

Aus der

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

**Auswirkungen der Behandlung mit der Tübinger Spornplatte
bei Kindern mit Robin Sequenz auf das Auftreten eines
obstruktiven Schlafapnoesyndroms und kognitive
Fähigkeiten im Schulalter**

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

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

vorgelegt von

Uhlig, Simone Christiane

2023

Dekan: Professor Dr. Bernd Pichler

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

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. Diekelmann

Tag der Disputation: 01.03.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Robin Sequenz.....	1
1.2. Therapieoptionen	5
1.3. Outcome.....	13
1.4. Ziel der Untersuchungen	16
2. Material & Methoden	17
2.1. Genehmigung der Ethikkommission.....	17
2.2. Studienregistrierung DRKS	17
2.3. Studiendesign und Probandenrekrutierung	17
2.4. Fallzahl/ Poweranalyse	18
2.5. Klinische Vorbefunde der RS-Probanden.....	19
2.6. Daten aus dem Kinderuntersuchungsheft	19
2.7. Klinische Anamnese und Untersuchung.....	20
2.8. Fragebögen	21
2.9. Polysomnographie.....	23
2.10. Intelligenztestung	27
2.11. Statistische Methoden	27
3. Ergebnisse	29
3.1. Studienpopulation.....	29
3.2. Klinische Vorbefunde der RS-Probanden.....	32
3.3. Daten aus dem Kinderuntersuchungsheft	34
3.4. Klinische Anamnese und Untersuchung.....	37
3.5. Fragebögen	38
3.6. Polysomnographie.....	43
3.7. Intelligenztestung	46
3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4. Diskussion.....	49
4.1. Klinische Daten und anthropometrische Entwicklung der Kinder	50
4.2. Verhalten und Lebensqualität.....	54
4.3. Schlaf und OSAS	55
4.4. Neurologische Entwicklung	57

4.5. Limitationen der Studie.....	60
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	63
6. Literaturverzeichnis	66
7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	74
8. Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

BGA.....	Blutgasanalyse
CBCL.....	Child Behaviour Checklist
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPO	Cleft palate only
IQR.....	Interquartile Range (Interquartilsabstand)
KP	Kontrollprobanden
MDO.....	Mandibular Distraction Osteogenesis
MOAHI	Mixed-Obstructive-Apnea-Hypopnea-Index (gemischte obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index)
MOAI	Mixed Obstructive Apnoe Index (gemischter obstruktiver Apnoe Index)
NPI	Nasopharyngeal-Intubation
OSA.....	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PEBP.....	pre-epiglottic baton plate
PG	Polygraphie
PSG.....	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
RS	Robin Sequenz
SIDS.....	Sudden Infant Death Syndrome
TLA.....	Tongue-Lip Adhesion
TPP	Tuebingen Palatal Plate
YSR.....	Youth Self Report
Z-Score	Standardnormalverteilungs-Score (für Alter und Geschlecht standardisiert und auf Standardnormalverteilung angepasst, Perzentilenorientiert)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oberkieferabdruck (li) zur Herstellung der Tübinger Gaumenplatte (re) mit Haltebügeln ⁵⁸	10
Abbildung 2: Kind mit RS mit über Haltebügel und Steri-Strips fixierter Tübinger Gaumenplatte ⁵⁸	10
Abbildung 3: Friedman Palate Position-Score ⁷⁷	20
Abbildung 4: Tonsillenscore nach Friedman ⁷⁷	21
Abbildung 5: Kind im Schlaflabor mit angelegten Elektroden/Sonden für eine PSG	25
Abbildung 6: obstruktive Apnoen.....	26
Abbildung 7: respiratorischer Normalbefund	26
Abbildung 8: Wohnorte der RS-Probanden in Deutschland (blaue Punkte) in Bezug zu Tübingen (roter Punkt).....	30
Abbildung 9: Probandenrekrutierung	31
Abbildung 10: Altersverteilung der Probanden	32
Abbildung 11: Häufigkeit von Gaumenspalten in der untersuchten RS-Population	33
Abbildung 12: Z-Score-Verlauf Gewicht: Vergleich der beiden Studienpopulationen.....	35
Abbildung 13: Z-Score-Verlauf Länge: Vergleich der beiden Studienpopulationen	36
Abbildung 14: Z-Score-Verlauf Kopfumfang: Vergleich der beiden Studienpopulationen.....	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: U-Untersuchungen aus dem Kinder- und Jugenduntersuchungsheft	19
Tabelle 2: CSHQ - Unterthemen und Gesamtwert	22
Tabelle 3: Skalen des CBCL/YSR	23
Tabelle 4: Klinische Vorbefunde RS-Probanden	33
Tabelle 5: Geburtsdaten aus dem U-Heft	34
Tabelle 6: Anamnese und Untersuchung	37
Tabelle 7: Anamnesebogen: Krankengeschichte	38
Tabelle 8: Demographie-Fragebogen.....	39
Tabelle 9: Demographische Daten – Bildung	40
Tabelle 10: Schlaftagebuch, Schlafverhalten, Schlafanamnese.....	41
Tabelle 11: Verhaltensfragebogen – CBCL/YSR.....	42
Tabelle 12: CBCL/YSR Problemskala 1 – Klinische Auffälligkeiten.....	43
Tabelle 13: Polysomnographiebefunde	45
Tabelle 14: Intelligenztestung – WISC-V	46

1. Einleitung

1.1. Robin Sequenz

1.1.1. Definition und Ätiologie

Die Robin Sequenz (RS) ist charakterisiert durch die Trias Mikro-/Retrogenie (kleiner und zurück verlagertes Unterkiefer), Glossoptose (Verlagerung der Zunge in den Rachenraum) sowie einer daraus resultierenden oberen Atemwegsobstruktion.^{1,2} Bei 80-90% der Kinder liegt zusätzlich eine mediane Gaumenspalte vor.²

Die RS tritt in bis zu 50% der Fälle zusammen mit einer syndromalen Erkrankung auf.³⁻⁷ Insgesamt werden mehr als 40 verschiedene Syndrome im Rahmen einer RS erwähnt.⁸ Vor allem das Stickler-Syndrom (18%) und das DiGeorge-Syndrom (7%) sind am häufigsten mit dieser Erkrankung assoziiert.⁹ Die RS zählt mit einer Inzidenz von 1:5.641¹⁰ bis 1:14.000¹¹ zu den seltenen angeborenen Fehlbildungen. In Deutschland ergab eine Querschnittstudie der Jahre 2011 und 2012 im Rahmen der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) eine Inzidenz von 12,4/100.000, d.h. 1:8500 Neugeborene.¹² Somit werden in Deutschland jährlich ca. 90 Kinder mit RS geboren.¹³ Die Mortalität liegt bei bis zu 10% und tritt im Wesentlichen im Rahmen syndromaler Erkrankungen auf.¹⁴

Erste Patientenfälle mit einer Mikrogenie wurden bereits 1822 von St. Hilaire beschrieben. Erneute Beschreibungen ähnlicher Fälle, zum Teil auch mit einer Gaumenspalte, finden sich im Jahre 1891 von Taruffi sowie von Lanneloague und Monard. 1902 wurde von Shukowsky eine respiratorische Erkrankung von Neugeborenen festgestellt, die eine Zungen-Lippen-Adhäsion als Therapie erforderte.¹⁵ Namensgebend für die Erkrankung war 1923 der französische Zahnarzt Pierre Robin, der erstmals Kinder mit den oben genannten Trias sowie Fütterproblemen beschrieb.^{15,16}

Die Ätiologie der RS ist bis heute ungeklärt und wird in der Literatur divers diskutiert. Es wird vermutet, dass aus der Retrogenie die Glossoptose entsteht und sich der Gaumen wegen des fehlenden Zungendrucks nicht altersgerecht bis zur 10. SSW verschließen kann.¹⁷ Aufgrund dieser aufeinander aufbauenden

Fehlentwicklung mit der mandibulären Hypoplasie als Primärdefekt und der unbekanntem Ätiologie wird die RS als Sequenz bezeichnet. Bei einem Syndrom hingegen treten die Fehlbildungen parallel auf und die Ätiologie ist bekannt.^{17,18} Bereits 1934 versuchte Robin mit Infektionskrankheiten wie Tuberkulose und Syphilis oder dem Alkoholkonsum der Mutter eine Erklärung für die Erkrankung zu finden.¹⁵ Einige Autoren vermuten heute, dass ein intrauteriner Platzmangel, vor allem bei Zwillingsschwangerschaften, anatomische Besonderheiten, ein Oligohydramnion oder die Kindsposition eine Rolle bei der Entstehung spielen.^{5,19} Außerdem wurde ein Zusammenhang zwischen einer Methadonsubstitution in der Schwangerschaft und RS festgestellt.²⁰ Da RS-Fälle gehäuft familiär vorkommen, ist davon auszugehen, dass die Erkrankung auch eine genetische Komponente hat.⁵ Mutationen im Gen SOX9 haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Entstehung einer RS. Dieses Gen codiert unter anderem für die Entwicklung der Chondrozytenvorläufer, Neuronal-, Pankreas- und Sertolizellen, aber auch für die Bildung des ersten Schlundbogens aus Neuralleistenzellen und somit für die Entstehung der Mandibula.²¹ Wenn in dem vorherigen nicht-codierenden Genabschnitt eine Mikrodeletion, Duplikation oder Translokation auftritt, kann es zur Veränderung der SOX9-Expression und so zu einer RS kommen.^{19,21,22} Möglicherweise spielt die Genmutation COL2A1 beim Mandibulawachstum und dem Gaumenverschluss ebenfalls eine Rolle.¹⁷ Eine genetische Grundlage für nicht syndromale RS sind auch die Genloci 2q, 4q, 11q und 17q.²³

1.1.2. Klinik

Die Klinik der RS kann individuell unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Kinder fallen zunächst optisch durch ihre ausgeprägte Retrogenie und Glossoptose auf. Weitere klinische Zeichen sind vor allem eine obere Atemwegsobstruktion sowie Fütterstörungen.

Unmittelbar postnatal, bei milden Formen manchmal auch erst Monate nach der Geburt, zeigt sich die RS durch die obere Atemwegsobstruktion. In der überwiegenden Anzahl der Fälle kommt die Obstruktion durch die Verlagerung der Zungenbasis gegen die Pharynxwand zustande.¹⁷ Bei starker Ausprägung kann sie auch durch Kompression der Epiglottis zur Larynxobstruktion führen. Ebenfalls

kann es durch einen Pharynxkollaps und Pharynxkontraktionen zur Atemwegsobstruktion kommen.²⁴

Ungefähr 80% der Kinder mit RS haben beträchtliche Saug- und Trinkprobleme.^{9,25} Grund hierfür ist unter anderem die obere Atemwegsobstruktion und die nach hinten verlagerte Zunge, die den Sauger oder die Brustwarze nicht adäquat erreichen kann.¹⁷ Die erhöhte Atemarbeit ist dafür verantwortlich, dass die Kinder beim Trinken früh erschöpft sind.²⁶ Ebenso spielt der Größenunterschied von Unter- und Oberkiefer eine entscheidende Rolle. Je ausgeprägter eine vorhandene Gaumenspalte ist, desto weniger Widerlager hat das Kind gegenüber der Brustwarze oder dem Sauger und das Trinken wird erschwert. Bei einer bestehenden Gaumenspalte kommt es zusätzlich zu nasalen Regurgitationen beim Trinken.²⁷ Es wird außerdem eine neuromuskuläre Minderfunktion der Zunge, des Pharynx und des Ösophagus diskutiert.²⁸ Durch die Schwierigkeiten beim Saugen, Schlucken und Atmen kann es auch zu Aspirationen kommen.¹⁷ Schwierigkeiten beim Füttern treten insgesamt häufiger bei syndromaler RS auf.²⁹

Langfristig kann es durch die obere Atemwegsobstruktion im Verlauf zu Entwicklungs- und Wachstumsstörungen und eingeschränkter kognitiver Entwicklung kommen. Ebenso wurde hierdurch auch die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und Rechtsherzbelastung beschrieben.^{26,30} Es ist noch unklar, ob die Ausprägung der Gaumenspalte im Zusammenhang mit einer beeinträchtigten Sprachentwicklung und einer stärkeren Atemwegsobstruktion steht.³¹

1.1.3. Diagnostik

Für ein pränatales Screening der RS gibt es keinen Goldstandard.¹⁷ Der Verdacht auf eine RS kann prinzipiell schon pränatal im Rahmen einer (3D-) sonographischen Screening-Untersuchung gestellt werden.³² Da es aber bis heute keine einheitlich vorgeschriebenen sonographischen Screening-Parameter hierfür gibt, wird die Mehrzahl der RS-Kinder pränatal nicht erkannt.^{27,33} In einer prospektiven epidemiologischen Studie aus Deutschland wurden beispielsweise nur 16% der betroffenen Säuglinge mit RS vor der Geburt entdeckt.¹² Die pränatale Diagnostik kann bei den Eltern zunächst für Sorgen, Trauer und Unruhe sorgen²⁷, jedoch besteht so die Möglichkeit, die Eltern über therapeutische Optionen eingehend zu beraten und auf das postpartale Vorgehen vorzubereiten.^{17,34} Zur Evaluation

der Atemwegsobstruktion ist postnatal eine Polysomnographie (PSG) oder Polygraphie (PG) notwendig. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist durch Schnarchen, Atemgeräusche, einen erhöhten oberen Atemwegswiderstand, obstruktive Hypopnoen und Apnoen gekennzeichnet. Der ermittelte gemischte obstruktive Apnoe-Hypopnoe-Index (MOAHI) gibt Aufschluss über den Schweregrad der Obstruktion.^{6,17,31} Eine Blutgasanalyse (BGA) kann zusätzlich helfen, das Ausmaß der Atemwegsobstruktion und der respiratorischen Problematik zu beurteilen.⁴

Die Glossoptose, die durch eine Dorsalverlagerung der Zunge in den Oro- oder Hypopharynx definiert ist, kann klinisch beurteilt und zusätzlich endoskopisch genauer dargestellt werden.³⁵ Diese Endoskopie sollte die Nase, Choanen, den Pharynx mit der Zungenbasis und den Kehlkopf darstellen. Um die bestmögliche Lagerung der Säuglinge zum Schlafen und Füttern zu evaluieren, kann die Endoskopie in verschiedenen Positionen des Kindes erfolgen.⁶ Eine endoskopische Beurteilung des unteren Atemwegs kann zum Ausschluss einer anderen Ursache, wie zum Beispiel einer Laryngomalazie, Tracheomalazie, Stimmbandparese oder subglottischen Stenose durchgeführt werden.^{17,36}

Um die Mikrogenie postpartal zu beurteilen, gibt es zusätzlich zur klinischen Untersuchung verschiedene Methoden wie Röntgen, die Magnetresonanztomographie (MRT) oder Computertomographie (CT).³⁵ Eine nicht-invasive Messung ist der Jaw-Index, bei dem die Relation von Unter- und Oberkiefer bestimmt wird.^{28,37} Zur objektiven Erfassung des Gesichtsprofils kann sowohl eine 2D-Fotographie als auch eine 3D-Oberflächenfotographie mittels 3D-Scanner angewendet werden. Beide Messverfahren erlauben eine nicht-invasive, objektive, speicherbare und wenig zeitintensive Aufnahme des Gesichtsprofils.³⁸

Zur Diagnostik der Fütterproblematik werden die Länge der Fütterzeiten, Müdigkeit, Husten und Würgen des Säuglings beurteilt. Je nach Ausprägung ist gegebenenfalls die Anlage einer Magensonde notwendig.⁶ Bei ausgeprägten Trinkproblemen, wie Schluckbeschwerden, vermehrtem Husten oder Würgen, können durch eine Videofluoroskopie oder eine fiberoptische Endoskopie mögliche andere Ursachen beurteilt oder ausgeschlossen werden.²⁷ Regelmäßige Gewichtskontrollen können Aufschluss über den Erfolg der Füttertherapien geben.³⁹

Da die RS häufig mit syndromalen Erkrankungen assoziiert sein kann, sollte bei allen Kindern eine humangenetische Mitbeurteilung erfolgen und ggf. eine genetische Diagnostik angeboten werden.¹⁷

1.2. Therapieoptionen

Die Therapie der RS ist komplex und erfordert eine gute multidisziplinäre Zusammenarbeit.^{6,40} Bei der Behandlung von Kindern mit RS steht als erstes die Sicherung des Atemweges im Vordergrund, weshalb die meisten Therapieoptionen darauf abzielen, die Obstruktion zu vermindern.¹⁷ Da es derzeit noch keine Leitlinie zur Behandlung von Kindern mit RS und den daraus resultierenden Atemwegsbeschwerden und Fütterproblemen gibt, variieren die Behandlungsoptionen deutlich zwischen den verschiedenen Behandlungszentren. Die Therapie sollte jedoch individuell auf das Kind abgestimmt werden.^{9,17} Breugem et al. schrieben 2016, dass prospektive Studien und Behandlungsstandards nötig sind, um eine evidenzbasierte medizinische Versorgung von RS-Kindern zu ermöglichen.³¹ Kliniken sollten ihre Behandlungsstandards publizieren, um allen einen Einblick in die Behandlungsoptionen zu geben.³⁵ In der Langzeitentwicklung sollte das Wachstum, das Sprechen, die kognitive Entwicklung sowie die Zahnentwicklung beobachtet, kontrolliert und gegebenenfalls therapiert werden. Ebenfalls sollte regelmäßig auf schlafbezogene Atmungsstörungen gescreent werden.¹⁷ Falls eine Gaumenspalte vorhanden ist, wird diese meist unabhängig von der Therapieform im Alter von 1-2 Jahren operativ verschlossen.³⁶

Zusammenfassend kann folgende Aussage zur Auswahl der besten Therapie der RS gelten: "the least invasive and most effective intervention".¹⁷

Die am häufigsten angewandten therapeutischen Optionen werden im Folgenden aufgeführt und erläutert.

1.2.1. Therapie der Atemwegsobstruktion

Konservative Therapieoptionen:

Bauchlage

Die Bauchlage wird in der Literatur häufig als „first-line-Management“ beschrieben.^{17,40,41} Bei milden Atemwegsbeschwerden ist es in Europa die am häufigsten

verwendete Therapiemethode bei RS.³⁵ Durch die Positionierung des Kindes in Bauchlage werden die Mandibula und die Zunge nach ventral verlagert und der Pharynxraum wird geweitet.⁶ Nach der Neugeborenenperiode können die Obstruktionen jedoch weiterhin spontan auftreten.¹⁷ Da die Verbesserung der Atemwegsobstruktion in Bauchlage subjektiv oft falsch eingeschätzt wird, sollte immer eine Kontrolle im Schlaflabor erfolgen.⁶ Eine Studie aus dem Jahr 2019 in Los Angeles verglich bei 14 RS-Kindern im Alter von 7 bis 218 Tagen mit Hilfe einer PSG die Bauchlage mit anderen beliebigen Schlafpositionen. Hierbei zeigte sich zwar eine effiziente Verbesserung der Apnoeraten, jedoch eine verminderte Schlafeffizienz in Bauchlage. Die Bauchlage konnte zwar bei einigen RS-Kindern eine Verbesserung des OSAS erbringen, es aber nicht komplett beheben. Die beste Lagerung sollte deshalb individuell auf das Kind abgestimmt werden.⁴² Eine Studie aus Frankreich, die bei RS Kindern unter acht Monaten die Bauchlage mit der Rückenlage verglichen hat, zeigte in Bauchlage eine bessere Schlafeffizienz und einen – nicht signifikant – niedrigeren OSA-Index. In Bauchlage lag der MOAHI im Median jedoch weiterhin bei 9/h. Bei 13 von 18 Kindern musste zusätzliche Atmungsunterstützung angewandt werden.⁴³ Insgesamt gibt es nur wenige Studien, die eine Verbesserung des OSAS bei Kindern mit RS in Bauchlagerung zeigen. Eine Studie aus Brasilien beschrieb bei 80 OSAS-Kindern im Alter von 1-10 Jahren hingegen einen signifikant höheren MOAHI in Bauchlage im Vergleich zur Rückenlage.⁴⁴ Pereira et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, bei der sich bei 8-12 Monate alten Kindern kein Effekt der Schlafposition auf die Ausprägung des OSAS zeigte.⁴⁵ Die Bauchlagerung als Therapie bei RS birgt zudem die Gefahr des plötzlichen Kindstodes (SIDS).⁴⁶ Das Risiko eines plötzlichen Kindstodes steigt in Bauchlage um das 10-fache.³⁹ Auch ein zusätzliches Heimmonitoring ermöglicht hierfür keine adäquate Prävention.⁴⁷ Wegen des hohen SIDS-Risikos wird die Bauchlage als Therapieform von einigen Experten strikt abgelehnt.⁴⁸ Außerdem wird durch diese Therapieoption das Mandibulawachstum nicht stimuliert, sodass die Therapie keinen Langzeiteffekt bewirkt.³⁹

Nasopharyngeal-Intubation (NPI)

Wenn die Bauchlage nicht ausreicht, wird häufig ein Rachentubus verwendet.³⁵ Das nasale Einbringen eines Tubus, der kurz über der Epiglottis endet, hilft die Engstelle zwischen Zungenbasis und Rachenhinterwand zu überwinden.^{17,40} Im Durchschnitt wird der Tubus bis zum 8. Lebensmonat verwendet und alle vier bis sechs Wochen gewechselt.⁴⁰ Erstmals wurde er im Jahr 1982 von Heaf et al. aus London beschrieben.⁴⁹ Auch diese Therapie beschleunigt weder das Wachstum der Mandibula noch die Schluckentwicklung und es kann als Komplikation zu Verlegungen des Tubus durch Sekret kommen.³⁹

Mechanische Atemunterstützung

Die Atemunterstützung der Kinder mit einer Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie wird ebenfalls als Behandlungsoption eingesetzt.³⁵ Zu dieser Methode gibt es im Rahmen der RS-Erkrankung jedoch wenig Follow-up-Daten. Es wurde beobachtet, dass bei Säuglingen mit langer CPAP-Behandlung sekundär eine maxilläre Hypoplasie auftreten kann.⁶ Außerdem kann eine High-Flow-Therapie oder in schweren Fällen auch eine invasive Beatmung über einen Endotrachealtubus erfolgen.

Gaumenplatten

Es gibt verschiedene Formen von Gaumenplatten, zu denen auch die in Tübingen angewandte Gaumenplatte zählt.

Zudem gibt es zum Beispiel den Flexible Feeding Obturator (FFO), eine Gaumenplatte aus weichem Polyvinyl-Azetat. Durch einen kurzen Sporn wird die Zunge nach ventral in ihre normale Position verlagert. Mit Hilfe des FFO soll vor allem das Trinken erleichtert und die Gewichtszunahme gesteigert werden, bis der operative Gaumenverschluss stattfindet.⁵⁰

Chirurgische Therapieoptionen:

Glossopexie/Tongue-Lip Adhesion (TLA)

Die Glossopexie ist eine seit den 1940er Jahren angewandte Therapie bei Säuglingen mit RS.³⁵ Dabei wird die Zungenspitze an der Unterlippe und die Zungenbasis an der Mandibula fixiert. Die Auflösung der TLA erfordert eine erneute Narkose und wird daher meist erst im Rahmen des Gaumenverschlusses mit ca. zehn Monaten durchgeführt.⁵¹ Vor allem in den USA und in den Niederlanden ist es in einigen Krankenhäusern noch die Therapie der Wahl, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen.^{51,52} Im Rahmen der TLA kann es zu Komplikationen wie Wunddehizens mit notwendiger Revision, Abszessen und Narbenkontrakturen der Unterlippe kommen. Außerdem entwickeln sich Lippen- und Zungenmuskulatur oft unzureichend, was die Sprachentwicklung negativ beeinflusst.^{36,51} Es ist umstritten, ob diese Methode zusätzlich das Trinken beeinträchtigt, da die Zunge nicht mobil ist.¹⁷

Mandibular Distraction Osteogenesis (MDO)

Im Falle einer schweren Atemwegsobstruktion führen einige Kliniken, vor allem in den USA, den Niederlanden und Italien eine MDO durch.^{35,53} Hierbei wird die Mandibula vertikal osteotomiert und über einen Fixateur externe oder interne täglich um 1-1,5 mm elongiert.⁵⁴ Dadurch verbessert sich die Retrogenie und es kommt durch die Erweiterung des Rachenraums zu einer verminderten Atemwegsobstruktion.^{7,17,55} Es muss in der Regel eine zweite Operation erfolgen, um das Distraktionsmaterial acht Wochen nach der Konsolidierung wieder zu entfernen.³⁶ Im Vergleich zur TLA zeigt die MDO eine suffiziente Verbesserung der Atemwegsobstruktion.^{36,52} Außerdem unterstützt diese Methode das Mandibulawachstum.⁶ Es ist schwer zu beurteilen, ab welcher Symptom schwere diese invasive Therapie indiziert ist.⁴ Es ist eine Therapiemöglichkeit, zu der es erst wenige Langzeitergebnisse gibt.⁶ Diese Methode beinhaltet zudem viele mögliche Nebenwirkungen wie zum Beispiel Wundinfektionen, eine Ankylose des Temporo-Mandibula-Gelenks, Nervenläsionen, Wachstumsstörungen der Mandibula oder Zahnverluste in der weiteren Entwicklung.^{36,54}

Mandibula-Traktion

Eine weitere invasive Therapieart bei Kindern mit RS ist die Mandibula-Traktion. Mit Hilfe von zwei Drähten, die in Lokalanästhesie durch den Mundboden gestochen und um die Mandibula geführt werden, kann Zug an der Mandibula ausgeübt werden. Mit Hilfe eines Gewichtes (90-100 g) wird die Mandibula nach ventral gezogen und so das Wachstum des Unterkiefers stimuliert.⁵⁶ Das Kind muss hierbei in einer kritischen Wachstumsphase immobilisiert werden und die Retrogenie bleibt häufig trotzdem bestehen.³⁹ Dieses Verfahren wird in den vergangenen Jahren zunehmend seltener eingesetzt.

Tracheotomie

Als Ultima Ratio kann eine Tracheotomie zum Einsatz kommen. Erst bei Kindern, bei denen keine andere Methode die Obstruktion vermindert, ist die Anlage eines Tracheostomas indiziert.^{17,40} Oft ist die Tracheotomie nur eine vorübergehende Option, auf die später noch eine andere Therapie folgen muss, vor allem um die Mikro-/Retrogenie zu behandeln.⁶ Außerdem kann diese Therapie zu vielen Komplikationen, wie Blutungen, Infektionen, Trachealstenosen und einer verzögerten Sprachentwicklung führen.³⁹

1.2.2. Tübinger Therapiekonzept

Das Tübinger Therapiekonzept ist ein konservatives Verfahren, basierend auf einer speziellen, individuell angefertigten kieferorthopädischen Gaumenplatte, Trinktraining und orofazialer Therapie nach Castillo-Morales®. Die hierbei verwendete Gaumenplatte, die Tuebingen Palatal Plate (TPP), auch pre-epiglottic baton plate (PEBP) genannt, besitzt einen Sporn, der bis zur Epiglottis reicht (siehe Abbildung 1). Mittels Klebestreifen an der Stirn fixierten Drähten wird eine gewisse Hebelwirkung erreicht, sodass die Zunge nach ventral verlagert und die Epiglottis aufgerichtet wird² (siehe Abbildung 2). Hierdurch kann der Atemweg erweitert und die Obstruktion verringert werden.⁵⁷

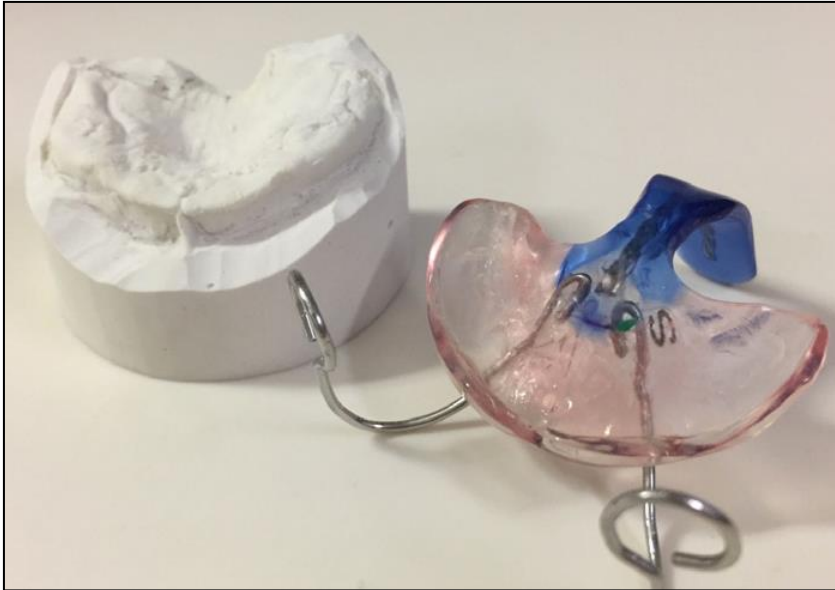


Abbildung 1: Oberkieferabdruck (li) zur Herstellung der Tübinger Gaumenplatte (re) mit Haltebügeln⁵⁸



Abbildung 2: Kind mit RS mit über Haltebügel und Steri-Strips fixierter Tübinger Gaumenplatte⁵⁸
 In Deutschland werden ca. 35% der Neugeborenen mit RS mit der TPP behandelt, davon ca. 20 Kinder pro Jahr im Universitätsklinikum Tübingen.^{59,60}

In Tübingen werden Kinder mit RS ab einem gemischten obstructiven Apnoe Index (MOAI) >3/h mit der TPP versorgt.²⁹ Die Therapie sollte möglichst früh nach

der Geburt erfolgen, da die Mandibula in dieser Phase am schnellsten wächst. Auch Folgen der Fütterproblematik und der Atemwegsobstruktion sollen so vermieden werden.³⁹ Für die Anfertigung der Platte wurde bis vor ca. drei Jahren stationär ein Gaumenabdruck mit Alginat genommen.²⁹ Seitdem erfolgt die Anfertigung über einen intraoralen Scan, der mit Hilfe eines 3D-Druckers eine schnelle und genaue Darstellung des Oberkiefers ermöglicht.⁶¹ Danach wird ein Prototyp der Platte erstellt und der richtige Sitz sowie der passende Winkel des Sporns individuell mittels fiberoptischer Nasopharyngoskopie kontrolliert.⁵⁷ Die Platte bedeckt den Gaumen inklusive Gaumenspalte sowie die Alveolarfortsätze. Der ca. drei cm lange Sporn, dessen Stabilität durch einen eingelassenen Draht gesichert wird, reicht bis kurz über die Epiglottis.⁶² Die endgültige TPP wird dann mit einer Haftcreme am Gaumen und die extraoralen Drähte mit Hilfe von Steri-Strips an der Stirn des Kindes fixiert.²⁹ Die Platte wird täglich gesäubert und der Mundraum auf Druckstellen kontrolliert. Die Effizienz der Platte wird nach einigen Tagen mit einer PG kontrolliert, Ziel ist ein MOAI <3/h.²⁹ Um die Entwicklung des Säuglings positiv zu beeinflussen, wird eine möglichst kurze stationäre Behandlungsdauer angestrebt. Die initiale Aufenthaltsdauer zur Anpassung einer TPP, Trinktraining mit dem Ziel der Entfernung der Magensonde, Beginn der logopädischen Behandlung und Einweisung der Eltern dauert durchschnittlich drei Wochen. Eine Entlassung erfolgt erst, wenn die Eltern in die Plattenversorgung eingelernt wurden.⁵⁷ Eine erneute klinische Therapiekontrolle wird ergänzend mit einer PG nach ungefähr drei Monaten durchgeführt.² Zumeist findet die Kontrolle kombiniert mit einer Plattenneuanpassung statt, welche aufgrund des Maxillarwachstums notwendig wird.^{29,57,60} Wenn die Zunge eine normale Position erreicht und das Gesichtsprofil sich normalisiert hat, kann die Plattentherapie meist um den 6.-9. Lebensmonat beendet werden.⁵⁷ In der Regel wird nur eine einzige Plattenneuanpassung benötigt und diese wird so lange getragen, wie die Platte noch passend ist. Ein Heimmonitoring mittels Pulsoxymetrie wird bis drei Monate nach Spaltenverschluss im Alter von ca. einem Jahr durchgeführt.³⁰ Spätestens vor geplantem Spaltenverschluss erfolgt ein Auslassversuch der Spornplatte über ca. 14 Tage, der anschließend mittels PG kontrolliert wird.^{30,60} Wenn ohne Spornplatte keine obstruktive Atemstörung vorliegt, kann der operative

Gaumenverschluss im Median um den 10.-12. Lebensmonat durchgeführt werden.⁶³ Im weiteren Verlauf ist oft auch im Kindes- und Jugendalter eine kieferorthopädische Behandlung erforderlich. Zusätzlich werden regelmäßig schlafmedizinische Untersuchungen empfohlen.³⁰

Des Weiteren gehört ein intensives Trinktraining und eine individuell abgestimmte logopädische Therapie zum Tübinger Therapiekonzept. Neben der TPP werden Füttertechniken wie das Finger Feeding und das Trinken mit dem Playtex DropIns®-Flaschensystem angewandt. Zusätzlich wird eine logopädische Stimulationstherapie nach Castillo-Morales® durchgeführt.² In den meisten Fällen kann im Verlauf auf eine Teilsondierung der Nahrung verzichtet werden.⁶⁴ Für das Tübinger Therapiekonzept ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kieferorthopädie, Pädiatrie mit Schlafmedizin, Kieferchirurgie, HNO und Logopädie erforderlich. Ebenfalls ist ein erfahrenes Pflegeteam von besonderer Bedeutung.^{30,39} Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen weisen die Säuglinge nach Behandlung mit dem Tübinger Konzept eine bessere Gewichtszunahme auf.⁵⁹ Außerdem stimuliert die TPP die Zungenfunktion und das Mandibulawachstum.³⁹

1.2.3. Therapie der Trinkprobleme

Die Therapie der Fütterprobleme wurde bereits beim Tübinger Therapiekonzept erwähnt. Hier können zunächst erfahrene Hebammen oder Pflegekräfte Unterstützung geben. Als Füttertechnik wird initial das Fingerfeeding angewendet. Außerdem können im Verlauf weiche Trinkflaschen (z.B. Playtex DropIns®-Flaschensystem) verwendet werden. Sollte die Gewichtszunahme mit diesen Füttertechniken nicht adäquat sein, kann überbrückend eine Magensonde notwendig werden. In der Literatur wird angegeben, dass eine Magensondenernährung bei ca. 55% und eine Gastrostomie bei ca. 17% der RS-Patienten benötigt wird.²⁵ Eine Gaumenplatte kann bei einer Gaumenspalte ein Widerlager darstellen und das Trinken somit erleichtern.²⁷ Als zusätzliche Hilfestellung wird die Muttermilch andickt oder eine hyperkalorische Kost angeboten.²⁶ Außerdem kann eine logopädische Behandlung zum Beispiel nach Castillo-Morales® die Schluckmuskulatur und die Zunge stimulieren und so das Trinken des Säuglings verbessern.²

1.3. Outcome

1.3.1. Essverhalten und anthropometrische Entwicklung

Wie bereits erwähnt, treten bei Kindern mit RS häufig Trink- und Fütterprobleme auf. Diese können im Verlauf der Entwicklung auch zu einer eingeschränkten Gewichts- und Längenzunahme führen. In einer französischen Longitudinalstudie von 2011/2012 wurden 39 Kinder mit schwerer Atemwegsobstruktion bei isolierter RS oder assoziiertem Stickler-Syndrom, die mit nicht-invasiven Maßnahmen oder einer Tracheotomie therapiert wurden, anamnestisch nachuntersucht. Mit 15 Monaten zeigten 74% in einer Fragebogenstudie ein zufriedenstellendes Essverhalten, mit drei und sechs Jahren hatten aber weiterhin 18% bzw. 6% Essstörungen.⁶⁵ Eine andere Studie, bei der RS-Kinder mit einem Nasopharyngealtubus therapiert wurden, zeigte sich trotz hochkalorischer Kost und Trinktraining eine verminderte Längen- und Gewichtszunahme nach sechs Monaten.⁶⁶ Bei der Behandlung mit der TPP kann meist früh im Verlauf auf eine Magensonde verzichtet werden. Die Therapie fördert somit die orale Ernährung.⁶⁴ Eine retrospektive Studie von 2021 zeigt, dass der Anteil Sonden-ernährter Kinder während des ersten stationären Aufenthaltes von 55% auf 14% gesenkt werden konnte, der mediane Z-Score des Gewichtes konstant gehalten wurde und im Verlauf des ersten Lebensjahres wieder anstieg.⁶⁷ Zur Langzeitementwicklung von Größe und Gewicht bis in das Schul- oder Jugendalter gibt es bislang wenige veröffentlichte Daten.

1.3.2. Schlaf und OSAS

Auch zum schlafbezogenen Outcome der Kinder mit RS über das erste Lebensjahr hinaus gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Studien.

In einer niederländischen Studie, bei der RS-Kinder zwischen 1 und 18 Jahren untersucht und mit verschiedenen Therapiemethoden (51% Bauchlage, 34% nicht chirurgische Atemwegsunterstützung, 15% chirurgisch) behandelt wurden, wurden bei zehn von 53 Kindern persistierende Atemwegsprobleme gefunden. Auch bei der Erfassung von schlafbezogenen Atmungsstörungen mit dem Fragebogen OSA-18 durch die Eltern ergaben sich signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Normalbevölkerung.⁶⁸

1.3.3. Neurologische Entwicklung

Vor allem syndromale Kinder mit RS weisen Entwicklungsverzögerungen auf.⁹ Im Vergleich zu gesunden Kindern werden bei Kindern mit RS häufig kognitive Einschränkungen beschrieben.⁶⁹ Es ist bislang unklar, ob diese eine weitere direkte Ausprägung der Grunderkrankung sind oder Folge von frühkindlichen Hypoxien darstellen.^{39,52} Heute wird allerdings vermutet, dass die adäquate Therapie der Atemwegobstruktion im Säuglingsalter das Risiko für Intelligenzminderungen reduzieren kann.⁶⁴ Zudem beeinflussen auch die Trinkprobleme und das damit assoziierte niedrige Körpergewicht die neurologische Entwicklung.⁷⁰ Eine Studie aus dem Jahr 1981 zeigte, dass 93% der Kinder mit RS im Alter von 4-11 Jahren eine normale mentale Entwicklung aufwiesen.⁷¹ Eine Studie von 2008 hatte bereits ergeben, dass Kinder mit RS nach Therapie mit der Tübinger Gaumenplatte bei einem Intelligenztest (K-ABC) zwar etwas schlechter als die Kontrollgruppe abschnitten, sie aber trotzdem noch im Referenzbereich lagen.⁷² Die französische Längsschnittstudie von Thouvenin beschreibt nach Behandlung mit Bauchlagerung, Nasopharyngealtubus oder einer Tracheotomie im K-ABC-Test einen Fortschritt in der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung von 15 Monaten bis zu 6 Jahren. Mit 15 Monaten lag der Entwicklungsquotient im Median bei 92, mit drei Jahren lag der mediane IQ (Mental Processing Composite) bei 96 und mit sechs Jahren bei 113. Die Studienpopulation wurde nicht in Relation zu einer gesunden Kontrollgruppe gesetzt.⁶⁵ Es gibt kaum Daten zur neurologischen Langzeitentwicklung der Kinder im Schulalter.

1.3.4. Sprachentwicklung

Mehr als die Hälfte der Kinder zeigen vor allem bei schwerer und syndromaler RS mit 6 Jahren noch eine nasale Sprache (Rhinolalie). Die Ursache hierfür ist ein anatomiebedingtes, vermehrtes Vorkommen von schweren Mittelohrentzündungen. Viele Kinder benötigen deshalb eine Parazentese.⁶⁵

1.3.5. Verhalten und Lebensqualität

Da die Kinder unmittelbar postnatal im Krankenhaus versorgt werden müssen und im weiteren Verlauf viele Kontrolltermine stattfinden, sind möglicherweise dadurch das Verhalten und die Lebensqualität der Kinder eingeschränkt. In einer niederländischen Studie zeigte sich im Fragebogen zur gesundheitsbezogenen

Lebensqualität (HRQoL) bei 53 RS-Kindern eine niedrigere Lebensqualität im Vergleich zu befragten Eltern der Normalbevölkerung. Im OSA-12, der von zehn Kindern selbst ausgefüllt wurde, ergab sich interessanterweise eine geringere emotionale Belastung und körperliches Leiden im Vergleich zur Normalbevölkerung.⁶⁸ Aus Tübingen wurde 2008 eine Studie veröffentlicht, die im Selbstwertgefühl, bei emotionalen Problemen oder Verhaltensproblemen keinen signifikanten Unterschied zwischen RS-Kindern und gesunden Kontrollkindern zeigte.⁷²

1.3.6. Aufholwachstum des Unterkiefers

Für ein funktional und kosmetisch optimales Behandlungsergebnis ist ein harmonisches Gesichtsprofil und ein physiologisches Wachstum bzw. Aufholwachstum des Unterkiefers wünschenswert. In der Literatur wird ein Aufholwachstum des Unterkiefers bei Kindern mit RS kontrovers diskutiert.³⁵ Ein Review von 16 Studien beschreibt die häufige Erwähnung eines Aufholwachstums, während nur wenige Studien ein erhöhtes Wachstum beschreiben und noch weniger ein Verschwinden der Diskrepanz von Ober- und Unterkiefer objektiv gemessen haben.⁷³ Bei einer Studie aus Sao Paolo wurde das Gesichtsprofil bei RS Kindern im Alter von 5-10 Jahren mit gesunden Kindern verglichen. Hier ergab sich ein signifikant größerer Winkel zwischen Ober- und Unterkiefer und somit eine persistierende Retrogenie. Die angewandte Therapie bei diesen Kindern geht jedoch aus der Veröffentlichung nicht hervor.⁷⁴

Es gibt Hinweise darauf, dass nach Behandlung mit der TPP der Unterkiefer ein gewisses Aufholwachstum zeigt.² Durch den Sporn wird die Zunge und somit auch die Mandibula nach vorne gedrückt, was möglicherweise das Kondylenwachstum anregt.⁶⁴ Eine Studie von 2019 zeigte einen verbesserten Jaw-Index nach der Behandlung mit dem Tübinger Therapieschema bei Kindern im Alter von ca. 4 Monaten. Gleichzeitig sank auch der MOAI nach der Therapie. Es konnte keine signifikante Korrelation des MOAI mit dem Jaw-Index gefunden werden, jedoch mit dem Maxilla-Manibula-Verhältnis.²⁹ Klinisch wird nach dem Tübinger Behandlungskonzept ein Aufholwachstum des Unterkiefers mit Harmonisierung des Gesichtsprofils beobachtet, welches durch die physiologische Zungenposition und das Trainieren eines physiologischen Schluckvorgangs erklärt

werden kann. Diese gebesserte Unterkieferposition wurde bisher jedoch lediglich visuell, d.h. klinisch erfasst. Eine prospektive Studie zum Mandibulawachstum nach TPP im ersten Lebensjahr im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wird seit 2018 durchgeführt, die Ergebnisse wurden bislang jedoch noch nicht veröffentlicht. Auch Follow-up-Daten zum Unterkieferwachstum bei älteren Kindern liegen bislang noch nicht vor.

1.4. Ziel der Untersuchungen

Studienziel war eine prospektive Erhebung von Langzeitergebnissen bei Kindern mit RS im Schulalter nach initialer Therapie mit dem Tübinger Behandlungskonzept im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Untersucht werden sollte die Ausprägung der Befundvariation zwischen RS-Kindern und den Kindern einer Kontrollgruppe. Dazu erhielten alle Kinder eine PSG, einen Intelligenztest sowie Fragebögen zu Schlaf, Verhalten und Lebensqualität. Im Rahmen der Studie wurde auch eine kieferorthopädische Untersuchung durchgeführt, deren Daten und Ergebnisse in einer anderen Arbeit veröffentlicht werden. Die einzelnen Untersuchungen und Fragebögen werden im Methodik-Teil genauer erläutert. Folgende Fragestellungen sollten mit den Studienuntersuchungen bearbeitet werden.

Fragestellungen:

- 1. Gibt es anthropometrische Unterschiede (Gewicht, Kopfumfang, Länge) zwischen Kindern mit RS nach TPP-Behandlung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe?*
- 2. Wie hoch ist die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern mit RS nach TPP-Behandlung?*
- 3. Gibt es einen Unterschied bei der Intelligenztestung mittels Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition (WISC-V) bei Kindern mit RS nach TPP-Behandlung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe?*
- 4. Unterscheiden sich Kinder mit RS nach TPP-Behandlung von Kontrollkindern in Bezug auf die Schlafqualität bzw. das Verhalten der Kinder?*

2. Material & Methoden

2.1. Genehmigung der Ethikkommission

Die klinische Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität und des Universitätsklinikums Tübingen am 27. Juni 2019 unter der Projekt-Nummer: 361/2019BO1 genehmigt.

2.2. Studienregistrierung DRKS

Die Studie wurde unter „Long-term outcomes after treatment with Tübingen palatal plate and its effects on sleep, jaw growth and cognitive performance at school age“ im Deutschen Register Klinischer Studien der WHO unter der Studiennummer: DRKS00017770 registriert.

2.3. Studiendesign und Probandenrekrutierung

Es wurde eine prospektiv kontrollierte Follow-up-Studie durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte von September 2019 bis Oktober 2020.

2.3.1. Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen und kontaktiert wurden Kinder mit RS, die zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2012 geboren und im Säuglingsalter stationär in der Neonatologie Tübingen mit dem Tübinger Therapiekonzept inklusive einer TPP behandelt worden sind. Für die Kontrollgruppe wurden gesunde Kinder mit gleichem Geschlecht und ähnlichem Alter verglichen zu der Gruppe von Kindern mit RS rekrutiert.

Einschlusskriterien

- **RS-Probanden:**
Kinder mit RS, die in Tübingen mit dem Tübinger Therapiekonzept inklusive TPP behandelt und zwischen dem 01.01.2008 und 31.12.2012 geboren wurden
- **Kontrollgruppe:**
Gleichaltrige (+/- 6 Monate) und gleichgeschlechtliche gesunde Kinder ohne RS oder andere Gesichtsfehlbildungen

Ausschlusskriterien

- RS-Probanden:
 - Kinder mit RS ohne Behandlung nach dem Tübinger Therapiekonzept
 - Logopädische Platte ohne Sporn
 - Leben im Ausland
- Kontrollgruppe:
 - Kindliche Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien
 - Anamnestische Hinweise auf das Vorliegen eines OSAS (Schnarchen oder Tagesmüdigkeit)

2.3.2. Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Kinder mit RS erfolgte durch schriftliche Kontaktaufnahme mit den Eltern. Die Familien wurden im Rahmen der jährlichen, klinisch indizierten Schlaflaboruntersuchung schriftlich eingeladen und über die geplante Studie informiert. Den Eltern wurden eine Telefonnummer und eine E-Mail-Adresse zur Kontaktaufnahme mitgeteilt. Etwa zwei Wochen nach Versand der Unterlagen wurden die Eltern zusätzlich telefonisch kontaktiert. Sofern die Eltern Interesse an der Teilnahme zeigten, wurden mit diesen alle Fragen zur Studie eingehend besprochen. Die Termine zur Polysomnographie wurden mit den Terminen der Studienuntersuchungen koordiniert. Im Rahmen der Studie fand zusätzlich zu den nachfolgend beschriebenen Untersuchungen eine kieferorthopädische Untersuchung statt. Bei einigen Patienten waren die Adressen nicht mehr aktuell, sodass die Eltern nicht direkt kontaktiert werden konnten. In diesem Fall wurde das zuständige Einwohnermeldeamt um die Übermittlung der aktuellen Wohnortdaten gebeten.

2.4. Fallzahl/ Poweranalyse

Innerhalb eines Jahres werden in Tübingen ca. 20 Säuglinge mit RS mit einer TPP behandelt, sodass in den fünf Jahrgängen (2008 bis 2012) ca. 100 Patienten ansprechbar waren. Es wurde davon ausgegangen, dass ein Teil der Eltern aufgrund der nicht mehr aktuellen Kontaktdaten nicht erreicht werden kann und aufgrund der weiten Anfahrtswege nur ca. 20% - 40% der kontaktierten Eltern den Messungen zustimmen, sodass die angestrebte Fallzahl von 30 Kindern mit RS

innerhalb von 18 Monaten erreichbar erschien. Die Kinder der Kontrollgruppe sollten über verschiedene Wege rekrutiert werden, sodass auch hier zunächst die Fallzahl von 30 Kindern im angestrebten Untersuchungszeitraum realistisch erschien.

Da diese Studie explorativ, d.h. hypothesengenerierend ausgelegt war und abgesehen von Polysomnographien, Schlafragebögen und dem Intelligenztest keine Referenzwerte für gesunde Kinder vorliegen, erschien das geplante „Convenience Sample“ von 2 x 30 Probanden adäquat. Für normalverteilte Zielgrößen ließe sich mit dieser Fallzahl eine Effektgröße von 1,0 / 0,7 / 0,5 (d.h. eine Mittelwertsdifferenz = 1,0 / 0,7 / 0,5 Standardabweichungen) mit einer Power (1-β) von ca. 90% / 70% / 50% bei einem (nicht für multiples Testen korrigiertem) α=0,05 mittels t-Test für unverbundene Stichproben nachweisen.

2.5. Klinische Vorbefunde der RS-Probanden

Klinische Vorbefunde und Therapien der Kinder mit RS wurden aus dem abteilungsinternen Patientendatenmanagementsystem Neodat® (Paedsoft, Tübingen) und dem Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® (Cerner, North Kansas City, USA) erhoben. Zur besseren Objektivierung der Größe, des Gewichtes und des Kopfumfanges wurde der Z-Score auf Basis der Normaldaten für das jeweilige Alter der World Health Organisation (WHO)⁷⁵ errechnet.

2.6. Daten aus dem Kinderuntersuchungsheft

Zur Evaluation der Entwicklung der Kinder wurden die Daten aus dem Kinderuntersuchungsheft ⁷⁶ (Gelbes Heft), der sogenannten „U-Untersuchungen“, notiert und ausgewertet. Je nach Alter und Vorhandensein wurden auch die Daten aus dem Jugenduntersuchungsheft aufgenommen. (Tabelle 1)

Tabelle 1: U-Untersuchungen aus dem Kinder- und Jugenduntersuchungsheft

Untersuchung	Zeitpunkt
<i>U1</i>	direkt nach der Geburt
<i>U2</i>	3. - 10. Lebenstag
<i>U3</i>	1 Monat (4. - 5. Lebenswoche)
<i>U4</i>	3 Monate (3. - 4. Lebensmonat)

U5	6 Monate (6. - 7. Monat)
U6	1 Jahr (10. - 12. Monat)
U7	2 Jahre (21. - 24. Monat)
U7a	3 Jahre (34. - 36. Monat)
U8	4 Jahre (46. - 48. Monat)
U9	5 ¹ / ₄ Jahre (60. - 64. Monat)
U10	7 - 8 Jahre
U11	9 - 10 Jahre

2.7. Klinische Anamnese und Untersuchung

- Anamnese: Vorerkrankungen, Vorbehandlungen, schlafbezogene Anamnese
- Aktuelle Größe, Gewicht, Kopfumfang
- Blutdruck und Puls (boso carat professional, CE0124, Bosch und Sohn GmbH und Co. KG, Jungingen, Deutschland). Zur Beurteilung des Blutdrucks wurde der mittlere arterielle Druck (MAD) folgendermaßen berechnet: $MAD = (2 \times \text{Diastole} + \text{Systole}) / 3$.
- Friedman Palate Position-Score (modifizierter Mallampati-Score mit neutraler Zungenposition im Mund): Position I-IV ⁷⁷



Abbildung 3: Friedman Palate Position-Score ⁷⁷

- Tonsillengröße nach Friedman
 - Grad 1: Tonsillen zwischen Gaumensäulen
 - Grad 2: Tonsillen überschreiten Gaumensäulen
 - Grad 3: Tonsillen erstrecken sich über die Säulen hinaus, jedoch nicht bis zur Mittellinie
 - Grad 4: Tonsillen erstrecken sich bis zur Mittellinie ⁷⁷

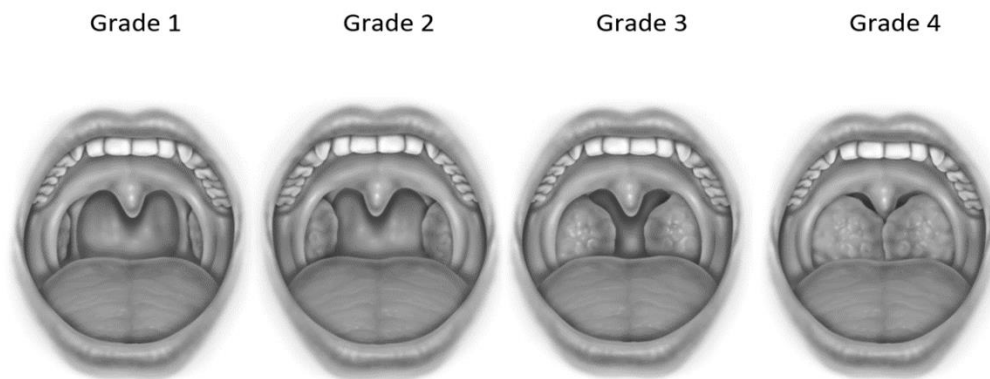


Abbildung 4: Tonsillenscore nach Friedman ⁷⁷

2.8. Fragebögen

2.8.1. Anamnesebogen

Von den Eltern wurde ein Anamnesebogen (Anamnese K 7.0 20121121 / Pädiatrische Schlafmedizin / Universitätsklinikum Tübingen) zu Vorerkrankungen und Vorbehandlungen ausgefüllt. Ebenso wurden in diesem Fragebogen Schuldaten erfasst.

2.8.2. Demographie-Fragebogen

Verschiedene demographische Daten (z.B. aktuelle Wohnsituation, Geschwister, Herkunft der Eltern, Alter/Größe/Gewicht der Eltern) wurden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben.

2.8.3. Schlaftagebuch

Die Eltern der Probanden sollten mit Hilfe der Kinder über 14 Tage ein Schlafprotokoll ausfüllen. Das Protokoll beinhaltet die Zubettgeh- und Aufstehzeiten, die geschätzte Einschlafdauer sowie die Gesamtschlafzeit. Außerdem wurden Aktivitäten vor dem Zubettgehen, Parasomnien sowie die Erholbarkeit des Schlafes am Morgen erfasst.

2.8.4. Schlafverhalten

Der Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-DE, deutschsprachige Version 2010)⁷⁸ ist ein validierter Schlaffragebogen für Kinder im Schulalter, der von den Eltern ausgefüllt wird. Er wurde 2010 ins Deutsche übersetzt und an 298 vier- bis zehnjährigen gesunden Kindern und an 45 Kindern mit bekannten

Schlafstörungen validiert.⁷⁹ Er ist ein hilfreicher Fragebogen, um Schlafstörungen ausfindig zu machen und das Schlafverhalten von Kindern zu evaluieren.

Der Fragebogen beinhaltet zusätzlich Fragen zur Zubettgehzeit, Gesamtschlafzeit in 24h, Zeitspanne des nächtlichen Aufwachens und die Uhrzeit des morgendlichen Erwachens und besteht aus 48 Items mit je drei Antwortmöglichkeiten. Hierbei werden verschiedene Unterthemen erfasst und ein Gesamtwert „Sleep Disturbance Score“ ermittelt. (Tabelle 2)

Tabelle 2: CSHQ - Unterthemen und Gesamtwert

44 Items		4 Items	
1 (selten)	0-1x/Woche	1	Nicht schläfrig
2 (manchmal)	2-4x/Woche	2	Sehr schläfrig
3 (gewöhnlich)	5-7x/Woche	3	Schläft ein

Unterthemen	Items pro	Cut-off-Wert
Zubettgehschwierigkeiten	6 Items	10
Einschlafverzögerung	1 Item	-
Schlafdauer	3 Items	5
Schlafbezogene Ängste	4 Items	7
Nächtliches Erwachen	3 Items	5
Parasomnien	7 Items	-
Schlafbezogene Atemstörungen	3 Items	-
Tagesschläfrigkeit	8 Items	14
Gesamtwert "Sleep Disturbance Score"	33 Items	-

2.8.5. Fragebogen zu psychopathologischen Problemen

Zur Datenerhebung von psychopathologischen Problemen wurden zwei Fragebögen, die Child Behavior Checklist und der Youth Self Report verwendet.

Die Child Behaviour Checklist (CBCL) ist ein Fragebogen zu Kompetenzen und psychopathologischen Problemen in der Kindheit, der von den Eltern ausgefüllt wird. Der ehemals englischsprachige Fragebogen wurde 1995 an 2856 Kindern im Alter von 4-18 Jahren in Deutschland validiert. Im ersten Teil des Fragebogens werden Fragen zur täglichen Aktivität, zum Sozialverhalten und zur schulischen Laufbahn gestellt. Im 2. Teil werden 120 Fragen gestellt, die in 3 Stufen (0=nicht

zutreffend; 1=etwas zutreffend; 2=genau oder häufig zutreffend) beantwortet werden können.⁸⁰

Der Youth Self Report (YSR) ist wie der CBCL ein Fragebogen für Kompetenzen und psychopathologische Probleme im Kinder- und Jugendalter. Dieser Fragebogen wird in der Datenerhebung von Kindern/Jugendlichen im Alter von 11-18 Jahren eingesetzt und wurde in dieser Studie von Kindern ≥ 11 Jahren selbst ausgefüllt.

Mit diesen beiden Tests können drei Kategorien von Problemskalen erfasst werden und diese können anschließend geschlechts- sowie altersspezifisch mit Normwerten verglichen werden (Tabelle 3).

Für die T-Werte der Problemskalen 1. Ordnung werden im Auswertprogramm klinische Grenzwerte angegeben (normal: T-Wert < 65 , grenzwertig: T-Wert = 65-69, klinisch auffällig: T-Wert ≥ 70). Als Cut-off Wert zeigte sich ein T-Wert ≥ 60 in vorherigen Studien als sinnvoll.^{80,81}

Tabelle 3: Skalen des CBCL/YSR

Problemskalen 1. Ordnung	Problemskalen 2. Ordnung	Problemskalen DSM-orientiert
1. Ängstlich/depressiv	Internale Probleme	1. Depressive Symptome
2. Rückzüglich/depressiv	Externale Probleme	2. Angstsymptome
3. Körperliche Beschwerden	Gemischte Probleme	3. Körperliche Symptome
4. Soziale Probleme	Total	4. Unaufmerksamkeits-Hyperaktivitätssymptome
5. Denk-, Schlaf- und repetitive Probleme	-	5. Oppositionelle Verhaltenssymptome
6. Aufmerksamkeitsprobleme	-	6. Dissoziale Symptome
7. Regelverletzendes Verhalten	-	-
8. Aggressives Verhalten	-	-
Andere Probleme	-	-

2.9. Polysomnographie

Die Polysomnographie (PSG) dient der objektivierbaren Untersuchung einer schlafbezogenen Atemstörung und wird bei vielen Studien zur Auswertung des

Therapieerfolgs verwendet. Die Polysomnographie wurde mit Hilfe des Systems Embla® N 7000 (Natus®, Ontario, Canada) im Schlaflabor der Universitätskinderklinik Tübingen durchgeführt. Die Aufzeichnung beinhaltet folgende Sensoren:

- 4-Kanal-Elektroenzephalogramm (EEG)
- Elektromyogramm (EMG) an Kinn und Unterschenkeln zur Aufzeichnung der Muskelaktivität
- Elektrookulogramm (EOG) zur Messung der Augenbewegungen/Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf
- Bauch- und Brustgurt für die Atemaktivität (respiratorisch induktive Plethysmographie, Natus®)
- Nasensonde zur Messung des nasalen Flusses (mit eingebautem Druckwandler, Natus®)
- Thermistor zur Messung der Mundatmung (Natus®)
- Schnarchsensoren (Embla®)
- Elektrokardiogramm (Natus®)
- SpO₂-Messung und Pulskurvenmessung (Radical-7®, Masimo, Irvine, Kalifornien, USA)
- Transkutane CO₂-Messung (TOSCA 500, Masimo, Irvine, Kalifornien, USA)
- Videoaufzeichnung mit einer Infrarotkamera und Software (IPELA Network Camera, Sony, Tokio, Japan)



Abbildung 5: Kind im Schlaflabor mit angelegten Elektroden/Sonden für eine PSG

Die Aufzeichnung wurde jeweils abends gestartet und für mindestens 8 Stunden durchgeführt. Aufzeichnung und Auswertung erfolgten mit dem Programm Rem-Logic® durch die Mitarbeiter/-innen des Schlaflabors nach den aktuellen Kriterien der AASM (American Academy of Sleep Medicine), dem AASM Scoring Manual Version 2.6.

Ausgewertet wurden die Aufzeichnungszeit, die Total sleep time (TST), die Schlafeffizienz, der Anteil der Schlafstadien N1-3 und des REM-Schlafs, das basale transcutane CO₂, der Arousal-Index, Sauerstoffsättigungsabfälle >3% (DI3), <90%(DI90), <85%(DI85), <80%(DI80) sowie der mixed-obstructive apnea hypopnea index (MOAHI). Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) wird definiert als leichtgradig (MOAHI $\geq 1/h$), mittelgradig (MOAHI $\geq 5/h$), schwergradig (MOAHI $\geq 10/h$)⁸². Bei einer Hypopnoe ist der Atemfluss reduziert und es kommt zu einem Sauerstoffsättigungsabfall von >3% oder einem Arousal. Ein Arousal wiederum ist eine Weckreaktion mit Alpha-Aktivität im EEG und motorischen oder vegetativen Ereignissen. Als Apnoen werden vollständige Atemaussetzer für mehr als zehn Sekunden bezeichnet. Bei obstruktiven Apnoen bleiben bei unterbrochenem Atemfluss die Thorax- und Abdomenbewegungen erhalten, während bei zentralen Apnoen diese Bewegungen ebenfalls unterbrochen sind.

Im Folgenden sind beispielhaft Ausschnitte einer polysomnographischen Aufzeichnung bei obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich zu einem respiratorischen Normalbefund zu sehen. (Abbildung 6, Abbildung 7)

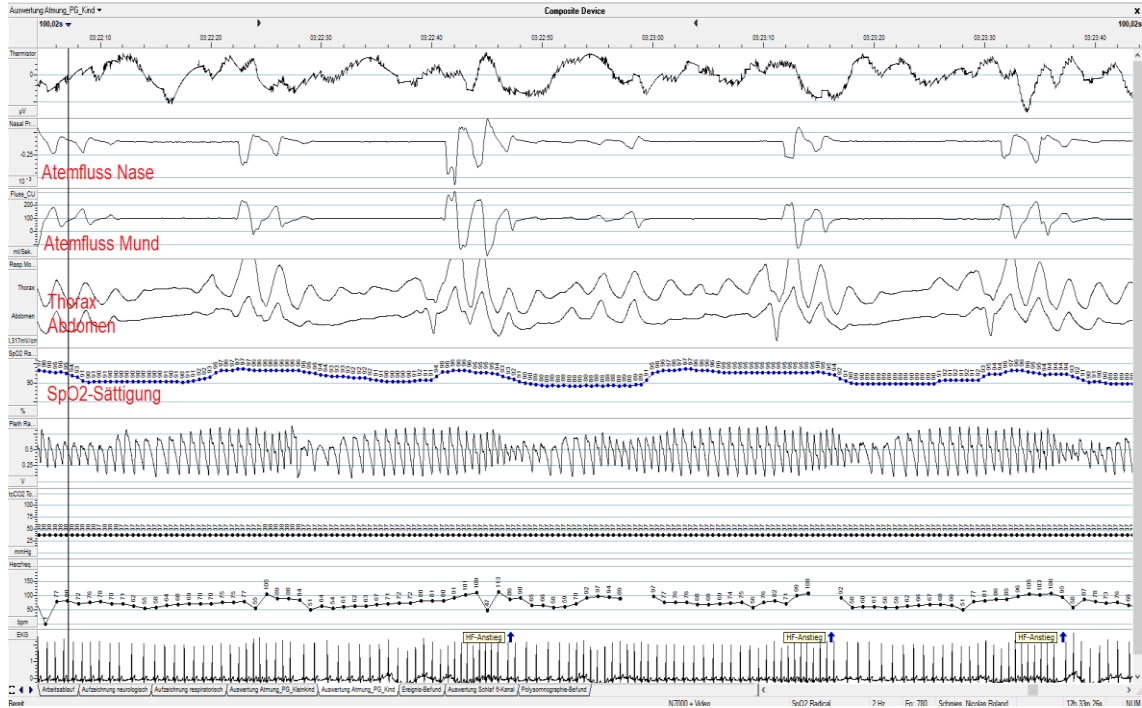


Abbildung 6: obstructive Apnoen

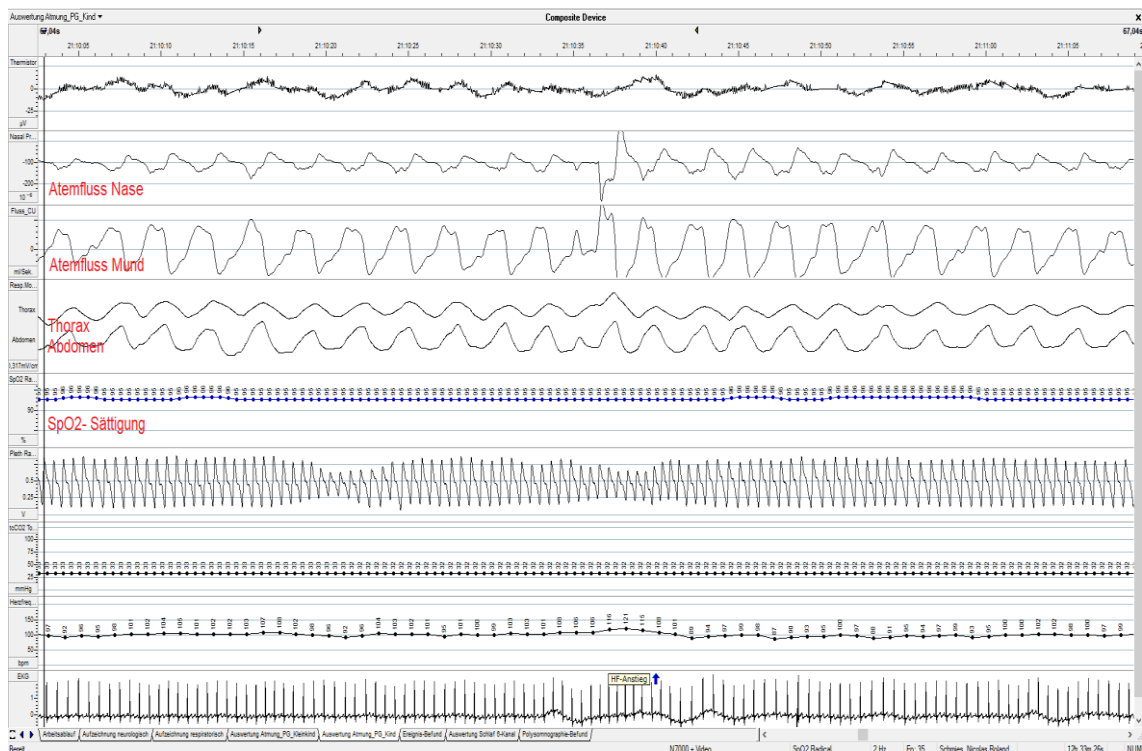


Abbildung 7: respiratorischer Normalbefund

2.10. Intelligenztestung

Zur Auswertung der kognitiven Fähigkeiten der Kinder wurde die „Wechsler Intelligence Scale for Children – Fifth Edition“ (WISC-V) von David Wechsler verwendet und von einer Psychologin durchgeführt. Die deutsche Fassung wurde von Franz Petermann erstellt. (Intelligence Scale for Children – Fifth Edition, WISC V; David Wechsler. Bearbeiter der deutschen Fassung: F. Petermann. Frankfurt a.M.: Pearson, 2017. ISBN 978 - 3-943274 -15 - 8, Technisches Manual; 978 - 3-943274- 16-5)

Der Test repräsentiert in 15 Untertests die kognitiven Leistungen und das allgemeine intellektuelle Niveau von Kindern. Er kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 6.0 und 16.11 Jahren angewandt werden. In den Jahren 2015 und 2016 wurde der Test in Deutschland normiert. Die Normierung des WISC-V für den deutschen Sprachraum erfolgte mit einer Stichprobe von n=1087 Testpersonen, jeweils mit n=ca.100 in den elf Altersgruppen. Der WISC-V setzt sich aus zehn primären Untertests und fünf sekundären Untertests zusammen, auf deren Basis sich folgende sechs Kennwerte bilden lassen:

- Sprachverständnis (SV)
- Visuell-räumliches Verständnis (VRV)
- Fluides Schlussfolgern (FS)
- Arbeitsgedächtnis (AGD)
- Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG)
- Gesamt-IQ

Für die Ermittlung des Gesamt-IQ werden sieben der insgesamt zehn primären Untertests einbezogen.

2.11. Statistische Methoden

Die Patientendaten wurden durch eine Codierung pseudonymisiert.

Für die Datenerfassung, die deskriptive Statistik und Auswertung wurde Excel verwendet. Nominal skalierte Daten werden als absolute und relative Häufigkeiten x (%) angegeben. Bei ordinal skalierten Werten wurden der Median und der Interquartilsabstand (IQR) errechnet. Der IQR wurde aus der Differenz des 3. und 1. Quartils berechnet. Zur besseren Darstellung der Gewichtszunahme wurden

Z-Score-Differenzen (z.B. Z-Score-Studienuntersuchung - Z-Score-Geburt des Gewichtes) berechnet.

Zur Prüfung auf Normalverteilung der Daten wurde der Shapiro-Wilk Test angewandt. Zur Signifikanzberechnung der schließenden Statistik wurde das 95% Konfidenzintervall verwendet und das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ gesetzt.

Für nicht-normalverteilte ordinalskalierte Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test, für normalverteilte Daten der T-Test verwendet. Für nominalskalierte Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. bei geringeren Fallzahlen ($n < 5$) der exakte Fischer-Test angewandt. Diese Tests wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

In den Jahrgängen 2008 bis 2012 wurden 93 Kinder mit RS in Tübingen behandelt. Davon mussten insgesamt 24 Kinder nach den unter 2.3.1 genannten Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden (z.B. ins Ausland verzogen, andere Therapien), siehe Abbildung 9. Folglich konnte bei 69 Kindern der Jahrgänge 2008 bis 2012, die mit dem Tübinger Therapiekonzept inklusive der TPP behandelt wurden, das Interesse an einer Teilnahme der Studie erfragt werden. Trotz Versuch der Kontaktaufnahme über das Einwohnermeldeamt waren 18 Familien nicht erreichbar. Die Einwohnermeldeämter durften nur Adressen und nicht Telefonnummern mitteilen, sodass hier lediglich eine postalische Anfrage möglich war. 30 Familien nahmen aus verschiedenen Gründen nicht an der Studie teil. Da die Familien über ganz Deutschland verteilt wohnten, war zum Teil die Anreise und der Aufwand für die Familien zu groß (n=4). Außerdem gab es Kinder, die sich die Studienuntersuchungen nicht zutrauten oder Eltern, die ihren Kindern die Untersuchungen nicht zumuten wollten (n=4). Einige Familien hatten kein Interesse, die Studie zu unterstützen (n=5) oder gaben keinen Grund für die Absage an (n=2). Ein weiterer Grund für Absagen waren familiäre Probleme (Todesfall in Familie, Vater im Rollstuhl, Umzug, Kind verletzt etc.) (n=6). Einige Familien meldeten sich trotz mehrfacher Versuche der Kontaktaufnahme nicht zurück (n=4). Bei zwei Kindern mit syndromaler RS (Goldenhar-Syndrom, unklares Syndrom) war anamnestisch eine weitere Therapie (Kieferdistraktion, Tracheotomie) im Verlauf durchgeführt worden, weshalb sie aus der Studie ausgeschlossen wurden. Drei weitere Kinder mit syndromaler RS konnten aufgrund einer zusätzlich bestehenden schweren geistigen Behinderung nicht an den Studienuntersuchungen teilnehmen. Zusätzlich zu diesen Hauptgründen nannten viele Familien den Zeitaufwand sowie die lange Anreise als weiteren Absagegrund.

Zu den Wohnorten der teilgenommenen RS-Probanden siehe Abbildung 8.

Die letztendliche Studienpopulation, die an allen Studienuntersuchungen teilnahm, bestand somit aus 21 Kindern mit RS (10 weiblich, 11 männlich).

Passend zu den teilnehmenden RS-Studienkindern wurden im 1-zu-1-Match gesunde Kontrollprobanden rekrutiert. Die Kontrollgruppe wurde per E-Mail innerhalb des Uniklinikums Tübingen („alluser“) oder durch persönlichen Kontakt und Mundpropaganda rekrutiert. Bei Interesse an der Studie erfolgte telefonisch eine Terminabsprache mit den Eltern.

Ein Flow-Chart zur Studie ist in Abbildung 9: Probandenrekrutierung dargestellt. An den Studienuntersuchungen nahmen insgesamt 21 Kinder mit RS aus den Jahrgängen 2008 bis 2012 teil. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die RS-Kinder im Median 9,7 (IQR: 8,5-10,8) Jahre alt. Die Kontrollprobanden (KP) waren zum Untersuchungszeitpunkt 9,6 (IQR: 8,9-11,1) Jahre alt. Die Altersdifferenz zwischen den RS-Probanden und dem korrespondierenden Kontrollkind betrug im Median 86 Tage (IQR: 37-127). Die beiden Studiengruppen bestanden jeweils aus 10 (48%) weiblichen und 11 (52%) männlichen Probanden. Die Altersverteilung der Kinder zum Zeitpunkt der Studienuntersuchungen ist in Abbildung 10 dargestellt.^{83,84}



Abbildung 8: Wohnorte der RS-Probanden in Deutschland (blaue Punkte) in Bezug zu Tübingen (roter Punkt)

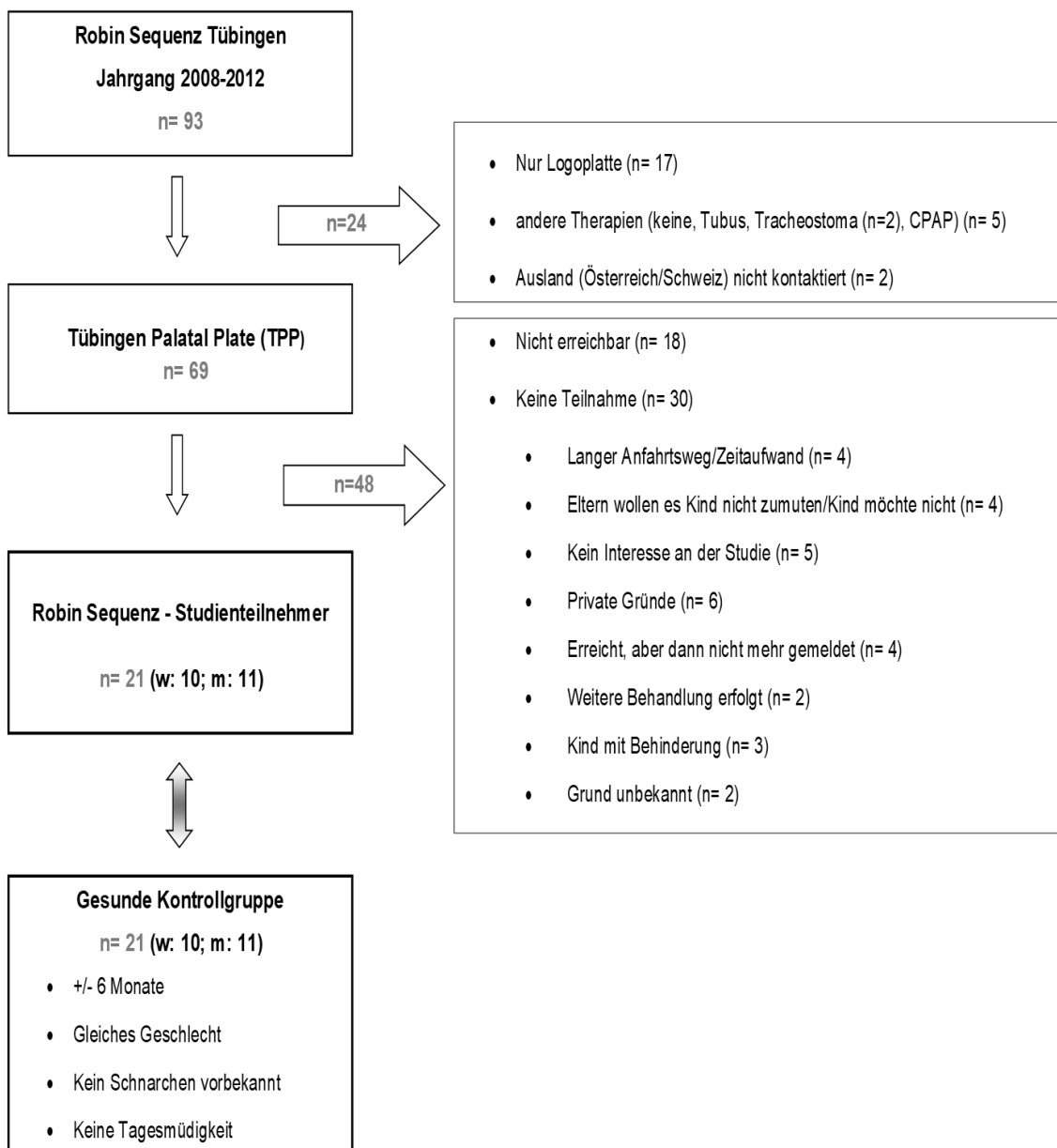


Abbildung 9: Probandenrekrutierung⁸³

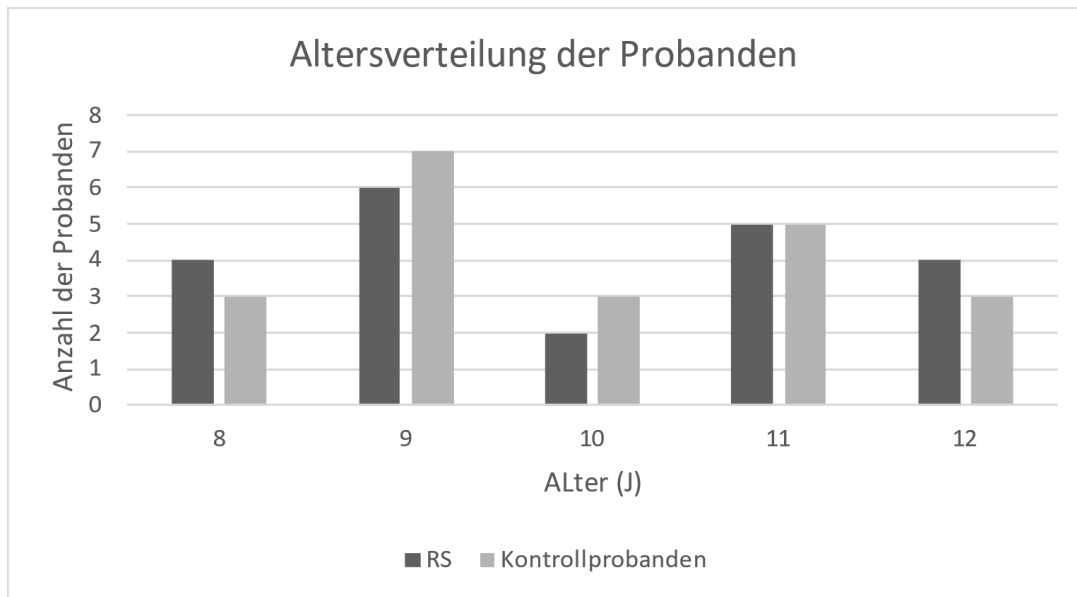


Abbildung 10: Altersverteilung der Probanden

3.2. Klinische Vorbefunde der RS-Probanden

Die klinischen Daten der RS-Probanden zum Zeitpunkt des ersten stationären Aufenthaltes im Säuglingsalter mit initialer Plattenanpassung sind in Tabelle 4 dargestellt. Von den 21 RS-Probanden hatten vier Kinder (19%) eine assoziierte syndromale Erkrankung (Stickler-Syndrom $n=2$, Cat-eye-Syndrom $n=1$, 4q-Deletion $n=1$). Die Dauer des ersten Aufenthaltes im Säuglingsalter war bei diesen Probanden im Median signifikant länger als bei den nicht-syndromalen RS-Kindern (53 vs. 20 Tage, $p=0,03$). Im Median waren die Säuglinge bei der Aufnahme zur initialen Plattenanpassung 13 Tage alt. Von der Geburt bis zur stationären Aufnahme in Tübingen nahm der Z-Score des Gewichts deutlich ab (Median: -0,54), im Zeitraum von der Aufnahme bis zur Entlassung betrug diese Differenz nur noch -0,1. Bei Aufnahme mussten zwölf Kinder (57%) mit einer Magensonde ernährt werden, vier Kinder (19%) benötigten einen Tubus zur Atemunterstützung und zwei Kinder (10%) eine nächtliche atemunterstützende Therapie. Eine Gaumenabdeckplatte ohne Sporn war bereits bei vier Kindern extern angepasst worden. Zum Zeitpunkt der Entlassung konnten alle Kinder suffizient mit der TPP behandelt werden. Der MOAI sank nach initialer Plattenanpassung signifikant von 9,3 (5,6 – 31,0)/h auf 1,3 (0,4 – 2,4)/h ($p<0,001$). Insgesamt konnte bei 17 Kindern (81%) das Therapieziel, d.h. ein MOAI $<3/h$ erreicht werden. Nur noch

ein Kind benötigte bei der Entlassung eine Magensonde zur Teilsondierung der Nahrung. Eine angeborene Gaumenspalte war bei allen RS-Probanden vorhanden. Die Verteilung der Ausprägung der Gaumenspalte ist in Abbildung 11 zu sehen.⁸³

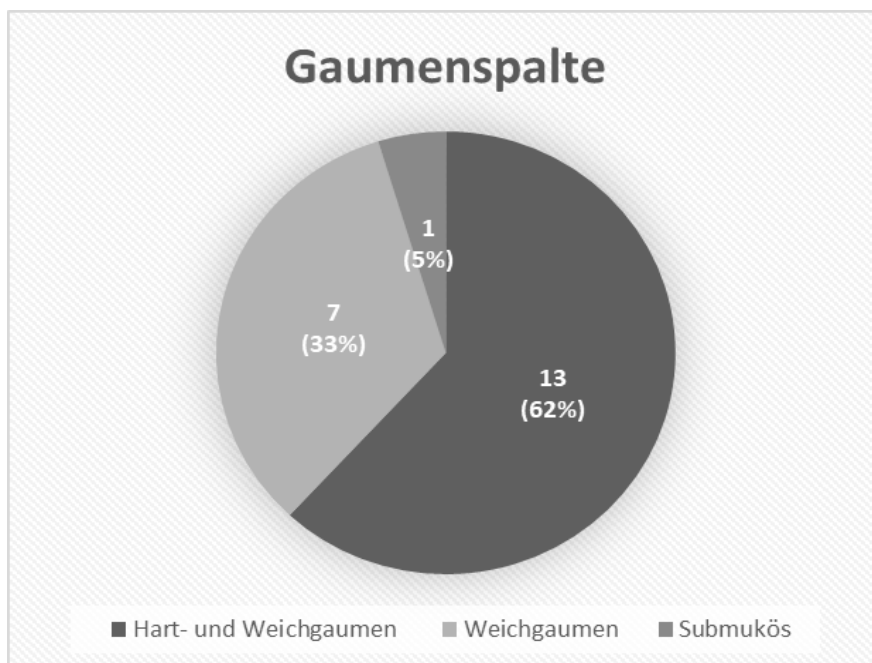


Abbildung 11: Häufigkeit von Gaumenspalten in der untersuchten RS-Population

Tabelle 4: Klinische Vorbefunde RS-Probanden

	n	RS-Probanden
Syndromale RS	21	4 (19%) *
Alter bei Aufnahme (Tage)	21	13 (2 – 44) Min: 0; Max: 110
Aufenthaltsdauer (Tage)	21	22 (17 – 27) Min: 9 Max: 92
Nicht syndromale RS	17	20 (16 – 25)
Syndromale RS	4	53 (26 – 81)
Z-Score Gewicht	21	
Geburt		-0,34 (-0,82 – 0,44)
Aufnahme		-0,99 (-1,55 – -0,40)
Entlassung		-1,16 (-1,50 – -0,72)
Z-Score-Differenz Gewicht	21	
Aufnahme - Geburt		-0,54 (-1,14 – -0,34)
Entlassung - Aufnahme		-0,10 (-0,47 – 0,20)
Magensondenernährung	21	

	n	RS-Probanden
Bei Aufnahme		12 (57)
Bei Entlassung		1 (5)
Therapie bei Aufnahme		
CPAP	21	2 (10)
Rachentubus	21	4 (19)
Therapie bei Entlassung		
Tübinger Spornplatte (TPP)		21 (100)
CPAP		0 (0)
Rachentubus		0 (0)
MOAI (Ereignisse/Stunde)		
vor Platteneinsatz	21	9,3 (5,6– 31,0) Min: 1,2; Max: 70,6
nach Platteneinsatz	20	1,3 (0,4 – 2,4) Min: 0; Max: 7,1
Gaumenspalte		
Submukös		1 (5)
Weichgaumen		7 (33)
Hart- und Weichgaumen		13 (62)
Alter bei Gaumenverschluss (Tage)	20	374 (319 – 443)

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%)

*Stickler-Syndrom, V.a. Stickler-Syndrom, Cat-eye-Syndrom, 4qDeletion

3.3. Daten aus dem Kinderuntersuchungsheft

Die Geburtsdaten der beiden Studienpopulationen sind in Tabelle 5: Geburtsdaten aus dem U-Heft aufgeführt. Das Gestationsalter lag bei beiden Gruppen um den errechneten Geburtstermin. Das Geburtsgewicht der RS-Probanden war im Median etwas geringer als das der Kontrollprobanden, insgesamt wogen die RS-Probanden aber nicht signifikant weniger. Unmittelbar postnatal zeigten sich weder im 5 min Apgar-Score noch im pH-Wert signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.⁸³

Tabelle 5: Geburtsdaten aus dem U-Heft

	n	RS	n	KP	p
Gestationsalter (Wochen)	21	40,0 (38,1 – 40,7)	20	39,1 (38,7 – 40,0)	0,41
Geburtsgewicht (g)	21	3205 (2950 – 3520)	21	3390 (3070 – 3645)	0,57
Geburtsgewicht (Z-Score)	21	-0,34 (-0,82 – 0,44)	20	0,14 (-0,41 – 0,48)	0,27
APGAR (5 min)	21	9 (9 – 10)	19	9 (9 – 10)	0,82
pH-Wert nach Geburt	21	7,30 (7,25 – 7,33)	18	7,29 (7,25 – 7,33)	0,59

Werte angegeben als Median (IQR)⁸³

Die Daten der Vorsorge-Untersuchungen zu Größe, Gewicht und Kopfumfang werden im Folgenden graphisch dargestellt (Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 14). Hierbei ist zu erwähnen, dass nicht bei jedem Kind alle Daten vollständig waren.

Der Median der Z-Score-Werte des Gewichts stieg bei beiden Gruppen annähernd parallel von der U1 bis zur U9 an. Insgesamt lag der mediane Z-Score seit der Geburt über alle Untersuchungen hinweg bei den RS-Probanden etwas niedriger als bei den Kontrollprobanden und bis zur U9 unterhalb des Normmittelwertes von 0 (Abbildung 12).

Beim Z-Score-Verlauf der Größe erkennt man bei den RS-Probanden einen gleichbleibenden Verlauf oberhalb des Normmittelwertes (Z-Score linear: >0,2). Der Z-Score-Wert der Kontrollprobanden hingegen nahm im Verlauf linear etwas ab, zeigte sich aber ebenfalls meist über dem Normmittelwert (Abbildung 13).

Betrachtet man die Graphik für den Kopfumfang, erkennt man im Verlauf eine leichte lineare Abnahme des Z-Score-Wertes bei den RS-Probanden, während der Graph bei den Kontrollprobanden eine Tendenz nach oben aufweist. Insgesamt lagen die Werte der Kontrollprobanden über dem Normmittelwert und die Werte der RS-Probanden meist unterhalb 0 (Abbildung 14).⁸³

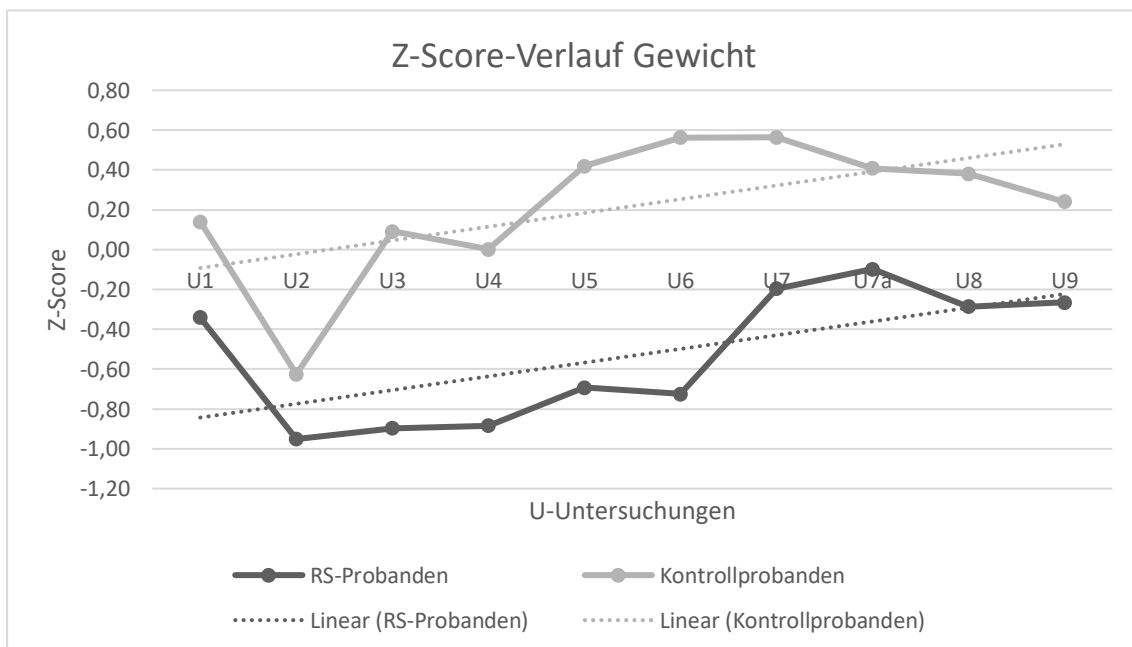


Abbildung 12: Z-Score-Verlauf Gewicht: Vergleich der beiden Studienpopulationen

Vorhandene Daten zum Gewicht (n=RS/KP): U1(n=21/20) U2(n=18/18) U3(n=18/18)
U4(n=18/19) U5(n=18/19) U6(n=19/19) U7(n=19/19) U7a(n=17/18) U8(n=18/18) U9(20/17)

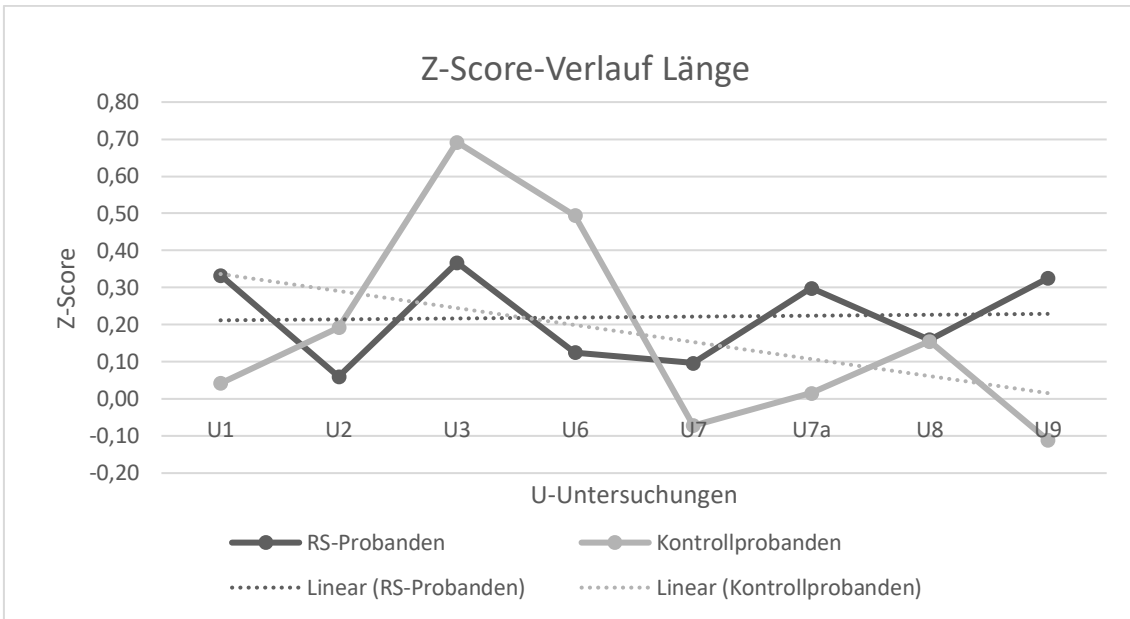


Abbildung 13: Z-Score-Verlauf Länge: Vergleich der beiden Studienpopulationen

Vorhandene Daten zur Länge (n=RS/KP): U1(n=21/20) U2(n=18/17) U3(n=17/18) U4(n=18/19) U5(n=18/19) U6(n=19/19) U7(n=19/19) U7a(n=17/18) U8(n=18/18) U9(20/17)

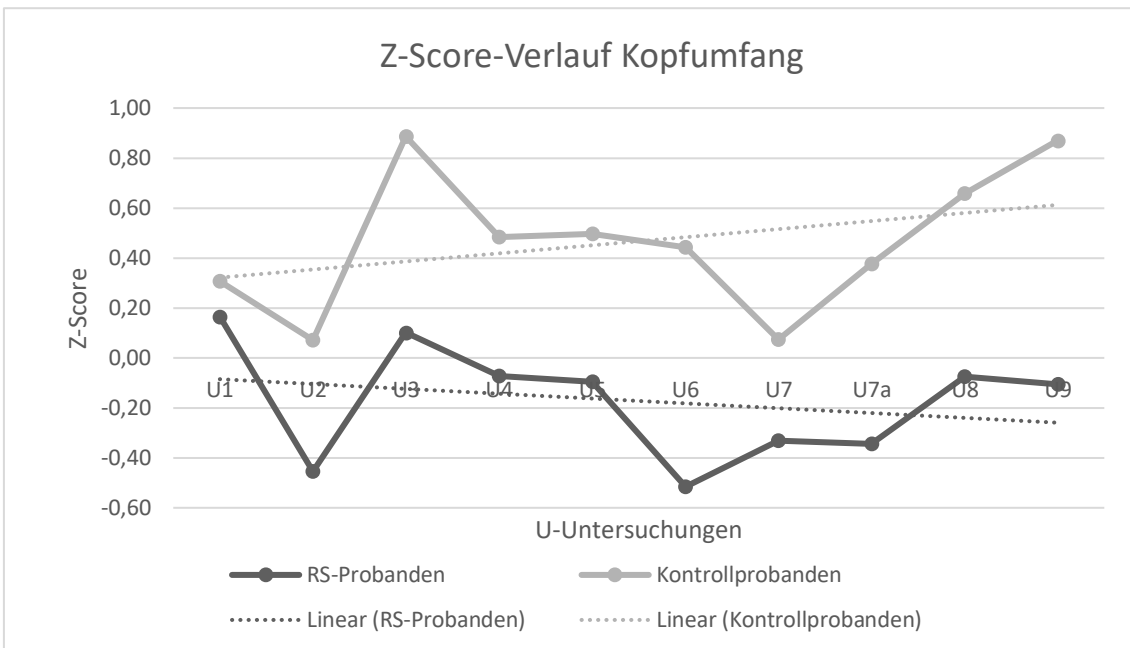


Abbildung 14: Z-Score-Verlauf Kopfumfang: Vergleich der beiden Studienpopulationen

Vorhandene Daten des Kopfumfangs (n=RS/KP): U1(n=14/11) U2(n=18/18) U3(n=17/18) U4(n=18/19) U5(n=18/19) U6(n=19/19) U7(n=19/17) U7a(n=17/18) U8(n=18/18) U9(19/16)

3.4. Klinische Anamnese und Untersuchung

Zum Untersuchungszeitpunkt der Studie war das mediane Gewicht der Kinder in beiden Probandengruppen bezogen auf die Allgemeinbevölkerung nahezu gleich. Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen darin, dass die Körpergröße der RS-Probanden im Trend etwas höher lag als bei den KP. Der Kopfumfang bei den KP (Median: 54cm) wies hingegen im Vergleich zu den RS-Probanden (Median: 53cm) einen signifikant höheren Z-Score-Wert auf (Z-Score: 0,57 vs. -0,29, $p=0,03$). Von der Geburt bis zum Untersuchungszeitpunkt nahm der Z-Score-Wert des Gewichtes bei den RS-Probanden im Median um 0,26 mehr zu als bei den Kontrollprobanden, dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Bezüglich des Blutdrucks zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Ein Mallampati-Score >3 sowie vergrößerte Tonsillen (Tonsillenscore nach Friedman >2) waren vermehrt bei den KP zu sehen, hierbei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Fünf Kinder (24%) der RS-Probandengruppe befanden sich weiterhin in logopädischer Therapie (Tabelle 6).⁸³

Tabelle 6: Anamnese und Untersuchung

	n	RS	n	KP	p-Wert
Z-Score					
Gewicht	21	0,03 (-0,77 – 0,71)	20	0,05 (-0,50 – 0,90)	0,81
Größe	21	0,41 (-0,52 – 1,74)	20	0,11 (-0,56 – 1,56)	0,82
Kopfumfang	21	-0,29 (-0,92 – 0,36)	19	0,57 (-0,46 – 1,18)	0,03
Z-Score-Differenz Gewicht					
Untersuchung-Geburt	20	0,32 (-0,53 – 0,95)	20	0,06 (-0,38 – 1,10)	0,96
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	21	80 (75 – 84)	21	77 (71 – 84)	0,10
Mallampati-Score ≥ 3	21	11 (52%)	21	16 (76%)	0,11
Tonsillen-Score ≥ 2	21	5 (24%)	21	7 (33%)	0,50
Aktuell Logopädische Therapie	21	5 (24%)	21	0 (0%)	0,048

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%)⁸³

3.5. Fragebögen

3.5.1. Anamnesebogen

Die ausgewerteten Daten des Anamnesebogens sind in Tabelle 7 dargestellt. In der Anamnese hatten die Eltern von acht Kindern (38%) in der RS-Gruppe im Vergleich zu fünf Kindern (24%) in der Kontrollgruppe eine etwas höhere Infektanfälligkeit mit mehr als drei Infekten pro Jahr angegeben. Ein signifikanter Unterschied fand sich bezüglich der Anzahl der Paukenergüsse (13 vs. 5) und fast signifikant war die Häufigkeit der Parazentesen (11 vs. 2) bei den RS-Probanden. Adenotomien wurden hingegen bei den Kontrollprobanden häufiger durchgeführt. Von den RS-Probanden gaben sechs Kinder (29%) an, mehr als einmal pro Woche eine verstopfte Nase zu haben, bei der Kontrollgruppe war es hingegen nur ein Kind. Kieferorthopädisch waren zum Zeitpunkt der Untersuchung alle RS-Kinder mit einer losen Zahnspange versorgt. Von den Kontrollprobanden trugen acht Kinder (38%) eine lose Zahnspange.⁸³

Tabelle 7: Anamnesebogen: Krankengeschichte

	n	RS n (%)	n	KP n (%)	p-Wert
Infekte $\geq 3x$/Jahr	21	8 (38)	21	5 (24)	0,32
Herzkrankungen	21	5* (24)	21	1** (5)	0,18
Neurodermitis	21	4 (19)	21	1 (5)	0,34
Obstruktive Bronchitis	21	5 (24)	21	2 (10)	0,70
Tonsillitis	21	3 (14)	21	3 (14)	1,00
Tonsillotomie	21	2 (10)	21	0 (0)	0,49
Otitis	21	14 (67)	20	10 (50)	0,21
Paukenerguss	21	13 (62)	21	5 (24)	0,01
Parazentese	21	11 (52)	21	2 (10)	0,06
		davon 3 (14) $\geq 2x$			
Verlegte Nasenatmung \geq 1x/Woche	21	6 (29)	21	1 (5)	0,09
Vergrößerte Adenoide	21	5 (24)	21	6 (29)	0,73
Adenotomie	21	1 (5)	21	5 (24)	0,18
Kieferorthopädische Spange	21	21 (100)	21	8 (38)	<0,001

*Herzklappendefekt / ASD2 / WPW / bikuspidale Aortenklappe / Foramen ovale; **Foramen ovale⁸³

3.5.2. Demographie-Fragebogen

Die Auswertung des Demographie-Fragebogens ist in Tabelle 8: Demographie-Fragebogen dargestellt. Bei vier RS-Kindern (19%) wurde angegeben, dass sie nicht mit beiden Elternteilen zusammenleben. Alle KP lebten hingegen mit beiden Elternteilen in einem Haushalt. Von den insgesamt 21 RS-Kindern hatten neun Kinder (43%) ein kleineres Geschwisterkind, bei der Kontrollgruppe waren es zwölf von 21 (57%). Bei beiden Gruppen kam ein Teil der Eltern aus dem Ausland, sodass sich hierbei keine Unterschiede innerhalb der Gruppen ergaben. Auch bei dem Alter der Eltern zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes war kein wesentlicher Unterschied festzustellen (Väter RS: 33,9 Jahre vs. KP: 33,1 Jahre ($p=0,99$); Mütter RS: 32 Jahre vs. KP: 32,2 Jahre ($p=0,55$)). Von den Kontrollprobanden wuchsen sieben Kinder (33%) zwei- oder mehrsprachig auf, während es bei den RS-Probanden nur drei Kinder (14%) waren. Der aktuelle BMI der Mutter zum Zeitpunkt der Studie war in der RS-Probandengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,003$).⁸³

Tabelle 8: Demographie-Fragebogen

	n	RS	n	KP
Kinder leben nicht mit beiden Elternteilen zusammen	21	4 (19%)	21	0 (0%)
Kind hat ≥ 1 kleineres Geschwisterkind	21	9 (43%)	21	12 (57%)
Kind ist 2- oder mehrsprachig	21	3 (14%)	21	7 (33%)
Eltern im Ausland geboren				
Mutter	21	4 (19%)	21	3 (14%)
Vater	21	3 (14%)	21	5 (24%)
Alter der Eltern bei Geburt				
Mutter	21	32,0 (30,5 – 34,8)	21	32,2 (30,6 – 35,9)
Vater	21	33,9 (28,9 – 39,2)	21	33,1 (31,0 – 37,2)
Aktueller BMI der Mutter	21	26,6 (23,5 – 29,0)	21	22,8 (20,3 – 23,4)

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%)⁸³

Im CBCL/YSR-Fragebogen sollten die Eltern zusätzlich ihren Beruf angeben. Auf dieser Basis wurde auf deren Bildungsstand zurückgeschlossen. Bei den Müttern der RS-Probanden war für die Berufsausbildung zum aktuellen Beruf nur bei drei Müttern (17%) ein Studium notwendig, während bei den Kontrollprobanden elf

Mütter (52%) ein Studium für den aktuellen Beruf benötigten. Bei den Vätern war der Bildungsstand der beiden Gruppen ähnlich wie bei den Müttern (benötigtes Studium: RS 3 (17%) vs. KP 10 (50%)).

In der Schulform der Kinder spiegelt sich der Bildungsstand nicht wider, da die meisten Kinder zum Untersuchungszeitpunkt noch zur Grundschule gingen und nur vereinzelt Schulnoten vorlagen. (Tabelle 9)⁸³

Tabelle 9: Demographische Daten – Bildung

	n	RS n (%)	n	KP n (%)
Bildungsgrad der Mutter nach Beruf	18		21	
Studium		3 (17)		11 (52)
Ausbildung mit Realschulabschluss		11 (61)		10 (48)
Ausbildung mit Hauptschulabschluss		4 (22)		0 (0)
Bildungsgrad des Vaters nach Beruf	18		20	
Studium		3 (17)		10 (50)
Ausbildung mit Realschulabschluss		10 (56)		10 (50)
Ausbildung mit Hauptschulabschluss		5 (28)		0 (0)
Schulform der Kinder				
Grundschule	21	14 (66)	21	14 (66)
Realschule		2 (10)		2 (10)
Gymnasium		2 (10)		3 (14)
sonstige		3 (14)		2 (10)

83

3.5.3. Schlaftagebuch, Schlafverhalten (CSHQ) und schlafbezogene Anamnese
 Mit Hilfe des CSHQ-Fragebogens lässt sich ein Sleep Disturbance Score ermitteln. Die RS-Probanden wiesen hierbei einen etwas höheren Median (43) als die Kontrollprobanden (40) auf, es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,16$). Drei RS- und zwei Kontrollprobanden zeigten einen Score ≥ 50 . In den Unterkategorien, in denen Cut-off Werte definiert sind, zeigte sich kein ausgeprägter Unterschied zwischen RS- und Kontrollprobanden (Zubettgehschwierigkeiten $n=3$ vs. 4; Schlafdauer $n=6$ vs. 5, schlafbezogene Ängste $n=1$ vs. 2, nächtliches Erwachen $n=6$ vs. 5, Tagesschläfrigkeit $n=5$ vs. 3). Die Schlafdauer lag in beiden Gruppen in der geschätzten und der im Schlaftagebuch ermittelten Schlafenszeit bei ca. 10 h/Tag. Von den 21 RS-Probanden gaben 16 (76%) an, dass sie regelmäßig schnarchen (bei den Kontrollkindern

war dies ein Ausschlusskriterium). Als Lieblingsschlafposition wurde in beiden Gruppen am häufigsten die Seitenlage angegeben, für die Bauchlage als Lieblingsschlafposition zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Gruppen (3 vs. 2). Die Verwendung von bei der Schlafumgebung erfragten elektronischen Mediengeräte sowie die Medien-Aktivität am Abend wurden bei den RS-Probanden häufiger angegeben als bei der Kontrollgruppe. Die Daten sind in Tabelle 10 aufgelistet.⁸³

Tabelle 10: Schlafstagebuch, Schlafverhalten, Schlafanamnese

	n	RS	n	KP
Sleep Disturbance Score	21	43 (41 – 46)	21	40 (38 – 46)
Tagesschläfrigkeit mit Cut-off ≥ 14	21	5 (24)	21	3 (14)
Schlafstagebuch: Schlafdauer/24h (h)	15	9,8 (9,3 – 10,3)	20	10,2 (10,0 – 10,4)
Geschätzte Schlafdauer/24h in 0,5er Schritten (h)	21	10 (9,5 – 10,5)	21	10 (9,5 – 10,0)
Schnarchen	21	16 (76)		0 *
2-4x/Woche		11 (52,4)		*Schnarchen war ein
5-7x/Woche		5 (23,8)		Ausschlusskriterium
Lieblingsschlafposition	21		20	
Bauchlage		3 (14)		2 (10)
Seitenlage		9 (43)		13 (65)
Rückenlage		6 (29)		4 (20)
keine		3 (14)		1 (5)
Abendliche Aktivität	21		21	
Elektronische Medien (Handy/TV)		7 (33)		2 (10)
Nicht-elektronische Aktivität (Lesen/Spielen)		6 (29)		9 (43)
Verschieden		8 (38)		10 (48)
Schlafumgebung	21		21	
Elektronisches Gerät vorhanden		5 (24)		1 (5)
Musikanlage vorhanden		10 (48)		12 (57)
Beides vorhanden		1 (5)		2 (10)
Kein elektronisches Gerät/Musikanlage		5 (24)		6 (29)

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%)⁸³

3.5.4. Fragebogen zu psychopathologischen Problemen

Für die Auswertung der CBCL und des YSR wurde in den jeweiligen Kategorien der T-Wert ermittelt. Die Mediane und der IQR der T-Werte sind in Tabelle 11 aufgelistet. Um die beiden Probandengruppen besser vergleichen zu können, wurde der Cut-off für den klinischen Risikobereich wie bei anderen Studien auf 60 gesetzt (siehe 2.8.5). Hierbei fiel auf, dass RS-Probanden insgesamt in allen Kategorien häufiger einen Cut-off von >60 erreichten, wobei die Unterschiede zwischen beiden Gruppen meist nur gering waren. Lediglich bei den Kategorien „rückzüglich/depressiv“ in den Problemskalen 1. Ordnung und „körperliche Symptome“ in den DSM-orientierten Skalen konnte ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden. In der Kategorie „Aufmerksamkeitsprobleme“ erreichten tendenziell mehr RS-Probanden den Cut-off von >60.⁸³

Tabelle 11: Verhaltensfragebogen – CBCL/YSR

	RS (n=21)	> 60 n (%)	KP (n=21)	> 60 n (%)	p- Wert
Problemskalen 1. Ordnung					
1. Ängstlich/depressiv	56 (53 – 63)	7 (33)	55 (50 – 63)	6 (29)	0,74
2. Rückzüglich/depressiv	53 (50 – 59)	4 (19)	50 (50 – 56)	0 (0)	0,04
3. Körperliche Beschwerden	55 (52 – 64)	8 (38)	55 (50 – 60)	3 (14)	0,08
4. Soziale Probleme	56 (51 – 62)	8 (38)	51 (50 – 61)	6 (29)	0,51
5. Denk-, Schlaf- und repetitive P.	60 (50 – 64)	8 (38)	55 (50 – 64)	7 (33)	0,75
6. Aufmerksamkeitsprobleme	61 (50 – 64)	11 (52)	55 (50 – 60)	5 (24)	0,06
7. Regelverletzendes Verhalten	50 (50 – 55)	3 (14)	52 (50 – 55)	1 (5)	0,29
8. Aggressives Verhalten	51 (50 – 55)	5 (24)	50 (50 – 58)	2 (10)	0,21
Problemskalen 2. Ordnung					
Externe Probleme	56 (54 – 63)	7 (33)	53 (48 – 59)	4 (19)	0,29
Interne Probleme	50 (47 – 54)	5 (24)	55 (42 – 58)	1 (5)	0,08
Total	57 (53 – 61)	6 (29)	55 (43 – 61)	6 (29)	1,00
DSM-orientierte Skalen					
1. Depressive Symptome	54 (50 – 61)	6 (29)	52 (50 – 56)	4 (19)	0,47
2. Dissoziale, Angstsymptome	56 (50 – 64)	8 (38)	55 (50 – 64)	7 (33)	0,75
3. Körperliche Symptome	57 (50 – 67)	8 (38)	50 (50 – 56)	2 (10)	0,03
4. Unaufmerksamkeit-Hyperaktiv	57 (53 – 68)	8 (38)	53 (50 – 67)	7 (33)	0,75
5. Oppositionelles Verhalten	50 (50 – 61)	6 (29)	57 (50 – 59)	4 (19)	0,47
6. Dissoziale Symptome	50 (50 – 55)	4 (19)	55 (50 – 55)	3 (14)	0,68

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%), p-Werte berechnet von n (cut off >60)

Für die Problemskalen 1. Ordnung waren vier RS-Kinder in der Kategorie „Körperliche Beschwerden“ klinisch auffällig (Cut-off >70), zwei Kinder waren bei den Aufmerksamkeitsproblemen und je ein Kind in den drei Kategorien „ängstlich/depressiv“, „Denk-, Schlaf- und repetitive Probleme“ und „Regelverletzendes Verhalten“ klinisch auffällig. Bei der Kontrollgruppe waren zwei Kinder bei den „Denk-, Schlaf- und repetitiven Problemen“ und ein Kind bei „Regelverletzendes Verhalten“ klinisch auffällig. Insgesamt lag eine Tendenz zu körperlichen Beschwerden somit eher bei den RS-Kindern vor. In dieser Kategorie wurde bei der klinischen Auffälligkeit ein signifikanter Unterschied (n=4/0, p=0,04) im Vergleich zu den Kontrollprobanden festgestellt. In den anderen Kategorien waren keine klaren Unterschiede und keine signifikanten Ergebnisse zu erkennen. (siehe Tabelle 12)⁸³

Tabelle 12: CBCL/YSR Problemskala 1 – Klinische Auffälligkeiten

Problemskalen 1. Ordnung	RS grenzwertig	KP grenzwertig	RS auffällig	KP auffällig
1. Ängstlich/depressiv	3 (14)	5 (24)	1 (5)	0
2. Rückzüglich/depressiv	2 (10)	0	0	0
3. Körperliche Beschwerden	1 (5)	2 (10)	4 (19)	0
4. Soziale Probleme	2 (10)	2 (10)	0	0
5. Denk-, Schlaf- und repetitive Probleme	4 (19)	2 (10)	1 (5)	2 (10)
6. Aufmerksamkeitsprobleme	2 (10)	4 (19)	2 (10)	1 (5)
7. Regelverletzendes Verhalten	1 (5)	0	1 (5)	0
8. Aggressives Verhalten	3 (14)	1 (5)	0	0

Werte angegeben als n (%), KG=Kontrollgruppe (n=21), RS=RS-Probanden (n=21)
normal: T-Wert <65, grenzwertig: T-Wert= 65-69, klinisch auffällig: T-Wert ≥70

3.6. Polysomnographie

Die Ergebnisse der Polysomnographieauswertungen sind in Tabelle 13 dargestellt. Zwei Kinder der RS-Probandengruppe waren nachts auf eine atemunterstützende Therapie angewiesen (CPAP n=1, BiPAP n=1). Diese beiden Kinder hatten eine assoziierte syndromale Erkrankung (4q-Deletion, Cat-Eye-Syndrom). Bei dem MOAHI und der OSAS-Häufigkeit zeigte die RS-Gruppe ein signifikant schlechteres Ergebnis. Die RS-Probandengruppe wies einen signifikant höheren

MOAHI als die Kontrollgruppe auf, auch wenn die syndromalen Kinder nicht mit in die Berechnung einbezogen wurden. Im Median lag der Wert bei 1,3/h, also knapp über dem Grenzwert für ein leichtes OSAS. Bei zwölf der 21 RS-Kinder (57%) konnte noch ein OSAS nachgewiesen werden, wobei die meisten nur eine leichte Ausprägung (n=10) und nur ein Kind ein mittelschweres OSAS aufwies. Bei einem Kind konnte ein schweres OSAS (MOAHI: 57,5/h) diagnostiziert werden. In der Kontrollgruppe lag der höchste MOAHI bei 3,8/h. Insgesamt konnte bei vier der 21 Kontrollkinder (19%) ebenfalls ein leichtes OSAS nachgewiesen werden. Die Befunde spiegeln sich auch im Desaturationsindex wider, in der RS-Gruppe zeigten sich vermehrt Desaturationen. Insgesamt wurden in beiden Gruppen nur selten transkutane Sättigungsabfälle unter 85% bzw. unter 80% gemessen. In der transkutanen CO₂-Messung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei der Schlafstadien-Verteilung zeigten sich signifikante Unterschiede bei den Schlafstadien N2 und N3, wobei die Kontrollgruppe insgesamt mehr N2-%-Anteile als die RS-Gruppe hatte. Beim N3-Schlafstadium war es genau umgekehrt, die RS-Gruppe zeigte hier prozentual einen höheren Anteil.⁸³

Tabelle 13: Polysomnographiebefunde

	RS (n=21)	KP (n=21)	p-Wert
Aufzeichnungszeit (min)	553 (515 – 578)	545 (509 – 565)	0,57
Schlafzeit (min)	469 (416 – 489)	447 (408 – 481)	0,44
Schlafeffizienz (%)	86 (78 – 88)	82 (77 – 89)	0,54
Arousal-Index (Ereignisse/h)	3,3 (2,5 – 4,9)	4,1 (3,2 – 4,9)	0,28
nächtliche atemunterstützende Therapie	2 (1CPAP, 1BiPAP)	0	
AHI (Ereignisse/h)	1,9 (0,7 – 3,7)	1,0 (0,4 – 1,6)	0,08
MOAHI (Ereignisse/h)	1,3 (0,4 – 2,7) Min: 0; Max: 57,5	0,4 (0,1 – 0,6) Min: 0; Max: 3,8	0,01
Syndromal (n=4)	1,3 (0,6 – 1,9)		
Nicht-Syndromal (n=17)	1,3 (0,4 – 2,7)		0,02
OSAS	12 (57)	4 (19)	0,03
Leicht (MOAHI \geq 1)	10 (48)	4 (19)	0,10
Mittelgradig (MOAHI \geq 5)	1 (5)	0 (0)	
Schwergradig (MOAHI \geq 10)	1 (5)	0 (0)	
CAI (Ereignisse/Stunde)	0,4 (0,2 – 1,0)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,59
Desaturationsindex			
DI3 (Ereignisse/h)	1,7 (0,9 – 3,2)	0,8 (0,5 – 2)	0,12
DI90 (Ereignisse/h)	0 (0 – 0,1) Max: 43,9	0 (0 – 0) Max: 0,2	0,02
DI85/DI 80 (Ereignisse/h)	0,2 (n=2) / 1,6 (n=1)	0	0,14/0,32
tcpCO₂ basal (mmHg)	44 (42 – 46)	45 (43 – 47)	0,09
tcpCO₂ max (mmHg)	48 (46 – 49)	50 (47 – 51)	0,09
Schlafstadien			
N1 (%)	2 (2 – 4)	2 (1– 4)	0,61
N2 (%)	31 (14 – 42)	44 (30 – 48)	0,025
N3 (%)	37 (33 – 50)	29 (25 – 35)	0,003
REM-Schlaf (%)	13 (11 – 20)	16 (13 – 17)	0,95
Wach (%)	12 (8 – 16)	13 (5 – 20)	0,78
PLMI (Ereignisse/h)	2,7 (1,1 – 5,4)	2,9 (1,0 – 4,1)	0,85

Werte angegeben als Median (IQR) oder n (%)

AHI= Apnoe-Hypopnoe-Index; MOAHI= gemischter obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; OSAS= obstruktives Schlafapnoe Syndrom; CAI= zentraler Apnoe Index; DI3= Sättigungsabfall um 3% vom Ausgangswert; DI90/85/80= Sättigungsabfall auf <90%/<85%/<80%; REM= Rapid eye movement; PLMI= periodic limb movements index⁸³

3.7. Intelligenztestung

Bei der Auswertung des IQ-Tests (siehe Tabelle 14) wurden jeweils nur 20 Kinder eingeschlossen. Bei einem syndromalen RS-Probanden (mit 4q-Deletion) konnte nur das fluide Schlussfolgern berechnet werden. Unter den Probanden der Kontrollgruppe befand sich ein Kind, welches erst seit zwei Jahren in Deutschland lebte und deshalb die Aufgaben oft sprachlich nicht verstand.

Bei dem Gesamt-IQ zeigte sich zunächst ein knapp signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen, bei dem die RS-Probanden schlechter abschnitten. Wurden die syndromalen RS-Kinder ausgeschlossen, ergab sich kein signifikantes Ergebnis mehr. Über alle Untertests hinweg zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Gruppen. Unterhalb des Referenzbereichs (85-115) des Gesamt-IQ befanden sich in der RS-Gruppe zwei Kinder, eins davon mit Stickler-Syndrom. Überdurchschnittlich (>115 Gesamt-IQ) zeigten sich beim WISC-V in der RS-Gruppe ein Kind und in der Kontrollgruppe vier Kinder. In allen Untertests schnitten die RS-Probanden im Median nur minimal schlechter ab als die Kontrollprobanden und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied.⁸³

Tabelle 14: Intelligenztestung – WISC-V

	n	RS	n	KP	p-Werte
Gesamt IQ	20	102 (95 – 108) Min: 76 Max: 122	20	108 (100 – 113) Min: 92 Max: 125	0,05
Nicht-Syndromal	17	103 (95 – 109) Min:82, Max:122			0,11
Syndromal	3	100 (88 – 102) Min:76, Max:104			0,04
Sprachverständnis (SV)	20	98 (95 – 101)	20	102 (95 – 106)	0,26
Visuell räumliches Verständnis (VRV)	20	100 (94 – 107)	19	108 (105 – 111)	0,17
Fluides Schlussfolgern (FS)	20	109 (94 – 115)	20	112 (106 – 119)	0,12
Arbeitsgedächtnis (AGD)	20	103 (93 – 112)	20	104 (93 – 110)	0,73
Verarbeitungsgeschwindigkeit (VG)	19	100 (95 – 108)	20	105 (97 – 117)	0,27

Werte angegeben als Median (IQR)⁸³

3.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studienpopulation bestand in beiden Gruppen aus jeweils 21 Kindern. Es nahmen zehn weibliche und elf männliche Probanden aus den Jahrgängen 2008 bis 2012 teil. Die Kinder waren im Median ungefähr 9,5 Jahre alt.

Von den 21 RS-Probanden wiesen vier Kinder assoziierte Syndrome und alle 21 Kinder eine Gaumenspalte auf. Die Kinder waren bei der initialen Plattenanpassung im Median 13 Tage alt. Der erste Klinikaufenthalt dauerte ca. drei Wochen. Im Verlauf konnte bei allen Säuglingen eine TPP angepasst und auf weitere atemunterstützende Therapien verzichtet werden. Ein Kind benötigte bei Entlassung noch eine Magensonde. Der MOAI sank unter der Therapie signifikant. Bei 17 von 20 Kindern wurde unter Therapie das Therapieziel eines MOAI $<3/h$ erreicht.

Die Geburtsdaten unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Im Laufe der gesetzlichen Vorsorge-Untersuchungen entwickelte sich das Gewicht der RS-Kinder ähnlich wie das der Kontrollgruppe, jedoch wogen die RS-Kinder im Median zu jedem Zeitpunkt weniger als Kontrollgruppenkinder. Die Körperlänge nahm bei den RS-Probanden etwas schneller zu als in der Kontrollgruppe. Der Z-Score des Kopfumfangs der RS-Probanden nahm im Zeitverlauf etwas ab. Zum Untersuchungszeitpunkt waren diese Ergebnisse ebenfalls festzustellen, die RS-Probanden wiesen einen signifikant kleineren Kopfumfang auf als die KP.

Ein erhöhter Mallampati- oder Tonsillen-Score wurde eher bei der Kontrollgruppe festgestellt. Aus der Krankengeschichte ergab sich, dass die RS-Probanden signifikant häufiger an Paukenergüssen litten und häufiger eine Parazentese erfolgt war. Außerdem klagten sie häufiger über eine verstopfte Nase. Alle Kinder mit RS waren zum Untersuchungszeitpunkt mit einer kieferorthopädischen, losen Spange versorgt.

Im Verhaltensfragebogen ergab sich eine Tendenz zu „rückzüglich-depressivem Verhalten“ und „körperlichen Symptomen“ bei den RS-Kindern. Insgesamt zeigten sich in den Problemskalen auch im Vergleich zur Kontrollgruppe wenig klinische Auffälligkeiten, lediglich in der Kategorie „körperliche Beschwerden“ ergab sich hier ein signifikantes Ergebnis.

Fast die Hälfte der RS-Probanden hatten ein kleineres Geschwisterkind. Vergleicht man die Berufe der Eltern, fällt auf, dass der familiäre Bildungsstand der Kontrollgruppe höher war als bei der RS-Gruppe.

Aus den Schlafragebögen ließ sich kein großer Unterschied hinsichtlich Schlafstörungen feststellen. Schnarchen wurde bei den RS-Probanden häufig (76%) angegeben; bei der Kontrollgruppe war dies ein Ausschlusskriterium. Betrachtet man die Auswertungen der PSG, fällt ein signifikant höherer MOAHI bei den RS-Probanden auf, wobei viele Kinder (48%) nur unter einem leichten OSAS litten und nur zwei ein höhergradiges OSAS hatten. Erwähnenswert ist, dass das RS-Kind mit schwerem OSAS beim Screeningfragebogen bezüglich OSAS unauffällig war, aber als weiteren Risikofaktor eine Adipositas hatte. Zwei syndromale RS-Kinder waren auf eine nächtliche atemunterstützende Therapie angewiesen. Auch bei den Kontrollprobanden konnte trotz unauffälliger Anamnese bei vier Kindern (19%) ein leichtes OSAS diagnostiziert werden.

Bei der Intelligenztestung zeigte sich über alle Unterkategorien hinweg kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Im Gesamt-IQ zeigte sich im Median die RS-Gruppe etwas schlechter als die Kontrollgruppe. Wurden die syndromalen RS-Kinder nicht mit einbezogen war der Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Überdurchschnittlich intelligent waren in der Kontrollgruppe vier Kinder, in der RS-Gruppe ein Kind. Einen unterdurchschnittlichen Gesamt-IQ zeigten zwei Kinder der RS-Gruppe, eines davon hatte ein Stickler-Syndrom.⁸³

4. Diskussion

Fragestellungen:

1. *Gibt es anthropometrische Unterschiede (Gewicht, Kopfumfang, Länge, BMI) zwischen Kindern mit RS nach TPP-Behandlung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe?*

Wir konnten einige Unterschiede in den anthropometrischen Daten feststellen. Das Gewicht der Kinder war zwar geringer als das der Kontrollgruppe, stieg aber linear im Verlauf der U-Untersuchungen an und zeigte auch zum Studienzeitpunkt im Alter von 8-12 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der Körperlänge zeigten die RS-Kinder sogar ein vermehrtes Wachstum und sie waren zum Zeitpunkt der Studie tendenziell, jedoch nicht signifikant, größer. Der Kopfumfang hingegen zeigte bei den RS-Probanden einen signifikant kleineren Wert und der Z-Score nahm im Verlauf der U-Untersuchungen ab.

2. *Unterscheiden sich Kinder mit RS nach TPP-Behandlung von Kontrollkindern in Bezug auf die Schlafqualität bzw. das Verhalten der Kinder?*

Bezüglich der Schlafqualität wurden kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. Im Fragebogen CSHQ ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zur Schlafqualität. Auch die Schlafdauer der beiden Probandengruppen war nahezu gleich. Die RS-Gruppe hatte einen signifikant höheren Anteil an der N3-Tiefschlafphase.

Das Verhalten der Kinder wurde mit dem CBCL/YSR beurteilt. Insgesamt zeigten die RS-Probanden vermehrt T-Werte >60, was jedoch auf eine kritische Beurteilung der Eltern zurückzuführen sein könnte. Signifikant klinisch auffällig zeigte sich lediglich die Kategorie „körperliche Beschwerden“.

3. *Gibt es einen Unterschied bei der Intelligenztestung mittels Wechsler Intelligence Scale for Children, Fifth Edition (WISC-V) bei Kindern mit RS nach TPP-Behandlung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe?*

Wenn die Kinder mit syndromaler RS in die Auswertung einbezogen wurden, ergab sich zunächst ein signifikanter Unterschied des Gesamt-IQ. Nach Ausschluss der Kinder mit syndromalen Erkrankungen zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied. Die Mediane lagen in beiden Gruppen oberhalb des

Durchschnitts von 100. Die RS-Kinder erreichten einen medianen Gesamt-IQ von 103 (95 – 109), die Kontrollprobanden einen Wert von 108 (100 – 113).

Ein Kind mit RS erreichte sogar einen überdurchschnittlichen IQ (>115). In der Kontrollgruppe zeigten vier Kinder einen Wert über 115. Diese Ergebnisse innerhalb der Kontrollgruppe sind unter anderem möglicherweise auf den selektiven Rekrutierungseffekt in Tübingen als Universitätsstadt zurückzuführen.

4. Wie hoch ist die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern mit RS nach TPP-Behandlung?

Ein weiterhin bestehendes OSAS bei den RS-Probanden fand sich bei zwölf von 21 Kindern (57%). Bei zehn Kindern bestand ein leichtgradiges, bei einem Kind ein mittelgradiges und bei einem weiteren Kind ein schwergradiges OSAS. In der Kontrollgruppe konnte in unserer Studie ebenfalls eine Prävalenz des OSAS von 19% (n=4) festgestellt werden.

4.1. Klinische Daten und anthropometrische Entwicklung der Kinder

Zu den Geburtsdaten von Kindern mit RS gibt es bereits einige Veröffentlichungen im Rahmen verschiedener Studien.^{7,85} Jedoch wurden diese Ergebnisse nie mit Daten gesunder Kinder verglichen. In einer Studie aus Ohio wurden beispielsweise wie in unserer Studie das Gestationsalter, das Gewicht sowie der Apgar-Score ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten in drei verschiedenen Therapiekohorten (MDO, TLA, konservative Lagerungstherapie) keine signifikanten Unterschiede.⁷ In unserer Studie konnten zwischen den RS-Probanden und der gesunden Kontrollgruppe ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geburtsdaten (Gestationsalter, Geburtsgewicht, APGAR, pH) festgestellt werden.

Einige Studien haben den Gewichtsverlauf von Kindern mit RS im ersten Lebensjahr beobachtet. Eine 2014 veröffentlichte deutschlandweite Studie mit 151 RS-Probanden stellte z.B. bei verschiedenen Therapieverfahren insgesamt eine Reduktion des SDS-Scores während des Klinikaufenthaltes fest. Das Gewicht bei den Probanden mit TPP-Therapie stieg insgesamt jedoch signifikant stärker an als bei den anderen Therapiemethoden. Es war zudem festzustellen, dass eine

geringere Gewichtszunahme mit einer erhöhten Rate an oberen Atemwegsobstruktionen korrelierte. Eine länger andauernde Ernährung mit einer Magensonde war in der Studie vor allem bei syndromalen RS-Kindern (71%) notwendig.⁵⁹ Auch in der oben genannten Studie aus Ohio zeigte sich kein Unterschied in der Gewichtszunahme innerhalb der drei Therapiegruppen, jedoch benötigten syndromale Kinder eher eine Magensondenernährung.⁷ In unserer Studie spiegelten sich die Probleme der syndromalen RS-Kinder vor allem in einem längeren Klinikaufenthalt wider. Nach Therapiebeginn zeigte sich während des stationären Aufenthalts ein nahezu konstanter Z-Score des Gewichtes und bei Entlassung war bei fast allen Kindern eine orale Ernährung ohne Magensonde möglich.

Bei konservativer Therapie mit Beatmung oder unter Watchful Waiting konnten nach Ehsan et al. nur 71% (15/21) nach einem Monat komplett oral ernährt werden, drei Kinder erst nach fünf Monaten. Zudem blieben ein paar Kinder im ersten Lebensjahr untergewichtig.⁸⁶ Dass das Tübinger Therapieschema eine positive Auswirkung auf die orale Ernährung hat, wurde in einer 2016 veröffentlichten Studie gezeigt, bei der der Anteil über Magensonden ernährter Kinder während der Therapie von 66% auf 8% sank. In dieser Studie wurde bei 122 isolierten RS-Probanden eine Verbesserung des Z-Scores des Gewichtes von im Median -0,7 bei Aufnahme auf -0,5 drei Monate nach Entlassung erreicht.⁸⁵ In einer australischen Studie von 2018 zeigte sich eine Mangelernährung (Z-Score ≤ -1) bei $n=26/49$ RS-Patienten, die zu 78% Ernährungsprobleme hatten. Diese Probleme waren korrelierend mit chirurgischer Therapie sowie intrauteriner Wachstumsretardierung. Zwischen Geburt und Entlassung ergab sich eine signifikante Z-Score Reduktion des Gewichtes (0,21 vs. -1,27). Der Z-Score lag bei Entlassung nach chirurgischer Therapie bei -2,01 ($n=11$) und bei -0,94 nach nicht-chirurgischer, in der Studie jedoch nicht näher spezifizierter Therapie ($n=38$).⁸⁷ Dies lässt zunächst vermuten, dass eine bessere Gewichtszunahme bei nicht-chirurgischer Therapie zu erwarten ist. Allerdings wurden vermutlich nur sehr schwere Fälle chirurgisch versorgt, die dann wiederum vermehrt ein schlechtes Gedeihen aufwiesen.⁸⁷

Eine 2021 veröffentlichte retrospektive Studie ($n=307$) aus Tübingen stellte bereits Ergebnisse zum Gewichtsverlauf von Geburt bis zum ersten Lebensjahr dar.

Hierbei zeigte sich wie in unserer Studie eine Z-Score Abnahme von Geburt (-0,28) bis zur stationären Aufnahme (-1,12) und kaum Veränderungen des Z-Scores während des Klinikaufenthalts (Differenz: -0,08), jedoch eine Reduktion der Ernährung des Anteils über Magensonde ernährter Kinder (55% vs. 14%). Zudem zeigte sich in dieser Kohorte eine signifikante Z-Score Zunahme im ersten Lebensjahr auf einen Z-Score von -0,44 im 1-Jahres-Follow-up.⁶⁷ Eine Studie aus Graz zeigte bei 14 RS-Kindern, die mit einer modifizierten Gaumenplatte mit kürzerem Sporn therapiert wurden, eine hochsignifikante Gewichtszunahme bei den Kindern bis drei Monate nach Therapiebeginn. Diese Studie betrachtete jedoch nur die Rohwerte (g) und nicht den Z- oder SDS-Score des Gewichts.⁸⁸

Bei unserer Studie lag der mediane Z-Score des Gewichts bei Geburt bei -0,34 und sank bis zur Aufnahme auf -0,99. Bei Entlassung konnten alle Kinder oral ernährt werden und der Z-Score sank weniger stark als vor der stationären Aufnahme auf -1,16 (Differenz: -0,17). Zum Zeitpunkt des Follow-up mit 8-12 Jahren lag der Z-Score des Gewichts deutlich positiver bei 0,03 und somit sogar über dem Durchschnitt. Aufgrund verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien der Studien und unterschiedlicher Mediane der stationären Aufnahme kann man die Studiendaten nur bedingt vergleichen.

Es gibt bisher kaum veröffentlichte Langzeitergebnisse über das erste Lebensjahr hinaus. Eine niederländische Studie verglich über zwei Jahre die Entwicklung von RS-Kindern mit solchen, die eine isolierte Gaumenspalte aufwiesen. Es wurde festgestellt, dass Fütterschwierigkeiten und eine Magensondenernährung signifikant häufiger bei RS auftraten, unabhängig davon, ob syndromal oder nicht. Allerdings war der Grad der Gaumenspalte bei RS-Kindern oft ausgeprägter, was auch signifikant mit den Fütterschwierigkeiten korrelierte. Die beiden Gruppen wiesen das gleiche Geburtsgewicht auf. Die RS-Kinder zeigten jedoch eine langsamere Gewichtszunahme in den ersten 24 Monaten, unabhängig von der Therapie oder von Nebeneffekten (Grad der Gaumenspalte, Geschlecht, Fütterschwierigkeiten, Syndrome). Nach chirurgischen Interventionen zeigte sich eine signifikant häufigere und längere Magensondenernährung als nach konservativer Therapie mit O₂, CPAP, oropharyngeal airway oder NPI (93% vs. 63%). Eine chirurgische Therapie wurde erst bei schweren Atemproblemen

angewendet. Betrachtet man einen dazu veröffentlichten systematischen Review zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gewichtsentwicklung bei chirurgischer gegenüber nicht-chirurgischer Intervention.²⁵ Cozzi et al. veröffentlichten 2008 eine Studie, die sich mit der Langzeitentwicklung des Gewichtes nach TLA beschäftigte. Vor der Therapie zeigte sich eine Perzentilenabnahme, nach der Therapie kam es jedoch wieder zum Anstieg der Perzentile und bis zum Alter von ca. fünfeinhalb Jahren kam es im Verlauf zu einer Angleichung der Perzentile.⁸⁹ Weitere Langzeitstudien über einen längeren Zeitraum hinweg sind uns nicht bekannt. Wir haben den Gewichtsverlauf mit Hilfe des Kinderuntersuchungsheftes rekonstruiert und einen linearen Anstieg des Z-Scores des Gewichtes von der U1 bis zur U9 festgestellt. Die RS-Patienten hatten jederzeit ein etwas geringeres Gewicht als die Kontrollprobanden, zeigten jedoch einen guten Anstieg des Z-Scores. Wie bereits erwähnt lag das Gewicht der RS-Patienten zum Untersuchungszeitpunkt sogar über der Norm.

Insgesamt sind die Studien zur Gewichtsentwicklung aufgrund unterschiedlicher Angaben (Gramm, SDS, Z-Score, Perzentilen) und Therapieverfahren sowie verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt vergleichbar.

Zum Längenwachstum gibt es bislang nur wenige Veröffentlichungen. Eine Longitudinalstudie aus Brasilien, die Kinder mit schwerer isolierter RS untersucht hat, zeigte bei NPI-Therapie ein beeinträchtigtes Längenwachstum im Vergleich zur Normalbevölkerung (National Center for Health Statistics 2000) in den ersten 6 Lebensmonaten. Vor allem bei männlichen Probanden erholte sich das Längenwachstum nach vier Monaten aber wieder. Insgesamt war das Längenwachstum weniger stark beeinträchtigt als die Gewichtsentwicklung.⁶⁶ Bei unserer Studie ist ebenfalls festzustellen, dass das Längenwachstum weniger beeinflusst wird. Zum Untersuchungszeitpunkt waren die RS-Probanden im Median sogar etwas größer als die Kontrollprobanden (medianer Z-Score 0,41 vs. 0,11). Der Kopfumfang war hingegen bei den RS-Probanden signifikant kleiner. Zur Entwicklung des Kopfumfanges gibt es kaum Literatur, da das Augenmerk auf dem Mandibulawachstum zu liegen scheint.⁹⁰ Eine Studie aus Thailand stellte einen geringeren Kopfumfang bei syndromaler Gaumenspalte (RS eingeschlossen) im Vergleich zu isolierter Gaumenspalte fest.⁹¹

4.2. Verhalten und Lebensqualität

Das Verhalten und die Lebensqualität der Kinder mit RS kann zum einen durch die traumatische Erfahrung während der frühkindlichen Entwicklung, zum anderen durch die schlafbezogene Atemstörung beeinflusst worden sein.

Beebe et al. beschrieben in ihrem Review von 2006 signifikant vermehrte verhaltensbezogene und emotionale Probleme bei Kindern mit schlafbezogenen Atmungsstörungen im Vergleich zu anderen Kindern im selben Alter. Hierbei fielen vor allem vermehrte Hyperaktivität, rebellisches Verhalten und Aggressivität auf.⁹² Eine Studie von Owens et al. wies 2008 mit Hilfe des CBCL und einer PSG einen Zusammenhang zwischen Übergewicht, Kurzschläfern oder Schlafstörungen und einem schlechteren verhaltensbezogenen Outcome bei 3 bis 18-jährigen Probanden nach. Erhöhtes Gewicht führte hierbei vor allem zu internalisierten Problemen, Kurzschläfer zeigten hingegen vermehrt externalisierte Probleme. Der respiratory disturbance Index (RDI) korrelierte signifikant mit somatischen Problemen. Der RDI, der Arousal-Index und niedrige O₂-Werte korrelierten mit sozialen Problemen.⁸¹ Spezielle Studien zu Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern mit RS sind bislang kaum verfügbar. Im Rahmen einer 2008 veröffentlichten Studie von Drescher et al. ergab sich bei 34 RS-Patienten, die mit der TPP therapiert wurden, im Alter von 5,8 Jahren in der Selbsteinschätzung, der emotionalen sowie der verhaltensmäßigen Entwicklung kein Unterschied zu der gesunden Kontrollgruppe. Psychosoziale Probleme von Kindern mit RS resultieren laut Drescher et al. am ehesten aus sozial negativen Reaktionen in Bezug auf die fazialen Fehlbildungen oder Sprachfehler.⁷²

In unserer Studie konnten zwar tendenziell häufiger Verhaltensauffälligkeiten in der RS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, allerdings ergaben sich kaum Unterschiede von klinischer Relevanz. Der CBCL-Fragebogen wurde von den Eltern ausgefüllt. Es erscheint plausibel, dass Eltern von Kindern mit RS sensibler und aufmerksamer ihre Kinder beobachten und das Verhalten möglicherweise anders, gegebenenfalls sogar negativer bewerten als Eltern gesunder Kinder. Signifikant klinisch auffällig waren vermehrt die RS-Probanden bei den „körperlichen Symptomen“. Es ist fraglich, wie aussagekräftig die

Ergebnisse zum Verhalten sind, da wir den YSR-Fragebogen ab einem Alter von 11 Jahren angewandt haben, dieser von den Kindern selbst auszufüllen war und häufiger bei der Kontrollgruppe (6 vs. 3) zur Anwendung kam. Zudem wurde bei drei Kindern versehentlich noch die CBCL statt des YSR-Fragebogens ausgefüllt, da sie zum Untersuchungszeitpunkt gerade erst 11 Jahre alt geworden waren.

4.3. Schlaf und OSAS

Vergleicht man RS-Kinder mit Kindern, die eine isolierte Gaumenspalte aufweisen, fallen vermehrtes Schnarchen oder lautes Atmen, fremdanamnestic Atemschwierigkeiten sowie ein höherer MOAHI auf.⁹³

Bereits 2007 wurde in einer Studie die Tübinger Gaumenplatte mit velarem Sporn (TPP) mit einer konventionellen Gaumenplatte ohne Sporn verglichen. Hierbei zeigte sich bei 11 Kindern im Alter von <3 Monaten nach 48 h Behandlung mit der TPP eine signifikante Besserung des MOAI von 13,8/h auf 3,9/h. Bei der konventionellen Platte hingegen zeigte sich nach Platteneinsatz weiterhin ein medianer MOAI von 14,8/h und somit keine Verbesserung des OSAS.⁶⁴

Zum Verlauf der MOAI-Daten vor und nach Therapie mit dem Tübinger Konzept zeigte eine 2016 veröffentlichte Studie bei 117 RS-Kindern unabhängig vom Schweregrad des OSAS ebenfalls eine signifikante Besserung der Werte nach Plattenanpassung und im 3-Monats-Follow-up (Rückgang des MOAI im Median von 8,8/h auf 1,8/h und 3 Monate poststationär auf 0,2/h).⁸⁵ In einer retrospektiven Studie von 2021 zeigte sich bei 246 Probanden mit isolierter RS eine Reduktion des medianen MOAI von initial 9,0/h auf 0,9/h bei Entlassung unter TPP-Therapie.⁶⁷ Unsere Studie zeigte zum postnatalen Verlauf des MOAI ähnliche Werte. Der mediane MOAI sank unter dem Tübinger Therapiekonzept von 9,3/h bei Aufnahme auf 1,3/h bei Entlassung.

Zudem gibt es auch Follow-up Daten zum schlafbezogenen Outcome nach anderen Therapiekonzepten. Eine 2017 veröffentlichte Studie aus Ohio beschrieb bei 28 RS-Kindern eine Reduktion des AHI vor allem nach Mandibular-Distraktion (n=10), gefolgt von einer TLA (n=8). Die geringste Reduktion des AHI zeigte sich bei konservativer Therapie (n=10). Die operativ versorgten Kinder wiesen einen höheren initialen AHI (MDO: 27,7/h, TLA: 15,2/h und konservativ: 6,1/h) auf. Im

Follow-up im Alter von 67-90 Tagen zeigte sich bei konservativer Therapie weiterhin ein AHI von 5,5/h, während der Wert unter MDO auf 1,5/h und unter TLA auf 2,8/h sank. Es konnte weiterhin ein mittelgradiges OSAS bei 20% der konservativ behandelten und bei 12,5% mit TLA, aber keinem der mit MDO behandelten Kinder nachgewiesen werden.⁷

Der AHI-Wert nach MDO (1,5/h) ist ähnlich zu unserem MOAI nach Einsatz der TPP (1,3/h). Allerdings wurde bei unserer Studie das OSAS schon viel früher postnatal behandelt. Während die Unterkiefer-Distraktion im Median erst im Alter von 42 Tagen stattfand⁷, wurde unser reduzierter MOAI im Median schon nach 22 Tagen gemessen. Zudem gab es im Langzeit-Follow-up in unserer Studie nur ein Kind mit einem mittelgradigen OSAS und ein Kind, das ein schweres OSAS aufwies.

Nachfolgend werden Studien vorgestellt, die Schlaflabordaten im Follow-up veröffentlicht haben. 2019 wurde eine Studie veröffentlicht, die bei 21 konservativ (Atmungstherapie, Watchful Waiting) behandelten RS-Kindern eine spontane Verbesserung des AHI, OAH, Arousal-Index und prozentualen REM-Schlaf im ersten Lebensjahr beschrieb. Mit 0-3 Monaten wurde ein OAH von 13,5/h und mit 6-12 Monaten ein OAH von 5,15/h gemessen. Es wurde ebenfalls ein Wert (1,45/h) im Alter von >12 Monaten genannt, bei dem allerdings nur sechs Patienten einbezogen wurden.⁸⁶ Da mit einem MOAH von 5 weiterhin ein mittelgradiges OSAS besteht, ist trotz Verbesserung der Werte ein Zuwarten keine adäquate Therapie und der weitere Verlauf sowie die Entwicklung des OSAS und deren Folgen sind fraglich.

In einer niederländischen Studie, bei der RS-Kinder zwischen 1 und 18 Jahren untersucht und mit verschiedenen Therapiemethoden (51% Bauchlage, 34% nicht chirurgische Atemwegsunterstützung, 15% chirurgisch) behandelt wurden, wurden bei zehn von 38 Kindern persistierende Atemwegsprobleme (OSA n=5, Atemhilfe n=2, Tracheotomie n=3) gefunden. Auch bei der Erfassung von schlafbezogenen Atmungsstörungen mit dem Fragebogen OSA-18 durch die Eltern ergaben sich signifikant schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur Normalbevölkerung. Kinder, die den OSA-12 Fragebogen selbständig ausfüllten, gaben erstaunlicherweise weniger körperliches Leiden oder emotionalen Stress als die

Normalbevölkerung an. Die Eltern von RS-Kindern sind vermutlich sensibler im Erkennen und im Umgang mit respiratorischen Problemen.⁶⁸ In unserer Studie konnte bei der Berechnung des Sleep Disturbance Scores mit Hilfe des CSHQ-Fragebogens kaum ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen evaluiert werden. In der Schlafdauer ergab sich ebenfalls kein Unterschied in unseren Vergleichsgruppen. Weitere Studien, die ein Langzeit-Follow-up in Form einer Polygraphie oder Polysomnographie darstellen, sind uns nicht bekannt.

In unserer Studie wurden zwei syndromale RS-Kinder mit einer Atemunterstützung über Nacht versorgt und zwölf von 21 Kindern wiesen mit 8 bis 12 Jahren noch ein OSAS auf. Davon hatten zehn Kinder nur einen leichten Befund (<5/h). Der MOAHI lag im Median bei 1,3/h und es ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen syndromalen und nicht-syndromalen Probanden. Obwohl anamnestisch keine Hinweise auf ein OSAS bestanden, konnte auch bei vier Kontrollprobanden ein leichtes OSAS ermittelt werden.

4.4. Neurologische Entwicklung

Eine frühkindliche Hypoxämie und Hyperkapnie kann zu wiederholten Arousals im Schlaf und im Verlauf zu Entwicklungsverzögerungen führen. Bei der RS kann diese Hypoxämie wie zuvor bereits diskutiert in Form der schlafbezogenen Atemstörung auftreten.⁹² Ein Review aus dem Jahr 2020 beschrieb, dass es bei intermittierender Hypoxie oder Schlafragmentierung zu strukturellen Veränderungen des Gehirns kommen kann.⁹⁴ In der CHIME Studie (Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation) von 2004, bei der 256 Neu- und Frühgeborene zwei Monate lang mit häuslichem Monitor überwacht wurden, zeigten sich bei 15% (Neugeborene) bzw. 44% (Frühgeborene) mehr als 5 Ereignisse in Form von schweren Apnoephasen oder Bradykardie-Ereignissen. Im Alter von 92 Wochen post conceptionem (p.c.) fiel im Bayley II (Bayley Scales of Infant Development Version II) ein signifikant schlechteres Ergebnis in der mentalen Entwicklung auf, wenn mehr als fünf Ereignisse auftraten. Bei der psychomotorischen Entwicklung zeigte sich in dieser Studie kein signifikant auffälliges Ergebnis.⁹⁵

Ein Review von 61 Studien, bei denen Kinder mit schlafbezogenen Atemstörungen untersucht wurden, ergab, dass der Gesamt-IQ meist geringer war als bei den Kontrollgruppen, aber dennoch im Bereich der Norm (IQ=100) lag.⁹²

Mit einer adäquaten Therapie der RS und somit der Vermeidung einer Hypoxie durch die schlafbezogene Atemstörung sollte die neurologische Entwicklung bei Kindern mit RS weitestgehend normal verlaufen.⁷²

Die älteste bekannte Studie zum neurologischen Outcome bei RS wurde von Caouette-Laberge 1994 veröffentlicht. Sie stellte bei 23% von 108 RS-Probanden eine psychomotorische Retardierung, vor allem bei syndromaler RS und bei Kindern mit schweren respiratorischen Problemen fest.⁶⁹

Die 2008 veröffentlichte Studie von Drescher et al. untersuchte 34 RS-Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 5,8 Jahren, deren OSAS initial mit der TPP ausreichend therapiert wurde, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei wurde mit dem Kaufman-Assessment Battery for Children (K-ABC) im Median ein IQ festgestellt, der innerhalb des Referenzbereiches lag, jedoch insgesamt signifikant schlechter ausfiel als bei der Kontrollgruppe.⁷²

Thouvenin et al. publizierten 2011 eine Studie mit 39 Kindern, die unter einer schweren RS litten und mit verschiedenen Therapieformen (Bauchlagerung, NPI, Tracheotomie) behandelt wurden. Es zeigte sich eine kognitive Entwicklung im Normbereich, wobei der mediane IQ des K-ABC von 101 +/-17 mit 3 Jahren auf 109 +/-24 mit 6 Jahren anstieg. Mit 11-12 Jahren mussten drei Kinder (12,5%) eine Klasse wiederholen, weitere drei Kinder benötigten eine besondere schulische Förderung.⁶⁵ Eine schwedische Studie von Persson et al. veröffentlichten im Jahr 2013 Daten zu 34 RS-Kindern mit 16 Jahren im Vergleich zum allgemeinen schwedischen Register (n=1,2Mio). Es zeigte sich, dass die RS-Kinder signifikant seltener ihren Schulabschluss erreichten (nicht erreichen: 2,74% vs. 9,68%). In den Fächern Mathematik, Englisch und Schwedisch zeigte sich kein Unterschied zur Kontrollgruppe. In der „physical education“ (Sport, Bewegung etc.) hatten die RS-Kinder allerdings weniger gute Noten. Insgesamt hatten die RS-Kinder im Vergleich zur Normalpopulation einen signifikant geringeren Notendurchschnitt (3.00 ± 0.09 vs. 3.23 ± 0.002).⁹⁶

Eine 2017 veröffentlichte brasilianische Studie beschrieb bei 62 RS-Kindern im Alter von 2-6 Jahren eine normale neurologische Entwicklung im Vergleich zur brasilianischen Normalbevölkerung. Hierbei unterschied sich die Gruppe, die mit Intubation (NPI) behandelt wurde, nicht von der Gruppe, die mit Lagerungstechniken therapiert wurde. Im Denver II-Test ergab sich in 74% (NPI) bzw. 79% (Lagerung) eine normale Entwicklung. Bei dem Neurological Evolutionary Examination (NEE) zeigte sich bei 89,5% (NPI) bzw. 87,5% (Lagerung) eine normale Entwicklung. Vor allem aber in der Sprachentwicklung zeigte sich eine Verzögerung.⁹⁷

Eine 2022 veröffentlichte Studie hat 22 Kinder mit RS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden sind und 22 Kinder mit isolierter Gaumenspalte im Alter von 5-6 Jahren untersucht. Im K-ABC-SPS zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen, der Full-Scale-IQ lag im Mittelwert bei 103.2 ± 12.1 (RS) vs. 98.4 ± 15.3 (CPO).⁹⁸

Die Ergebnisse der oben genannten Studien werden durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt. Beim Vergleich der beiden Gruppen fiel zunächst ein signifikant besseres Ergebnis der Kontrollgruppe auf, wobei die Mediane mit 102 gegenüber 108 nah beieinander lagen und im Bereich der Norm waren. Wurden die syndromalen Kinder aus der Berechnung ausgeschlossen, waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant. Dass die Kontrollgruppe etwas besser abschnitt, könnte auch auf die selektive Rekrutierung zurückzuführen sein, sodass diese Gruppe insgesamt einen etwas überdurchschnittlichen IQ erreichte. In den Untertests zeigte sich keine klare Tendenz, dass eine bestimmte Fähigkeit schlechter oder besser als eine anderen ausfällt. Ob sich die schulischen Leistungen der beiden Gruppen unterscheiden, konnte nicht beurteilt werden, da die Kinder im Alter von 8-12 Jahren genau im Wechsel von der Grundschule zur weiterführenden Schule standen und nur von wenigen Probanden Schulnoten angegeben wurden.

Insgesamt ist zur neurokognitiven Entwicklung bei RS festzustellen, dass bei adäquater Therapie der respiratorischen Problematik eine altersgerechte Entwicklung bei nicht-syndromaler RS stattfinden kann.

Kinder mit RS weisen vermehrt Sprachentwicklungsstörungen aufgrund von Hörproblemen auf, vor allem in Folge von Otitiden und Paukenergüssen.⁹⁹ Auch in unserer Studie wurden Paukenergüsse (62% der RS-Kinder), zum Teil mit Parazentesen signifikant häufiger bei den RS-Probanden in der Vorgeschichte berichtet. In einer brasilianischen Studie zeigte sich bei ca. 20% der 2-6-jährigen RS-Kinder, die mit NPI oder Bauchlage therapiert wurden, eine Neigung zur Sprachentwicklungsverzögerung. Ungefähr 50% der Kinder erhielten ebenfalls eine Parazentese.⁹⁷ In einer Studie aus Frankreich zeigte sich bei RS-Kindern im Alter von 3 Jahren eine Sprachentwicklungsverzögerung bei 46% und bei 74% eine Rhinolalie, die meist auch noch im 12. Lebensjahr persistierte. Bei 56% ergab sich eine Schwerhörigkeit aufgrund einer serösen Otitis, weshalb bei 44% eine Parazentese durchgeführt wurde.⁶⁵ Eine weitere Studie, die 5-6-jährige RS-Kinder nach Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept mit Hilfe von zwei verblindeten Phoniatern und der deutschen Version der „Universal Reporting Parameters for Cleft Palate Speech“ untersuchte, wies im Vergleich zu CPO-Kindern keine signifikanten Unterschiede in der Sprachentwicklung nach.¹⁰⁰ In unserer Studie wurden diese und weitere Anzeichen der Sprachentwicklungsstörung, wie z.B. die Rhinolalie nicht untersucht. Die RS-Probanden waren jedoch zum Untersuchungszeitpunkt weiterhin signifikant häufiger in logopädischer Therapie.

4.5. Limitationen der Studie

Die Zielgröße der Studienpopulation war zunächst auf 30 RS-Kinder angesetzt. Diese Probandenanzahl konnte jedoch im Verlauf der Studie aus diversen Gründen nicht erreicht werden. Für eine gute Vergleichbarkeit der Daten der Kinder hatten wir eine enge Jahrgangsspanne gewählt und kontaktierten nur die Jahrgänge 2008 bis 2012. Hier waren, unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien, nur 69 Familien ansprechbar (siehe 2.3.2). Für die Absagen gaben die Familien diverse und sich wesentlich unterscheidende Gründe an. Zum Teil mussten vereinbarte Termine aus familiären Gründen wieder abgesagt werden. Wir konnten mit insgesamt 21 RS-Probanden eine Studienteilnahme von 30% erzielen. Bezieht man nur die Familien ein, die erreicht wurden, nahmen 41% an

der Studie teil. Da Familien aus ganz Deutschland zur Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept anreisen, war auch die Anreise zu unseren Studienuntersuchungen oft sehr weit (Abbildung 8). Die Studienuntersuchungen benötigten eine Zeitdauer von ca. 20 Stunden, weshalb einige Familien vermutlich ebenfalls von einer Studienteilnahme absahen. Insgesamt wäre die Studie aussagekräftiger gewesen, wenn eine größere Studienpopulation teilgenommen hätte. Dies ist bei seltenen pädiatrischen Erkrankungen jedoch schwer zu erreichen.

Die Studienkohorte könnte möglicherweise dadurch beeinflusst worden sein, dass eher Familien an der Studie teilnahmen, die eine Untersuchung (z.B. Schlaflabor, Kieferorthopädie) benötigten oder Interesse daran hatten, den IQ ihrer Kinder zu erfahren. Es ist ebenfalls möglich, dass einige Familien die Teilnahme ablehnten, weil sie Angst hatten, ihr Kind könnte in dem Intelligenztest schlecht abschneiden. Die gleichen Kriterien für eine Absage gelten ebenso für die Kontrollgruppe. Die Kontrollkohorte wurde über eine Klinik-Rundmail rekrutiert. Hierdurch wurden viele Akademikerfamilien erreicht, sodass diese Gruppe nicht repräsentativ für die durchschnittliche Normalbevölkerung ist. Die Bildungsungleichheit der Kontroll- und RS-Probandengruppe spiegelt sich in der Berufsausbildung der Eltern im Ergebnisteil wider.

Unsere Studienkohorte an RS-Probanden ist möglicherweise ebenfalls nicht repräsentativ für alle Kinder mit RS. Es wurde kein Vergleich zu anderen Therapieoptionen durchgeführt. Hierfür wären weitere aufwändige Studien und eine Zusammenarbeit verschiedener Kliniken notwendig.

Zusätzlich wurden unsere Studienuntersuchungen durch die Covid-19-Pandemie beeinflusst. Termine mussten abgesagt und bei fünf Probanden neue Termine gefunden werden. Außerdem war der Alltag der Kinder durch die Pandemie beeinflusst, sodass beispielsweise das Schlaftagebuch nicht wie im normalen Alltag geführt werden konnte. Generell könnte das Schlafverhalten, die Konzentration und das allgemeine Verhalten der Kinder durch die Pandemie beeinflusst gewesen sein.¹⁰¹

Möglicherweise wären die Ergebnisse anders bzw. besser ausgefallen, wenn alle RS-Kinder von Geburt an mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden wären. In unserer Kohorte betrug das Alter bei Behandlungsbeginn 13 Tage, bei

sieben Kindern war erst im Alter von >1 Lebensmonat mit der Therapie begonnen worden. Dass ein früher Therapiebeginn einen Einfluss auf die Entwicklung hat, zeigte sich auch in einer retrospektiven Studie aus Tübingen. RS-Kinder, die bereits in den ersten 4 Lebenswochen mit der Therapie begonnen hatten, zeigten einen geringeren Gewichtsverlust, wobei dies in der Studie keinen signifikanten Einfluss auf das 1-Jahres-Follow-up des Gewichts hatte.⁶⁷

5. Zusammenfassung und Ausblick

Bislang gibt es nur wenige Daten zum Langzeitoutcome von Kindern mit RS. Da die RS zu den seltenen Fehlbildungen zählt, ist es schwierig, repräsentative Studienpopulationen zu gewinnen. Wir konnten insgesamt 21 RS-Kinder im Alter von 8-12 Jahren, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt worden waren, untersuchen. Zudem wurden 21 korrespondierende gesunde Kontrollprobanden rekrutiert und die Untersuchungsergebnisse mit denen der RS-Probanden verglichen. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die Entwicklung von Größe, Gewicht, Kopfumfang, den Schlaf mit OSAS-Anzeichen und die kognitive Entwicklung mit Hilfe eines IQ-Tests gelegt. Wir stellten fest, dass nach suffizienter Behandlung des OSAS und der Trinkprobleme eine normale Entwicklung möglich ist. Syndromale RS-Kinder weisen auf Grund ihrer Begleitsymptomatik meist eine schlechtere Entwicklung auf; dies fand sich auch vorliegend. Vor allem das schlafmedizinische Outcome der Gesamtgruppe zeigte noch pathologische Auffälligkeiten.

Im Bereich der klinischen Vorbefunde der RS-Probanden konnten wir bestätigen, dass ein früh postnataler Therapiebeginn von Vorteil ist, um negative Langzeitfolgen zu vermeiden. Der MOAI kann durch den Einsatz der TPP signifikant gesenkt werden und das Tübinger Therapiekonzept fördert die orale Nahrungsaufnahme und somit die Gewichtszunahme. Kinder mit syndromalen Begleiterkrankungen hatten meist weitere Begleitsymptome und deshalb oft einen längeren initialen Klinikaufenthalt. Unmittelbar postnatal zeigten die Kinder mit RS keine Auffälligkeiten in den Geburtsdaten. Bei den Langzeitergebnissen zu den anthropometrischen Daten ist festzuhalten, dass die Gewichts- und Längenentwicklung altersentsprechend stattfinden konnte, wobei das Gewicht eher beeinträchtigt war, als die Länge und im Median stets unter dem Gewicht der Kontrollgruppe lag. Der Kopfumfang bei den RS-Probanden wurde zum Untersuchungszeitpunkt und auch im Verlauf der U-Untersuchungen im Median signifikant kleiner gemessen als bei der Kontrollgruppe. Es ist fraglich, ob dies durch frühe Hypoxie im Rahmen der RS bedingt war oder als Zufallsbefund zu werten ist.

Die Ergebnisse der Krankengeschichte zeigten, dass Mittelohrentzündungen signifikant häufiger bei den RS-Probanden auftraten und diese oft mit Parazentesen therapiert werden mussten. Dies kann zusammen mit der Gaumenspalte zu einer verzögerten Sprachentwicklung führen, die durch logopädische Therapie positiv beeinflusst werden kann. Zum Untersuchungszeitpunkt waren alle RS-Probanden schon mit einer kieferorthopädischen Spange versorgt. Eine frühe kieferorthopädische Anbindung ist für die Entwicklung des Zahnstatus bei den Kindern essenziell.

Die Langzeitergebnisse zu den psychopathologischen Problemen und Verhaltensauffälligkeiten können nur eingeschränkt beurteilt werden. Bei den RS-Probanden war eine Tendenz zu vermehrten körperlichen Beschwerden nachweisbar. Insgesamt waren die Ergebnisse ähnlich zu der Kontrollgruppe und es zeigte sich kein vermehrt aggressives, regelverletzendes Verhalten oder soziale Probleme, wie es zum Teil in anderen Veröffentlichungen beschrieben wird. Hier sind noch weitere Studien notwendig, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

Die schlafmedizinischen Ergebnisse zeigten bei zwölf der 21 RS-Kinder ein OSAS. Zehn davon wiesen nur ein leichtes OSAS mit einem MOAHI von $<1/h$ auf. Ein Kind hatte trotz unauffälliger Anamnese ein schweres OSAS mit einem MOAHI von $57,5/h$. Dies unterstreicht noch einmal, wie wichtig es ist, dass im Verlauf regelmäßig schlafmedizinische Kontrollen stattfinden sollten um frühestmöglich auf ein weiterhin bestehendes oder neu auftretendes OSAS aufmerksam zu werden und dieses therapieren zu können. Auch bei vier Kontrollprobanden war ein leichtes OSAS festzustellen. Bisher waren im Tübinger Therapiekonzept ab dem Spaltenverschluss jährliche Schlaflaborkontrollen bis zu einem Alter von 6 Jahren vorgesehen. Anhand der Studiendaten ist eindrücklich gezeigt worden, dass ein längeres Screening auf OSAS bei Kindern mit RS stattfinden sollte. Daher haben wir bereits unsere hausinterne Leitlinie geändert und empfehlen nun auch nach dem 6. Lebensjahr eine Schlaflaboruntersuchung zum Screening auf ein OSAS alle 2 Jahre durchzuführen.

Neurokognitiv zeigte sich in unserer Studie unter adäquater Therapie eine normale Entwicklung der nicht-syndromalen RS-Kinder im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung. Kinder mit Syndromen müssen getrennt betrachtet werden.

Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen die weitere Anwendung des Tübinger Therapiekonzepts. Das Outcome zeigt, dass Kinder mit RS eine altersentsprechende Entwicklung durchlaufen können. Jedoch zeigte sich in unserer Studie bei einigen Kindern mit RS noch ein OSAS. Es ist wichtig, die Kinder und Eltern von der Relevanz regelmäßiger Polysomnographien zu überzeugen. Im Vergleich zu anderen Therapieformen der RS, die häufig sehr invasiv sind, ist die TPP eine vergleichsweise risikoarme und wenig belastende Therapiemethode.

Ein weltweit einheitliches Diagnose- und Therapiekonzept für Kinder mit RS könnte viele derzeit noch bestehende Fragen und Probleme der Familien sowie der behandelnden Ärzte adressieren und die Entwicklung der Kinder mit RS positiv beeinflussen.

Um den Krankheits- und Entwicklungsverlauf der Kinder mit RS strukturiert nachzuerfolgen wäre ein systematisches Follow-up beispielsweise im Rahmen eines europäischen RS-Registers sinnvoll und wünschenswert.

Einige Ergebnisse dieser Studie wurden bereits unter dem Titel „Long-term sleep and neurocognitive outcomes in primary school children with Robin Sequence treated with the Tübingen palatal plate in infancy“ beim Journal SLEEP veröffentlicht.⁸³ Ebenfalls wurden die Ergebnisse der kieferorthopädischen Untersuchungen unter dem Titel „Prospective Evaluation of Children with Robin Sequence following Tübingen Palatal Plate Therapy“ beim Journal of Clinical Medicine veröffentlicht.⁸⁴

6. Literaturverzeichnis

1. ROBIN P. GLOSSOPTOSIS DUE TO ATRESIA AND HYPOTROPHY OF THE MANDIBLE. *American Journal of Diseases of Children*. 1934;48(3):541-547.
2. Poets CF, Koos B, Reinert S, Wiechers C. The Tübingen palatal plate approach to Robin sequence: Summary of current evidence. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47(11):1699-1705.
3. Morice A, Soupre V, Mitanchez D, et al. Severity of Retrognathia and Glossoptosis Does Not Predict Respiratory and Feeding Disorders in Pierre Robin Sequence. *Front Pediatr*. 2018;6:351.
4. Fahradyan A, Azadgoli B, Tsuha M, Urata MM, Francis SH. A Single Lab Test to Aid Pierre Robin Sequence Severity Diagnosis. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019;56(3):298-306.
5. Holder-Espinasse M, Abadie V, Cormier-Daire V, et al. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*. 2001;139(4):588-590.
6. Cote A, Fanous A, Almajed A, Lacroix Y. Pierre Robin sequence: review of diagnostic and treatment challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(4):451-464.
7. Khansa I, Hall C, Madhoun LL, 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):975e-983e.
8. Cohen MM, Jr. Robin sequences and complexes: causal heterogeneity and pathogenetic/phenotypic variability. *Am J Med Genet*. 1999;84(4):311-315.
9. Evans AK, Rahbar R, Rogers GF, Mulliken JB, Volk MS. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(6):973-980.
10. Paes EC, van Nunen DP, Basart H, et al. Birth prevalence of Robin sequence in the Netherlands from 2000-2010: a retrospective population-based study in a large Dutch cohort and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2015;167a(9):1972-1982.
11. Printzlau A, Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004;41(1):47-52.
12. 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.
13. Statistisches Bundesamt. Geburten und Sterbefälle (Insgesamt) - Anzahl. *deutschlandin zahlen*
https://www.deutschlandin zahlen.de/no_cache/tab/deutschland/demograf

- ie/natuerliche-bevoelkerungsbewegungen/geburten-und-sterbefaelle-
insgesamt?tx_diztables_pi1%5Bstart%5D=45. Accessed 29.10.2020.
14. Logjes RJH, Haasnoot M, Lemmers PMA, et al. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr.* 2018;177(5):781-789.
 15. Randall P, Krogman WM, Jahina S. Pierre Robin and the syndrome that bears his name. *The Cleft palate journal.* 1965;2(3):237-246.
 16. Robin P. La chute de la base de la langue considerée comme une nouvelle cause de gêne dans la respiration naso-pharyngienne. *Bull Acad Med (Paris).* 1923;89:37-41.
 17. Evans KN, Sie KC, Hopper RA, Glass RP, Hing AV, Cunningham ML. Robin Sequence: From Diagnosis to Development of an Effective Management Plan. *Pediatrics.* 2011;127(5):936-948.
 18. Schmidt H. Klinische Syndromologie. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2020;168(1):21-27.
 19. Amarillo IE, Dipple KM, Quintero-Rivera F. Familial microdeletion of 17q24.3 upstream of SOX9 is associated with isolated Pierre Robin sequence due to position effect. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(5):1167-1172.
 20. Cleary B, Loane M, Addor M-C, et al. Methadone, Pierre Robin sequence and other congenital anomalies: case-control study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2020;105(2):151-157.
 21. Gordon CT, Attanasio C, Bhatia S, et al. Identification of novel craniofacial regulatory domains located far upstream of SOX9 and disrupted in Pierre Robin sequence. *Hum Mutat.* 2014;35(8):1011-1020.
 22. Benko S, Fantes JA, Amiel J, et al. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet.* 2009;41(3):359-364.
 23. Jakobsen LP, Knudsen MA, Lespinasse J, et al. The genetic basis of the Pierre Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(2):155-159.
 24. Sher AE. Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992;29(3):224-231.
 25. Paes EC, de Vries IAC, Penris WM, et al. Growth and prevalence of feeding difficulties in children with Robin sequence: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig.* 2017;21(6):2063-2076.
 26. Evans KN, Hing AV, Cunningham ML. 100 - Craniofacial Malformations. In: Gleason CA, Juul SE, eds. *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition).* Philadelphia: Elsevier; 2018:1417-1437.e1412.
 27. Wiechers C, Thjen T, Koos B, Reinert S, Poets CF. Treatment of infants with craniofacial malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020.
 28. Baudon JJ, Renault F, Goutet JM, et al. 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.
29. Wiechers C, Buchenau W, Arand J, et al. Mandibular growth in infants with Robin sequence treated with the Tübingen palatal plate. *Head Face Med*. 2019;15(1):17.
 30. Bacher M, Linz A, Buchenau W, Arand J, Krimmel M, Poets C. Therapeutisches Vorgehen bei Pierre-Robin-Sequenz. *Laryngo-Rhino-Otol*. 2010;89(10):621-629.
 31. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, et al. Best Practices for the Diagnosis and Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*. 2016;170(9):894-902.
 32. Kaufman MG, Cassady CI, Hyman CH, et al. Prenatal Identification of Pierre Robin Sequence: A Review of the Literature and Look towards the Future. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(2):81-89.
 33. Di Pasquo E, Amiel J, Roth P, et al. Efficiency of prenatal diagnosis in Pierre Robin sequence. *Prenat Diagn*. 2017;37(11):1169-1175.
 34. Sreejith VP, Arun V, Devarajan AP, Gopinath A, Sunil M. Psychological Effect of Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. *Contemp Clin Dent*. 2018;9(2):304-308.
 35. van Lieshout MJ, Joosten KF, Mathijssen IM, et al. Robin sequence: A European survey on current practice patterns. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(8):1626-1631.
 36. Greathouse ST, Costa M, Ferrera A, et al. The Surgical Treatment of Robin Sequence. *Ann Plast Surg*. 2016;77(4):413-419.
 37. van der Haven I, Mulder JW, van der Wal KG, Hage JJ, de Lange-de Klerk ES, Haumann TJ. The jaw index: new guide defining micrognathia in newborns. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(3):240-241.
 38. Godt A BT, Schaupp E, Zeyher C, Koos B, Baas E, et al. Correlation between occlusal abnormalities and parameters investigated by three-dimensional facial photography. 2013.
 39. Poets CF, Bacher M. Treatment of upper airway obstruction and feeding problems in Robin-like phenotype. *J Pediatr*. 2011;159(6):887-892.
 40. Abel F, Bajaj Y, Wyatt M, Wallis C. The successful use of the nasopharyngeal airway in Pierre Robin sequence: an 11-year experience. *Arch Dis Child*. 2012;97(4):331-334.
 41. Kimple AJ, Baldassari CM, Cohen AP, Landry A, Ishman SL. Polysomnographic results of prone versus supine positioning in micrognathia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(12):2056-2059.
 42. Hong H, Wee CP, Haynes K, Urata M, Hammoudeh J, Ward SLD. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea in Prone Versus Nonprone Body Positioning With Polysomnography in Infants With Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57(2):141-147.

43. Coutier L, Guyon A, Reix P, Franco P. Impact of prone positioning in infants with Pierre Robin sequence: a polysomnography study. *Sleep Med.* 2019;54:257-261.
44. Fernandes do Prado LB, Li X, Thompson R, Marcus CL. Body position and obstructive sleep apnea in children. *Sleep.* 2002;25(1):66-71.
45. Pereira KD, Rathi NK, Fatakia A, Haque SA, Castriotta RJ. Body position and obstructive sleep apnea in 8-12-month-old infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(6):897-900.
46. Dwyer T, Ponsonby AL. Sudden infant death syndrome and prone sleeping position. *Ann Epidemiol.* 2009;19(4):245-249.
47. Strehle EM, Gray WK, Gopisetti S, Richardson J, McGuire J, Malone S. Can home monitoring reduce mortality in infants at increased risk of sudden infant death syndrome? A systematic review. *Acta Paediatr.* 2012;101(1):8-13.
48. Poets CF, Wiechers C. Reappraising prone positioning for infants with Robin sequence: a cautionary tale. *Arch Dis Child.* 2021;106(10):933-934.
49. Heaf DP, Helms PJ, Dinwiddie R, Matthew DJ. Nasopharyngeal airways in Pierre Robin Syndrome. *J Pediatr.* 1982;100(5):698-703.
50. Jadhav R, Nelogi S, Rayannavar S, Patil R. Flexible feeding obturator for early intervention in infants with Pierre Robin sequence. *J Prosthet Dent.* 2017;118(6):778-782.
51. Mermans JF, Lissenberg-Witte BI, Van Gogh CDL, et al. Tongue Lip Adhesion in the Treatment of Robin Sequence: Respiratory, Feeding, and Surgical Outcomes. *J Craniofac Surg.* 2018;29(8):2327-2333.
52. Almajed A, Viezel-Mathieu A, Gilardino MS, Flores RL, Tholpady SS, Cote A. Outcome Following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants With Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *Cleft Palate Craniofac J.* 2017;54(1):32-42.
53. Scott AR, Mader NS. Regional variations in the presentation and surgical management of Pierre Robin sequence. *The Laryngoscope.* 2014;124(12):2818-2825.
54. Sidman JD, Sampson D, Templeton B. Distraction osteogenesis of the mandible for airway obstruction in children. *Laryngoscope.* 2001;111(7):1137-1146.
55. da Costa AL, Manica D, Schweiger C, et al. The effect of mandibular distraction osteogenesis on airway obstruction and polysomnographic parameters in children with Robin sequence. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(8):1343-1347.
56. Baciliero U, Spanio di Spilimbergo S, Riga M, Padula E. Respiratory distress in Pierre Robin sequence: an experience with mandible traction by wires. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(5):464-470.

57. Müller-Hagedorn S, Arand J, Scholz T, Poets CF, Wiechers C. An innovative method for manufacturing the Tuebingen palatal plate for infants with Robin sequence. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):103-103.
58. Universitätsklinikum Tübingen. Pierre-Robin-Sequenz - Elterninformation; Zentrum für Kiefer-, Gesichts- und Schädeldefehlbildungen 2021.
59. Maas C, Poets CF. Initial treatment and early weight gain of children with Robin Sequence in Germany: a prospective epidemiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(6):F491-494.
60. Poets CF, Maas C, Buchenau W, et al. Multicenter study on the effectiveness of the pre-epiglottic baton plate for airway obstruction and feeding problems in Robin sequence. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):46.
61. Xepapadeas AB, Weise C, Frank K, et al. Technical note on introducing a digital workflow for newborns with craniofacial anomalies based on intraoral scans - part I: 3D printed and milled palatal stimulation plate for trisomy 21. *BMC Oral Health.* 2020;20(1):20.
62. Müller-Hagedorn S, Buchenau W, Arand J, Bacher M, Poets CF. Treatment of infants with Syndromic Robin sequence with modified palatal plates: a minimally invasive treatment option. *Head Face Med.* 2017;13(1):4-4.
63. Naros A, Krimmel M, Zengerle F, et al. Perioperative complications in cleft palate repair with Robin sequence following Tuebingen palatal plate treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2021;49(4):298-303.
64. Buchenau W, Urschitz MS, Sautermeister J, et al. A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence. *J Pediatr.* 2007;151(2):145-149.
65. Thouvenin B, Djadi-Prat J, Chalouhi C, et al. Developmental outcome in Pierre Robin sequence: a longitudinal and prospective study of a consecutive series of severe phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(2):312-319.
66. Marques IL, Bettiol H, de Souza L, Barbieri MA, Bachega MI. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr.* 2008;97(3):371-375.
67. Wiechers C, Iffländer R, Gerdes R, et al. Retrospective study on growth in infants with isolated Robin sequence treated with the Tuebingen Palate Plate. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):338.
68. Dulfer K, van Lieshout MJ, van der Schroeff MP, et al. Quality of life in children with Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;86:98-103.
69. 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(5):934-942.

70. Hsu CT, Chen CH, Lin MC, Wang TM, Hsu YC. Post-discharge body weight and neurodevelopmental outcomes among very low birth weight infants in Taiwan: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192574.
71. Williams AJ, Williams MA, Walker CA, Bush PG. The Robin anomalad (Pierre Robin syndrome)--a follow up study. *Arch Dis Child*. 1981;56(9):663-668.
72. Drescher FD, Jotzo M, Goelz R, Meyer TD, Bacher M, Poets CF. Cognitive and psychosocial development of children with Pierre Robin sequence. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):653-656.
73. Purnell CA, Janes LE, Klosowiak JL, Gosain AK. Mandibular Catch-Up Growth in Pierre Robin Sequence: A Systematic Review. *Cleft Palate Craniofac J*. 2019;56(2):168-176.
74. Ozawa TO, Lorenzoni DC, de Oliveira LG, da Silva Filho OG. Facial profile evaluation of isolated Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*. 2012;49(5):546-552.
75. World Health Organization. The WHO child growth standards. 2021; <https://www.who.int/news/item/27-04-2006-world-health-organization-releases-new-child-growth-standards>. Accessed 29.10.2020.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kinderuntersuchungsheft. 2016; <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/31/>. Accessed 29.10.2020.
77. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical Staging for Sleep-Disordered Breathing. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2002;127(1):13-21.
78. Schlarb A. V-SK, Schwerdtle B. CSHQ-DE 4-10. 2008; <https://www.dgsm.de/downloads/dgsm/arbeitsgruppen/paediatric/CSHQ.pdf>. Accessed 29.10.2020.
79. A.A. Schlarb BS, M.Hautzinger. Validation and psychometric properties of the German version of the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-DE). *Somnologie* 2010. 2010:260-266.
80. Schmeck K, Poustka F, Döpfner M, et al. Discriminant validity of the child behaviour checklist CBCL-4/18 in German samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001;10(4):240-247.
81. Owens JA, Mehlenbeck R, Lee J, King MM. Effect of weight, sleep duration, and comorbid sleep disorders on behavioral outcomes in children with sleep-disordered breathing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(4):313-321.
82. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(11):1253-1254.
83. Wiechers C, Uhlig S, Poets A, et al. Sleep and neurocognitive outcomes in primary school children with Robin Sequence. *Sleep*. 2022.

84. Effert J, Uhlig S, Wiechers C, et al. Prospective Evaluation of Children with Robin Sequence following Tübingen Palatal Plate Therapy. *J Clin Med*. 2023;12(2).
85. Buchenau W, Wenzel S, Bacher M, Muller-Hagedorn S, Arand J, Poets CF. Functional treatment of airway obstruction and feeding problems in infants with Robin sequence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;102(2):F142-f146.
86. Ehsan Z, Kurian C, Weaver KN, et al. Longitudinal Sleep Outcomes in Neonates With Pierre Robin Sequence Treated Conservatively. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(3):477-482.
87. Dorise B, Trivedi A, Galea C, Walker K, Mehta B. Feeding practices and growth of infants with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;118:11-14.
88. Tomic J, Metzler P, Alcon A, et al. Weight gain in infants with Pierre Robin sequence. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(6):555-559.
89. Cozzi F, Totonelli G, Frediani S, Zani A, Spagnol L, Cozzi DA. The effect of glossopexy on weight velocity in infants with Pierre Robin syndrome. *J Pediatr Surg*. 2008;43(2):296-298.
90. Suri S, Ross RB, Tompson BD. Craniofacial morphology and adolescent facial growth in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2010;137(6):763-774.
91. Jaruratanasirikul S, Chichareon V, Pattanapreechawong N, Sangsupavanich P. Cleft lip and/or palate: 10 years experience at a pediatric cleft center in Southern Thailand. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008;45(6):597-602.
92. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep*. 2006;29(9):1115-1134.
93. MacLean JE, Fitzsimons D, Fitzgerald DA, Waters KA. The spectrum of sleep-disordered breathing symptoms and respiratory events in infants with cleft lip and/or palate. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1058-1063.
94. Poets CF. Intermittent hypoxia and long-term neurological outcome: How are they related? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(2):101072.
95. Hunt CE, Corwin MJ, Baird T, et al. Cardiorespiratory events detected by home memory monitoring and one-year neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*. 2004;145(4):465-471.
96. Persson M, Sandy J, Kilpatrick N, Becker M, Svensson H. Educational achievements in Pierre Robin Sequence. *J Plast Surg Hand Surg*. 2013;47(1):36-39.
97. Alencar TRR, Marques IL, Bertucci A, Prado-Oliveira R. Neurological Development of Children With Isolated Robin Sequence Treated With Nasopharyngeal Intubation in Early Infancy. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;54(3):256-261.

98. Naros A, Steiner-Wilke I, Kaiser N, et al. Neurocognitive development in isolated Robin sequence treated with the Tuebingen palatal plate. *Clinical Oral Investigations*. 2022.
99. Fleurance A, Poets C, Chalouhi C, Thouvenin B, Abadie V. Developmental outcome of children with Robin sequence: How does the question arise? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2021:101286.
100. Naros A, Bartel S, Bacher M, et al. Speech Development in Cleft Palate with and without Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(2):443-452.
101. Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, et al. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Trop Pediatr*. 2021;67(1).

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Neonatologie und Interdisziplinären Kinderschlafmedizin - Kinderheilkunde IV des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Christian Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. Cornelia Wiechers (Oberärztin) und Frau Dr. Mirja Quante (Oberärztin) in Kooperation mit den Kollegen der Kieferorthopädie des Departments für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

Die schlafmedizinischen Untersuchungen wurden nach Einarbeitung durch das Schlaflaborpersonal von mir in Zusammenarbeit mit dem gesamten Team der Kinderschlafmedizin durchgeführt. Der IQ-Test wurde von Frau Isabell Kunze durchgeführt und ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung von Frau Dr. Cornelia Wiechers.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung von Herrn Prof. Dr. Poets und Frau Dr. Cornelia Wiechers verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 05.09.2022

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner Promotion unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prof. Dr. Poets, der meine Doktorarbeit betreut und begutachtet hat. Für die Ermöglichung der Studie, die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bedanken. Ich hatte großes Glück, bei der Suche nach einer passenden klinischen Studie für meine Doktorarbeit auf Cornelia Wiechers gestoßen zu sein. Direkt im ersten Gespräch hat sie mich mit ihrer Sympathie und Motivation mitgezogen und hat mir auch im gesamten Verlauf der Studie stets motivierend zur Seite gestanden. Ohne ihre Hilfestellungen und zeitnahen Antworten hätte ich diese Arbeit nicht neben dem Studium bewältigen können – Danke Conny.

Für die Auswertung der Schlaflabordaten bedanke ich mich herzlich bei Mirja Quante, Anette Poets und Herrn Buchenau. Mirja Quante gebührt zudem ein besonderer Dank, da sie auch an der Planung der Studie sowie der Darstellung der Daten maßgeblich beteiligt war. Weiterhin bedanke ich mich herzlich bei den Mitarbeiter(-innen) des Schlaflabors, insbesondere Gaby und Susanne, die mich in die Arbeit des Schlaflabors eingeführt haben und mir Tag und Nacht für Fragen zur Verfügung standen. Zudem bedanke ich mich bei allen HiWis, die zum Teil auch Nachtdienste für mich übernommen haben. Für die Organisation und Durchführung des IQ-Tests war Isabell Kunze verantwortlich. An dieser Stelle vielen Dank für die freundschaftliche Zusammenarbeit sowie die flexible Planung der Studientage. Für die klinischen Untersuchungen der Kinder standen verschiedene Oberärzte bereit, deshalb an dieser Stelle noch einmal vielen Dank an das gesamte Team der Neonatologie. Da die Studie zusätzlich eine kieferorthopädische Untersuchung beinhaltete, möchte ich mich zudem für die gute Zusammenarbeit mit der Zahnklinik und Prof. Dr. Koos bedanken. Hier waren vor allem Christina Weise, Evelyn Vacaescu und Lisa Hickmann meine Ansprechpartnerinnen. Zum Schluss gebührt ein Riesendank meinen Eltern und meiner Familie, die mich während des gesamten Studiums emotional und finanziell unterstützt haben. Zudem haben Fabian Karcher und meine Freunde meine Auf- und Abs während der gesamten Promotionszeit sehr gut aufgefangen. DANKE!