Therapiemöglichkeiten	9
1.7.1.1 Bauchlage.....	9
1.7.1.2 CPAP	10
1.7.1.3 Nasopharyngealer Tubus (NPT).....	11
1.7.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten.....	12
1.7.2.1 Labioglossopexie und andere Methoden der Zungenprotraktion.....	12
1.7.2.2 Drahtextension/ Rollenextension	13
1.7.2.3 Distraction.....	14
1.7.2.4 Tracheotomie.....	14
1.8 Gaumenplatten	14
1.8.1 Funktionell-logopädische Gaumenplatte.....	14
1.8.2 Tübinger Spornplatte	15
1.9 Prognose und Verlauf der Erkrankung.....	17
1.10 Ziel dieser Untersuchung.....	18
2 Patienten und Methoden	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)	19
2.3 Studienablauf und Datenerfassung.....	19
2.4 Zielparameter.....	20
2.5 Tübinger Spornplatte	21

2.5.1	Oberkieferabdrucknahme	22
2.5.2	Herstellung der Gaumenplatte und Plattendesign	22
2.6	Statistische Methoden	24
3	Ergebnisse	27
3.1	Studienpatienten	27
3.1.1	Entwicklung der Patientenzahl über dem Zeitraum der Studie	27
3.1.2	Altersverteilung	28
3.1.3	Krankenhausaufenthaltsdauer	29
3.1.4	Gestationsalter und Geburtsgewicht	32
3.1.5	Apgar-Werte	33
3.1.6	Retrogenie	33
3.1.7	Glossoptose	33
3.1.8	Gaumenspalte	34
3.1.9	Atemwegsobstruktionen	34
3.1.10	Saug- und Schluckschwierigkeiten	34
3.1.11	Obstruktionstyp nach Sher	34
3.1.12	Art der Gaumenplatte	35
3.1.13	Vortherapie	36
3.1.14	Hörprüfung	38
3.1.15	Fehlbildungen in der Familie	38
3.2	Polygraphien	39
3.2.1	Graphische Darstellung	39
3.3	Apnoen und Hypoxämien	40
3.4	Hyperkapnien	43
3.5	Ernährung und Gewichtsentwicklung	47
3.5.1	Ernährungsform	47
3.5.2	Kalorienanreicherung	48
3.5.3	Gewichtsentwicklung	48
4	Zusammenfassung und Diskussion	52
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
4.2	Diskussion	53
5	Schlussfolgerung und Zusammenfassung	55
5.1	Schlussfolgerung	55
5.2	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	58

7	Danksagung	66
----------	-------------------------	-----------

Tabellenverzeichnis

	<u>Seite</u>
Tab. 1: Krankenhausaufenthaltsdauer (gruppiert)	30
Tab. 2: Gestationsalter der Kinder, berechnet als Median	32
Tab. 3: Geburtsgewicht von 115 Kindern, berechnet als Median. Bei fünf Kindern waren die Angaben fehlend.....	33
Tab. 4: Apgar-Werte von 98 Kinder nach 1, 5 und 10 Minuten, berechnet als Median. Bei 22 Kindern waren die Angaben fehlend.....	33
Tab. 5: Retrogenie der Kinder, gemessen bei Aufnahme, berechnet als Median.....	33
Tab. 6: Häufigkeit der Kinder mit Glossoptose.....	34
Tab. 7: Art und Häufigkeit der Vortherapien der Patienten	37
Tab. 8: Zielparameter der Polygraphien (PG) vor und unter der Therapie mit der PEBP/OPAP (117 Studienpatienten, bei drei Patienten fehlend), berechnet in Median (Min/Max) und zur Verlaufskontrolle (11 Patienten, bei neun Patienten fehlende Daten)	41
Tab. 9: Zielparameter der BGA (Blutgasanalyse) vor und unter der Therapie mit der PEBP/OPAP, berechnet in Median (Min/Max)	44
Tab. 10: Gewicht der Kinder bei Aufnahme, Entlassung und zum Kontrolltermin (111 Daten über das Gewicht bei Kontrolle vorhanden, neun fehlend), berechnet als Median (Min/Max).....	49

Abbildungsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Abb. 1: Altersverteilung der Patienten über den Zeitraum von zehn Jahren	28
Abb. 2: Altersverteilung der Patienten bei Aufnahme.....	29
Abb. 3: Krankenhausaufenthaltsdauer	30
Abb. 4: Krankenhausaufenthaltsdauer (gruppiert)	31
Abb. 5: Zeitraum zwischen Entlassungsdatum und Verlaufskontrolldatum	32
Abb. 6: Verteilung der Patienten nach den verschiedenen Obstruktionstypen nach Sher.	35
Abb. 7: Verteilung der modifizierten Gaumenplatten.....	36
Abb. 8: Art der Vortherapien	37
Abb. 9: Familienanamnese	38
Abb. 10: Familienanamnese (gruppiert).....	39
Abb. 11: Verteilung des MOAI zu den drei Messzeitpunkten	41
Abb. 12: Veränderung des MOAI während und nach der Therapie	42
Abb. 13: Verteilung des DI80 zu den drei Messzeitpunkten.....	43
Abb. 14: Veränderung des pH-Wertes vor und nach Therapie	44
Abb. 15: Veränderung des pH-Wertes während der Therapie	45
Abb. 16: Veränderung des pCO ₂ vor und unter Therapie.....	46
Abb. 17: Veränderung des pCO ₂ während der Therapie	47
Abb. 18: Ernährungsform der Patienten (N=120) im Vergleich vor und bei Entlassung unter der Therapie mit der PEBP/OPAP	48
Abb. 19: Gewichtsentwicklung (kg)	49
Abb. 20: Gewichtsentwicklung (Z-Score)	50
Abb. 21: Gewichtsentwicklung (Perzentile)	51

1 Einleitung

1.1 Die Robin Sequenz (RS)

Die Kombination aus Mikrognathie, Glossoptose sowie fakultativ einer medianen Gaumenspalte bilden Diagnosekriterien für die RS (Benjamin B et al. 1991).

Die Verbindung der Symptome Gaumenspalte, Mikro- oder Retrognathie und obere Atemwegsobstruktionen zu einem eigenen Komplex wurde bereits 1822 von St. Hilaire und 1846 von Fairbain hergestellt (St. Hilaire H, 1822; Fairbain P, 1846).

Es war jedoch Shukowsky, der diesen Zusammenhang 1911 erstmals publizierte und der respiratorischen Insuffizienz einen Namen gab: „Stridor inspiratorius congenitus“. Dieser Stridor wird durch den Zungengrund ausgelöst, welcher gegen die Epiglottis drückt (Glossoptose). In seiner Arbeit definierte er des Weiteren die infantile Mikrognathie, den von vorne nach hinten verkürzten Unterkiefer sowie die tief in den Pharynx verlagerte Zunge. Shukowsky beschrieb zwei Patienten, einer von Ihnen hatte eine Gaumenspalte. Er behandelte einen der beiden, indem er seine Zunge an die untere Lippe annähte. Diese Methode wird zum Teil heute noch verwendet und Glossopexie genannt (Shukowsky W, 1911).

Die Trias aus Retrognathie, Glossoptose und Ateminsuffizienz bei Neugeborenen ist uns heute unter dem Namen Robin-Sequenz bekannt. Namensgeber dieser Erkrankung war der Pariser Stomatologe Pierre Robin (1867-1950).

Er war Professor an der französischen Universität für Zahnheilkunde, ein französischer „Stomatologe des Hôpitaux de Paris“ und seit 1914 zusätzlich Autor und Herausgeber der Zeitschrift „Stomatologie“.

1923 publizierte er seinen ersten Artikel über die Glossoptose. Er erläuterte Ernährungsschwierigkeiten, die in Gedeihstörungen resultieren. Überdies zeigte er die mögliche Relation zwischen Glossoptose und dem Grund für Zyanose und Aspirationspneumonie. Ein Jahr später begutachtete er schwere Fälle von Neugeborenen mit RS und schloss auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der respiratorischen Insuffizienz und der Ausprägung der Retrognathie: „I have never seen babies live more than 16 to 18 months when mandibular hypoplasia was such that the lower jaw was more than 1 cm behind the upper.“ (Robin P, 1923).

1.2 Epidemiologie und Ätiopathogenese

Eine prospektive epidemiologische Studie von Vatlach et al. nennt für Deutschland eine Inzidenz von 12,4 auf 100.000 Geburten (Vatlach S et al., 2014).

Die Mikrognathie stellt das Hauptmerkmal der RS dar, gleichzeitig ist sie eine häufige Fehlbildung bei Neugeborenen und wird im Zusammenhang mit über 100 Syndromen genannt (Jones KL, 2006).

Die Gesichtsfehlbildung kommt in etwa 40% in isolierter Form und in etwa 60% der Fälle in assoziierter Form mit einem Syndrom vor, wie z. B. dem Treacher-Collins Syndrom, Stickler Syndrom, Velocardiofaciales Syndrom, Weissenbacher-Zweymüller-Phänotyp oder dem fetalen Alkoholsyndrom (Weissenbacher G et al., 1964; Shprintzen RJ, 1992; Sher AE, 1992).

Die Ätiopathogenese der RS ist bis heute noch nicht vollständig erforscht. Jedoch wird davon ausgegangen, dass ein multifaktorielles Geschehen mit endogenen sowie exogenen Faktoren für die Entstehung verantwortlich ist. Auch bezüglich anderer Gesichtsanomalien wie die Spaltenbildung wird dies postuliert (Sadewitz VL, 1992; Shprintzen RJ, 1992).

Andererseits wird von einer sequentiellen Entstehung ausgegangen. Dieses Konzept geht davon aus, dass ein retardiertes Kieferwachstum, z. B. durch Oligo- bzw. Anhydramnion oder Fehllage des Fetus im Mutterleib, durch Interposition der Zunge oder durch eine genetische Störung in einer Gaumenspalte und Glossoptose resultiert (Schubert J et al., 2005).

Als endogene Ursachen bezeichnet man den erblich bedingten Schaden an Genmaterial, welches für die Entwicklung des Gesichtes kodiert (Fogh-Andersen P, 1964).

Es wurden Mutationen auf den Chromosomen 2, 3, 4, 11 und 16 entdeckt und mit der RS in Verbindung gebracht (Menko FH, 1992; Melkoniemi M, 2003; Williams AJ et al., 1981).

Weitere Autoren berichten über eine Deletion im Chromosom 2 die mit Entwicklungsanomalien des Gaumens verknüpft sein könnte. Bei einigen Patienten wurde eine Translokation festgestellt, aber die Orte der Translokation sind nicht bekannt (Jakobsen LP et al., 2006). Der genetische Defekt beeinflusst die Entwicklung des Unterkiefers, was zu Fehlstellungen der Zunge und unvollständigem Verschluss des Gaumens führt.

Ein Gen, welches im Zusammenhang mit RS näher betrachtet wurde, ist SOX9. Dieses Gen enthält Informationen für die Herstellung eines Proteins, das eine wichtige Rolle während der Embryonalentwicklung spielt. Das SOX9 Protein reguliert die Aktivität anderer Gene, insbesondere derjenigen, die für die Entwicklung des Skeletts von Bedeutung sind, einschließlich des Unterkiefers. Dieses Protein dockt an bestimmte Regionen der DNA an und reguliert die Aktivität anderer Gene. Daher wird das SOX9 Protein als ein Transkriptionsfaktor bezeichnet.

Änderungen in der DNA in der Nähe des SOX9 Gens sind die häufigste genetische Ursache für die isolierte RS. Es ist wahrscheinlich, dass Veränderungen in anderen Genen, von denen einige nicht identifiziert wurden, auch eine isolierte RS verursachen können.

Die genetischen Veränderungen, die bei Patienten mit isolierter RS auftreten, befinden sich in der Nähe des SOX9 Gens. Diese Anomalien stören die Enhancer-Regionen der DNA, die normalerweise die Aktivität des SOX9 Gens regulieren. Die Genaktivität des SOX9 Gens wird so reduziert. Als Ergebnis kann das SOX9 Protein die Gene, die für die normale Entwicklung des Unterkiefers zuständig sind, steuern. Hieraus resultiert eine Mikrognathie und folglich Glossoptose und Kiefer-Gaumenspalte.

Im Jahr 2013 wurde eine Studie durchgeführt, um die Rolle des SOX9-Gens bei der Entstehung von RS zu identifizieren und die Assoziation von SOX9 und RS zu überprüfen. Die Ergebnisse der molekularen Untersuchung zeigten eine positive Assoziation, darauf hindeutend, dass das SOX9 Gen von besonderer Bedeutung in der Ätiologie der RS ist (Selvi et al., 2013).

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2007 untersuchte den abnormen Karyotyp 46, XX, t(2; 17)(q23.3; Q24.3) eines Patienten mit RS. Es konnte eine signifikant reduzierte SOX9-Expression beobachtet werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass nicht-syndromale RS durch eine SOX9 Dysregulation verursacht werden kann (Jakobsen LP et al., 2007).

Auf der anderen Seite gibt es exogene Ursachen, die den Embryo schädigen und zu einer Fehlbildung führen können. Auf diese Weise können Nikotin- und Alkoholabusus während der Schwangerschaft und teratogene Medikamente wie Thalidomid oder Kortikosteroide als exogene Faktoren wirken, wie auch eine Über- oder Unterdosierung von Vitamin A, B und E eine Spaltbildung hervorrufen kann (Andrä A et al., 1989; Schulze C, 1986).

Weiterhin kommen fruchtschädigende ionisierende Strahlen und Chemikalien als exogene Ursachen in Frage, so wie missbildungs-begünstigende Faktoren, wie zu hohes oder zu niedriges Alter der Mutter oder Störungen der Eierstockfunktionen (Bethmann W, 1975).

Ebenso können verschiedene Erkrankungen der Mutter, wie Diabetes mellitus, bakterielle oder virale Infektionen wie die Rötelinfection während der Schwangerschaft Spaltbildungen beeinflussen. Auch teratogene Substanzen wie Vitamin A, Alkohol, Methadon oder Diphenylhydantoin werden als Auslöser des Symptomenkomplexes betrachtet (Robin P, 1934).

Gleichermaßen können starker psychischer Stress oder psychische Traumata die eigene Kortikosteroidausschüttung der Nebennieren der Mutter so stimulieren, dass diese fruchtschädigend auf den Embryo wirkt (Andrä et al., 1989).

1.3 Klinik

„As these children generally present vagosympathico-endocrine instability, they walk and talk late. They are often considered lazy, when they are in reality merely sick children who will become normal and active after proper treatment.“ (Robin P, 1934).

Dass respiratorische Insuffizienz und Ernährungsschwierigkeiten in Gedeihstörungen und Sterblichkeit resultieren, erkannte Pierre Robin bereits 1923 (Robin P, 1923).

Die RS wird nach der Ausprägung der klinischen Symptome in drei Klassen eingeteilt:

- Klasse I: Suffiziente Atmung in Bauchlage. Keine Ernährungsschwierigkeiten, Ernährung per Flasche möglich.
- Klasse II: Suffiziente Atmung in Bauchlage. Ernährungsschwierigkeiten, häufig Ernährung per Magensonde notwendig.
- Klasse III: Respiratorische Insuffizienz, Intubation notwendig. Ernährungsstörung, Ernährung per Magensonde notwendig (Caouette-Laberge L et al., 1994).

Die Obstruktion der oberen Atemwege bildet das Leitsymptom, die aus der Glossoptose und der Retro- bzw. Mikrognathie resultiert.

Die Ausprägungen der Obstruktionen reichen von mild bis schwer. Sie äußern sich in klinischen Symptomen wie Nasenflügeln, inspiratorischer Stridor, substernale,

interkostale sowie juguläre Einziehungen, Tachy-, Dys- oder Apnoe und der hieraus resultierenden Zyanose.

Das klinische Bild von Patienten mit RS variiert je nach Schweregrad der Erkrankung und zusätzlichen Fehlbildungen. Die Übergänge zwischen den einzelnen Klassen sind fließend.

Unspezifische Symptome wie unruhiger Schlaf oder Gedeihstörung können erste Hinweise auf die Fehlbildung geben.

Die Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme resultieren einerseits aus der ggf. vorhandenen Gaumenspalte, andererseits aus der vermehrten Atemanstrengung während der Nahrungsaufnahme.

Das äußere Erscheinungsbild imponiert durch ein fliehendes Kinn und die Spalte des weichen oder harten Gaumens.

1.4 Mechanismen der oberen Atemwegsobstruktionen und Einteilung nach Sher

Die obstruktive Atemwegsstörung stellt das klinische Hauptproblem der RS dar, welche sich in unterschiedlicher Stärke von leicht bis lebensbedrohlich manifestieren kann, bis hin zu der Notwendigkeit der Durchführung einer Tracheotomie.

Die Mikro- bzw. Retrogenie führt zu einem verkürzten Mundboden und einer Insuffizienz des Musculus genioglossus, wodurch eine effektive Verankerung der Zunge nicht möglich ist und diese vor allem in Rückenlage in den Rachen zurückweicht (Dennison WM, 1965).

Gleichzeitig können Symptome situationsbedingt besser oder schlechter werden. So kann eine milde Retrogenie zu keinerlei Symptomen in Ruhe führen. Sobald sich das Kind jedoch aufregt oder gar verschluckt, verengt sich das Lumen und das Kind leidet an akuter Atemnot. Des Weiteren verschlimmert der infantile Larynx die Obstruktion, die durch seine noch weiche Struktur bedingt wird.

Ein Kind mit RS wird durch hörbare klinische Symptome wie einen inspiratorischen Stridor bzw. ein Schnarchen während des Schlafes auffallen.

Sichtbare Symptome wie inspiratorische Sternal- und Interkostaleinziehungen sowie juguläre Einziehungen, Tachy-, Dys- oder Apnoe und Zyanose sowie die Mitwirkung der Atemhilfsmuskulatur können ebenfalls zu beobachten sein.

Mit Hilfe von Nasopharyngoskopien untersuchte Sher Kinder mit craniofazialen Fehlbildungen. Er beobachtete, dass die Zunge durch die Gaumenspalte weit nach hinten sinken konnte. Dadurch kann sich der Zungengrund in Richtung der posterioren Pharynxwand bewegen, wodurch die Einengung der oberen Atemwege resultiert. Des Weiteren führt das Auflegen der Zungenbasis auf den weichen Gaumen zu weiterem Druck auf die Epiglottis, welcher zusätzlich zu einer Larynxobstruktion führt.

Sher et al. beobachteten vier Ursachen für eine Obstruktion der oberen Atemwege bei RS. Diese Form der Unterteilung wird bis heute bei der Befundung von Endoskopien genutzt. Dabei fanden sie heraus, dass die Obstruktionen vor allem im Bereich des Oropharynx auftraten (Sher AE et al., 1986).

Bei Typ I Obstruktionen weicht der Zungenrücken bis an die Rachenhinterwand zurück und es kommt vorwiegend zu einer anterioposterioren Obstruktion, welche auch als „echte Glossoptose“ oder typischer RS-Befund gilt.

Bei Typ II Obstruktionen ist die Zunge wie bei Typ I nach posterior verlagert, jedoch gerät hier das Gaumensegel zwischen Zungenrücken und die Rachenhinterwand. Es kommt zu einem pathologischen Aufeinanderlegen von Zunge, Velum und Rachenhinterwand und ebenfalls zu einer anteriorposterioren Verlegung.

Die nach medial prolabierte laterale Rachenwände verschließen den Pharynx bei Typ III Obstruktionen.

Eine sphinkterartige zirkuläre Kontraktion der Rachenwände bezeichneten sie als Typ IV Obstruktionen (Sher AE et al., 1986).

Die Obstruktion ist eine primäre Bewegungsstörung des Oropharynx (Baudon JJ et al., 2002).

Nach Routledge sind die Zungengröße, Lage des Unterkiefers und die Ausdehnung der Gaumenspalte die entscheidenden Faktoren für die Schwere des Krankheitsbildes. Er bemerkte, dass durch die Glossoptose ein Sauerstoffmangel auftritt wodurch der Muskeltonus weiter abnimmt. Die Zunge sinkt dadurch sogar noch weiter in den Oropharynx zurück (Routledge RT, 1960).

Um klinische Beobachtungen zu messen und miteinander vergleichen zu können, maß Fletcher bei Kindern mit RS die intraluminalen Drücke während des Fütterns. Dazu benutzte er pharyngeale, ösophageale und gastrale Sonden. Er fand heraus, dass sich der subatmosphärische Druck im Pharynx während des Saug- oder Inspirationsversuches noch weiter erniedrigte. Gemessene Drücke unter 60 mmHg führten zum Zurücksinken der Zunge und folglich zur Obstruktion der oberen Atemwege. Inspirationsversuche in dieser Phase führten zum Verschlucken der Luft, einer Überdehnung des Magens und zum Erbrechen, was die Aspirationsgefahr erhöhte (Fletcher MM et al., 1969).

Durch erschwertes nächtliches Atmen kann es zusätzlich zu nächtlichen obstruktiven Apnoen kommen, die zu Weckreizen und Hypoxie führen, welche die Tiefschlafphasen seltener und kürzer machen. Der Schlaf wird immer wieder unterbrochen und die Erholung des Organismus bleibt aus, da in diesen Phasen der Stoffwechsel herunterreguliert wird. Mögliche Folgen dieser Durchschlafprobleme sind Tagesmüdigkeit und Wachstumsretardierung durch die verminderte hormonelle Ausschüttung von Somatotropen Hormon (STH), die physiologischerweise während Tiefschlafphasen stattfindet (Westphal O, 1995).

Weitere mögliche Konsequenzen durch den nächtlichen Sauerstoffmangel sind sensorische, mentale und kognitive Retardierung (Kapp-Simon KA, 2000).

1.5 Ernährungs- und Gedeihstörungen

Schon Robin fand heraus, dass die Kinder mit RS den Hauptteil der Energie für Atemarbeit verwenden müssen und gab ihr den Namen „glossoptotische Kachexie“ (Robin P, 1923).

Gründe für die Gedeihstörung bei Kindern mit RS sind neben der vermehrten Atemarbeit Saug- und Schluckstörungen.

Definiert ist die Gedeihstörung als Wachstumsstörung von Länge und Gewicht (Knotnerus AC et al., 2001).

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

Die häufig vorkommende Gaumenspalte des weichen und harten Gaumens führt dazu, dass die Zunge kein Widerlager beim Saugvorgang hat und diese Säuglinge keine Möglichkeit haben selbstständig Milch aus der Brust oder Flasche zu saugen, da sie durch den offenen Gaumen weder einen Unterdruck aufbauen können noch ist es ihnen möglich die Brustwarze zwischen Zunge und Gaumen auszupressen (Schwenzer N et al., 2002).

Auch das Atmen während des Trinkens wird dem Säugling mit Gaumenspalte durch die fehlende Trennung von Mund- und Nasenhöhle unmöglich gemacht. Ein Säugling mit einer Gaumenspalte muss das Trinken immer wieder für Atempausen unterbrechen. Diese Kinder verbrauchen mehr Energie durch erhöhte Atemanstrengung. Durch verlängerte Fütterungszeiten und das Schlucken von Luft werden insgesamt weniger Kalorien aufgenommen. Das dysfunktionale Zusammenspiel von Zunge, Pharynx und Ösophagus führen zu Koordinationsschwierigkeiten des Saug- und Schluckaktes und erschweren weiterhin die Nahrungsaufnahme (Baudon JJ et al., 2002).

Diese Gedeihstörungen können die Kinder jedoch durch eine adäquate Therapie der Atemwegsobstruktionen innerhalb des ersten Lebensjahres wieder aufholen (Latinen S et al., 1992).

Marques untersuchte die Wirkung von hyperkalorischer Nahrung auf betroffene Säuglinge mit RS. Eine Anreicherung der Muttermilch mit Glukose und Triglyceriden wirkte sich positiv auf die Gewichtszunahme und auf die Atemwegsobstruktionen aus (Marques IL et al., 1998).

In schweren Fällen resultiert aus den Saug- und Schluckstörungen durch häufiges Erbrechen und Aspiration eine Aspirationspneumonie, welche einen großen Einfluss auf die Mortalitätsrate der Kinder mit Robin Sequenz hat (Caouette-Laberge L et al., 1994).

1.6 Diagnostik

Die Diagnose wird anhand der Trias von Mikro-/ Retrogenie, Glossoptose und fakultativer Gaumenspalte gestellt.

Die Mikrognathie stellt das diagnostische Leitsymptom der RS dar, welche die Glossoptose bedingt (Monasterio FO et al., 2004).

Die Beurteilung des Schweregrades der oberen Atemwegsobstruktion und Einteilung in die Obstruktionstypen nach Sher erfolgt durch die Endoskopie. Mit ihr ist es auch möglich, die Weite des Lumens und dessen Verlegung durch die Glossoptose zu beurteilen.

Eine weitere Möglichkeit die oberen Atemwege darzustellen ist das MRT.

Der Goldstandard, um die Ausprägung der funktionellen Probleme bei Säuglingen mit RS festzustellen bildet jedoch die Polysomnographie im Schlaflabor. Diese stellt einen objektiven Indikator zur Diagnostik dar und ermöglicht die Überwachung des Therapieverlaufes (Buchenau W et al., 2007).

1.6.1 Poly(somno)graphie

Die Polygraphie misst den nasalen Atemfluss, thorakale und abdominelle Atembewegungen, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Kapnometrie und die Schlaf-*age*. Durch die Zusammenschau der einzelnen Parameter kann die Schwere des OSAS zuverlässig beurteilt werden.

1.7 Therapiekonzepte

Für die RS gibt es viele verschiedene Therapieansätze (Cohen SR et al., 1999).

Je nach Schweregrad der Ausprägung, der klinischen Symptome und Expertise werden folgende Therapien angewandt:

1.7.1 Konservative Therapiemöglichkeiten

1.7.1.1 Bauchlage

Die Lagerung und Fütterung in Bauchlage ist eine der ältesten Maßnahmen zur Behandlung von Obstruktionen der oberen Atemwege. Robin selbst entwickelte diese Therapie und wandte sie an. Er beschrieb die Fütterung in Bauchlage mit „orthostatischer Fütterung“, bei der die Säuglinge beim Trinken ihren Kopf anheben und dadurch den Unterkiefer nach vorne schieben müssen. Der Unterkiefer zieht die Zungenbasis mit nach vorne und die Zunge kann die Atemwege nicht weiter verlegen (Cohen SR et al., 1999).

Sjolin bewies diese positive Wirkung auf die Atemwege durch radiologische Untersuchungen. Er konnte eine Erweiterung von Pharynx und Hypopharynx in Bauchlage bei einem Säugling mit schwerer oberer Atemwegsobstruktion nachweisen (Siolin S, 1950).

Takagi und Bosma untersuchten 1960 ebenfalls den Schluckvorgang in Bauchlage im direkten Vergleich zur Rückenlage bei Kindern mit oberen Atemwegsobstruktionen. Sie bewiesen durch die Untersuchung des Schluckaktes mit Videofluoroskopie einen verbesserten Saugakt und eine verbesserte Koordination von Zunge und Unterkiefer in Bauchlage (Tagaki Y et al., 1960).

Laut Schaefer und Gosain konnten 40% der Neugeborenen mit isolierter RS, bei denen die Atmung isoliert durch die Glossoptose beeinträchtigt wurde, durch die Bauchlage adäquat behandelt werden. Die Lagerungstherapie kann somit für Patienten mit leicht ausgeprägter Symptomatik der RS mit gutem Erfolg angewendet werden (Schaefer RB et al., 2003). Es liegen jedoch keine Untersuchungen vor, die den Effekt der Bauchlage auf die obstruktive Atemstörung polysomnographisch quantifiziert und objektiviert hätten. Außerdem ist die Bauchlage mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Säuglingstod assoziiert und kann daher auch für Kinder mit RS nicht mehr empfohlen werden.

1.7.1.2 CPAP

Eine weitere Alternative für Kinder mit Atemwegsobstruktionen stellt der Einsatz einer nasalen CPAP-Atemhilfe (nCPAP, nasal continuous positive airway pressure) dar. Die Spontanatmung des Kindes wird hierbei mit einem kontinuierlichen Atemwegsdruck unterstützt. Es gibt die Möglichkeit zwischen verschiedenen Druckstufen auszuwählen, die je nach Ausprägung der Atemwegsobstruktion individuell angepasst werden können. Durch den endexpiratorisch positiven Druck in den oberen Atemwegen werden die Atemwege offen gehalten.

Der CPAP kann über eine oronasale Maske oder über nasale Prongs angeschlossen werden.

Bath et. al postulierten 1997 die Wirksamkeit einer nCPAP-Therapie bei Kindern mit Mikrognathie und OSAS. Die CPAP-Therapie überbrückt die Zeit bis zum Aufholen des mandibulären Wachstums und Erweiterung der oberen Atemwege. Dies führt zur

Auflösung der Atemstörung, so dass invasive Maßnahmen erfolgreich abgewendet werden können (Bath AP et al., 1997). Problematisch ist jedoch, dass es Berichte gibt, nach denen es unter CPAP-Therapie im Kindesalter zu einer Mittelgesichtshypoplasie kommen kann.

1.7.1.3 Nasopharyngealer Tubus (NPT)

Der NPT ist eine Alternative zu chirurgischen Verfahren, von der auch Fälle mit schweren Atemwegsobstruktionen profitieren können. Der NPT hat eine ähnliche Funktion wie der Guedel-Tubus, wird aber über die Nase eingeführt, so dass seine Spitze im Rachen zu liegen kommt, was zu einem geringeren Würgereiz führt. Der Tubus verhindert das Zurücksinken des Zungengrundes in den Rachen und hält somit die oberen Atemwege frei.

Heaf et al. untersuchten 1982 12 Kinder mit RS unter Dauertherapie mit nasopharyngealer Intubation. Durch die Analyse von Lungenfunktionsmessungen, arteriellen BGAs und Messungen während zyanotischer Ereignisse konnte eine Verbesserung der Atemwegsstörung festgestellt werden. Des Weiteren verglichen sie 40 Kinder mit RS unter NPT mit einer Vergleichsgruppe von Kindern, die in Bauchlage therapiert wurden. Die Kinder unter NPT konnten ihren Entwicklungsrückstand deutlich besser aufholen (Heaf DP et al., 1982).

Auf den ersten Blick scheint die nasopharyngeale Intubation eine einfache Therapieform zu sein. Dies geschieht, wenn der NPT als Dauertherapie oder zur Überbrückung bis zu operativen Maßnahmen wie der Glossopexie über Wochen und Monate eingesetzt wird (Wagener S et al., 2003; Argamaso RV, 1992). Hypersekretion und Schleimhautulzerationen sind häufige Nebenwirkungen, welche mit häufigem Absaugen und dadurch intensiverer Pflege verbunden sind.

Eine weitere häufige Nebenwirkung dieser Behandlungsmethode ist die Dislokation des Tubus, die durch Kopfbewegungen, Schluckaktionen, Hustenstöße oder kindliche Manipulation ausgelöst werden kann. Disloziert der Tubus nach kranial kommt es schlimmsten Falls zu einer Verlegung der Atemwege. Weicht er hingegen nach kaudal ab, wird ein Würgereiz ausgelöst oder der Larynx irritiert.

1.7.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Die Aufgabe eines operativen Eingriffes ist es, die obere Atemwegsobstruktion zu beseitigen, die durch den nach hinten verlagerten Zungengrund ausgelöst wird.

Sind die Möglichkeiten der konservativen Therapie ausgeschöpft, können invasive Vorgehen erwogen werden.

Chirurgische Interventionen setzen an vier verschiedenen anatomischen Loci an:

- Interventionen an der Zunge
- Interventionen am Unterkiefer
- Interventionen am muskulären Zungenansatz
- Intervention an der Trachea

1.7.2.1 Labioglossopexie und andere Methoden der Zungenprotraktion

Wie schon erwähnt propagierte Shukowsky 1911 erstmals die operative Verbindung der Zunge mit der Unterlippe. Die Glossopexie ist die älteste und immer noch häufig angewendete chirurgische Intervention bei Kindern mit RS.

Douglas modifizierte diese Technik und beschrieb 1946 die nach ihm benannte Glossopexie. Hierbei wird ein Schleimhautlappen an der Zungenunterseite mobilisiert und an die Unterlippe genäht (Douglas B, 1946).

Leider kam es zu zahlreichen Nebenwirkungen und postoperativen Komplikationen wie Persistenz der Obstruktion, Nahtdehiszenz, deformierende Narbenbildungen der Unterlippe und des Mundbodens, Zungenlazerationen oder Verletzungen des Whar tonschen Ganges (Denny AD et al., 2004).

Diese Vielzahl an Komplikationen veranlasste einige Chirurgen dazu, die Technik der Glossopexie zu verbessern.

1963 benutzen Hadley und Johnson einen transmandibulär geführten Kirschnerdraht um das Zurücksinken der Zunge zu verhindern. Der Kieferwinkel einer Seite wird am Kieferrand mit einem Kirschnerdraht durchbohrt, durch das hintere Drittel der Zunge hindurchgeführt und auf dem Kieferwinkel der gegenüberliegenden Seite ein entsprechender Austritt für den Draht geschaffen. Die freien Enden des Drahtes werden mit einem sterilen Stöpsel gesichert (Hadley RC et al., 1963).

1.7.2.2 Drahtextension/ Rollenextension

Die Extensionsbehandlung konzentriert sich auf die Korrektur des Unterkiefers durch direkte chirurgische Veränderung am Unterkiefer. Ziel ist es, den Ansatzpunkt der Zunge so zu manipulieren, dass sich der Unterkiefer nach anterior entwickeln kann.

Es gibt zwei Wege dieses Ziel zu erreichen:

- Chirurgisch-orthopädische Methode: Drahtumschlingung der Mandibula mit Extensionszug der Mandibula
- Chirurgische Methode: Verlegung des Ansatzes des M. masseter durch Spaltung des Ligamentum stylomandibulare

Vorreiter der chirurgisch-orthopädischen Technik war 1937 Callister. Er empfahl einen Draht um den Unterkiefer zu schlingen und nach extraoral zu führen. Diesen verband man über eine Feder mit einer Art Gesichtsbogen. Während der Behandlung musste das Kind durch einen Stützapparat fixiert werden (Callister B, 1937).

1949 modifizierten Longmire und Sanford diese Technik. Sie führten den um die Mandibula geschlungenen Draht weiter über eine Seilzugextensionsapparatur (Grimm G et al., 1964).

Eine weitere Variation zur Rollenextensionsbehandlung geht auf die Arbeit von Stellmach zurück. Unter lokaler Betäubung wird um die Symphyse des Unterkiefers eine Drahtschlinge gelegt. Dieser Draht wird zur Kinnprominenz hin straffgezogen und nach extraoral geführt. Durch Verlängerung des Drahtes extraoral wird dieser über ein Rollenextensionsgerät geführt und mit 80 – 100g belastet. Der Zug erfolgt intermittierend, in jeweils 2-stündigem Wechsel mit extensionsfreien Intervallen und orthostatischer Lagerung (Stellmach R, 1957).

Eine weitere Drahtextensionsbehandlung wird durch die Dresdner Kieferchirurgen durchgeführt. Die Dresdner Gaumenplatte wird durch einen Abdruck der Unterkieferzahnleiste individuell angepasst. Sie hat mehrere Knöpfe am vorderen Kieferkamm, die die Zunge durch Stimulation nach vorne ausrichten. Die mandibuläre Extension wird durch Drähte erreicht, die mit Gewichten auf den Unterkiefer Zug ausüben. Eine retrospektive Studie zeigte, dass diese chirurgische Therapie der mandibulären Extensionsbehandlung eine Alternative zu noch invasiveren Verfahren darstellt, da keine schwerwiegenden Komplikationen wie Narben oder Schädigung der Nerven auftraten (Pradel W et al., 2009).

1.7.2.3 Distraction

Eine Alternative zur Tracheotomie bildet die Distractionsosteogenese (Menko FH et al., 1992).

Viele Säuglinge mit RS, die zu Beginn mit einer Tracheotomie therapiert worden sind, benötigten laut Chapple im Verlauf weitere Verfahren wie die Distraction (Chapple CC et al., 1941).

Pionier der mandibulären Distractionstherapie war 1992 McCarthy (McCarthy JG, 1992).

Die noch weichen Kieferbestandteile der Neugeborenen können langsam geformt werden.

Bei dieser Methode wird ein extraoraler Distraktor mit Pins an den Kieferwinkeln angebracht. Im Distractionsspalt bildet sich ein Kallus, der durch transbuccal am Knochen fixierten Distraktoren täglich um 1 mm bis zu einer Distractionstrecke von 18-22 mm über Wochen bis Monate gedehnt wird, so dass eine Vergrößerung und Vorverlagerung der Mandibula erreicht wird. (Melkoniemi M et al., 2003; Williams AJ et al., 1981; Pielou WD, 1967).

1.7.2.4 Tracheotomie

Der chirurgische Zugang zur Trachea durch einen Schnitt in Höhe des zweiten bis vierten Trachealknorpels gilt als Ultima Ratio und wird eingesetzt, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind und die Beatmung durch einen Tubus nicht mehr ausreicht (McCarthy JG et al., 1992; Rosenstein SW, 1961).

1.8 Gaumenplatten

1.8.1 Funktionell-logopädische Gaumenplatte

Die klassische Trinkgaumenplatte wird hauptsächlich bei der Therapie von Kindern mit isolierter Gaumenspalte angewendet. Die Gaumenplatte ohne velare Verlängerung kommt jedoch auch bei Kindern mit RS und Gaumenspalte zum Einsatz. Die Platte verschließt die Spalte, verhindert die Interposition der Zunge in die Spalte, trennt den Nasen- vom Rachenraum und stellt eine Art Schiene für den Oberkiefer dar, der die

Adaptation der Oberkieferhälften fördert. So wird den Kindern das Trinken durch Flasche oder Stillen ermöglicht (Bath AP et al., 1997; Graf-Pinthus B et al., 1971).

Eine funktionell-logopädische Platte ist zusätzlich mit einer kleinen Verdickung am anterioren Ende der Platte ausgerüstet, welche die Zunge anregt und ihre mechanische Bewegung nach frontal begünstigt. Die Therapie der oberen Atemwegsobstruktion bei Kindern mit RS ist mit einer logopädischen Gaumenplatte nur dann zu erwägen, wenn die Kinder eine sehr geringe Ausprägung der Glossoptose zeigen.

1.8.2 Tübinger Spornplatte

Es liegen nur wenige Veröffentlichungen über den Einsatz kieferorthopädischer Apparaturen bei Kindern mit RS und assoziierten oberen Atemwegsobstruktionen vor.

Pionier in der kieferorthopädischen Behandlung von Kinder mit RS war Pielou 1967. Er modifizierte eine klassische Gaumenplatte mit einem velaren Fortsatz bis zur Uvulaspitze, der sich distal nach unten krümmt, was dem Zurücksinken der Zunge entgegenwirken sollte (Pielou WD, 1967).

1982 beschrieben Hotz und Gnoinski die wirksame Anwendung kieferorthopädischer Behandlungsmaßnahmen bei Kindern mit milder RS (Hotz M et al., 1982).

2005 publizierte Oktay et al. gleichermaßen die effektive Therapie von Gaumenspalte, Ateminsuffizienz und Mangelernährung bei Patienten mit RS durch eine kieferorthopädische Gaumenplatte (Oktay H et al., 2005).

Die Tübinger Spornplatte stellt eine weitere Variante der Gaumenplatte mit velarem Fortsatz dar und wurde im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen entwickelt. Sie besitzt einen präepiglottischen Kunststoffsporn, der die Zunge daran hindert, nach hinten abzusinken und durch Druck auf den Zungengrund den Pharynx erweitert (Bacher M et al., 2000).

Die PEBP beseitigt die obere Atemwegsobstruktion, erleichtert den Saug- und Schluckakt durch die Trennung von Nasen- und Rachenraum, hilft dem Unterkiefer, selbstständig zu wachsen, bringt die Zunge in eine physiologische Position und unterstützt die Sprachentwicklung.

Das Tübinger Behandlungsprotokoll basiert auf drei Komponenten:

- frühzeitige Plattenanpassung (Kieferorthopädie, Pädiatrie)

- Trink- und Schlucktraining (Logopädie, Physiotherapie)
- operativer Verschluss der Gaumenspalte (Mund, Kiefer- und Gesichtschirurgie)

Ein wichtiger Schritt im Behandlungskonzept ist die Logopädie und Physiotherapie, die durch myofaziale und orofaziale Regulationstherapie im Sinne von Saug- und Schlucktraining das Unterkieferwachstum stimuliert und eine Nahrungsaufnahme für den Säugling möglich macht. So wird unter anderem das sog. Castillo Morales-Konzept angewandt, ein umfassendes, neurophysiologisch orientiertes Therapiekonzept für Kinder und Erwachsene mit kommunikativen, sensomotorischen und orofazialen Störungen.

Die Eltern der Patienten werden vor Entlassung mit dem Umgang, der Reinigung und der Pflege der Spornplatte sowie mit der Bedienung eines Heimmonitors, der zur häuslichen Überwachung eingesetzt wird, vertraut gemacht. Folglich können die Kinder vergleichsweise frühzeitig nach Hause entlassen werden.

Um die Behandlung ambulant weiter fortführen zu können, muss bei Entlassung aus dem Krankenhaus zusätzlich eine ausreichende Ernährung realisierbar sein.

Komplementär wird die orofaziale Regulationstherapie nach Castillo Morales fortgesetzt, um eine Zunahme der Aktivität der orofazialen Muskulatur und eine bessere Koordination zu erwirken.

Klinische Kontrolluntersuchungen finden ca. drei Monate nach Entlassung statt. Infolge dieser Untersuchungen wird die Indikation für weitere Abdrucknahmen und Plattenmodifikationen gestellt.

2003 veröffentlichte von Bodman eine Fallstudie über die Behandlung von Glossoptose, Mikrognathie und der begleitenden Atemwegsobstruktion mit der Tübinger Gaumenplatte, der Pre-Epiglottic Baton Plate (PEBP). In dieser Veröffentlichung werden unbehandelte Kinder mit einem Desaturation Index $<85\%$ (DI85) von im Mittel 50 pro Stunde, einen Index der obstruktiven Apnoen, dem Obstructive Apnea Index (OAI) von 26 pro Stunde sowie einen $p\text{CO}_2$ von 71 mmHg vorgestellt. Nach neun Wochen Therapie mit der Tübinger Spornplatte sank bei betroffenen Kindern der DI85 auf 1, der OAI auf 6 und der $p\text{CO}_2$ auf 43 (von Bodman A, 2003).

Buchenau wies 2007 eine signifikante Reduktion der Atemwegsobstruktionen bei Patienten mit isolierter RS unter Einsatz der PEBP in einer randomisiert-kontrollierten Studie nach (Buchenau W, 2007).

Unter einem anderen Gesichtspunkt zeigten Drescher et al. 2008 eine normale kognitive und psychosoziale Entwicklung der Kinder mit RS unter PEBP-Therapie (Drescher FD et al., 2008).

1.9 Prognose und Verlauf der Erkrankung

Die klinische Ausprägung der RS ist heterogen. Entscheidend für die Prognose der einzelnen Patienten ist die postnatale Therapie, die möglichst früh post partum einsetzen sollte (Figueroa AA et al., 1991).

Eine intensivmedizinische Überwachung ist für Kinder mit schwerer oberer Atemwegsobstruktion obligat. Werden diese Kinder nicht regelrecht versorgt, sind sie in Gefahr, eine chronische Hypoxämie und CO₂-Retention zu erleiden. Daraus resultieren weitere Spätschäden wie z. B. Cor pulmonale, Lungenödem und Rechtsherzhypertrophie (Robin P, 1923; Hoffman S et al., 1965; Cogswell JJ et al., 1974).

Die häufig diagnostizierte geistige Retardierung der Patienten mit RS stellt ein weiteres eigenständiges Symptom der RS dar und nicht etwa eine Folgeerkrankung, welche durch die Hypoxie bedingt wird (Fletcher MM et al., 1969).

Langfristige Folgen der RS sind unter anderem wiederkehrende Otitiden, Sprachstörungen, ästhetische Probleme und funktionelle Probleme durch die verschiedenen Proportionen von Ober- und Unterkiefer.

Häufiges Verschlucken und Erbrechen und die daraus entstehende Anfälligkeit gegenüber Aspiration und Lungenentzündung sind weitere Probleme der Kinder mit RS, ferner Regurgitation, Ingestion von Luft, Aspiration von Nahrung, Pneumonie und Ge-
deihstörung (Fletcher MM et al., 1969; Pfefferkorn A, 1964).

1994 stellten Caouette-Laberge eine Mortalität von 5 – 30 % fest (Caouette-Laberge L, 1994).

Als Todesursache kommen Mangelernährung, Erschöpfung, Lungenentzündung sowie akute cerebrale Hypoxien durch Verlegung der Atemwege in Betracht.

1.10 Ziel dieser Untersuchung

Die Vielfalt an Therapiemöglichkeiten lässt erkennen, dass es für Kinder, die mit RS geboren werden, keine Standardtherapie gibt. Ein Grund dafür ist, dass die RS sich in unterschiedlichen Formen von milden bis hin zu schwer ausgeprägten Obstruktionsstörungen manifestiert und folglich angepasste und individuelle Therapiekonzepte verlangt.

Für stark betroffene Patienten werden demnach invasive Verfahren wie die Tracheotomie oder Kallusdistraction angewandt, bei denen mit erheblichen Komplikations- und Morbiditätsraten, unbefriedigenden Resultaten sowie kosmetischen Entstellungen gerechnet werden muss (Bacher M et al., 2004).

Als Alternative dazu wurde im Zentrum für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen eine Gaumenplatte mit integriertem velarem Sporn als wenig invasives Therapiekonzept entwickelt.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Erfahrungen mit 120 mittels der Tübinger Spornplatte behandelten Kindern (zehn davon mit einer konventionellen Gaumenplatte) über einen Zeitraum von zehn Jahren auszuwerten und wissenschaftlich darzustellen.

Der Fokus lag dabei auf den beiden Hauptsymptomen Saug- und Schluckbeschwerden/Gedeihstörung und obere Atemwegsobstruktion vor und unter Therapie sowie im weiteren Verlauf.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Wirksamkeit des Tübinger Therapiekonzeptes für Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder unter zwei Jahren mit Robin Sequenz. Hierzu wurden alle 120 Kinder mit isolierter RS, die zwischen 2003 und 2012 geboren und in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin behandelt wurden, untersucht.

2.2 Patienten (Ein- und Ausschlusskriterien)

Für die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 205 Kinder mit RS identifiziert, die zwischen 2003 und 2012 geboren wurden. Diese Kinder wurden in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit RS behandelt.

Davon mussten 85 Kinder ausgeschlossen werden, da bei Ihnen eine RS im Rahmen eines komplexen Fehlbildungssyndromes vorlag.

2.3 Studienablauf und Datenerfassung

Die erfassten Daten und Informationen der Studienpatienten stammen aus ihren archivierten Patientenakten, Arztbriefen, Untersuchungsbefunden und den Softwareprogrammen des Klinikums „Neodat“ sowie „SAP“. Die Zusammenfassung der gesammelten Werte in einer Tabelle erfolgte mit Hilfe des Programmes Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA). Folgende Daten wurden erhoben: Retrogenie, Glossoptose, Saug-/ Schluckstörungen, OSAS, Gaumenspalte, Geschlecht, Apgar-Werte, Gestationsalter, Geburtsdatum, Körpergewicht, Fehlbildungen in der Familie, Diagnosen (OAE/ BERA, Endoskopiebefund), Vortherapien, Plattenart, Spaltenverschluss, Ernährungsweise, sowie BGA.

Des Weiteren wurden Schlaflaborbefunde erfasst. Die Polygraphien wurden bei Aufnahme vor der Plattenbehandlung, unter Plattenbehandlung während des stationären Aufenthaltes sowie im Verlauf nach drei Monaten während der Kontrolluntersuchung

durchgeführt. Sie wurden während des stationären Aufenthaltes im Schlaflabor des Universitätsklinikums Tübingen aufgezeichnet.

Mittels Polygraphie werden der nasale Atemfluss, thorakale und abdominelle Atembewegungen, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Kapnometrie und die Körperlage gemessen und aufgezeichnet. Durch die Zusammenfassung der einzelnen Parameter kann die Schwere des OSAS zuverlässig beurteilt werden.

Als diagnostische Software zur Auswertung der ambulanten Schlafuntersuchungen wurde das Programm Somnologica for Embletta der Firma Embla (Denver, CO, USA) angewandt.

Als die Recherche abgeschlossen war, wurden die Daten aus der Excel Tabelle in das statistische Softwareprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Science, Chicago, IL, USA) importiert, um sie auszuwerten. Das Programm überprüft Häufigkeitsverteilungen, ermittelt absolute Fallzahlen bestimmter Werte, darüber hinaus stellt es diese graphisch dar.

2.4 Zielparameter

Die Auswahl der Zielparameter wurde getroffen, um sowohl die oberen Atemwegsobstruktionen als auch Saug- und Schluckstörungen mit daraus resultierenden Gedeihstörungen zu erfassen, welche die zwei klinischen Hauptprobleme der Kinder mit RS ausmachen. Diese Zielparameter wurden vor sowie nach Therapiebeginn, darüber hinaus im Verlauf untersucht. Folgende Zielparameter wurden ausgewählt:

a) Apnoen: Häufigkeit von obstruktiven und gemischten Apnoen (MOAI) pro Stunde auswertbarer Schlafzeit im Schlaflabor vor und unter Therapie, zudem nach drei Monaten

b) Hypoxämien: Abfälle der Sauerstoffsättigung unter 80% (DI80) pro Stunde auswertbarer Schlafzeit im Schlaflabor vor und unter Therapie, zudem im Verlauf nach drei Monaten

c) Hyperkapnien: vor und unter Therapie, bestimmt durch eine kapilläre Blutgasanalyse bei Aufnahme und vor Entlassung. Eine erhöhter pCO₂- und ein erniedrigter pH-Wert deuten auf eine respiratorische Azidose hin, die durch die obere

Atemwegsobstruktion entsteht. Eine metabolische Kompensation durch die Niere wäre erkennbar durch einen erhöhten base excess.

Normwerte für Neugeborene und Säuglinge:

$p\text{CO}_2 = 26 - 43 \text{ mmHg}$ (Neugeborenes bis 3 Monate)

$p\text{CO}_2 = 27 - 40 \text{ mmHg}$ (Säugling 4 – 12 Monate)

$p\text{CO}_2 = 35 - 45 \text{ mmHg}$ (Kinder ab 1 Jahr)

$p\text{H} = 7,20 - 7,41$ mmHg (Neugeborenes am 1. Lebenstag)

$p\text{H} = 7,34 - 7,45$ mmHg (Neugeborenes bis 3 Monate)

$p\text{H} = 7,38 - 7,45$ mmHg (Säugling von 4 – 12 Monate)

$p\text{H} = 7,35 - 7,45$ mmHg (Kinder ab 1 Jahr)

$\text{BE} = -2 - 3 \text{ mmol/l}$

d) Gewichtsentwicklung in Form des Z-Scores: Die Gewichtszunahme (kg pro Tag) von Geburt bis Aufnahme, von Aufnahme bis Entlassung und von Entlassung bis zum Kontrolltermin wurden erfasst. Um die Gewichte der Kinder vergleichbar zu machen, wurde die Transformation zur Standardnormalverteilung (Z-Transformation) angewandt. Die Berechnung des Z-Scores basiert auf die Verteilung einer britischen Referenzpopulation (Mass C et al., 2017).

2.5 Tübinger Spornplatte

Im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde des Universitätsklinikums Tübingen wurde die Tübinger Spornplatte entwickelt. Die modifizierte Gaumenplatte besitzt einen prä-epiglottischen Kunststoffsporn, der den Zungengrund in eine physiologische Position bringt, außerdem die Zunge vor dem Absinken gegen die hintere Pharynxwand hindert. Die PEBP beseitigt dadurch die obere Atemwegsobstruktion, hilft dem Unterkiefer nach vorn zu wachsen und fördert die Sprachentwicklung. Der Saug- und Schluckakt wird dem Säugling durch die Trennung von Nasen- und Rachenraum ermöglicht.

2.5.1 Oberkieferabdrucknahme

Um eine individuelle und adäquate Platte herzustellen, wird zu Beginn der Aufnahme ein Abdruck vom Oberkiefer nach der Technik von Rosenstein aus dem Jahre 1696 genommen (Rosenstein SW, 1969).

Der Säugling profitiert davon, wenn der Oberkieferabdruck möglichst in den ersten Tagen post partum stattfindet, um die Plattentherapie frühzeitig beginnen zu können.

Die Abdruckmasse besteht aus Abformalginat (Tetrachrom Superalginat ISO1563, Klasse B, Typ I, Firma Kaniodenta, Herford, Deutschland). Alginat ist ein Pulver, welches sich nach dem Mischen mit Wasser zu einer stabilen Form verarbeiten lässt. Die Alginatmasse ändert ihren Aggregatzustand nach ca. 15 Sekunden von gelartig und gut fließend zu einer schaumartigen Masse, die sich gut wieder aus dem Mund des Kindes herauslösen lässt. Gleichzeitig ändert sich die Farbe der Alginat Abformmasse von lila auf weiß, wenn der Abdruck fest geworden ist. Zur Sicherheit für die kleinen Patienten wird der Abdruck in Präsenz eines erfahrenen Neonatologen in einer Säuglingsreanimationseinheit vorgenommen, der bei Bedarf Sauerstoff insuffliert um Ent-sättigungen zu vermeiden.

Nach erfolgreicher Abdrucknahme wird die fest gewordene Alginatmasse mit Dentalgips (Girrodur Type IV, synthetische Superhartgips DIN EN 26873, weiß, Girrbach Dental GmbH, Pforzheim, Deutschland) ausgegossen. Der Gipsausguss dient nun als Modell für die definitive Gaumenplatte, die daraus entstehen soll.

2.5.2 Herstellung der Gaumenplatte und Plattendesign

An das entstandene Gipsmodell wird schließlich ein Sporn aus Dentalwachs angepasst. Der Sporn hat seine Lage prä-epiglottisch, reicht also bis in den Oropharynx. Dadurch wird der Zungengrund in seiner physiologischen Form gehalten und nach vorne gedrückt, was den Pharynx offenhält.

Um den Sporn in seiner Lage mechanisch zu stabilisieren, wird ein offener Kanal in die Wachsmasse geformt. Anschließend wird ein Draht (Remanium Strengthened, Dentaurum, Pforzheim, Deutschland) mit 1,8 x 0,8 mm integriert, der den Sporn in seiner Position mechanisch festigt.

Aus dem Gipsmodell mit eingearbeitetem Sporn kann jetzt eine vorläufige Gaumenplatte aus hartem Kunststoff (Methylmethacrylat, Forestacryl-Strong-S, Förster, Pforzheim, Deutschland) entstehen.

Diese vorläufige Platte wird unter der Kontrolle der Vitalparameter und des SpO₂ das erste Mal eingesetzt.

Die korrekte Lage der Platte wird durch eine Endoskopie kontrolliert. Für eine bessere Sicht wird der Sporn aus blau gefärbtem Kunststoff (Blue Concentrate for Colouring, Förster, Pforzheim, Deutschland) gefertigt.

Muss die Platte noch modifiziert werden, geschieht dies durch Abfräsen oder Anpolymerisieren des harten Kunststoffes der Platte. So können Druckstellen abgeschliffen werden.

Ist die angestrebte Passform erreicht, kann die endgültige Gaumenplatte hergestellt werden. Diese besteht hauptsächlich aus hartem Kunststoff (Paladon 65, Kulzer Heraeus, Wehrheim, Deutschland). Für einen besseren Tragecomfort werden die Ränder und alle Teile, die sich in das Vestibulum erstrecken, jedoch aus weichem Kunststoff (Vertex Soft Denture Material, Dentimex B.V., Zeist, Holland und Paladon 65) fabriziert.

Die entstandene Platte für den Langzeitgebrauch wird nun durch eingebaute Metallelemente verstärkt. Die linguale Oberfläche des Sporns erhält, ebenso wie die vorläufige Platte auch, einen länglichen Kanal, in den ein Draht (Remanium Strengthener, Dentaforum, Pforzheim, Deutschland) mit 1,8 x 0,8 mm eingelegt wird. Anschließend wird der Kanal mit Methylmethacrylat (Forestacryl-Strong-S, Förster, Pforzheim, Deutschland) versiegelt.

Um die Oberkiefergaumenplatte optimal anzupassen sind einige Überprüfungen erforderlich. So muss z.B. die Passgenauigkeit an der Maxilla begutachtet werden. Das Ende des Sporns sollte oberhalb der Epiglottis zu liegen kommen. Der Hypopharynx sollte aufgeweitet werden und der Rachenteil sollte am Zungengrund anliegen und die Zunge nach ventral drücken. Die Position des pharyngealen Anteils in der Sagittalen sollte mittig zentriert sein.

Um die gewünschte Position zu halten, wird sie am Patienten durch zwei Haltebügel und Klebestreifen fixiert.

Im weiteren Verlauf der Behandlung gibt es regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Im Rahmen dieser Inspektionen kann die Platte dem Wachstum und den Bedürfnissen des Kindes angepasst werden.

Häufig müssen die Platten mehrfach nachmodifiziert werden, um eine korrekte Passform zu erzielen. Die Kinder werden in monatlichen Abständen einbestellt um eine Weiterbehandlung und erneute Anpassungen der Platte zu ermöglichen. So werden die Platten abgeschliffen oder neu modifiziert. Der korrekte Sitz der Platte kann immer wieder durch eine Schlaflaboruntersuchung oder eine Endoskopie kontrolliert werden.

Einige Patienten benötigen darüber hinaus weitere Modifizierungen am Sporn selbst. Die Oberkieferplatte mit posterioren Sporn ist in erster Linie für die Behandlung von Typ-1-Obstruktionen nach Sher geeignet. Der Sporn drückt von dorsal gegen den Zungengrund und zwingt Zunge und Unterkiefer in eine ventrale Position. Zusätzlich werden Impressionen im anterioren, mundseitigen Teil der Platte angebracht, die eine taktile Stimulation der Zunge und damit eine zusätzliche Ventralorientierung bewirken. Durch Schleifen kann der Sporn in seiner Länge gekürzt und in seiner Breite modifiziert werden.

Weitere Variationen der Tübinger Spornplatte sind die Flötenplatte und die Ring- oder Röhrenplatte. Bei der Flötenplatte, Oropharyngeal Airway Plate (OPAP) ersetzen ein tubusähnliches Lumen im Pharynx und Drainagelöcher den Sporn. Der Tubus lässt sich nicht komprimieren und hält somit die oberen Atemwege zuverlässig frei. Die Zunge wird zusätzlich nach ventral gedrückt. Kinder mit Obstruktionstyp drei und vier profitieren von diesem Plattendesign am meisten.

Bei der Röhrenplatte wird am Ende des Sporns ein Kunststoffring angebracht.

Für einige Patienten war aber auch eine konventionelle Gaumenplatte ohne Sporn ausreichend, bei denen der Fortsatz drei mm hinter dem harten Gaumen endet.

Die Platte wird gewöhnlich bis zum operativen Verschluss der Gaumenspalte getragen.

2.6 Statistische Methoden

Um die Gewichte der Kinder vergleichbar zu machen, wurde die Transformation zur Standardnormalverteilung (Z-Transformation) genutzt (s.o.).

Die Ergebnisse zu den erhobenen Parametern der Blutgasanalysen (pH und CO₂) sowie der Ergebnisse der Polygraphien (MOAI und DI80) vor und nach Plattenbehandlung wurden mittels Wilcoxon-Test verglichen, da keine Normalverteilung vorlag. Dieser Test prüft, ob die Zahl der Beobachtungen, die kleiner oder größer als der gemeinsame Median beider Variablen sind, in beiden Gruppen verschieden ist. Die Nullhypothese sagt aus, dass es keinen Unterschied zwischen den Verteilungen innerhalb der beiden Gruppen gibt.

Weiterhin wurde der Friedman-Test für die Untersuchung von den drei gepaarten Stichproben zum MOAI und DI80 auf Gleichheit des Lageparameters herangezogen. Da er keine Normalverteilung der Daten in den Stichproben voraussetzt, zählt er ebenfalls zu den nichtparametrischen Verfahren.

Ob der Unterschied der Parameter MOAI, DI80 und der Nahrungsform von Aufnahme zu Entlassung, von Entlassung zu Kontrolle oder von Aufnahme zur Kontrolle signifikant ist wurde mittels Post-hoc-Tests berechnet. Der Post-hoc-Test gibt mit paarweisen Mittelwertvergleichen Auskunft, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden.

Dass es sich hier insgesamt um drei paarweise Vergleiche handelt, muss bei einer p-Wert Adjustierung nach Bonferroni der p-Wert des Wilcoxon-Tests für verbundene Stichproben mit drei multipliziert werden. Die Bonferroni-Methode oder Bonferroni-Korrektur ist ein Verfahren, mit dessen Hilfe die Alpha-Fehler-Kumulierung bei multiplen Vergleichen neutralisiert wird. Sie besagt, dass, wenn man n unabhängige Hypothesen an einem Datensatz testet, die statistische Signifikanz, die für jede Hypothese getrennt benutzt werden soll, $1/n$ der Signifikanz ist, die sich beim Test nur einer Hypothese ergeben würde. In unserem Fall galt das für drei paarweise Vergleiche.

Weiterhin wurde für die Berechnung der Signifikanz der Nahrungsformen zu den verschiedenen Messzeitpunkten der Cochran's Q-Test für drei abhängige binäre Variablen verwendet und der McNemar-Test für zwei abhängige binäre Variablen, in dieser Studie die Variablen der Ernährungsform. Es wurde dieselbe Gruppe von Patienten vor und nach der Plattenbehandlung untersucht. Es sollte jeweils die Nullhypothese getestet werden.

Der McNemar-Test ist ein spezieller Vierfeldertafel-Test für verbundene Stichproben (mit Messwiederholung), bei denen ein dichotomes Merkmal betrachtet wird und ein maximal ordinales Skalenniveau besteht. Verbundene Stichproben liegen dann vor,

wenn zwischen den Beobachtungen ein Zusammenhang besteht, wie im Rahmen der vorliegenden Studie, der Vorher-Nachher-Vergleich der in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Der Cochran Q-Test ist eine Erweiterung des McNemar-Tests auf mehr als zwei Zeitpunkte dichotomer unabhängiger Variablen und nominalem, dichotomen Skalenniveau. Der Cochran-Test stellt ein parameterfreies Testverfahren dar, mit dem festgestellt werden soll, ob zwei oder mehr abhängige Stichproben signifikant im Anteil der Fälle in jeder von zwei Kategorien differieren.

3 Ergebnisse

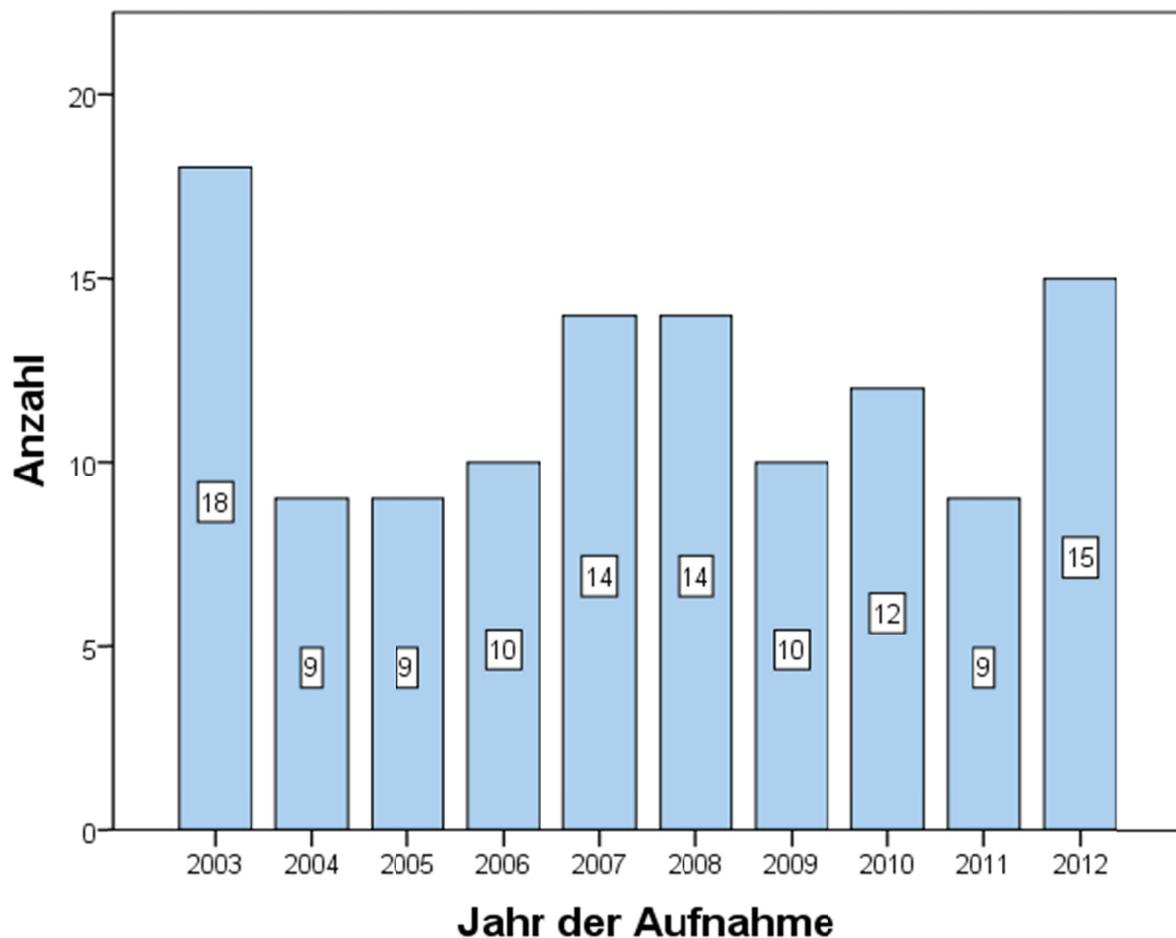
3.1 Studienpatienten

Insgesamt wurden 120 Kinder, die vom 01.01.2003 bis zum 31.12.2012 im Universitätsklinikum Tübingen behandelt worden waren, in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Erstaufnahme war keines der Kinder älter als zwei Jahre. Die Auswahl bestand aus 72 Mädchen und 48 Jungen. Dies entsprach 60% Mädchen und 40% Jungen.

Die Diagnose einer isolierten RS hatten alle kleinen Patienten gemeinsam. 85 Kinder mit assoziiertem Syndrom wurden von der Studie ausgeschlossen. Die 120 Studienteilnehmer erhielten alle die gleiche Therapiemethode mit einer kieferorthopädischen Gaumenplatte.

3.1.1 Entwicklung der Patientenzahl über dem Zeitraum der Studie

Die größte Zahl an Patienten mit isolierter RS (18) wurde 2003 aufgenommen, außerdem häuften sich Aufnahmen in den Jahren 2007 und 2008 (14) und schließlich im Jahr 2012 (15). In den Jahren 2004, 2005 und 2011 wurden mit je neun Patienten am wenigsten Patienten aufgenommen.

Abb. 1: Altersverteilung der Patienten über den Zeitraum von zehn Jahren

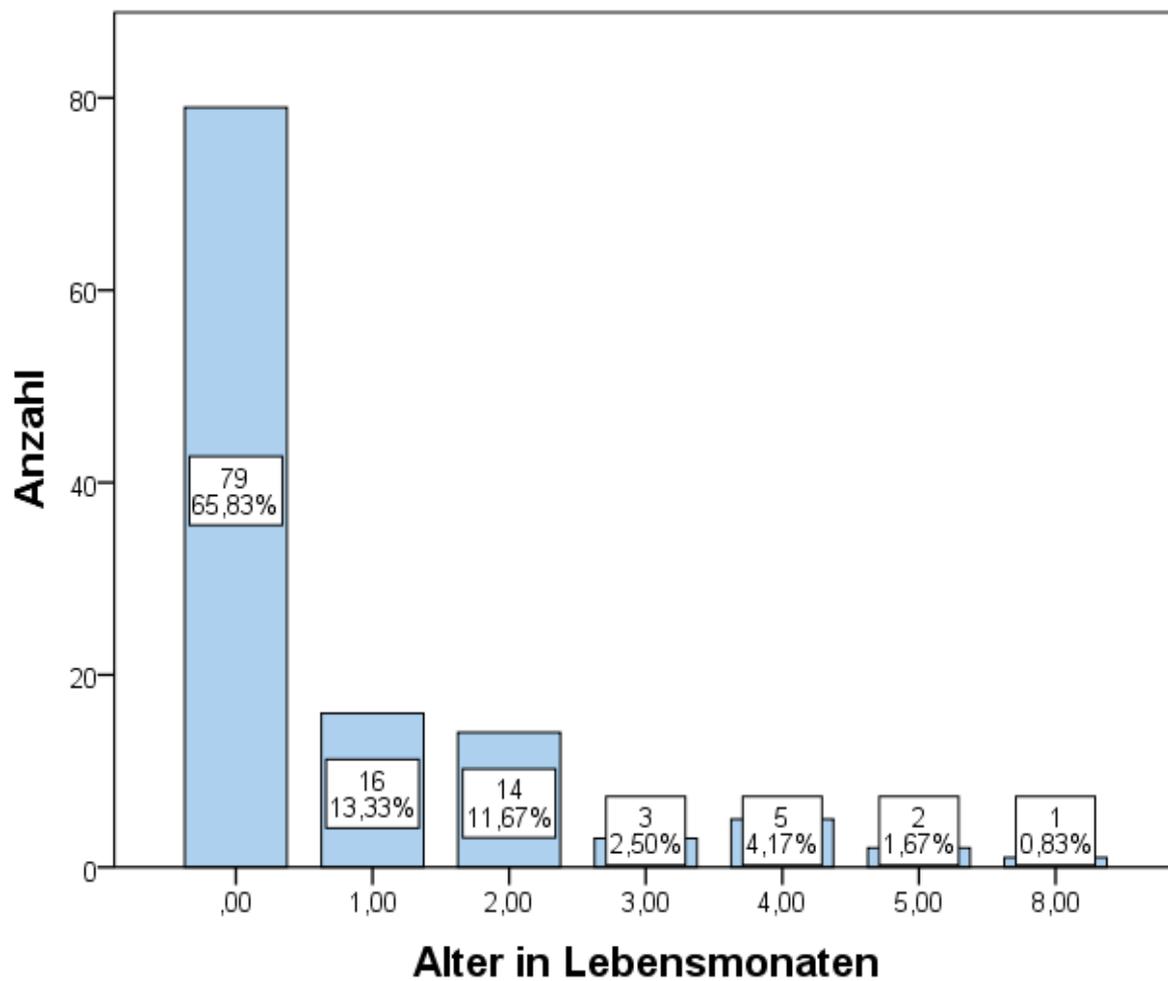
3.1.2 Altersverteilung

Bei der Betrachtung der Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstaufnahme überwiegen Kinder, die den 1. Lebensmonat noch nicht vollendet hatten (N=78).

Die Altersverteilung der übrigen 42 Patienten erstreckt sich von zwei zu neun Monaten.

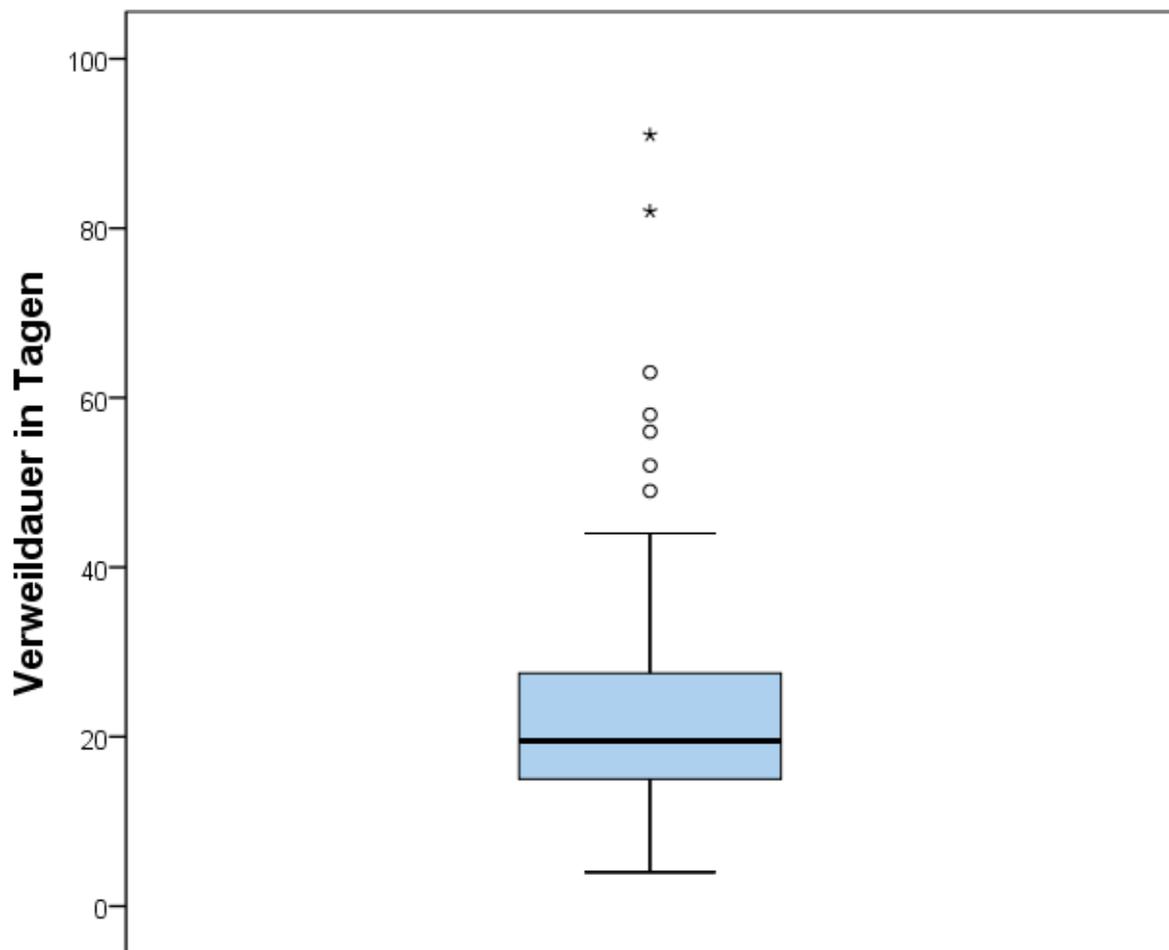
12 Patienten, dies entsprach 10%, wurden gleich am 1. Lebenstag aufgenommen.

Tabelle 1 gibt das Alter bei Aufnahme, Entlassung und beim Kontrolltermin, berechnet als Median, wieder.

Abb. 2: Altersverteilung der Patienten bei Aufnahme

3.1.3 Krankenhausaufenthaltsdauer

Der mediane Wert für die stationäre Aufenthaltsdauer betrug 19,5 Tage. Dieser schwankte zwischen minimal vier Tagen bei Patienten mit leichter Symptomatik und maximal 91 Tagen bei intensivpflichtigen Kindern.

Abb. 3: Krankenhausaufenthaltsdauer**Tab. 1:** Krankenhausaufenthaltsdauer (gruppiert)

Verweildauer in Tagen		
Aufenthaltsdauer		N
<= 14 Tage		7
> 14 Tage		80
> 1 Monat		33

Abb. 4: Krankenhausaufenthaltsdauer (gruppiert)

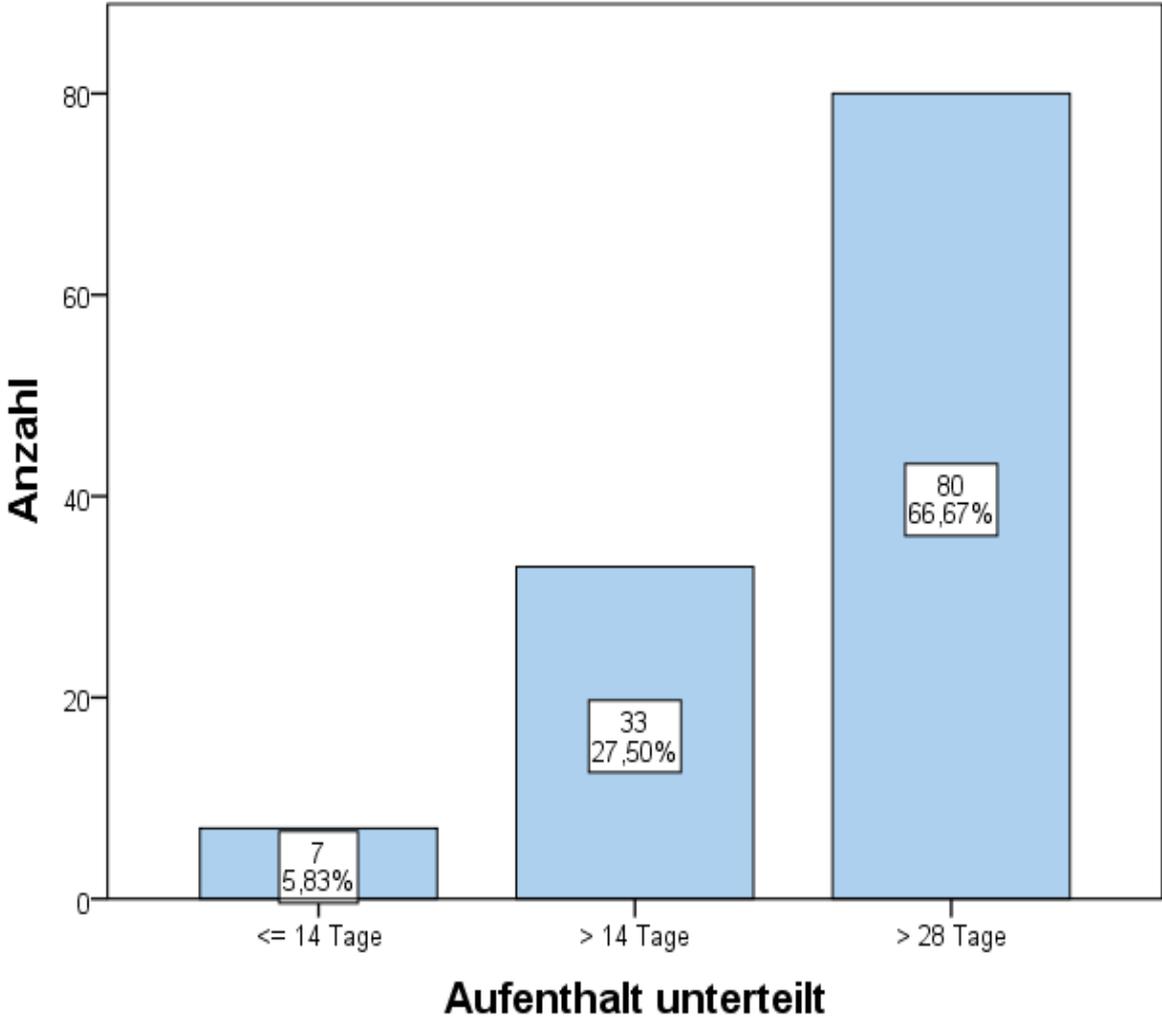
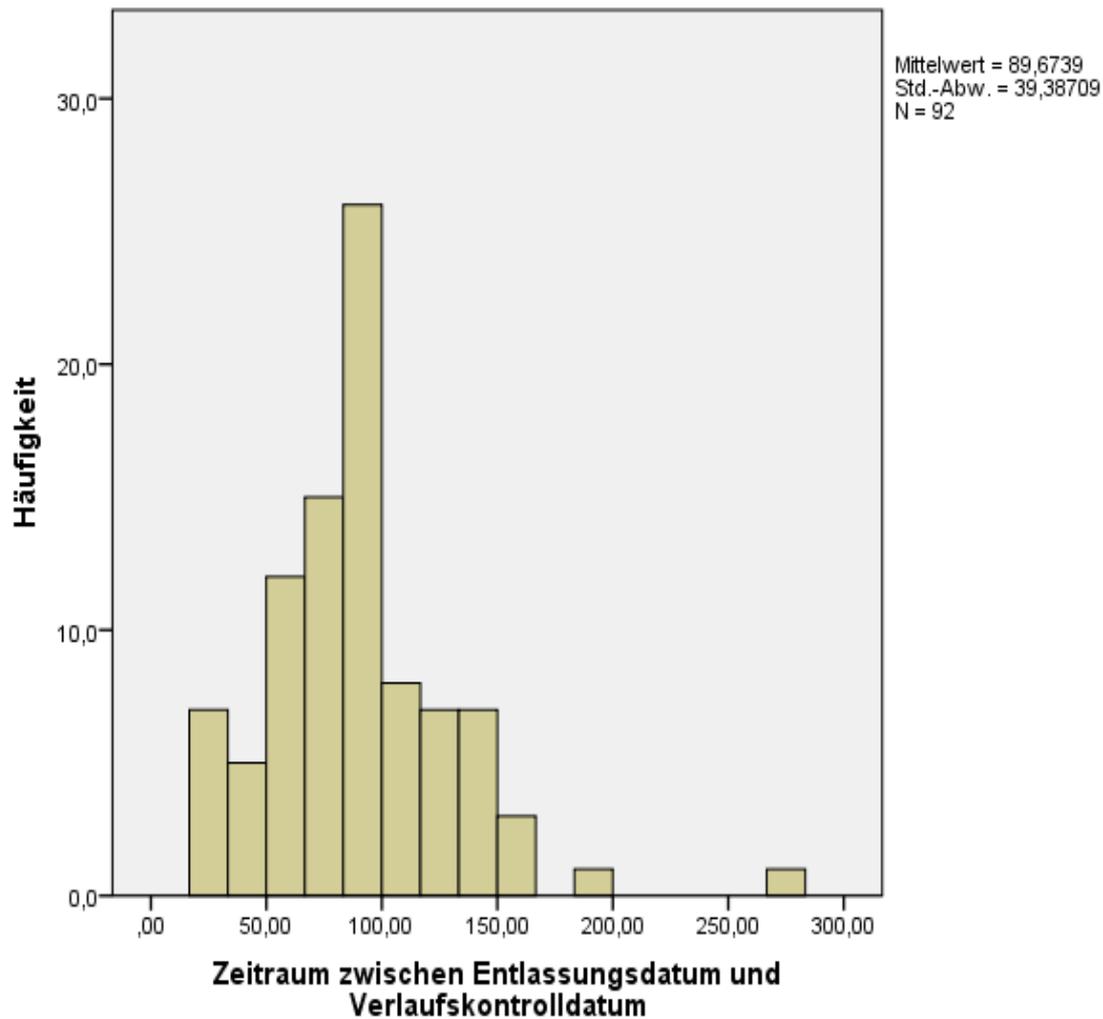


Abb. 5: Zeitraum zwischen Entlassungsdatum und Verlaufskontrolldatum

3.1.4 Gestationsalter und Geburtsgewicht

Das Gestationsalter lag zwischen 30 und 41 vollendeten Wochen, bzw. 210 und 292 Tagen. Der Median betrug 39 Wochen oder 277 Tage. Das gemessene Geburtsgewicht wurde bei 115 Kindern dokumentiert. Der Median betrug 3260g und die Streuung lag zwischen 1270 und 4600g.

Tab. 2: Gestationsalter der Kinder, berechnet als Median

	Median (Min/Max)
Gestationsalter Woche	39 (30/41)
Gestationsalter Tage	277 (210/292)

Tab. 3: Geburtsgewicht von 115 Kindern, berechnet als Median. Bei fünf Kindern waren die Angaben fehlend.

	Median (Min/Max)
Geburtsgewicht	(70/4600)

3.1.5 Apgar-Werte

Die Apgar-Werte zeigten im Median keine großen Veränderungen.

Tab. 4: Apgar-Werte von 98 Kinder nach 1, 5 und 10 Minuten, berechnet als Median. Bei 22 Kindern waren die Angaben fehlend.

	Median (Min/Max)
APGAR 1	9 (1/10)
APGAR 5	9 (2/10)
APGAR 10	10 (6/10)

3.1.6 Retrogenie

Es wurden Werte zwischen fünf und 20mm gemessen. Im Mittel betrug die gemessene Retrogenie (Stufe zwischen Zahnleiste Ober- vs. Unterkiefer) bei Aufnahme 11,7mm. Der Median betrug 10mm. 73 Patienten (60,8%) wiesen eine Retrogenie von 10mm auf. Dies stellte somit die häufigste Ausprägung dar. Bei fünf Kindern, dies entsprach 4,2%, lag ein Messwert von 5mm vor.

Tab. 5: Retrogenie der Kinder, gemessen bei Aufnahme, berechnet als Median.

	Median (Min/ Max)
Retrogenie	11 (5/20)

3.1.7 Glossoptose

Bei 117 Kindern, dies entsprach 97,5%, lag eine Glossoptose vor. Bei drei Kindern konnte keine Glossoptose beobachtet werden.

Tab. 6: Häufigkeit der Kinder mit Glossoptose.

Glossoptose		N=	%
	ja	117	97,5
	nein	3	2,5
	Gesamt	120	100,0

3.1.8 Gaumenspalte

Bei 107 Kindern wurde eine Gaumenspalte diagnostiziert, dies entsprach 89,2%. 13 der behandelten Kinder hatten keine Gaumenspalte.

3.1.9 Atemwegsobstruktionen

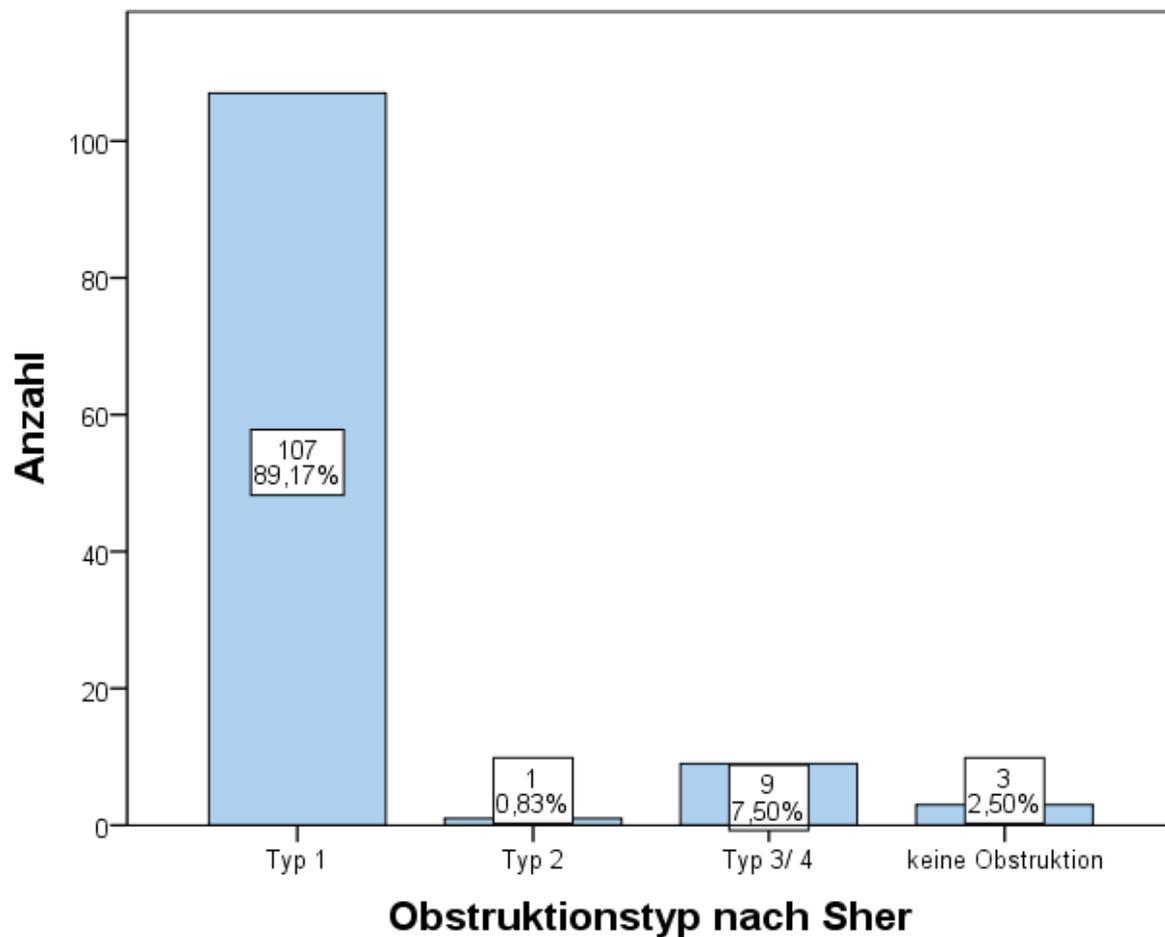
Bei 117 von 120 Kindern, dies entsprach 97,5% lag ein OSAS vor. Bei drei Kindern lag bei sehr milder Ausprägung der RS zu den jeweiligen Messzeitpunkten kein OSAS vor.

3.1.10 Saug- und Schluckschwierigkeiten

Bei 63 Kindern, dies entsprach 52,5%, lagen Saug- oder Schluckschwierigkeiten vor. Etwas weniger als die Hälfte der Kinder konnte zum Zeitpunkt ihrer Vorstellung in Tübingen selbstständig trinken.

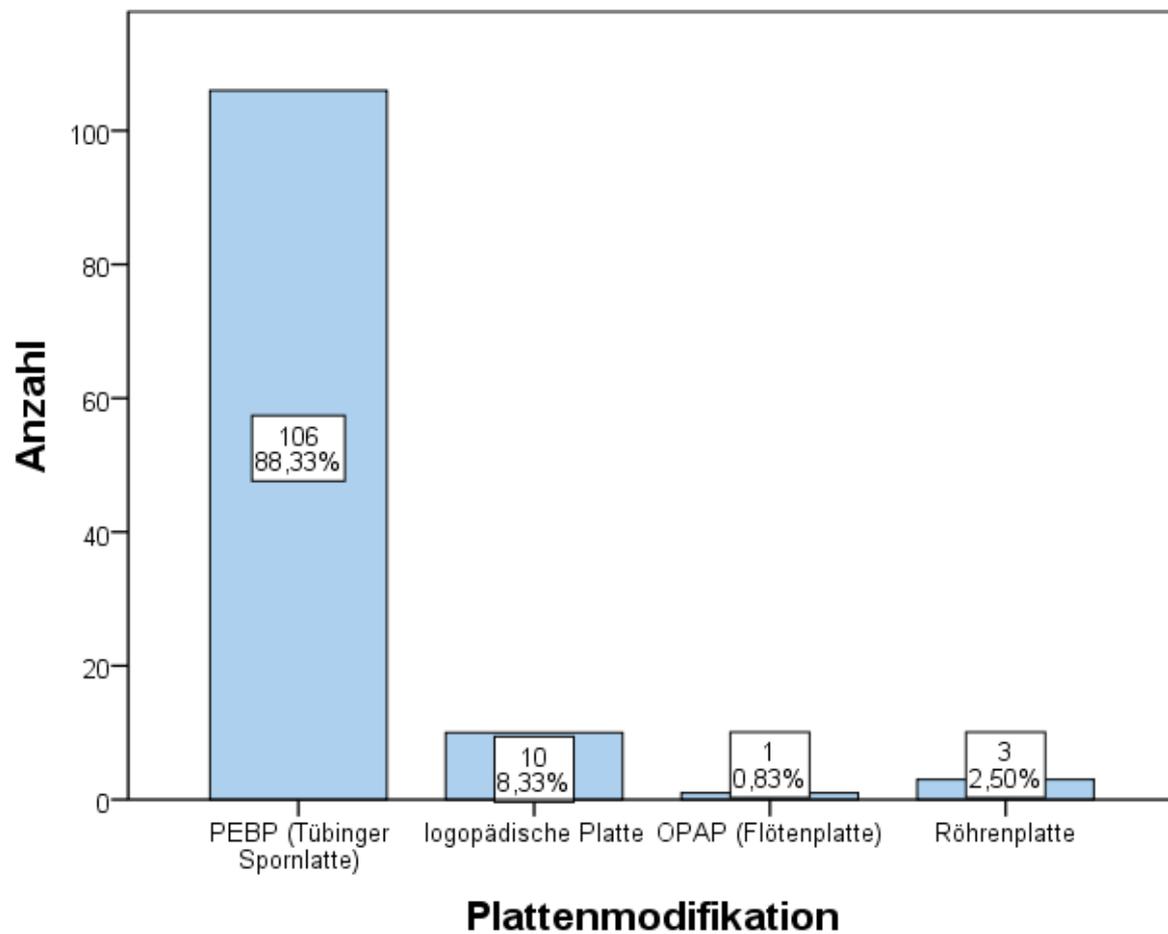
3.1.11 Obstruktionstyp nach Sher

Bei der Betrachtung der Obstruktionstypen zum Zeitpunkt der Erstaufnahme stellt die Anzahl der Kinder mit dem RS-typischen Obstruktionstyp I die Mehrheit dar (N=107).

Abb. 6: Verteilung der Patienten nach den verschiedenen Obstruktionstypen nach Sher.

3.1.12 Art der Gaumenplatte

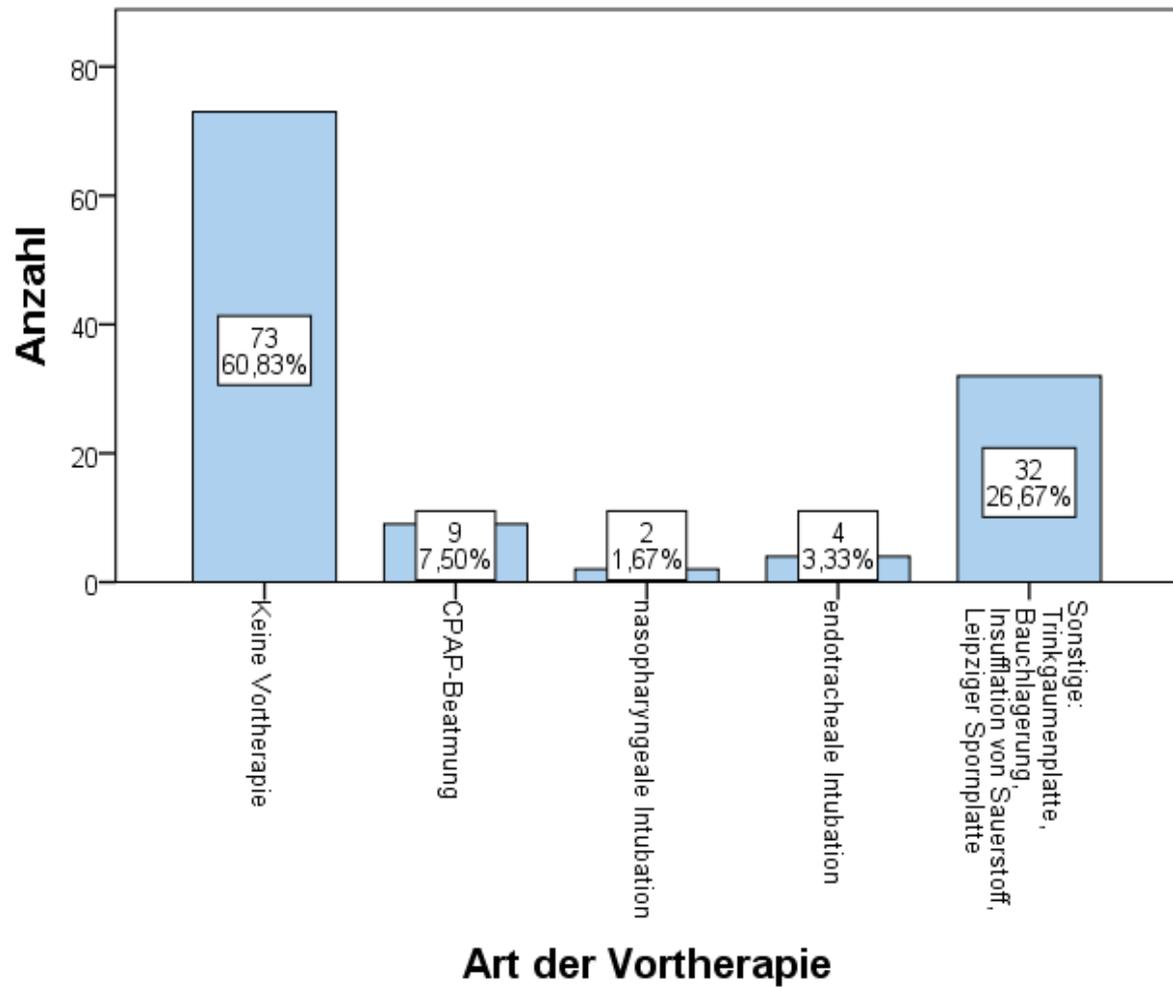
Ein Großteil der Kinder (N=107) konnte ohne zusätzliche therapeutische Maßnahmen, außer der Behandlung mit der PEBP oder OPAP, entlassen werden. Bei drei Patienten wurde zur optimalen Therapie eine modifizierte Spornplatte, die Röhrenplatte angefertigt. Bei zehn weiteren Kindern reichte bei vorliegender milder Retrogenie eine Behandlung mit logopädischer Platte aus.

Abb. 7: Verteilung der modifizierten Gaumenplatten

3.1.13 Vortherapie

Bei 39,2% der Kinder waren vor der Behandlung mit der PEBP/OPAP bereits andere therapeutischen Maßnahmen ergriffen worden. Diese umfassten unter anderem endotracheale oder nasopharyngeale Intubation und nCPAP-Beatmung.

Abb. 8: Art der Vortherapien



Tab. 7: Art und Häufigkeit der Vortherapien der Patienten

		N=	%
Gültig	Keine Vortherapie	73	60,83
	CPAP-Beatmung	9	7,5
	nasopharyngeale Intubation	2	1,67
	endotracheale Intubation	4	3,33
	Andere: Trinkgaumenplatte,	32	26,67
	Gesamt	120	100,00

3.1.14 Hörprüfung

Der OAE/BERA war bei 47 Kinder pathologisch, dies entsprach 39,2%.

Bei den weiteren 73 Patienten war der Test ohne auffälligen Befund.

3.1.15 Fehlbildungen in der Familie

Bei insgesamt 12,5% der 120 Kinder lag eine positive Familienanamnese vor. Davon waren 9,17% angeborene Erkrankungen im Bereich von Kiefer und/oder Gesicht.

Abb. 9: Familienanamnese

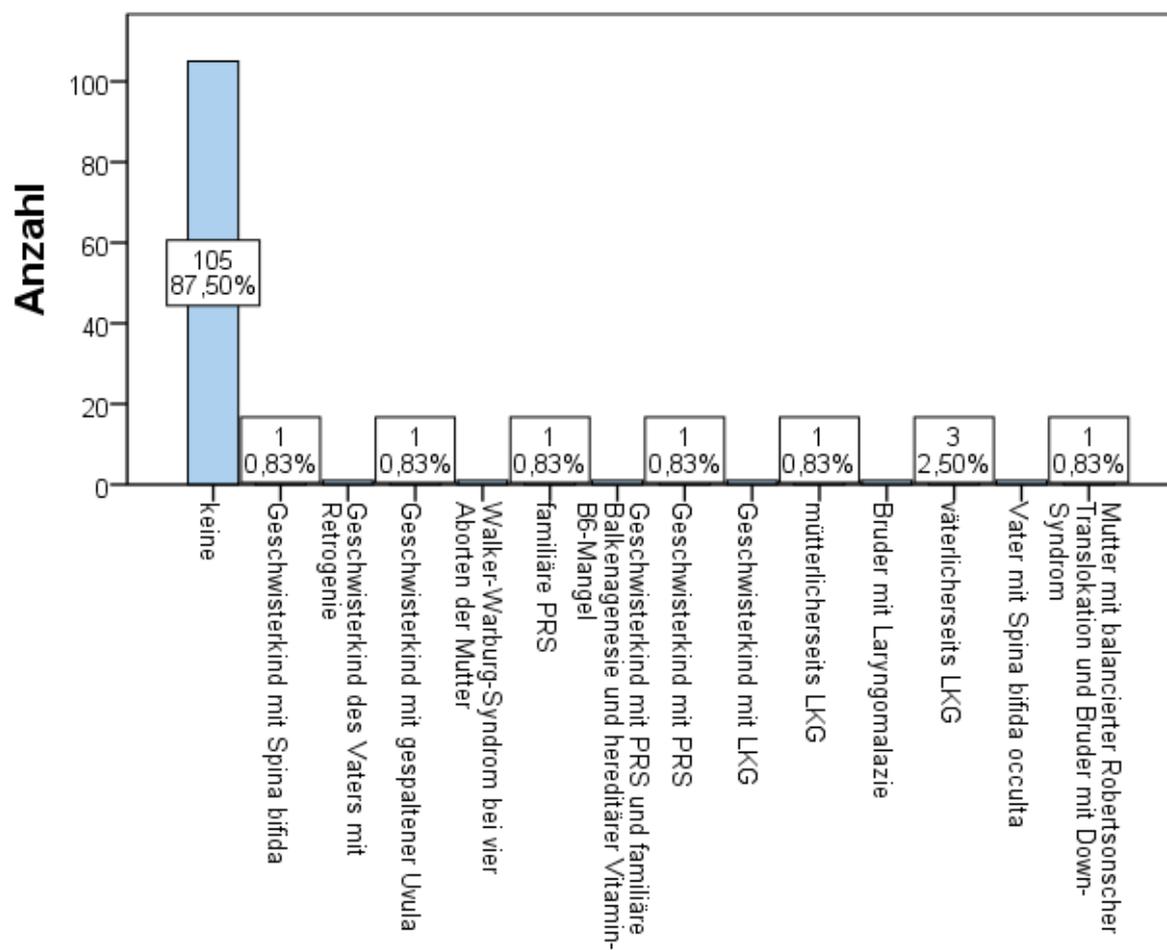
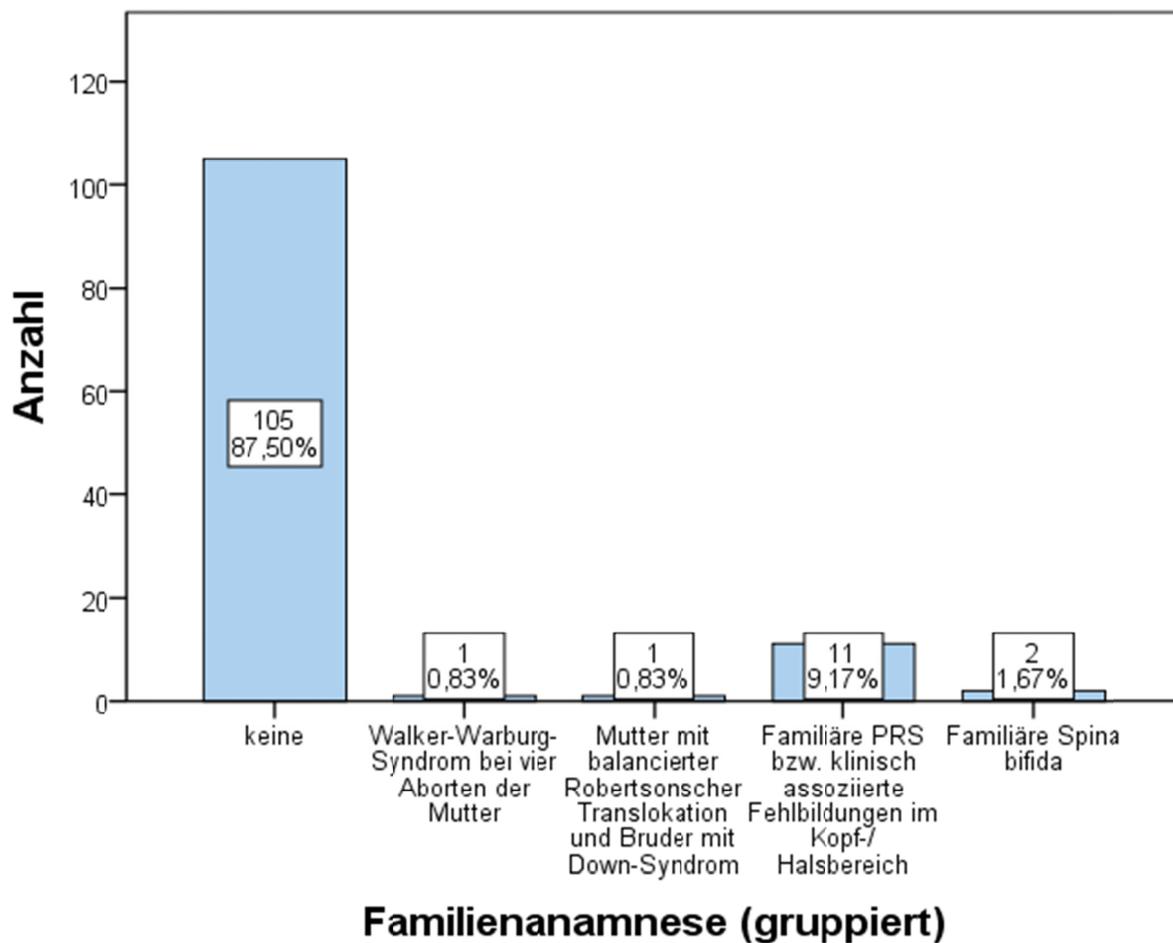


Abb. 10: Familienanamnese (gruppiert)

3.2 Polygraphien

3.2.1 Graphische Darstellung

In den weiteren Abbildungen befinden sich die ausgewerteten Daten häufig in Form eines Diagrammes, dem Boxplot.

Boxplot-Diagramme ermöglichen in meiner Arbeit die Visualisierung der Datenverteilung, die Tendenz der erhobenen Werte über die Quantile und den Vergleich von Verteilungen.

Quartile unterteilen die Daten in Gruppen basierend auf fünf Hauptwerte: Minimum (entspricht in der Graphik dem Beginn des Striches), erstes Quartil (entspricht der 25. Perzentile, entspricht auf der Graphik dem Beginn des Rechteckes), Median, drittes Quartil (entspricht der 75. Perzentile, entspricht auf der Graphik dem Ende des Rechteckes) und dem Maximum (entspricht in der Graphik dem Ende des Striches).

Ausreißer heißen Outlier und werden in Form von Punkten außerhalb des Mini- und Maximums dargestellt.

Der Rechteckbereich des Diagrammes die mittleren 50 Prozent der Datenwerte, die auch als Interquartil-Bereich (IQR) bezeichnet werden. Die Linienunterteilung des Rechtecks, der das Rechteck in zwei Hälften teilt, stellt den Median dar.

Der IQR veranschaulicht die Variabilität in einer Reihe von Werten. Ein großer IQR gibt weit verstreute Werte an, während ein kleinerer IQR angibt, dass sich die meisten Werte in der Mitte befinden.

3.3 Apnoen und Hypoxämien

Die einzelnen Parameter der durchgeführten Polygraphien, vor und unter Therapie sind in Median in Tabelle neun aufgeführt.

Der Zeitraum zwischen Polygraphie bei Entlassung und bei der Verlaufskontrolle betrug im Mittelwert 91 Tage.

Zum Vergleich der Zielparameter wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt (s. S. 23 *Statistische Methoden*). Dieser ergab für alle fünf Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Polygraphien vor und unter Therapie mit der PEBP/OPAP/Röhrenplatte/logopäd. Gaumenplatte ($p < 0,05$). Die Nullhypothese wurde damit widerlegt.

Tab. 8: Zielparameter der Polygraphien (PG) vor und unter der Therapie mit der PEBP/OPAP (117 Studienpatienten, bei drei Patienten fehlend), berechnet in Median (Min/Max) und zur Verlaufskontrolle (11 Patienten, bei neun Patienten fehlende Daten)

Parameter		PG vor Therapie	PG unter Therapie (vor Entlassung)	PG beim Kontrolltermin	p-Wert
	MOAI	8,82 (0/82,5)	1,02 (0/18)	0,17 (0/6,1)	<0,05
	DI 80	0 (0/15)	0 (0/6,3)	0 (0/4,08)	<0,05

Abb. 11: Verteilung des MOAI zu den drei Messzeitpunkten

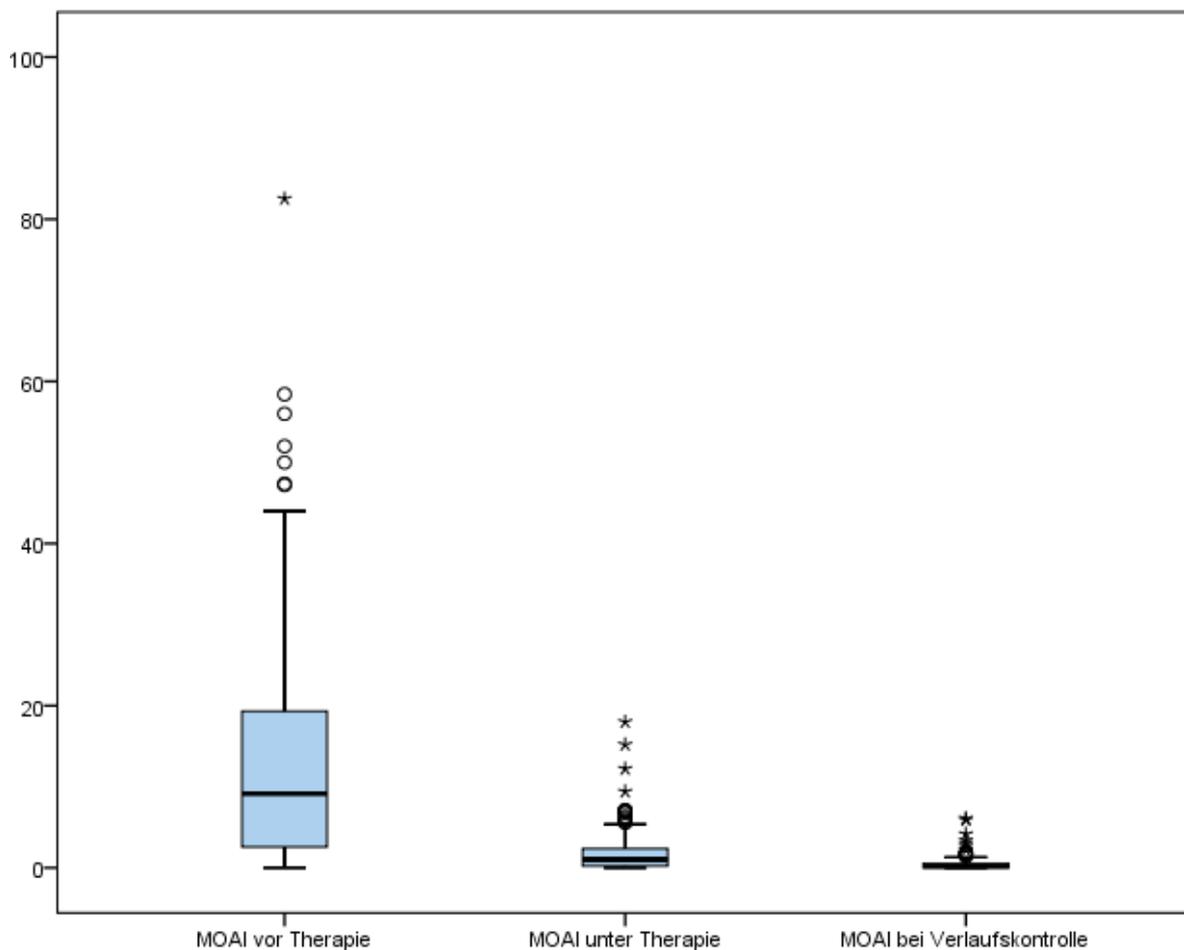


Abb. 12: Veränderung des MOAI während und nach der Therapie

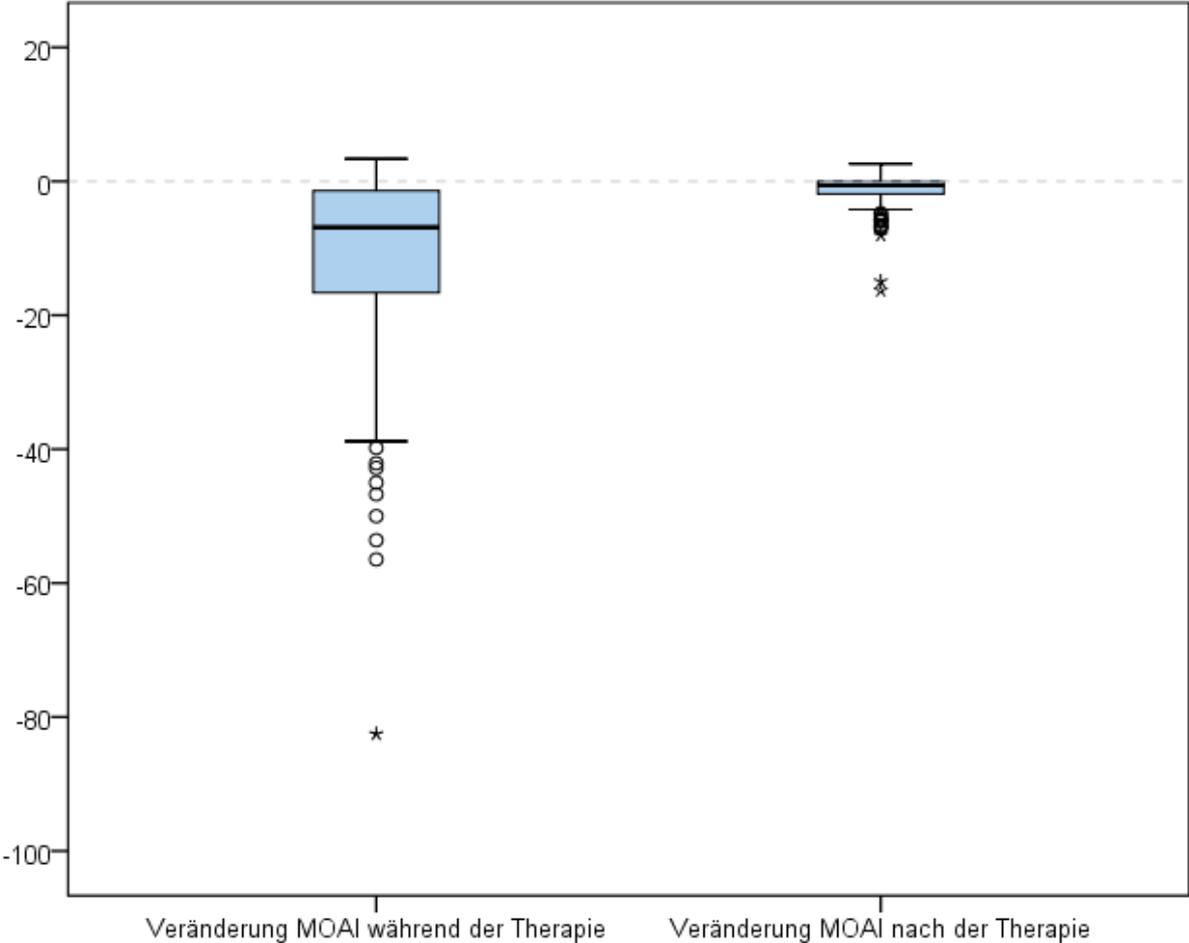
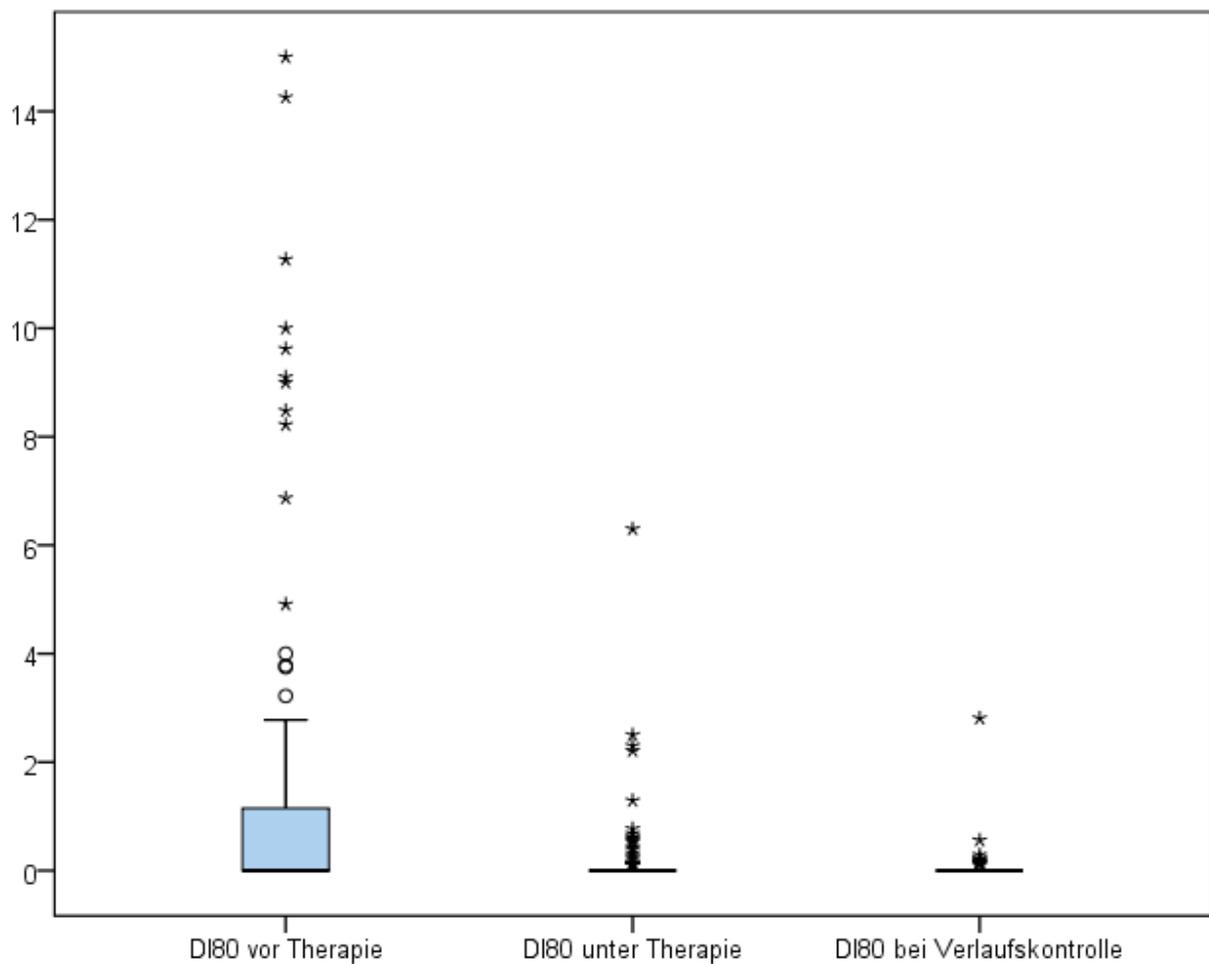


Abb. 13: Verteilung des DI80 zu den drei Messzeitpunkten

3.4 Hyperkapnien

Es wurden jeweils vor Therapiebeginn mit der PEBP und zum Zeitpunkt der 1. Polygraphie-Kontrolle unter Therapie Blutgasanalysen durchgeführt. Zwischen den zwei Blutentnahmen lagen im Median 19,5 Tage. Die einzelnen Parameter der durchgeführten Blutentnahmen, vor und unter Therapie sind als Mediane in Tabelle 2 aufgeführt.

Zum Vergleich der Zielparame-ter wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt (s. S. 23 *Statistische Methoden*). Dieser ergab für zwei Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied für die Laborparameter pH und pCO₂ vor und unter Therapie mit der PEBP/OPAP/Röhrenplatte/log. Gaumenplatte ($p < 0,05$). Die Nullhypothese wurde damit widerlegt. Die Untersuchung des BE ergab keine signifikanten Veränderungen.

Tab. 9: Zielparameter der BGA (Blutgasanalyse) vor und unter der Therapie mit der PEBP/OPAP, berechnet in Median (Min/Max)

Parameter	BGA vor Therapie	BGA unter Therapie	p-Wert
pH	7,39 (7,2/7,5)	7,41 (7/7,53)	<0,05
pCO ₂	44,15 (4,9/68)	41,1 (29,2/61,7)	<0,05

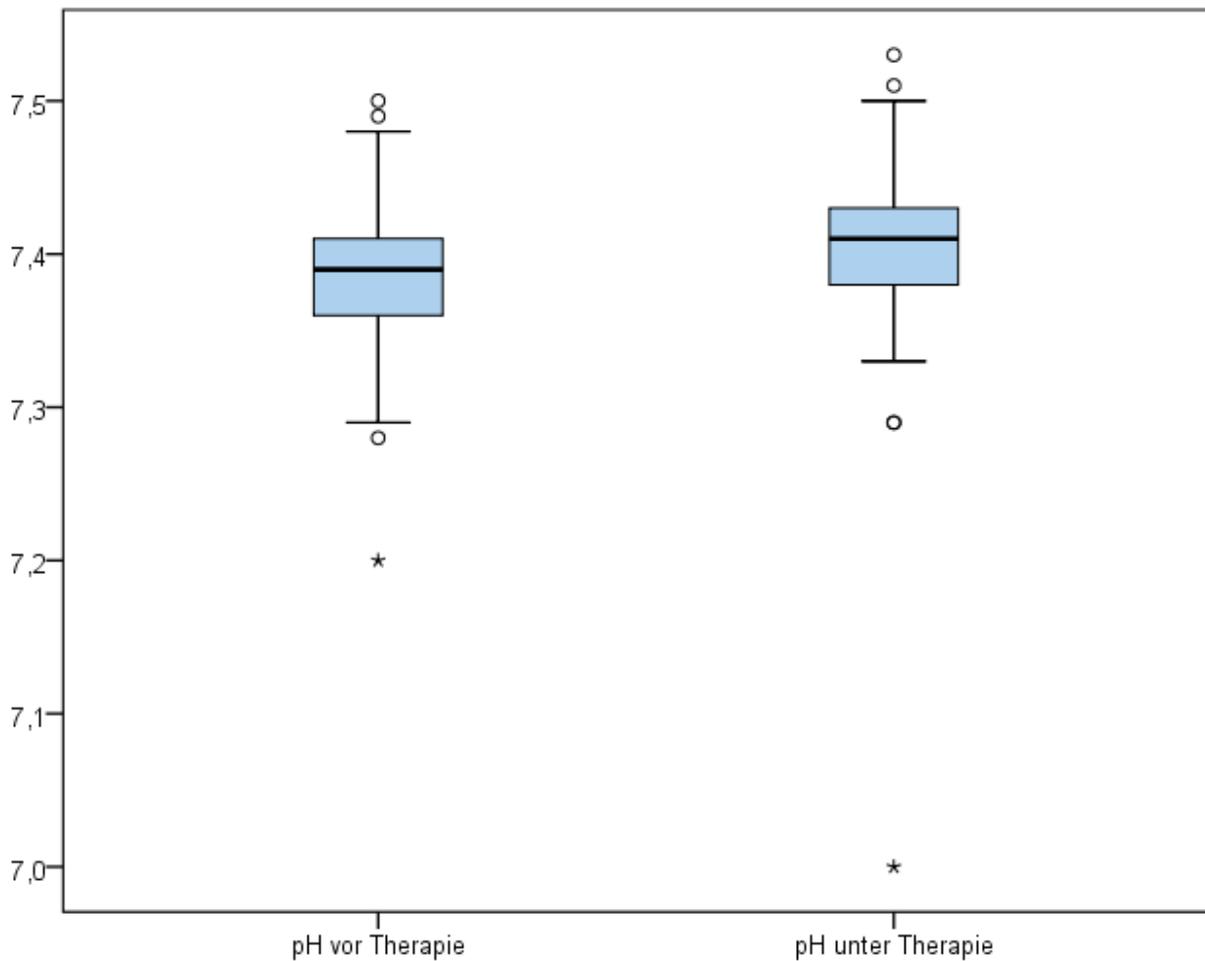
Abb. 14: Veränderung des pH-Wertes vor und nach Therapie

Abb. 15: Veränderung des pH-Wertes während der Therapie

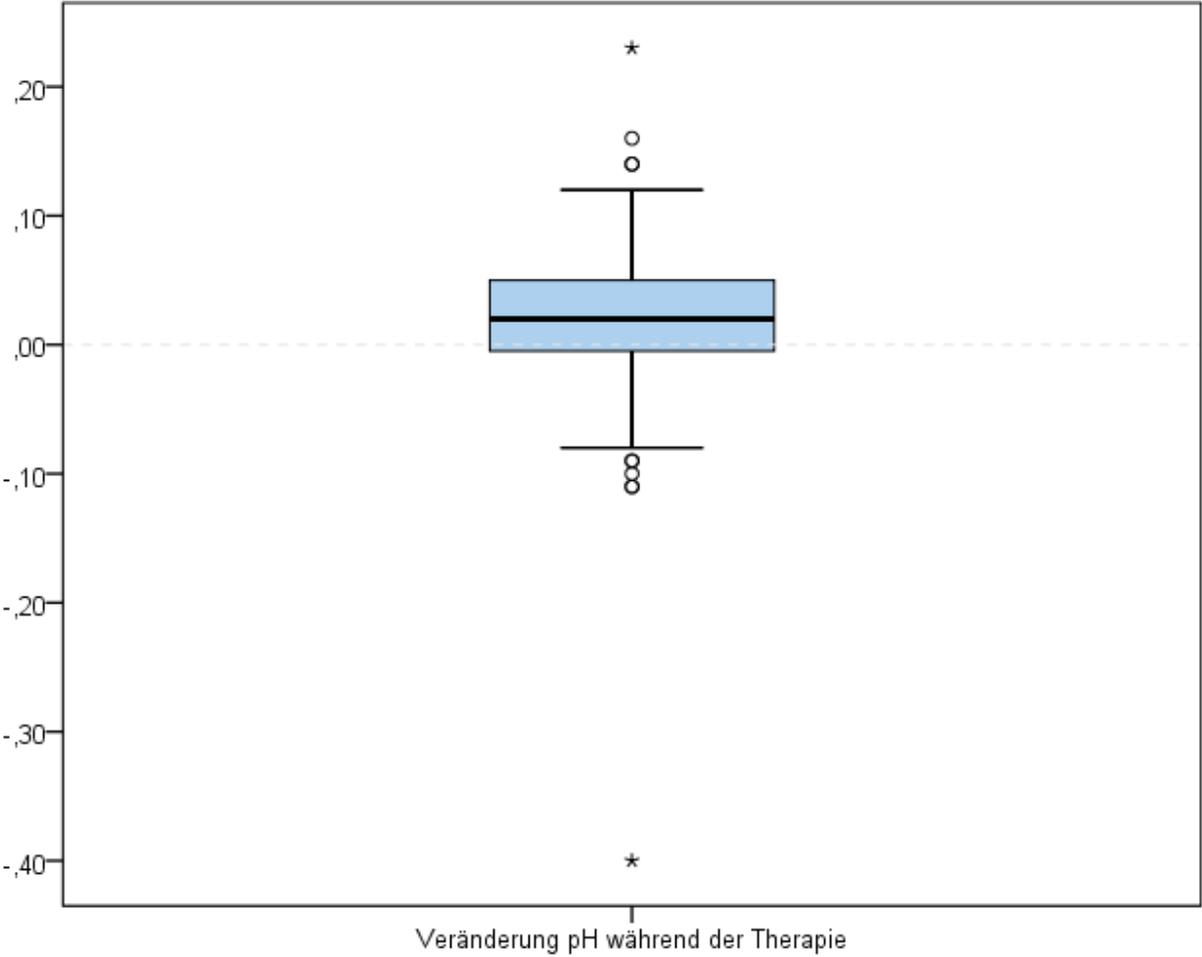


Abb. 16: Veränderung des pCO2 vor und unter Therapie

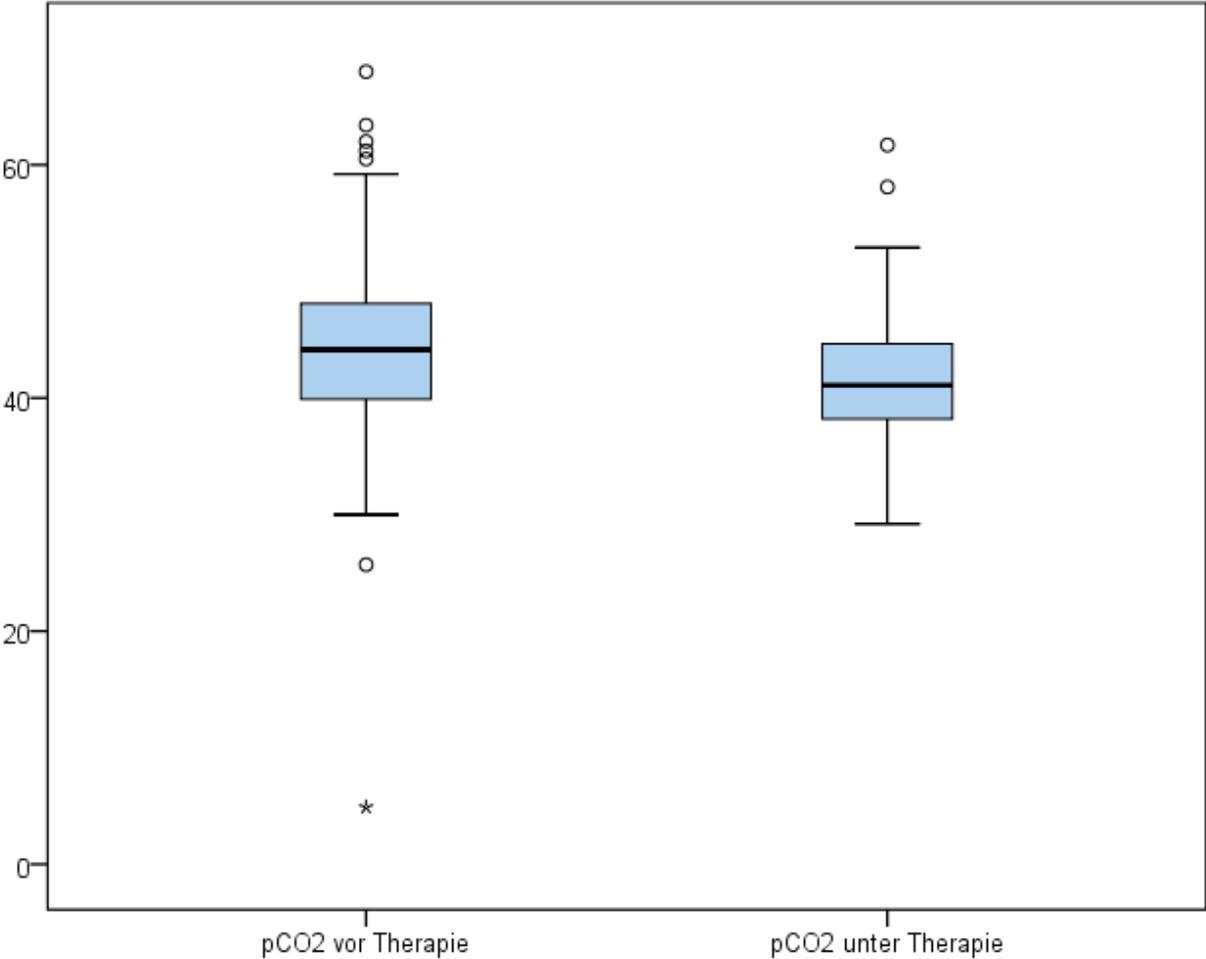
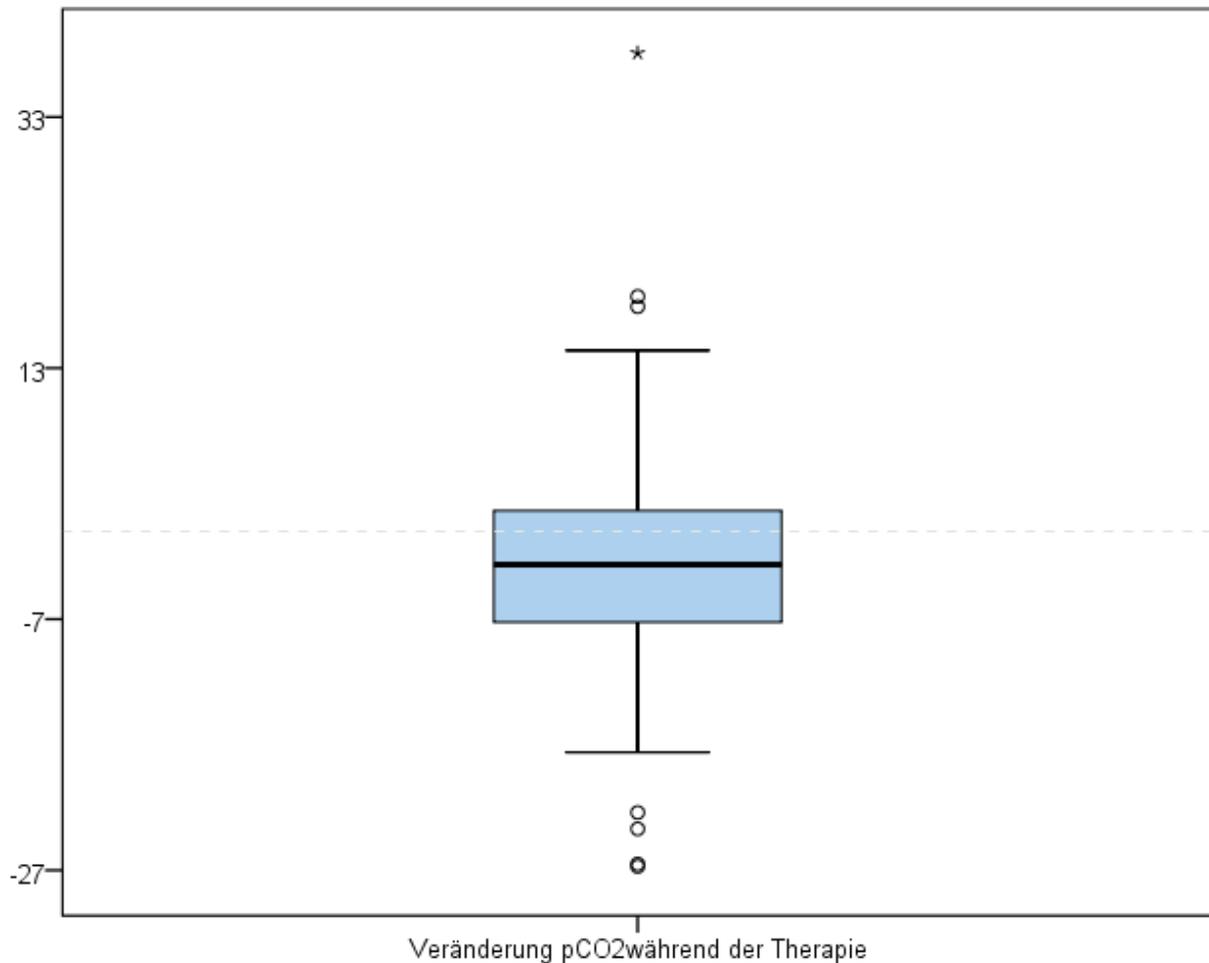


Abb. 17: Veränderung des pCO₂ während der Therapie

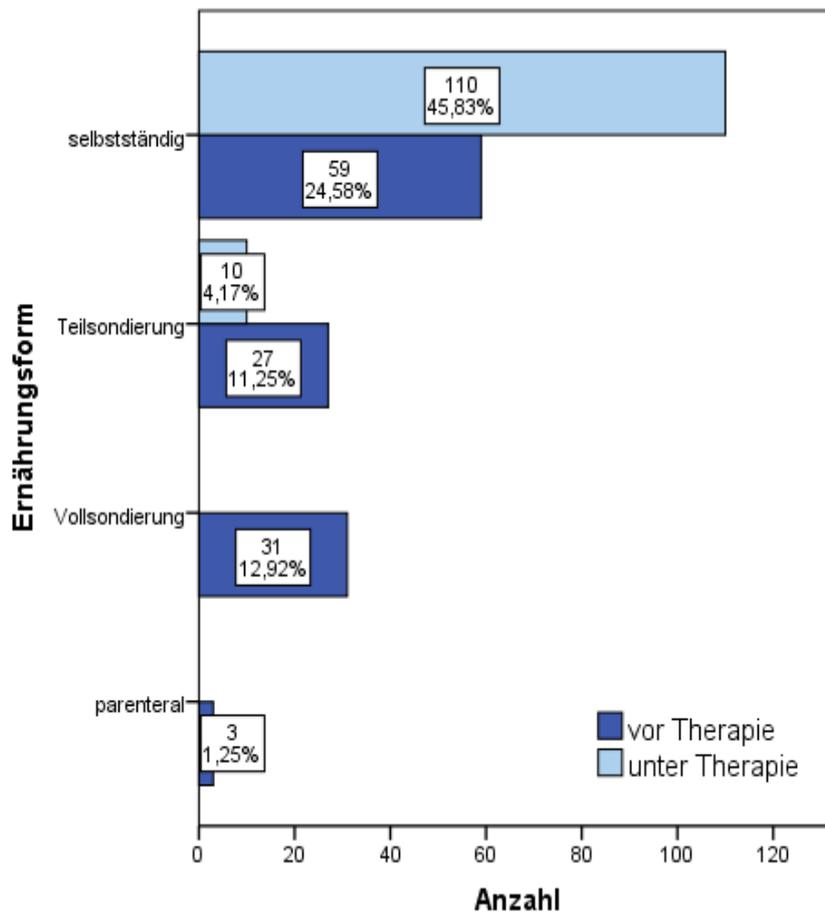
3.5 Ernährung und Gewichtsentwicklung

3.5.1 Ernährungsform

Was die Ernährung angeht, waren im Vergleich bei Aufnahme und unter PEBP-Therapie folgende Entwicklungen feststellbar (siehe Abbildung 21). Die Anzahl der Kinder, die selbstständig die benötigte Nahrungsmenge (bezogen auf das Körpergewicht) zu sich nahmen, erhöhte sich von 59 bis zur Entlassung auf 91,67 und bis zum Kontrolltermin auf 97,5%. Waren es bei Aufnahme 31 Kinder, die nur über nasogastrale Sondierung ernährt wurden, so fand man bei Entlassung kein einziges Kind mehr. Der Rest konnte entweder auf Teilsondierung umgestellt werden oder schaffte ohne zusätzliche Sondierung eine ausreichende Nahrungsmenge aufzunehmen. Zum Vergleich der Zielparameter wurden der Cochran- und der McNemar-Test durchgeführt. Diese ergaben für die Kategorie „selbstständige Ernährungsweise“ einen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Ernährungsweisen vor und unter Therapie mit der PEBP (alle $p < 0,05$). Die Nullhypothese wurde somit widerlegt.

Abb. 18: Ernährungsform der Patienten (N=120) im Vergleich vor und bei Entlassung unter der Therapie mit der PEBP/OPAP



3.5.2 Kalorienanreicherung

Bei 44 Säuglingen musste die Nahrung während des stationären Aufenthaltes mit Kalorien angereichert werden, dies entspricht 37%.

3.5.3 Gewichtsentwicklung

Zur besseren Übersicht über das Gedeihen der Patienten in den ersten Lebensmonaten wurde der Gewichtsverlauf untersucht.

Tab. 10: Gewicht der Kinder bei Aufnahme, Entlassung und zum Kontrolltermin (111 Daten über das Gewicht bei Kontrolle vorhanden, neun fehlend), berechnet als Median (Min/Max)

Variable	Einheit	Geburt	Aufnahme	Entlassung	Kontrolle
Gewicht	In g	3260	3457	3940	5930
	Perzentile	(1270/4600)	(1610/7400)	(2154/7470)	(2774/9000)
	SDS	57,1 (0,13/99,02)	43,9 (2,11/99,99)	42,5 (47,75/99,99)	50,4 (0,13/99,84)
		0,18 (-3,02/2,33)	-0,15 (-2,03/3,85)	-0,19 (-2,13/3,64)	0,01 (-3,01/2,95)

Abb. 19: Gewichtsentwicklung (kg)

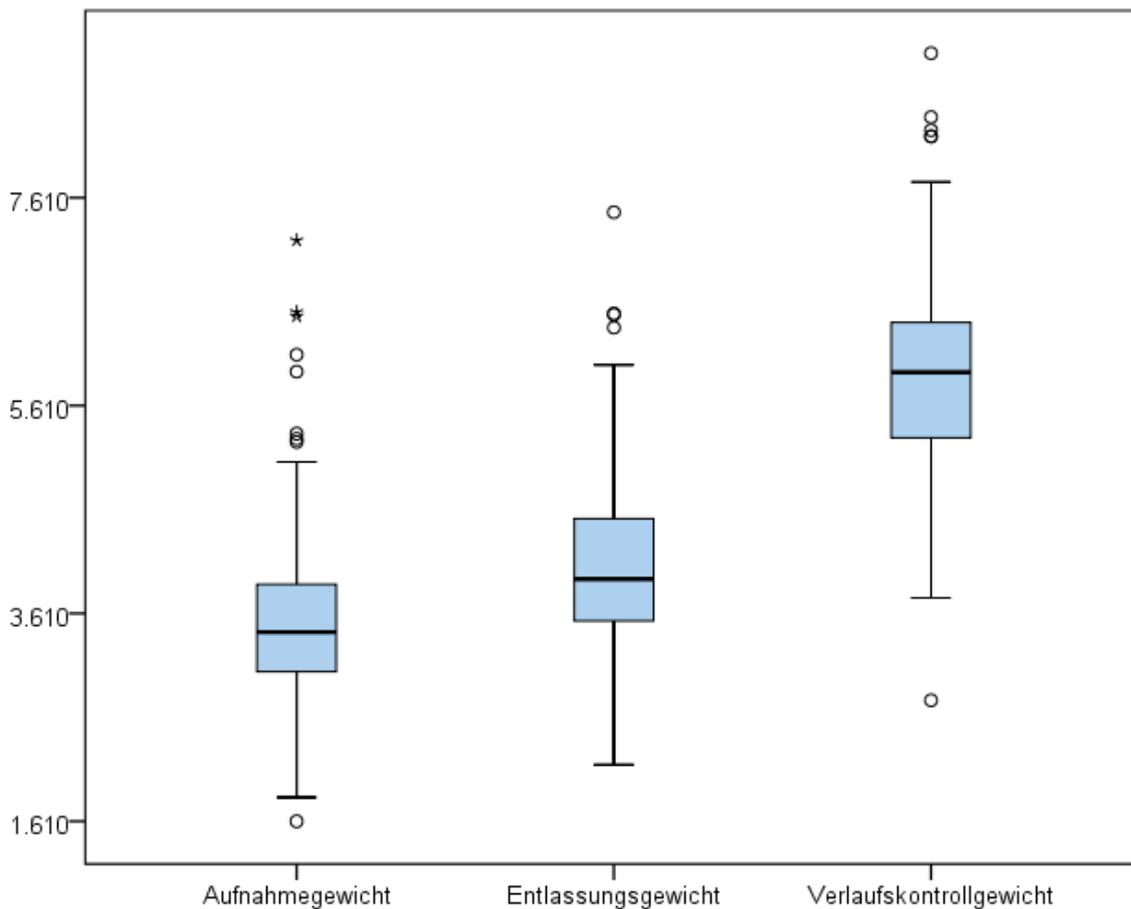


Abb. 20: Gewichtsentwicklung (Z-Score)

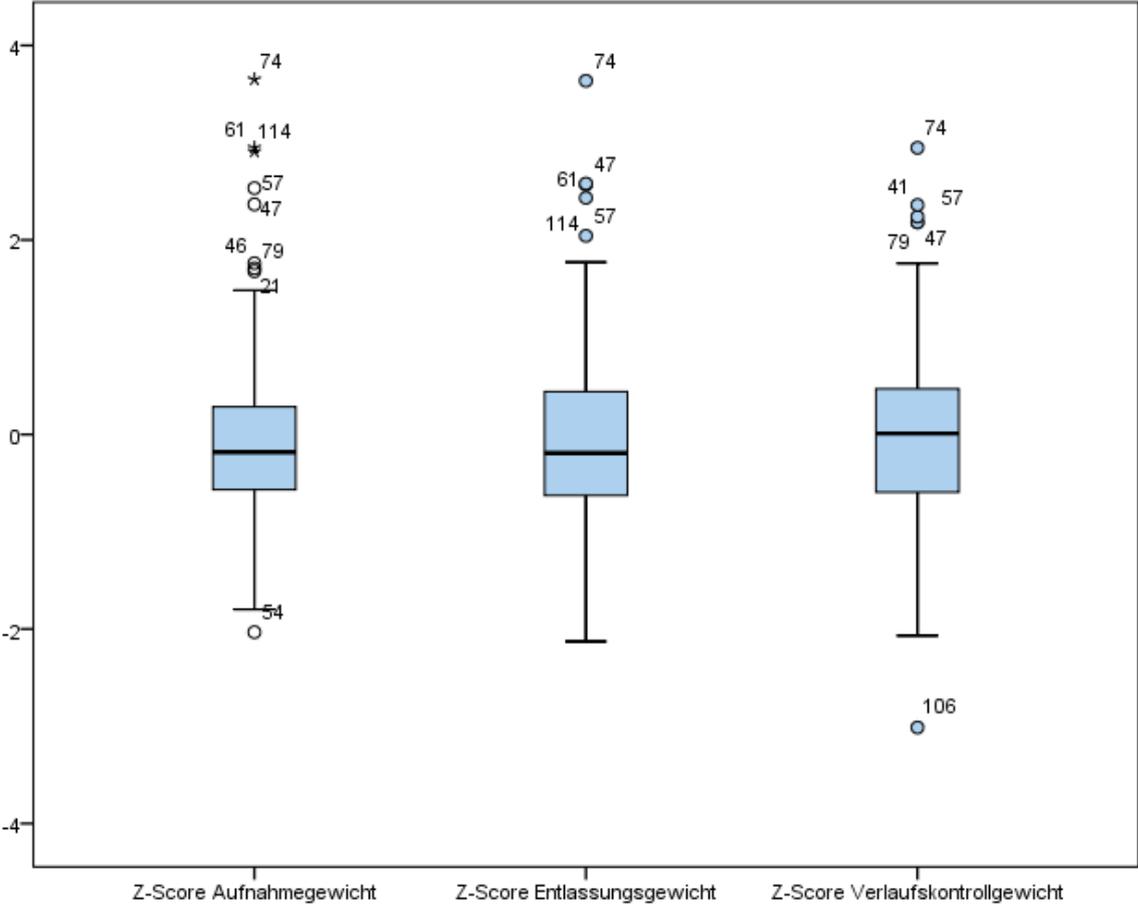
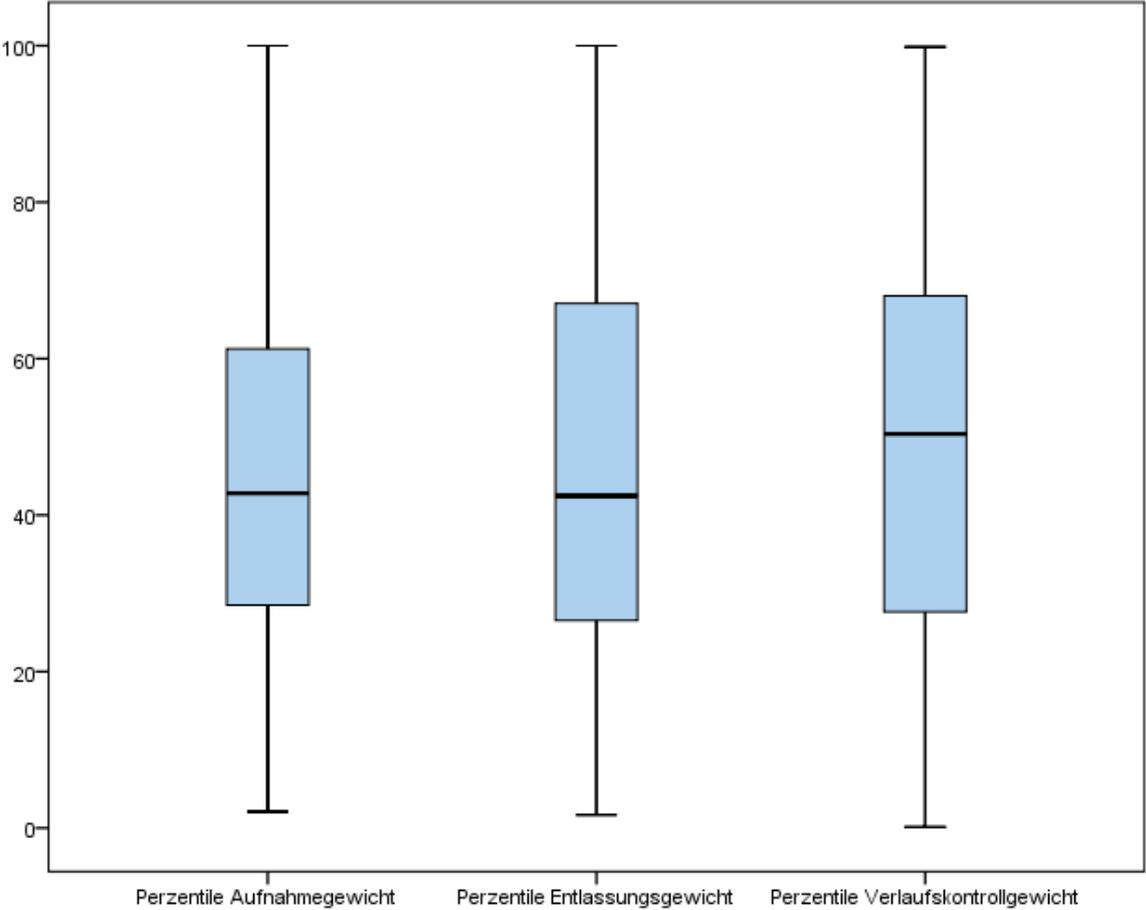


Abb. 21: Gewichtsentwicklung (Perzentile)



4 Zusammenfassung und Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Studie ist es, die Wirkung der Tübinger Spornplatte auf die obstruktive Atemstörung, die Sauerstoffentsättigungen und auf die Gedeihstörung der Säuglinge mit isolierter Pierre Robin Sequenz zu überprüfen.

Dazu wurden die Daten von 120 Säuglingen mit isolierter RS retrospektiv untersucht. Die Aufzeichnungen der durchgeführten Polysomnographien bei Aufnahme, während der Plattenbehandlung und nach drei Monaten wurden auf gemischte Apnoen, auf Hypoxämien und Hyperkapnien hin ausgewertet. Es konnte bei allen Patienten eine Verbesserung der gemischt obstruktiven Apnoen und Hypoxämien, eine Verbesserung des kapillären pH und pCO₂ verzeichnet werden. Die Abschätzung der Schwere der Atmungsstörung und die Auswertung der Therapieergebnisse erfolgten durch Polygraphien. Es wurde eine Verbesserung des MOAI um 72,95 Prozent und des DI80 um 71,61 Prozent erreicht. 21,4 Prozent der Kinder unserer Studie werden durch die Therapie mit der PEBP erfolgreich von oberen Atemwegobstruktionen geheilt.

Die problematische Atmungssituation wird bei der Nahrungsaufnahme durch vermehrte Atemanstrengung zusätzlich verstärkt, woraus bei den Kindern regelmäßig Gedeihstörungen resultieren. Dies macht den Einsatz unterstützender Maßnahmen bei der Nahrungsaufnahme, wie Ernährung über eine nasogastrale Sonde oder auch die Gastrostomie, notwendig (Caouette-Laberge L et al., 1994). Unter der Therapie mit der PEBP konnte die Anzahl der Kinder mit nasogastraler Sonde von 17 auf vier reduziert werden. Dies bringt nicht nur eine Erleichterung für die Eltern in der Versorgung ihrer Kinder mit sich, sondern trägt auch zur Verkürzung der stationären Aufenthaltsdauer bei. Des Weiteren kann eine positive Gewichtsentwicklung bis zum Kontrolltermin, sowie die rückläufige Anzahl an Säuglingen mit nasogastraler Sonde bis zur Entlassung (Cochran`s- und McMenar-Test $p < 0,001$) postuliert werden.

Der Vergleich der medianen SDS-Werte lässt einen positiven Effekt der Plattenbehandlung auf das Gedeihen, die erschwerte Atemanstrengung sowie die Saug- und Schluckstörungen produzieren.

Die Tübinger Gaumenplatte zeigte sich in der Behandlung von 120 Säuglingen mit isolierter RS als eine wirksame, nicht-invasive Therapiealternative.

4.2 Diskussion

Die häufig begleitend vorhandene Gedeihstörung wird durch die erhöhte Atemarbeit und dem dadurch bedingten Kalorienmehrverbrauch bestimmt. Um diese komplexe Situation wirksam therapieren zu können, sind sowohl konservative, als auch chirurgische Massnahmen entwickelt worden.

Die konservativen Maßnahmen sind zwar schonender, weisen jedoch den Nachteil auf, dass sie die Obstruktionen oftmals nicht ausreichend verbessern und im Verlauf auf eine chirurgische Methode zurückgegriffen werden muss. Die Bauchlagerung ist die am häufigsten durchgeführte Maßnahme, vergrößert jedoch im häuslichen Umfeld das Risiko für den plötzlichen Kindstod.

Die nasopharyngeale Intubation erweist sich in der kurzfristigen Vermeidung bedrohlicher Ateminsuffizienzen als sehr effektiv. Gleichzeitig jedoch gestaltet sich die Langzeittherapie als risikoreich aufgrund der Gefahr einer Dislokation und der auftretenden Hypersekretion, mit der Notwendigkeit des regelmäßigen Absaugens. Auch bei der Entlassung nach Hause ist die engagierte Mitarbeit der Eltern zwingend erforderlich (Augarten et al., 1990).

Auch die operativen Verfahren können zumeist die Atemstörung effektiv beseitigen. Gleichzeitig finden sich jedoch auch hier hohe Risiken für den Säugling. Die für die Operation notwendige Intubation und Maskenbeatmung kann sich aufgrund der RS durch die anatomischen Begebenheiten als sehr schwierig gestalten. Infektionen, Stenosen-, Fistel- und Narbenbildung zählen zu den wichtigsten Risiken, ebenso wie Nervenverletzungen (Elluru, 2005). Die Glossopexie verursacht durch die Fixierung der Zunge eine erwiesene Sprachentwicklungsstörung (Pashayan and Lewis, 1984; Sher, 1992). Die Osteodistraktion kann Störungen des intrinsischen Mandibulawachstums auslösen (Schaefer et al., 2003).

Seit vielen Jahren werden Gaumenplatten zur Therapie von Gaumenspalten und zur Vermeidung oberer Atemwegobstruktionen eingesetzt. Die ursprünglichen Gaumenplatten besaßen jedoch keinen Sporn und dienten zur Deckung der Gaumenspalte. Allenfalls verfügten sie über einen kurzen velaren Sporn bis zur Uvulaspitze (Hotz und Gnoinski, 1983; Pielou, 1967; Zsiesche, 1980; Zsiesche, 1984). Da die oberen Atemwegobstruktionen hauptsächlich durch die posteriore Verlagerung der Zungenbasis entstehen, konnten diese Gaumenplatten in ausgeprägten Fällen die Atemwege nicht ausreichend offenhalten (Sher et al., 1986).

Kelly und seine Kollegen entwickelten die erste Platte mit langem Sporn. Sie verwendeten einen Drahtbügel, der an die Platte angesteckt wurde. Dieser Drahtbügel war jedoch ohne schützenden Überzug und stellte eine erhebliche Verletzungsgefahr für die Schleimhäute dar (Kelly et al., 1978).

Bei der Entwicklung der Tübinger Spornplatte wurde auf die Erfahrungen mit den bisherigen Gaumenplatten aufgebaut und versucht, diese weiter zu entwickeln. Die PEBP besitzt heute einen Sporn aus Kunststoff und minimiert das Verletzungsrisiko der Schleimhäute. Des Weiteren profitieren die Patienten von der Endoskopie, die eine weitgehend individuelle Anpassung an die anatomischen Verhältnisse ermöglicht. 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. (Bacher M et al., 2000).

Der große Vorteil der PEBP ist, dass sie nicht invasiv ist. Dadurch ist sie mit einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer verbunden (Bacher M et al., 2004). Die Verweildauer auf Station der hier vorliegenden Patienten betrug im Median 20 Tage und war damit vergleichsweise kürzer als bei anderen Therapien (Latinen S et al., 1994; Denny AD et al., 2004; Hadley RC et al., 1963). Die Kinder können früher entlassen werden und die Nachsorge und Pflege Zuhause ist für die Eltern leichter zu erlernen. Dadurch wird auch die psychosoziale Entwicklung des Kindes geschützt. Aus diesem Grund ist eine invasive Maßnahme bei isolierter RS nicht länger gerechtfertigt (Bacher M et al., 2004).

Die Aufteilung der Patienten bezüglich der "Plattenmodifikationen" weist darauf hin, dass die Behandlung mit einer PEBP bei den meisten Kindern, also bei über 83% ausreichte. Lediglich bei drei Patienten reichte die Tübinger Spornplatte nicht aus, so dass eine Röhrenplatte angepasst wurde, um den Atemweg offenzuhalten. Bei 10% der Kinder war die RS so milde ausgeprägt, dass eine konventionelle Gaumenplatte ausreichte.

5 Schlussfolgerung und Zusammenfassung

5.1 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie verfügt über ein grosses Patientenkollektiv von 120 Patienten. Das einheitliche Vorgehen der neonatologischen Stationen bei Patienten mit RS liess eine fast vollständige Datenerfassung bezüglich der untersuchten Parameter zu. Gleichzeitig waren wenige Drop-outs zu verzeichnen.

Insgesamt betrachtet erlaubt diese Studie eine positive Bewertung des Tübinger Therapiekonzeptes als alternative Behandlungsmethode von Neugeborenen und Säuglingen mit Robin Sequenz. Das beobachtete Patientenkollektiv zeigte im Verlauf der Therapie eine Normalisierung der Atemwegobstruktionen (MOAI) und konnte daher einer Gedeihstörung entgegenwirken. Somit erwies sich der Einsatz der PEBP als wirksame, nicht-invasive Methode in der Behandlung der oben erwähnten Neugeborenen und Säuglingen.

Jedoch wurden in dieser Studie 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 und die Prognose ist insgesamt besser (Caouette-Laberge et al., 1994; Pashayan and Lewis, 1984; Williams et al., 1981). Es wäre möglich, dass die Ausprägung der Obstruktionen bei diesen Kindern nicht schwer genug war und so konnte leichter ein Therapieeffekt erzielt werden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit wäre es von klinischer Relevanz und wissenschaftlichem Interesse, dass in weiteren Studien Patienten mit syndromaler RS unter Behandlung mit der PEBP beobachtet werden. Des Weiteren wäre eine Arbeit, welche die verschiedenen Behandlungsmethoden miteinander vergleichen würde ebenfalls sinnvoll. Dies erscheint deshalb so wichtig, weil die Kinder bei der Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept keiner invasiven Therapie ausgesetzt werden müssen.

5.2 Zusammenfassung

Kinder mit RS leiden an Atemwegobstruktionen, die meist kurz nach Geburt auftreten. Fütterungsschwierigkeiten und vermehrte Atemarbeit führen zu Gedeih- und Entwicklungsstörungen und können zu lebensbedrohlichen Situationen führen.

Zahlreiche Therapiestrategien werden zur Behandlung eingesetzt, die meisten sind recht invasiv. Die Entscheidung welche Therapiemaßnahme ergriffen wird, hängt meist von der Schwere der Obstruktion und dem klinischen Bild ab. Konservative Therapiemethoden bringen oft nicht den erwünschten Erfolg und operative sind invasiv und nebenwirkungsbehaftet. Für Säuglinge mit isolierter PRS wurde an der Universitätsklinik Tübingen vor über 20 Jahren ein Therapiekonzept zur Verbesserung der Atmungssituation eingeführt und als wirksam nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um einen interdisziplinären Ansatz mit enger Zusammenarbeit zwischen Kieferorthopädie, Pädiatrie, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie und Logopädie, welches u. a. eine Gaumenplatte mit endoskopisch angepasstem Sporn beinhaltet.

Ziel dieser Studie war es zu überprüfen, ob dieses Konzept bei unterschiedlichen Schweregraden der RS erfolgreich ist. Dabei erfolgte die Abschätzung der Schwere der Atmungsstörung und die Evaluation des Therapieergebnisses durch kardiorespiratorische Polygraphien.

Die Studie umfasste Kinder mit RS unter Ausschluss assoziierter Syndrome, die im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2012 in der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen mit der Spornplatte therapiert wurden.

Von insgesamt 117 Kindern, die zwischen 0 und 253 Tagen (Median 11 Tage) alt bei Aufnahme waren, konnten im Rahmen des stationären Aufenthaltes die erhobenen Schlaflabor- und Blutgasanalyseergebnisse sowie die erhobenen Daten über Nahrungsmenge und -form vor und unter Therapie mit der PEBP sowie bei Kontrolle 3 Monate nach Entlassung retrospektiv verglichen werden.

Beim Vergleich der polygraphischen und Blutgasanalyseparametern pH und pCO₂, sowie der selbst getrunkenen Nahrungsmengen ergaben sich für alle 4 Parameter statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) vor im Vergleich zu mit Therapie mittels PEBP.

Ferner konnte eine signifikante Verbesserung des gemischt-obstruktiven Apnoe-Indexes und des Entsättigungsindex auf $< 80\%$ (DI80) zu allen drei Messzeitpunkten nachgewiesen werden. Darüber hinaus kam es zu einem signifikanten Anstieg der Zahl der Kinder, die im Verlauf vollständig per Sauger/Brust ernährt werden konnten.

Die Daten bestätigen, dass das oben genannte Konzept bei Kindern mit RS und obstruktiven Atmungsstörungen eine schonende Therapiealternative darstellt, die vor allem zu einer deutlichen Besserung der obstruktiven Ventilationsstörung führt. Es ist

deshalb von hoher Relevanz und wissenschaftlichem Interesse in prospektiven klinischen Analysen die Langzeiteffekte der Behandlung mit der PEBP, bezogen auf die Verbesserung der Atmungssituation, aber auch auf die psychomotorische Entwicklung zu untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

Andrä A, Neumann HJ

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte; Entstehung, Klinik, Behandlungskonzepte
Einhorn-Press Verlag, Reinbek: 14 - 90

Argamaso RV

Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence
Cleft Palate Craniofac J 1992; 29: 232 – 238

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 et al.

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 et al.

The preepiglottic baton plate. An intraoral appliance for treatment of respiratory distress in infants with Pierre Robin sequence
Cleft palate Craniofac J 2004; 29: 224 - 231

Bath AP, Bull PD

Management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence
J Laryngol Otol 1997; 111: 1155 – 1157

Baudon JJ, Renault F, Goutet JM, Flores-Guevara R, Soupre V, Gold F, Vasquez MP
Motor dysfunction of the upper digestive tract In Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry
J Pediatr 2002; 140 (6): 719 - 723

Benjamin B, Walker P

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

Bethmann W

Einige humangenetische Aspekte bei Missbildungen und Syndromen im Kiefer-Gesicht-Bereich
Stomatol. 1975; 25: 107

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

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

Burstein FD, Williams JK

Mandibular distraction osteogenesis in Pierre Robin sequence: application of a new Internal single-stage resorbable device

Plast Reconstr Surg 2005; 115: 61 – 69

Callister B

Hypoplasia of the mandible (micrognathia) with cleft palate: Treatment In early Infancy by skeletal traction

Am J Dis Child 1937; 53: 1057

Camacho M et al.

Tongue-lip adhesion and tongue repositioning for obstructive sleep apnoe in Pierre Robin sequence: A systematic review and meta-analysis

J Laryngol Otol 2017; 131 (5): 378 – 383

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

Cogswell JJ, Easton DM

Cor pulmonale in the Pierre Robin syndrome

Arch Dis Child 1974; 49: 905 – 908

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

Delorme RP, Larogue Y, Caouette-Laberge L

Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomalad: Subperiosteal release of the floor of the mouth musculature

Plast Reconstr Surg 1988; 83: 960 – 964

Dennison WM

The Pierre Robin syndrome

Pediatrics 1965; 36: 334 - 336

Douglas B

The treatment of micrognathia associated with obstructive by a plastic procedure

Plast Reconstr Surg 1946; 1: 300 - 308

Chapple CC, Davidson T

The study of the relationship between fetal position and certain congenital deformities

J Pe40diatr 1941; 18: 483 - 493

Denny AD et al.

Outcomes of tongue-lip adhesion for neonatal respiratory distress caused by Pierre Robin sequence

J Craniofac Surg 2004; 15: 819 - 823

Denny AD et al.

A new technique for airway correction in neonates with severe Pierre Robin sequence
J Pediatr 2005; 147: 97 – 101

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

Fairbairn P
Suffocation in an infant from retraction of the base of the tongue
Monthly Journal of Medical Science 1846; 6: 280 – 281

Figueroa AA et al.
Mandible, tongue and airway In Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study
Cleft Palate Craniofac J 1991; 28: 425 – 434

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

Fogh-Andersen P
Recent statistics of facial clefts; frequency, heredity, mortality
Internat. Symp. Huber, Bern 1964; 44

Fritz MA, Sidman JD
Distraction osteogenesis of the mandible
Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12: 513 - 518

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

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

Grimm G, Pfefferkorn A, Taatz H
Die klinische Bedeutung des Pierre Robin Syndroms und seine Behandlung
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 1964; 43: 385 - 416

Hadley RC, Johnson JB
Utilization of the Kirschner wire in Pierre Robin syndrome with case report
Plast Reconstr Surg 1963; 31: 587 – 596

Härle F, Komposch G
Problematik und Ergebnisse der dorsalen Massetertransposition nach Eschler zur Behandlung des Robin-Syndroms
Dtsch. zahnärztl Z 1972; 27: 47 - 51
Heaf DP, Helms PJ, Dinwiddie R, Matthew DJ
Nasopharyngeal airways In Pierre Robin syndrome

J Pediatr 1982; 100: 689 - 703

Hoffman S, Kahn S, Seitchik M
Late problems in the management of the Pierre Robin syndrome
Plast Reconstr Surg 1965; 35: 504 – 511

Hotz M, Gnoinski W
Clefts of the secondary palate associated with the "Pierre Robin syndrome". Management by early maxillary orthopedics.
Swed Dent J Suppl 1982; 15: 89 - 98

Jakobsen LP, Knudsen MA
The genetic basis of the Pierre Robin Sequence
Cleft Palate Craniofac J 2006; 43 (2): 155 - 159

Jakobsen LP et al.
Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of SOX9 and KCNJ2
Med Genet.J 2007; 44 (6): 381 - 386

Jones KL
Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation
PA: Elsevier Saunders 2006; 6

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

Khansa I et al.
Airway and Feeding Outcomes of Mandibular Distraction, Tongue-Lip Adhesion, and Conservative Management in Pierre Robin Sequence: A Prospective Study.
Plast Reconstr Surg 2017; 139 (4): 975 – 983

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

Latinen S et al.
Growth in children with Pierre Robin sequence and isolated cleft palate
Acta Paediatr 1994; 83 (11): 1161 – 1164

Maas C et al.
Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition
Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 2017; 103
Marques IL, Barbieri MA, Bettiol H
Etiopathogenesis of isolated Robin sequence

Cleft Palate Craniofac J 1998; 35 (6): 517 - 525

McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH
Lengthening the human mandible by gradual distraction
Plast Reconstr Surg 1992; 89: 1 - 9

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

Monasterio FO et al.
Swallowing disorders in Pierre Robin sequence: Its correction by distraction
J Craniofac Surg 2004; 1 (6): 934 - 941

Oktay H, Baydas B, Ersöz M
Using a modified nutrition plate for early intervention in a newborn infant with Pierre
Robin sequence: A case report. Cleft Palate Craniofac J 2006; 43: 370 - 373

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

Pfefferkorn A
Das Robin-Syndrom, eine wichtige, oft nicht erkannte Missbildung
Kinderärztl Prax 1964; 32: 419 - 499

Pradel W et al.
Mandibular Traction – An Alternative Treatment in Infants with Pierre Robin sequence
J Oral Maxillofac Surg 2009; 67 (10): 2232 – 2237

Rambaud, C, Guilleminault, C
Back to sleep and unexplained death in infants
Sleep 2004; 27: 1359 - 1366

Resnick CM et al.
Effectiveness of Tongue-lip Adhesion for Obstructive Sleep Apnea in Infants with Robin
sequence measured by polysomnography
Cleft Palate Craniofac J 2016; 53 (5): 584 – 588

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

Rosenstein SW

A new concept in the early orthopedic treatment of cleft lip and palate

Am J Orthod 1969; 55: 765 - 775

Routledge RT

The Pierre Robin syndrome: a surgical emergency in the neonatal period

Br J Plast Surg 1960; 13: 204 - 218

Sadewitz VL

Robin sequence: changes in thinking leading to changes in patient care

Cleft Palate Craniofac J 1992; 29, 246 - 253

St. Hilaire, H, Buchbinder D

Kieferpathologie und Verwaltung von Pierre-Robin-Sequenz

Otolaryngologic Clinics of North America 1982; 33, 1214 - 1256

Schaefer RB, Stadler JA, Gosain AK

To distract or not distract: an algorithm for airway management in isolated Pierre Robin sequence

Plast Reconstr Surg 2003; 113: 1113 - 1125

Schubert J, Jahn H, Berginski M

Experimental aspects of the pathogenesis of Robin sequence

Cleft Palate Craniofac J 2005; 42: 372 - 376

Schulze C

Über genetische Faktoren bei der Ätiologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Fortschr. Kieferorthop. 1986; 47: 346

Schwenzer N, Herenfeld M

Spezielle Chirurgie Band 2: Zahn-Mund-Kieferheilkunde 2002; 3: 203

Sedaghat AR et al.

Characterization of obstructive sleep apnea before and after tongue-lip adhesion in children with micrognathia

Cleft Palate Craniofac J 2012; 49 (1): 21 – 26

Selvi R, Murkunda Priyanka A

Role of SOX9 in the Etiology of Pierre-Robin Syndrome

Iran J Basic Med Sci. 2013 May; 16 (5): 700 – 404

Sher AE, Sphrintzen RJ, Thorpy MJ

Endoscopic observations of obstructive sleep apnea in children with anomalous upper airways: predictive and therapeutic value

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1986; 11: 135 - 146

Sher AE

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

Shprintzen RJ

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

Shukowsky W

Zur Ätiologie des Stridors inspiratorius congenitus
Jahrbuch Kinderheilkunde 1911; 73: 459 - 474

Singer L, Sidoti EJ

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

Siolin S

Hypoplasia of the mandible as a cause of respiratory difficulties in the infant
Acta Paediatr 1950; 39: 255 – 261

Spring MA, Mount DL

Pediatric feeding disorder and growth decline following mandibular distraction osteogenesis
Plast Reconstr Surg 2006; 118 (2): 476 - 482

Stellmach R

Die funktionelle Behandlung der Mikrogenie beim Syndrom Pierre Robin
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 1957; 27: 224 - 232

Takagi Y, Bosma JF

Disability of oral function in an infant associated with displacement of the tongue: therapy by feeding in prone position
Acta Paediatr Suppl 1960; 49: 62 - 69

Vatlach S, Maas C, Poets CF

Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study
Orphanet J rare Dis. 2014; 9: 9

Wada T et al.

Mandibular traction for relieving respiratory distress in the Pierre Robin anomaly. A case report
J Maxillofac Surg 1983; 11: 187 - 190

Wagener S et al.

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

Wangerin K

Distraktion in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Mund Kiefer Gesichtschir 2000; 4 (1): 226 - 236

Weissenbacher G, Zweymüller E

Gleichzeitiges Vorkommen eines Syndroms von Pierre Robin
und einer fetalen Chondrodysplasie

M Schr 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

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.

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. C. F. Poets für die Überlassung des Themas sowie für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. med. W. Buchenau der diese Arbeit erst möglich machte und für die konstruktive und angenehme Betreuung, Herrn Dr. med. Arand für seine Hilfestellung bei der Berechnung der auxiologischen Daten und Herrn Dr. med. M. Urschitz bei der Einführung in die wissenschaftliche Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt den vielen Eltern und Säuglingen, deren Daten bei dieser Studie ausgewertet wurden – ohne sie wäre diese Arbeit nicht realisierbar gewesen.

Danken möchte ich außerdem meinen Freundinnen und Mitstudentinnen Antonia und Luise, die mich im Rahmen des Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben.

Zuletzt möchte ich mich für die immerwährende Hilfe während meines Studiums bei meinen Eltern, meiner Schwester Mariam und meinem Mann Niklas bedanken und für die Geduld meiner Söhne Friedrich und Maximus, die häufig auf mich warten mussten, während ich an meiner Dissertation arbeitete.