

**Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

**Institut für Humangenetik**

**Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. med. U. Langenbeck**

# **Verlaufsstudie bei 4 häufigen Chromosomenaberrationen:**

**Cri-du-chat Syndrom**

**AUSZUG: Wolf-Hirschhorn-Syndrom (ohne Fotos)**

**Trisomie 13**

**Trisomie 18**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main**

**vorgelegt von Christine Piper aus Frankfurt am Main  
Frankfurt am Main, 2002**

**Dekan: Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter**

**Referent: Prof. Dr. med. R. König**

**Korreferent: Prof. Dr. med. V. v. Loewenich**

**Tag der mündlichen Prüfung: 19.08.02**

Herrn Prof. Dr. R. König danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung sowie ganz besonders für seine hilfreichen Ratschläge bei der Durchführung und Durchsicht der Arbeit.

Weiterhin danke ich allen Familien und Selbsthilfegruppen für die sehr entgegenkommende Zusammenarbeit und die Erlaubnis, Fotos der Kinder veröffentlichen zu dürfen.

## Inhalt

1 Einleitung .....	5
2 Chri-du-chat Syndrom	
2.1 Überblick.....	7
2.2 Patienten und Methode.....	7
2.3 Darstellung der eigenen Patienten. ....	7
2.4 Tabellarische Übersicht über die häufigsten Symptome unserer Patienten.....	24
2.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten.....	25
2.5.1 Klinik.....	25
2.5.2 Verlauf und Prognose.....	27
2.5.3 Therapie .....	37
2.5.4 Genetik.....	39
3 Wolf-Hirschhorn-Syndrom	
3.1 Überblick.....	41
3.2 Patienten und Methode .....	41
3.3 Darstellung der eigenen Patienten.....	41
3.4 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten.....	62
3.4.1 Klinik.....	66
3.4.2 Verlauf und Prognose.....	64
3.4.3 Therapie .....	72
3.4.4 Genetik.....	77
4 Trisomie 13	
4.1 Überblick.....	81
4.2 Patienten und Methode.....	81
4.3 Darstellung der eigenen Patienten.....	81
4.4 Tabellarische Übersicht über die häufigsten Symptome unserer Patienten.....	94
4.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten.....	95
4.5.1 Klinik.....	95
4.5.2 Verlauf und Prognose.....	97
4.5.3 Therapie .....	104
4.5.4 Genetik.....	109
5 Trisomie 18	
5.1 Überblick.....	110
5.2 Patienten und Methode .....	110
5.3 Darstellung der eigenen Patienten.....	110
5.4 Tabellarische Übersicht über die häufigsten Symptome unserer Patienten.....	136
5.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten.....	137
5.5.1 Klinik.....	137
5.5.2 Verlauf und Prognose.....	140
5.5.3 Therapie.....	147
5.5.4 Genetik.....	153
6 Zusammenfassung.....	155
7 Literaturverzeichnis.....	157
8 Lebenslauf.....	163

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einführung

Chromosomenstörungen gehören mit einer Häufigkeit von 1,8/1000 Neugeborene zu den häufigeren angeborenen Störungen. Die Mehrzahl der betroffenen Kinder stirbt bereits intrauterin in der Frühschwangerschaft, weil schon Nidation bzw. die frühe Embryonalentwicklung durch die Chromosomenstörung verhindert werden. Etwa 50% aller Spontanaborte sind durch eine Chromosomenstörung verursacht. Einige Chromosomenstörungen wie z.B. komplette Trisomie 14 oder 16 führen immer zu einem Abort, so daß keine die normale Schwangerschaft überlebenden Patienten bekannt sind. Bei den Trisomien 13 und 18 enden 95% der Schwangerschaften mit einem Abort, bei der häufigeren Trisomie 21 sterben 80% der Patienten intrauterin. Von den lebendgeborenen Kindern mit Chromosomenaberrationen sterben wiederum viele schon im ersten Lebensjahr, zumeist aufgrund schwerer Fehlbildungen, insbesondere Herzfehlern und Nierenfehlbildungen.<sup>8,13,43</sup>

Während der Phänotyp der häufigeren Chromosomenstörungen gut bekannt ist, gibt es bis auf die Trisomie 21 nur wenige Untersuchungen zu ihrem Verlauf. Systematische Daten zur psychomotorischen Entwicklung der Patienten, zu Komplikationen, zu möglichen Therapien sowie zur Effektivität der Therapien fehlen völlig. So wird auch heute noch in vielen Arztbriefen davon ausgegangen, daß Kinder mit Trisomie 13 oder 18 innerhalb der ersten Lebensmonate versterben und deshalb werden Therapien - wenn überhaupt - nur verzögert oder partiell eingeleitet. Darüber hinaus wird den Eltern durch die Prognose eines schnellen und frühen Todes ein Verlauf suggeriert, der im Einzelfall eben nicht eintreten muß. Die Beziehung zum Patienten, die Erwartungen an den Patienten sowie der Umgang mit dem Patienten, die gesamte Lebensplanung einer Familie und viele Dinge mehr werden dadurch in eine nicht gerechtfertigte Richtung gelenkt. Bei einigen Patienten führte falsche Voraussage eines „baldigen frühen Todes“ soweit, daß die Eltern und die Umgebung ständig darauf wartete, daß der Patient stirbt und die Diagnose von Eltern und Ärzten bezweifelt wurde als das Kind die ersten Lebensjahre überlebte. Mehrfach wurden deshalb Chromosomenanalysen wiederholt, um die Diagnose zu überprüfen.

Gerade in unserer Zeit, in der die Intensivmedizin und die operativen Techniken auch Patienten mit komplexen Fehlbildungen ein Überleben ermöglichen, gibt es deshalb immer mehr Patienten mit Chromosomenstörungen, die ein höheres Lebensalter erreichen. Daraus folgt unmittelbar, daß mehr Daten über ältere Patienten mit Chromosomenstörungen gewonnen werden müssen, um bessere und individuellere Therapien zu entwickeln. Bereits vor 150 Jahren wies der britische Arzt Dr. John Langdon Haydon Langdon-Down darauf hin, wie wichtig es ist, Patienten mit (damals klassifizierter) mentaler Retardierung nicht in Anstalten aufzubewahren, sondern patientenorientiert zu behandeln, wobei er Methoden einführte, die der damaligen Zeit weit voraus waren. So schreibt er:

*„Die Position des Schwachsinnigen ist [...] nicht immer eine sehr angenehme. Zu oft werden seine Rechte außer Acht gelassen [...]. Die intellektuelle Erziehung muß auf einer Kultivierung der Sinne beruhen. Sie [die Kinder] sollten gelehrt werden, die Qualitäten der Form und die Beziehung von Objekten durch ihren Tastsinn, Farbe, Maß, Form und Beziehung durch das Sehen zu schätzen[...]. Die Lektionen sollten anfangs einfachster Art sein und schrittweise gesteigert werden. [...] Das Konkrete muß gelehrt werden, nicht abstrakt sein. Auf diese Weise geben wir ihnen [den Kindern] die Basis, auf der ihre Fähigkeiten zum*

*logischen Folgern und Nachdenken entwickelt werden können. Es ist von größter Bedeutung, daß der Lehrer deutlich im Blick behalten sollte, daß sein erstes Ziel ist, den Schüler zur Selbsthilfe zu erziehen und soweit wie möglich zu einem nützlichen Mitglied der Gemeinschaft.“<sup>68</sup>*

## **1.2 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit ist die Erfassung von Patienten mit Wolf-Hirschhorn- und Cri-du-chat Syndrom, Trisomie 13 und 18, die das Neugeborenenalter überlebt haben. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei auf der Dokumentation des Verlaufs der Erkrankung sowie die Erfassung und Bewertung verschiedener Therapieformen. Die gewonnenen Daten werden mit der Literatur kritisch diskutiert.

Da es bisher nur wenige Verlaufsbeobachtungen zu den 4 genannten Syndromen gibt, können zur Zeit bei einer Neudiagnose im Säuglingsalter oft nur sehr ungenaue Angaben zur Prognose gemacht werden. Es ist daher Ziel der Arbeit, mittels der gewonnenen Daten und der Erstellung von Vorsorgechecklisten die betroffenen Familien bezüglich der Prognose in verschiedenen Entwicklungsbereichen, gesundheitlichen Komplikationen, sinnvollen Screeningmaßnahmen und Therapieformen besser beraten zu können.

## 3 Wolf-Hirschhorn-Syndrom

### 3.1 Überblick

1965 wurde von den Humangenetikern Ulrich Wolf und Kurt Hirschhorn bei Patienten mit einem Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom eine Deletion am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 4 beschrieben, das seither ihren Namen trägt. Die Häufigkeit des Wolf-Hirschhorn-Syndroms beträgt etwa 1:50 000. Weibliche Neugeborene sind doppelt so häufig betroffen wie männliche.<sup>96</sup> 10-15% der Fälle erklären sich durch eine elterliche balanzierte Translokation, häufiger beim Vater. Ca. 85 % sind de novo Deletionen.<sup>40,42,96</sup> Das Alter der Mutter scheint keinen Einfluß auf die Entstehung des Syndroms zu haben, möglicherweise jedoch das Alter des Vaters.<sup>25</sup> Die Prognose ist zurückhaltend zu stellen, etwa 35% der Patienten versterben im ersten Lebensjahr.<sup>40,69,96</sup> Die ältesten in der Literatur beschriebenen Patienten sind 32 bzw. 39 Jahre alt.<sup>35,93</sup>

### 3.2 Patienten und Methode

Die Erhebung umfaßt 4 männliche und 6 weibliche Patienten im Alter von 1-14 ½ Jahren.

Bei 2 Patienten handelt es sich um eine Translokation mit einem Chromosom Nr. 8 bzw. 18. 8 Patienten haben unterschiedlich große Deletionen des Chromosoms Nr. 4. Eine Patientin wurde am Institut für Humangenetik in Frankfurt am Main betreut, die Kontakte zu den anderen Familien wurden über zwei Selbsthilfegruppen bzw. von den Eltern untereinander vermittelt. An die Eltern verschickte Fragebögen, persönliche Gespräche, klinische Untersuchungen, Arztbriefe und andere Berichte wurden ausgewertet.

### 3.3 Darstellung der eigenen Patienten

#### 3.3.1 1. Patient

C.L., männlich, 5/1985

Alter zur Zeit der Erhebung: 13 ½ Jahre

##### 3.3.1.1 Anamnese:

CL ist das einzige Kind gesunder, zur Zeit der Geburt 28-jähriger Eltern. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. In der 20. SSW erfolgte eine Fruchtwasserauffüllung wegen Fruchtwassermangels. Bei Ultraschalluntersuchungen wurden eine Nierenfehlbildung, eine Hypospadie und nicht näher bekannte pulmonale Probleme beim Feten diagnostiziert. Die Chromosomenanalyse war unauffällig. Die Mutter gab an, während der Schwangerschaft kaum Kindsbewegungen gespürt zu haben. Die Geburt erfolgte in der 41. SSW per Kaiserschnitt.

##### 3.3.1.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2950 g, Länge: 48 cm, Kopfumfang: 34 cm, Hypertelorismus, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, wenig modellierte Ohren, Hypospadie, Nierenhypoplasie, beidseitiger Lungenriß.

##### 3.3.1.2.1 Chromosomenanalyse:

Karyotyp postpartal: Regelrechter männlicher Karyotyp.

Wiederholung im Alter von 13 Jahren: 46, XX, del (4)(p16.2). Eine kryptische Translokation konnte nicht sicher ausgeschlossen werden.

##### 3.3.1.3 Weitere Befunde:

2 Jahre: Strabismus divergens, Infektanfälligkeit, Krampfanfälle, Morbus Hirschsprung (Anlage eines Anus präter mit 8 Jahren), EKG: kompletter Rechtsschenkelblock.

3 Jahre: Spastischer Knickfuß, Hodenhochstand links, Kryptorchismus rechts,

generalisierte muskuläre Hypotonie.

*4 Jahre:* Balkenhypoplasie, Myelinisierungsstörung.

*8 Jahre:* Leichte Übergröße des Kopfes infolge eines funktionell kompensierten Hydrozephalus, leichte Skoliose, Rippenbuckel.

*11 Jahre:* Hodenexstirpation und Orchidolyse links.

*12 Jahre:* Beugekontraktur der Knie- und Hüftgelenke, Kyphose der Brust- und Lendenwirbelsäule, Pes planovalgus, deutlich retardiertes Knochenalter.

#### **3.3.1.4 Körperliche Entwicklung:**

Mit 12 Jahren ist CL 1,33 m lang, 29 kg schwer und hat einen Kopfumfang von 54 cm.

Mit 13 Jahren ist CL 1,40 m lang und wiegt 30 kg. Der Kopfumfang ist unverändert.

#### **3.3.1.5 Psychomotorische Entwicklung:**

*6 Monate:* CL lächelt, dreht seinen Kopf alleine.

*1 Jahr:* Kurzes Halten des Kopfes.

*1½ Jahre:* Gegenstände fixieren und Greifen.

*3 Jahre:* Essen von einem Löffel.

*4½ Jahre:* CL sitzt alleine, trinkt mit einem Strohhalm.

*6 Jahre:* Stehen mit Hilfe, Laufen kurzer Wegstrecken an der Hand, CL kennt seinen Namen und spricht „Mama“.

*8 Jahre:* Verstehen von kurzen Sätzen oder Aufforderungen, Essen mit einem Löffel mit Handführung.

*12 Jahre:* Krabbeln, Rutschen auf dem Po, Trinken aus einer Schnabeltasse.

*13 Jahre:* CL bewegt sich selbständig mit seinem Rollstuhl frei durch den Raum, kann seine Schuhe alleine ausziehen und hat eine gute Kopfsteuerung. Er hört mit Vorliebe Schlagermusik.

Sauberkeitserziehung: CL ist urininkontinent. Die Stomaversorgung durch die Eltern ist unproblematisch. Sprachentwicklung: CL versteht Aufforderungen und einfache Sätze. Durch Mimik Lautieren und Gestik kann er sich verständlich machen und seine Bedürfnisse mitteilen. Er erkennt Gegenständen auf Bildern wieder und zeigt auf Aufforderung auf ein bestimmtes Bild. Die Eltern hoffen, daß sich ihr Sohn zukünftig mit einem „Alpha Talker“ verständigen können wird.

#### **3.3.1.6 Verhalten:**

CL kneift seitdem er 1 Jahr alt ist, dies hat jedoch nachgelassen und tritt heute, im Alter von 13 Jahren, vor allem in für ihn unangenehmen Situationen auf.

#### **3.3.1.7 Förderung:**

*Seit Geburt:* Krankengymnastik

*1 Jahr:* Ergotherapie

*3 Jahre:* Schwimmen

*4 Jahre:* Sonderkindergarten

*5 Jahre:* Logotherapie

*7 Jahre:* Hippotherapie

*ab 8 Jahre:* Schule für Geistigbehinderte

##### *3.3.1.7.1 Hilfsmittel:*

Rollstuhl, orthopädische Schuhe, Stehständer.

##### *3.3.1.7.2 Medikamente:*

Zur Zeit (13 Jahre) Einnahme von Rivotril® Tropfen und Allopurinol® Tabletten.

### **3.3.2 2. Patient**

L.F., weiblich, 1/1990

Alter zur Zeit der Erhebung: 8 Jahre

#### **3.3.2.1 Anamnese:**

LF ist das erste Kind gesunder Eltern. In der Verwandtschaft des Großvaters mütterlicherseits gibt es mehrere Zwillingspaare. Einer dieser Zwillinge leidet an Depressionen, ebenso die Großmutter väterlicherseits. Zwei Vettern und Cousinsen der Mutter leiden an einem Typ 1 Diabetes. LF hat zwei gesunde jüngere Geschwister, die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Die Schwangerschaft verlief ohne Zwischenfälle. In der 13. SSW wurde eine Wachstumsretardierung bemerkt. Die Geburt erfolgte per Sectio in der 35. SSW wegen pathologischem Belastungs-CTG.

#### **3.3.2.2 Untersuchung bei Geburt:**

Gewicht: 1800g, Länge: 40 cm, Kopfumfang: ca. 30 cm, Apgar: 3/7/8, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachse, große Augen, Epikanthus, Papillenkolobom links, breite Nasenwurzel, präaurikuläres Anhängsel links, Enterothorax, ASD II.

##### *3.3.2.2.1 Chromosomenanalyse:*

Postpartal: Regelrechter weiblicher Karyotyp, Verdacht auf CHARGE-Assoziation.

Erneute Analyse im Alter von 10 Monaten: Stückverlust am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 4.

#### **3.3.2.3 Weitere Befunde:**

*1. Lebensjahr:* Vesikoureteraler Reflux bds., Infektanfälligkeit (vor allem im ersten Jahr), hohe Stirn, Retrogenie, dorsal rotierte Ohren, Ohrläppchen links schmal und wenig modelliert, angedeutete Trichterbrust, schmale Hände und Füße, Brachydaktylie der Kleinfinger bds., hyperkonvexe Fingernägel, hypoplastische Daumennägel, deutliche Rumpfhypotonie, Abspreizhemmung in den Hüftgelenken, Balkenhypoplasie, unklare Krampfanfälle, pathologisches EEG mit hypersynchronen Potentialen rechts temporal. Allgemeine statomotorische Entwicklungsverzögerung.

*2. Lebensjahr:* Dakryostenose links, deutlich retardiertes Knochenalter, Verdacht auf rezidivierende Subluxationen beider Humerusköpfe, Rechtsherzhypertrophie, rechte Niere hypoplastisch, multilokuläre derbe Knötchen im Schädelbereich (Biopsie und Histologie ergaben V.a. Granuloma anulare), weiterhin pathologisches EEG mit fokalen Störungen rechts parieto-occipital.

*3./4. Lebensjahr:* Ptosis beidseits, Strabismus divergens (stundenweise Okklusion), Fieberkrämpfe.

*5./6. Lebensjahr:* Hyperopie rechts, leichte Myopie links, wieder offene vordere Gaumenspalte, hängende Mundwinkel, hoher schmaler Gaumen, schmales Becken, Hypoplasie der Labia majora.

*7./8. Lebensjahr:* Rachenmandelhyperplasie (Adenotomie 10/1997), Paukenerguß bds. (Paukenröhrcheneinlage 10/1997), bei mehreren Zähnen keine Anlage der bleibenden Zähne, eingeschränkte visuelle Wahrnehmungsfähigkeit und Auge-Hand-Koordination, jedoch bemerkenswert gute Fuß-Fuß-Koordination.

### 3.3.2.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	1800 g	42 cm	ca. 30 cm	
4 Wochen	2450 g			
9 Monate	4300 g	58,5 cm	38,2 cm	
12 Monate	6500 g			
19 Monate	4900 g	65,8 cm	40,3 cm	Große und kleine Fontanelle offen.
24 Monate	5780 g			
3 ½ Jahre	6100 g	73 cm	42,5 cm	Große Fontanelle offen
5 Jahre	7100 g			
6 Jahre	8400 g			
6 ¼ Jahre	9400 g	84,5 cm	44 cm	
8 Jahre	ca. 10 kg	98 cm	46 cm	

Tabelle 14

### 3.3.2.5 Psychomotorische Entwicklung:

*4 Wochen:* LF ist sehr schwach und schlapp, trinkt nur mit großer Mühe (Ernährung über Magensonde).

*6 Monate:* Lächeln.

*12 Monate:* Drehen des Kopfes, Gegenstände fixieren, Essen von einem Löffel, bekannte Gesichter werden angelächelt, Erkennen der Eltern.

*18 Monate:* LF hält ihren Kopf, beginnt zu greifen, spielt mit ihren Händen, greift mit den Füßen, dreht sich von einer Seite auf die andere. Die Ernährung über eine Magensonde ist nicht mehr erforderlich.

*24 Monate:* Gezieltes Greifen und Fixieren.

*3 Jahre:* Sitzen mit Hilfe.

*4 Jahre:* Sitzen alleine.

*5 Jahre:* Rutschen auf dem Po, Trinken aus einem Becher, Erkennen ihres Namens.

*6 Jahre:* Stehen mit Hilfe, Laufen mit Hilfe (Hand, „Geh-frei“), Verstehen von einfachen Sätzen und Aufforderungen.

*8 Jahre:* LF ißt mit einem Löffel, hantiert mit 2 Gegenständen gleichzeitig, nimmt einen Stift in die Faust und kritzelt, öffnet angelehnte Türen, räumt Kisten z.T. mit den Füßen aus und blättert Bücher mit den Füßen. Greifen noch palmar. Sie kann den Vierfüßlerstand kurz halten, sich im Rollstuhl auf geraden Strecken selbständig fortbewegen und läuft mit ihrem Rollator. Sauberkeit: LF macht sich bemerkbar, wenn die Windel gewechselt werden muß.

Mundmotorik: Nahrung wird an den Gaumen gedrückt, jedoch nicht gekaut. Keine gezielte Bewegung mit der Zunge. Sie kann die Zähne aufeinanderbeißen.

Sprachentwicklung: LF lautiert in verschiedenen Variationen je nach Stimmungslage, drückt mimisch ihre Wünsche aus. Sprachverständnis ansatzweise vorhanden, keine gezielte Ja-Nein-Kommunikation.

### 3.3.2.6 Verhalten:

*Kleinkindalter:* LF ist ein unruhiges, jedoch kooperatives Kind. Sie ist deutlich eifersüchtig auf ihre jüngeren Geschwister. Zähneknirschen als Ausdruck von Müdigkeit.

*Kindergartenalter:* Leistungen sind stark motivationsabhängig. Sie nimmt von sich aus wenig soziale Kontakte auf, braucht viel Zeit, sich auf neue Personen oder Situationen einzustellen.

*7-8 Jahre:* LF lacht viel, ist zufrieden, reagiert offen auf Zuwendung und nimmt Anteil an ihrer Umwelt. Sie zeigt wenig problemlösendes Verhalten im Alltag, keine Planung von Handlungen. Ihr Antrieb ist gehemmt.

### **3.3.2.7 Förderung:**

*1-3½ Jahre:* Frühförderung mit Krankengymnastik und orofacialer Therapie.

*3½-7½ Jahre:* Integrativer Kindergarten mit großem Therapieangebot.

*ab 7½ Jahre:* Schule für Körperbehinderte (dort Krankengymnastik und Ergotherapie), ambulant Hippotherapie und orofaciale Therapie.

### **3.3.2.8 Hilfsmittel:**

Brille, Rollstuhl, Rollator, Therapiestuhl, Orthesen.

### **3.3.3 3. Patient**

C.J., weiblich, 7/1987

Alter zur Zeit der Erhebung: 10½ Jahre

#### **3.3.3.1 Anamnese:**

CJ ist das vierte Kind gesunder Eltern. Der Vater war zum Zeitpunkt der Geburt 40 Jahre alt, die Mutter 41. Die 11, 13 und 17 Jahre älteren Geschwister sind ebenfalls gesund. Die Familienanamnese ist, abgesehen von zwei kleinwüchsigen Geschwistern der Großmutter mütterlicherseits, unauffällig.

Im sechsten Monat der Schwangerschaft fiel ein verzögertes intrauterines Wachstum auf. Vor allem der Kopfumfang war verhältnismäßig zu klein. Wegen Abortus imminens mußte die Mutter gegen Ende der Schwangerschaft viel liegen. Die Entbindung verlief komplikationslos.

#### **3.3.3.2 Befund bei Geburt:**

Gewicht: 2100 g, Länge: 46 cm, Kopfumfang: 32 cm, Mikrognathie, Epikanthus bds., Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, schmales Philtrum, kleiner Mund, schmale Oberlippe, leicht dysplastische Ohrmuscheln, Vorhofseptumdefekt, Klumpfuß rechts (gut beeinflusst durch redressierende Gipsverbände), lange Finger, Daumenanhängsel, großer Naevus flammeus am Rücken, schwach ausgebildetes Unterhautfettgewebe.

##### *3.3.3.2.1 Chromosomenanalyse:*

Postpartal: Zwei Analysen ergaben einen regelrechten weiblichen Karyotyp.

Analyse im Alter von 2 ½ Jahren: Karyotyp: 46 ,XX,del (4)(p16.1).

Die Frage, ob es sich um eine terminale oder interstitielle Deletion handelt konnte bisher nicht geklärt werden.

#### **3.3.3.3 Weitere Befunde:**

*1.-2. Lebensjahr:* Saugschwäche, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Infektanfälligkeit, Fieberkrämpfe, Absenzen, Myoklonien, Nickanfalle, pathologisches EEG mit diffusen Dysrhythmien.

*3.-5. Lebensjahr:* dysplastische Zähne, Obstipation und Verdauungsstörungen mit stark stinkenden fettigen Stühlen, verstärkte Bronchialschleimsekretion, Knickfuß links.

*5.-7. Lebensjahr:* Zahnfehlstellungen, Karies, schlechte Mundmotorik, eingeschränkte Beweglichkeit der Zunge aufgrund eines weit vorne ansetzenden Frenulums.

*7.-10. Lebensjahr:* Cataracta provecta bds. (Hinterkammerlinsen-Implantation mit 9 und 10 Jahren), muskuläre Hypotonie insbesondere der Rumpfmuskulatur, Kyphose der BWS, nach vorne gebeugte Haltung, Hammerzehen.

### 3.3.3.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2100 g	46 cm	32 cm	
2 Jahre	6230 g	78,4 cm	41,4 cm	1. Zahn
7 Jahre				Bleibende Zähne
9 Jahre	23 kg	126 cm		

Tabelle 15

### 3.3.3.5 Psychomotorische Entwicklung

*Postpartal:* Saugschwäche (Ernährung über nasogastrale Sonde).

*1. Lebensjahr:* CJ nimmt deutlich Kontakt zu ihrer Umwelt auf. Guter Blickkontakt, Grimassieren, Sitzen mit Hilfe.

*2. Lebensjahr:* Alleine Sitzen, Stehen mit Unterstützung.

*3./4. Lebensjahr:* CJ kann sich alleine aufsetzen, an der Hand laufen und alleine stehen. Sie versteht einige Worte, einfache Sätze oder Fragen. Reduziertes Schmerzempfinden.

*5./6. Lebensjahr:* Freies Laufen (nur bei Unebenheiten und Stufen noch Handführung).

*7./8. Lebensjahr:* Gutes Gedächtnis für Orte, Personen Lieder und Handlungsabläufe. CJ spielt gerne Xylophon, liebt ganzheitliches Bewegen mit Rhythmus und Musik. Sie malt mit Fingerfarben, mit Führung gelingen erste Finger- und Kreisspiele. Sie kann frei vom Sitz aufstehen, sich an der Schrägbank hochziehen und ein Tier auf Rollen hinter sich herziehen.

*9./10. Lebensjahr:* CJ krabbelt alleine die Treppe hoch oder runter, rollt den Fuß leicht über die Innenkante ab, läuft jedoch sicher. Sie kann auch rückwärts laufen und hüpfen, zerreißt Papier. Greifen ausschließlich palmar. Sie kann die Lautstärke der Stereoanlage am Drehknopf regulieren, tanzt, hüpf, klatscht oder trommelt zur Musik. Sie isst und trinkt nicht alleine, auch Flüssigkeiten müssen ihr mit einem Löffel gefüttert werden. Sauberkeit: Wenig Fortschritte, Benutzen des Töpfchens mit Hilfe.

Sprachentwicklung: CJ spricht nur ein Wort. Sie versteht komplexe Sätze, Aufforderungen oder Fragen, kennt ihre Körperteile, kann Bilder „benennen“ und kennt die Namen ihrer Bezugspersonen. Ihre Kenntnisse von Farben und Zahlen sind schlecht einzuschätzen. Sie kommuniziert über Laute und Gesten. Sie kann auf Dinge, die sie haben will zeigen oder eine andere Person an einen Ort oder zu einem gewünschten Objekt führen.

### **3.3.3.6 Verhalten:**

Das Verhalten des Mädchens ist sehr sprunghaft. Sie kann sich still beschäftigen, dann fegt sie plötzlich alles vom Tisch, schmeißt Gegenstände herunter, zieht andere Personen an den Haaren und ist blitzschnell. Diese Sprunghaftigkeit war in früheren Jahren sehr ausgeprägt, so daß die Mutter sie überhaupt nicht aus den Augen lassen konnte. Haare üben eine große Faszination auf sie aus. Alles was im weiteren Sinne damit zu tun hat, wie Frisuren, Glatzen oder Hüte erregt CJs Interesse. Sie ist ein lebhaftes, fröhliches und neugieriges Kind. Manchmal ist sie plötzlich ohne erkennbaren Grund traurig oder wütend. Wenn sie traurig ist jammert sie laut vor sich hin. Mit Aggressivität oder selbstverletzendem Verhalten gab es kaum Schwierigkeiten. Sich selbst schlägt sie ganz selten. Sie ist am Tisch sehr zappelig und schmeißt manchmal alles vom Tisch. Bis zum Alter von neun Jahren schläft die Patientin nie durch, wacht jede Nacht mehrmals auf und jammert vor sich hin. Erst mit 9 Jahren schläft sie besser und wacht seltener auf. Durchschnittlich schläft sie nachts 12 Stunden.

#### *3.3.3.6.1 Sozialverhalten:*

Von sich aus sucht CJ wenig Kontakt zu Gleichaltrigen, der Kontakt zu ihren Eltern und Geschwistern ist jedoch sehr eng. Sie ist ein liebesbedürftiges Kind und schmust sehr gerne. In der Schule ist sie sehr beliebt.

### **3.3.3.7 Förderung:**

*3 Wochen-5 Jahre:* ambulante Krankengymnastik.

*3-6 Jahre:* heilpädagogische Betreuung zu Hause, Wahrnehmungsübungen.

*5-8 Jahre* Kindergarten.

*ab 8 Jahre:* Schule für „seelenpflegebedürftige Kinder“, dort individuelle Förderung, Unterricht in lebenspraktischen Dingen, Malen, Farben, Zahlen.

#### *3.3.3.7.1 Hilfsmittel:*

Orthopädische Schuhe.

#### *3.3.3.7.2 Medikamente und Impfungen:*

Pednidan<sup>®</sup>, schleimlösende Mittel zur Infektprophylaxe.

Das Kind erhielt die üblichen Impfungen in normaler Dosis. Alle Impfungen wurden gut vertragen.

## **3.3.4 4. Patient**

A.S., weiblich, 1/1989

Alter zur Zeit der Erhebung: 9 Jahre

### **3.3.4.1 Anamnese:**

AS ist das zweite Kind gesunder Eltern. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 28 Jahre alt, der Vater 36. Ihr 6 Jahre älterer Bruder ist gesund. Ein Bruder der Mutter leidet an Morbus Behçet. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Während der Schwangerschaft fiel ein intrauteriner Minderwuchs auf. Die Geburt erfolgte in der 39. SSW per Kaiserschnitt wegen pathologischem CTG.

### **3.3.4.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Gewicht: 2200 g, Länge: 45 cm, Kopfumfang: 32 cm, prominente große Augen, antimongoloide Lidachse, Hypertelorismus, Ohrmuscheltiefstand, flache Nase, breite

Nasenzwurzel, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (2x operiert im Alter von 6 Monaten und 4 Jahren), Fovea coccygea, Klitorishypertrophie, Vaginalpolyp, Klinodaktylie, Dermatoglyphenanomalien, mangelndes subkutanes Fettpolster, Anämie.

#### 3.3.4.2.1 Chromosomenanalyse:

Zwei Analysen sind zunächst ohne pathologischen Befund (jedoch klinisch V.a.WHS). Analyse im Alter von 6 Jahren: Karyotyp: 46,XX,der(4)t(4;8)(p15.2;p21.3).

#### 3.3.4.3 Weitere Befunde:

*1. Lebensjahr:* Herzgeräusch (2/6 Systolikum) unklarer Genese, Stenose des linken Tränennasenganges, Ankyloglosson, Mukotympanon (Paukenröhrcheneinlage), Ernährungsschwierigkeiten (zeitweise Sondenernährung), kleine Hände und Füße, Hyperkeratose der Fußsohlen.

*Kleinkindalter:* Obstruktive Bronchitis, Infektneigung, Gebißanomalien, kurze Finger, lange Daumen, Zehenfehlstellung.

*5.-6. Lebensjahr:* Absencen-Epilepsie (Valproat-Behandlung), Pneumonie, leichter Strabismus, Astigmatismus (Brille), rezidivierende Arthritiden, Coxa valga bds. und Fußfehlstellung, Dystrophie der gesamten Muskulatur, nach unten gezogene Mundwinkel.

*7 Jahre:* Schwerhörigkeit (Hörgerät), nachlassende Häufigkeit der Absencen, Hallux valgus bds..

#### 3.3.4.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2200 g	45 cm	32 cm	
6 Monate	4110 g	45 cm	32 cm	
11 Monate	4600 g	59 cm	40,5 cm	
19 Monate	5350 g	70 cm	41,6 cm	
3 ½ Jahre	7500 g			
5 ¾ Jahre	10720 g	90,6 cm	46,5 cm	
8 Jahre	16 kg	109 cm		Noch keine bleibenden Zähne

Tabelle 16

Die Fotos 21 bis 24 zeigen AS in verschiedenen Altersstufen.

#### **3.3.4.5 Psychomotorische Entwicklung:**

*8 Monate:* AS ißt von einem Löffel, hält und dreht ihren Kopf alleine, spielt mit ihren Händen, inkonstantes Greifen mit der rechten Hand, führt Gegenstände zum Mund, betrachtet ihre Umwelt, nimmt jedoch wenig Kontakt auf. Blickkontakt und Reaktion auf Ansprache sind noch instabil. Wenig Spontanmotorik, unsichere Reaktion auf Geräusche.

*1 Jahr:* Gegenstände fixieren, Sitzen mit Hilfe, alleine Drehen. AS kaut nicht und akzeptiert nur pürierte Kost.

*1½ Jahre:* Gezieltes Greifen, Vierfüßlerstand.

*2 Jahre:* Freies Sitzen.

*2½ Jahre:* Krabbeln.

*3½ Jahre:* Stehen mit Hilfe.

*4 Jahre:* Freies Stehen. Erkennen ihres Namens.

*5 Jahre:* Freies Laufen. AS räumt Spielzeug aus einer Kiste aus und wieder ein, klettert alleine auf eine Schaukel, hebt Gegenstände aus dem Stand heraus auf, blättert in einem Bilderbuch und betrachtet die Bilder.

*6 Jahre:* Verstehen von Aufforderungen und kurzen Sätzen.

*9 Jahre:* AS läuft sicher, geht Treppen hoch und runter mit Festhalten, schaukelt alleine, klettert in ihren Autositz, zeigt ansatzweise Hilfe beim An- und Ausziehen, greift inkonstant mit Pinzettengriff, kennt ihre Bezugspersonen, erkennt Orte und Zusammenhänge. Sie wird überwiegend mit weicher oder pürierter Kost ernährt, da sie kaum kaut. Sauberkeitsentwicklung: AS wird gewickelt. Sprachentwicklung: AS versteht viel, kennt viele Gegenstände und deren Bedeutung (z.B. Fernbedienung von Fernseher und Stereoanlage). Wünsche und Bedürfnisse drückt sie durch ausdrucksvolles lautes Lachen, Kopfschütteln oder Körperkontakt aus. Wenn sie etwas will bringt sie Gegenstände (z.B. Ball) oder zieht andere an einen bestimmten Ort. Manchmal äußert sie von sich aus Hunger, zieht die Mutter zum Kühlschrank und nimmt heraus, was sie essen möchte.

#### **3.3.4.6 Verhalten:**

Als Säugling stereotypes Beklopfen des Mundes. Zähneknirschen. AS ist fasziniert von allem, was sich bewegt und schaukelt. Sie versucht verschiedene Gegenstände in schaukelnde Bewegung zu versetzen, ist dabei sehr vertieft und nimmt ihre Umwelt nicht wahr. Sie lebt häufig in ihrer eigenen Welt, Blickkontakt wird nur zögernd aufgenommen. Mit 9 Jahren küßt und schmust sie viel. Ihre Stimmungslage ist stabil, sie ist überwiegend freundlich, aufmerksam und lacht viel.

#### **3.3.4.7 Förderung:**

*Säuglingsalter:* Krankengymnastik nach Bobath und Vojta (nach Meinung der Mutter mit wenig Erfolg).

*Kleinkindalter:* Frühförderung der Lebenshilfe, Eßtherapie, Ergotherapie, Besuch einer integrativen Tagesstätte mit Sprach- und Mototherapie.

*ab 7. Lebensjahr:* Schule für Körperbehinderte mit Therapieangeboten.

Die Mutter ist engagiert bei der Lebenshilfe und der 4p- Selbsthilfegruppe, wo sie sich mit anderen betroffenen Eltern austauschen kann.

##### *3.3.4.7.1 Hilfsmittel:*

Hörgerät, Brille, Rollstuhl für größere Strecken, zeitweise Paukenröhrchen.

##### *3.3.4.7.2 Medikamente:*

Ergenyl<sup>®</sup> 2,5 ml tgl., früher zeitweise Becloturmant<sup>®</sup> - Aerosol, Sultanol<sup>®</sup> - und Ambroxol<sup>®</sup> - Inhalationen.

### **3.3.5 5. Patient**

D.H., weiblich, 5/1984

Alter zur Zeit der Erhebung: 14 Jahre

#### **3.3.5.1 Anamnese:**

DH ist das zweite Kind gesunder Eltern. Ihr älterer Bruder ist ebenfalls gesund. Aus der weiteren Familienanamnese sind keine Besonderheiten bekannt. Bereits in der 16. SSW fiel eine intrauterine Wachstumsretardierung auf. Die zweite Schwangerschaftshälfte verbrachte

die Mutter auf ärztlichen Rat im Liegen. Die Entbindung erfolgte in der ca. 42. SSW per Sectio.

### 3.3.5.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 1800 g, Länge: 42 cm, Kopfumfang: 32 cm, prominente große Augen, schnabelartige Form der Nase, breite Nasenwurzel, Ohrmuscheltiefstand, nach unten hängende Mundwinkel, Mikrogenie, Kopfschiefhaltung, Herz: großer VSD, primäre Pulmonalstenose, (Herzoperation mit 11 Jahren).

#### 3.3.5.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 46,XX,del(4)

### 3.3.5.3 Weitere Befunde:

*Kleinkindalter:* Fieberkrämpfe, häufige Infekte (Pneumonien, Bronchitiden) und starke Verschleimung, Myopie (Brille ab 6 Jahre).

*8 Jahre:* Karies.

*9. Jahre:* Glaukom.

*10-14 Jahre:* Rundrücken, Beugekontrakturen in Knie- und Hüftgelenken bds., Pes equinovarus bds., Spastik in den Zehen.

### 3.3.5.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	1800 g	42 cm	32 cm	
8 Jahre	9,5 kg	92 cm		
9 Jahre	12 kg	101 cm		
11 Jahre				Herzoperation
12 Jahre		104 cm		
13 ½ Jahre	20 kg	125 cm	49 cm	

Tabelle 17

### 3.3.5.5 Psychomotorische Entwicklung:

*3 Monate:* Soziales Lächeln, Drehen des Körpers. DH trinkt gut aus der Flasche, erkennt die Stimme der Mutter.

*1 Jahr:* Halten und Drehen des Kopfes, inkonstantes Fixieren und Verfolgen (bis zum 15. Lebensjahr nicht gut möglich), ungezieltes Greifen, Erkennen ihres Namens.

*1½ Jahre:* Sitzen mit Händeabstützen, Stehen mit Festhalten.

*2 Jahre:* DH kennt das Bild ihrer Mutter. Freies Sitzen.

*4 Jahre:* Essen von einem Löffel, Trinken aus einem Becher. Verstehen einiger Worte.

*7–8 Jahre:* DH läuft mit Unterstützung, steht kurze Zeit ohne Hilfe, nimmt Gegenstände aus einer Kiste, rutscht mit ihrem „Rutschauto“ durch das Zimmer, blättert und zerreißt Zeitschriften. Sie läßt sich mit einer Kinderzahnbürste die Zähne putzen. Verstehen kurzer Sätze und Aufforderungen wie z.B. „Licht an/aus“, „Mund auf!“, „Musik machen!“.

*12 Jahre:* Freies Laufen kürzerer Strecken.

*14 Jahre:* Aufgrund der Fußfehlstellungen und ungeeigneter Orthesen ist DH nicht mehr in der Lage, alleine zu laufen. Sie bewegt sich mit „Po-rutschen“ vorwärts, kommt vom Liegen ins Sitzen und alleine vom Sessel o.ä. auf den Boden. Aus dem Sitzen aufzustehen, gelingt ihr mit Festhalten. Essen ist nicht selbständig möglich. Sie ist sie sehr musikalisch: DH kennt viele Lieder, schlägt oder klatscht im Takt (!), oder schlägt die Melodie nach. Sie erkennt die Stücke, die ihre Mutter auf dem Klavier spielt, wieder, wenn sie sie in einem anderen Zusammenhang, z.B. im Radio, hört. DH kann die Zahlen von 1-4 nachklatschen. Sauberkeitserziehung: DH wird gewindelt. Wenn die Windel voll ist, plappert und schimpft sie. Sprachentwicklung: Viele Worte und kurze Sätze werden verstanden. Anhand der Sprachbetonung erkennt sie Verbote,

Ärger, usw. DH merkt, wenn über sie gesprochen wird und „schimpft“ dann. „Ja“ ist ihre allgemeine Antwort auf alles. Bedürfnisse und Befinden werden mittels Mimik mitgeteilt: Sie lächelt oder starrt jemanden an, um Aufmerksamkeit zu bekommen, sie zieht ein „Schnute“, wenn sie verärgert ist und sie lautiert sehr differenziert. Sie zeigt nie auf Gegenstände oder imitiert Handlungen. Nur selten weint DH, z.B. bei Schmerzen.

### **3.3.5.6 Verhalten:**

Stereotypes Kopfschütteln bei Langeweile oder Müdigkeit (im Kleinkindalter sehr ausgeprägt, auch ohne Anlaß, vermutlich aufgrund ihres Sehfehlers), Hin und herdrehen des ganzen Körpers. Kopfschlagen im Takt zu einem Lied (war im Kleinkindalter sehr ausgeprägt). Sie ist phasenweise fixiert auf ein Spielzeug bzw. einen Gegenstand, z.B. einen Korb oder eine Dose. DH sieht oft durch Dinge hindurch. DH ist insgesamt ein sehr fröhliches, gut gelauntes Kind. Sie zeigt auch Schadenfreude, lacht z.B. wenn die Mutter stolpert oder setzt sich über Verbote hinweg. Wenn sie ihren Willen durchsetzen will kann sie sehr viel Ausdauer zeigen.

#### *3.3.5.6.1 Lernverhalten:*

DH lernt hauptsächlich durch häufiges Wiederholen, sie zeigt wenig eigene Kreativität oder problemlösendes Handeln. Sie interessiert sich kaum für Gegenständen oder Spielsachen, da sie den Sinn bzw. die Funktion der Dinge nicht begreift. Erlernte Fähigkeiten vergißt sie auch schnell wieder, wenn es eine „Trainingspause“, z.B. Urlaub, gab.

### **3.3.5.7 Förderung:**

*Säuglings- und Kleinkindalter:* Frühförderung und Kindergarten der Lebenshilfe. Von Krankengymnastik rieten die Ärzte aufgrund des Herzfehlers ab.

*7.-12. Lebensjahr:* Schule für Geistigbehinderte. Nach Aussage der Mutter erhielt sie jedoch weder im Kindergarten noch in der Schule eine gezielte Förderung oder Therapie. Da die Pädagogen DH nicht füttern konnten oder wollten, wurde sie von der Mutter immer am späten Vormittag abgeholt.

*ab dem 12 Lebensjahr:* Schule für Körperbehinderte, wo DH auch krankengymnastisch behandelt wird. Mit den Verhältnissen in der Schule ist die Mutter sehr unzufrieden, da ihre Tochter keine gezielte, auf sie abgestimmte Förderung erhalte. Sie sei zugleich unter- und überfordert. Häufig sitze sie einfach nur herum, wenn die Klasse beispielsweise Lesen übe. Privat erhält DH Krankengymnastik, Ergotherapie und zeitweise Logotherapie.

#### *3.3.5.7.1 Hilfsmittel:*

Rollstuhl, Brille.

## **3.3.6 6. Patient**

Ma.S., männlich, 6/1987

Alter zur Zeit der Erhebung: 10 Jahre

### **3.3.6.1 Anamnese:**

MaS ist das erste Kind gesunder Eltern. Wegen Wachstumsretardierung war in der 29. SSW eine Fruchtwasserpunktion durchgeführt worden, die bereits den Chromosomenbefund 4p- ergab. Die Geburt erfolgte per via naturales aus Steißlage.

### **3.3.6.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Geburtsgewicht: 2120 g, Länge: 47 cm, Kopfumfang: 30 cm, Apgar: 8/9, leicht antimongoloide Lidachse, Hypertelorismus, herabgezogene Columella, kurzes Philtrum, Retrogenie, mediane Gaumenspalte, Ohrgrübchen rechts, hypoplastische Ohrläppchen, Kamptodaktylie aller Finger, Pes varus bds., VSD (Spontanverschluß), Hypospadie.

#### *3.3.6.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 46,XY,del(4)

### 3.3.6.3 Weitere Befunde:

*1-6 Monate:* Leistenhernie bds., Nickenfälle, extrapyramidale Hyperkinesien.

*1 Jahr:* generalisierte Krampfanfälle (Phenobarbitaleinstellung), Katarakt links, Iriskolobom links, Mikrognathie, Abspreizhemmung in der Hüfte.

*7 Jahre:* Grand-Mal-Anfälle, Tetraparese vom Mischtyp, Infektanfälligkeit, Verdauungsprobleme, Sehschwäche, großes Schlaf- und Ruhebedürfnis.

*8 Jahre:* Erhöhter Muskeltonus der Extremitäten, Dyskinesien, gesteigerte Muskeleigenreflexe, Rundrücken.

*9/10 Jahre:* Oligoepilepsie, groß wirkende Augen, kurzer Hinterkopf, niedrige schmale Stirn, flache Nasenspitze, hängende Mundwinkel, ausgeprägtes Ohrenmuschelrelief, schmaler Thorax, schmales Abdomen, geringe Hüftbeugekontraktur, X-Beinstellung, schmale Füße und Zehen, schmale Hände, leicht hypotoner Rumpftonus.

### 3.3.6.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2120 g	47 cm	30 cm
4 Monate	4380 g	56,5 cm	36 cm
6 ½ Monate	5590 g	61 cm	38,4 cm
12 Monate	7090 g	68,5 cm	41 cm
24 Monate	7060 g	72,5 cm	43 cm
3 Jahre	8200 g	86 cm	43 cm
4 Jahre	9100 g	88 cm	
4 ¾ Jahre	12 kg	92 cm	43,5 cm
5 ½ Jahre	12,27 kg	92 cm	
6 Jahre	11 kg	97 cm	43,5 cm
7 ¼ Jahre	13,5 kg	104 cm	44,5 cm
8 ¼ Jahre	15,5 kg	104 cm	44,9 cm
9 ½ Jahre	14,5 kg	112 cm	45,1 cm

Tabelle 18

### 3.3.6.5 Psychomotorische Entwicklung:

*Säuglingsalter:* Trinkschwäche (vorübergehende Sondierung), erst ab der 3. Woche trinkt MaS aus einer Flasche. Anhaltende Ernährungs- und Verdauungsprobleme.

*1 Jahr:* MaS dreht sich aktiv zur Seite, wendet seinen Kopf.

*5 Jahre:* Essen von einem Löffel.

*7 Jahre:* MaS läßt sich gut füttern, akzeptiert passierte Kost und nimmt verschiedene Geschmacks- und Geruchsqualitäten wahr. Er hält Gegenstände kurz in den Händen. Körperkontakt wird genossen.

*8 Jahre:* Er hebt seinen Kopf aus Rückenlage, dreht sich aktiv.

*9/10 Jahre:* MaS greift zu, wenn Gegenstände ihn berühren, exploriert diese jedoch nicht, kein gezieltes Greifen nach vorgehaltenen Gegenständen. Blickkontakt ist nur kurzzeitig möglich. Im gehaltenen Sitz versucht er, den Kopf aufzurichten und sich etwas abzustützen. In Rückenlage versucht er, sich aufzusetzen. MaS äußert von sich aus kein Hungergefühl. Er sitzt nicht, fixiert nicht, lautiert nicht zielgerichtet. Er kann hören. Die Eltern werden nicht erkannt, die jüngere Schwester spielt gerne mit ihm, was er genießt. Sprachentwicklung: Akustische Kontaktaufnahme ist möglich, da er auf Anruf, wahrscheinlich auch auf seinen Namen, reagiert, besonders, wenn seine Schwester ihn ruft. Lautieren nicht zielgerichtet. Bei Wohlbefinden lacht MaS.

### **3.3.6.6 Verhalten:**

MaS knirscht mit den Zähnen. Er schreit oder weint nie und hat ein großes Ruhebedürfnis.

### **3.3.6.7 Förderung:**

*1.–2. Lebensjahr:* Krankengymnastik nach Vojta, Frühförderungsgruppe.

*ab 7 Jahre:* Sonderschule für Geistigbehinderte, weiterhin Krankengymnastik, täglich Atemgymnastik.

#### *3.3.6.7.1 Hilfsmittel:*

Körperangepaßte Sitzschale, Reha-Buggy.

#### *3.3.6.7.2 Medikamente:*

Phenaemaletten<sup>®</sup>, Diazepam<sup>®</sup> bei Bedarf.

### **3.3.7 7. Patient**

Mi.S., weiblich, 7/1994

Alter zur Zeit der Erhebung: 4 Jahre

#### **3.3.7.1 Anamnese:**

MiS ist das erste Kind gesunder Eltern. Zum Zeitpunkt der Geburt war die Mutter 25 Jahre alt, der Vater 28. Ihr 3 Jahre jüngerer Bruder ist gesund. Ein Cousin väterlicherseits verstarb im Alter von 5 Monaten. Das Kind hatte eine große Omphalocele und eine vermutlich sekundär aufgetretene hypoxische Hirnschädigung.

Während der ersten beiden Schwangerschaftswochen hatte die Mutter eine Salmonellose. Im übrigen verlief die Schwangerschaft komplikationslos. Ab der 20. SSW fiel sonographisch eine intrauterine Wachstumsretardierung auf. Die Geburt erfolgte spontan in der 38.SSW.

#### **3.3.7.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Gewicht: 2110, Länge: 46 cm, Kopfumfang: 30,5cm, Apgar: 9/10/10, kraniofaciale Dymorphiezeichen, Hypertelorismus, abfallende Lidachse, prominente Nasenwurzel, Mikrognathie, hoher Gaumen, tiefsitzende Ohren, Pes adductus, spärliche Spontanmotorik, Bewegungsmuster mit vermehrter Ophistotonushaltung. Herz: ASD II.

#### *3.3.7.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 46,XX,del(4)

#### **3.3.7.3 Weitere Befunde:**

*1.Lebensjahr:* Statusartige Kloni (Einstellung mit Phenobarbital), leichter Strabismus (intermittierende Okklusion des Auges), Mikrophthalmus, relative Pulmonalstenose, inkompletter Rechtsschenkelblock, zeitweise Zyanose, gastroösophagealer Reflux, postprandiales Erbrechen, Pneumonie mit 10 Monaten.

*1–2 Jahre:* Infektanfälligkeit (insbesondere Infekte der oberen Luftwege), chronische Verschleimung, Stenose der Tränennasengänge, Knicksenkfüße, X-Beine, Innentorsionsfehler im Unterschenkel, deutlicher Haltungsverfall mit linkskonvexer Skoliose.

*3 Jahre:* Schmale Gehörgänge, pathologisches EEG: dysrhythmisch, verlangsamt, hypersynchrone Potentiale, multifokale Störungen.

Die Fotos 25 bis 27 zeigen MiS im Alter von 1 Woche bis 3 ½ Jahren.

### 3.3.7.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2100 g	46 cm	30,5 cm	
1 Monat	2400 g			
12 Monate	ca. 7 kg			
14 Monate	7500 g	70 cm	41,2 cm	
18 Monate				1. Zahn
2 ¼ Jahre	7840 g	80 cm		Gewichtsstagnation trotz kalorienangereicherter Nahrung
3 ½ Jahre	9500 g	89 cm	44 cm	
3 ¾ Jahre	10 kg	90 cm		

Tabelle 19

### 3.3.7.5 Psychomotorische Entwicklung:

*6 Monate:* Trinkschwierigkeiten, Essen von einem Löffel, soziales Lächeln, Kopfhoben und –wenden in Bauchlage, kurzer Unterarmstütz, kurzes Fixieren und Folgen, Kontaktaufnahme, Greifintention, deutliches Interesse an Spielsachen.

*1 Jahr:* Drehen von der Rücken- in die Bauchlage und zurück, intentionales Greifen nach Spielsachen.

*1½ Jahre:* Robben, Erkennen ihres Namens, Bilden einzelner Silben.

*2 Jahre:* Kniestand, freies Sitzen, Aufsetzen, Krabbeln, gutes Fixieren, Verstehen einfacher Aufforderungen. Essen und Schlucken sind problematisch.

*3 Jahre:* MiS kommt mit Hilfe zum Stehen, läuft am Rollator (nur gerade Strecken), räumt Kisten aus und ein, blättert in Katalogen, reißt Seiten heraus, schiebt gerne große Dinge vor sich her.

*4 Jahre:* Laufen an der Hand oder am Tisch entlang, selbständiges Hinsetzen und Aufstehen. Der 3 Jahre jüngere Bruder und MiS spielen gut miteinander. Musik hört sie gerne und hat auch ein paar Lieblingslieder, die sie wiedererkennt. Sie spielt dazu auf dem Tambourin oder mit einer Rassel. MiS kaut nicht, akzeptiert nur pürierte Kost, nimmt selbständig nichts in den

Mund. Sauberkeit: MiS wird gewandelt. Sprachentwicklung: Sie teilt sich mittels Gestik und Mimik mit, schüttelt den Kopf für „nein“, nickt bei Zustimmung, begrüßt uns verabschiedet sich mit „Arme hochheben“. Sie spricht einige Worte wie Mama, Papa, Tschüß, Opa, Oma usw..

### **3.3.7.6 Verhalten:**

Schaukelbewegungen mit dem Kopf oder Oberkörper meist aus Langeweile oder Unbehagen. Ausgeprägtes Zähneknirschen. MiS ist ein zufriedenes fröhliches Kind, das gerne lacht, schmust und kuschelt. Sie weint sehr wenig.

### **3.3.7.7 Förderung:**

*ab 1. Lebensjahr:* Fußgymnastik, Frühförderung, krankengymnastische Übungen nach Bobath.

*ab 1½ Jahren:* Mundtherapie nach Castillo Morales.

*ab 3 Jahre:* Kindergarten der Körperbehindertenförderung mit 2 Gruppen für sprach-, körper- und mehrfachbehinderte Kinder, dort auch Hippotherapie.

#### *3.3.7.7.1 Hilfsmittel:*

Schuheinlagen, Antivarusschuhe ab 3 Jahren, Sitzschale, Inhalationsgerät.

#### *3.3.7.7.2 Medikamente:*

Luminaletten<sup>®</sup>, Sabril<sup>®</sup>.

## **3.3.8 8. Patient**

L.F., weiblich, 1/1998

Alter zur Zeit der Erhebung: 1 Monat.

### **3.3.8.1 Anamnese:**

LF ist das erste Kind einer 24-jährigen Mutter, Erstgravida. Die Familienanamnese ist unauffällig. Die Schwangerschaft verlief unauffällig bis zur 24. SSW, danach bestand aufgrund der Ultraschallbilder der Verdacht auf zerebrale Fehlbildungen. Eine Amniozentese ergab die Diagnose Wolf-Hirschhorn-Syndrom. Die Entbindung erfolgte in der 36. SSW per Sectio.

### **3.3.8.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Geburtsgewicht: 2380 g, Länge: 43 cm, Kopfumfang: 39 cm, weit offene kleine Fontanelle, dehiscente Schädelnähte, Stirnhöcker, blasses Hautkolorit, eingefallene Augen in sehr kleinen Höhlen, Bulbi nicht sicher tastbar, Blepharophimose, flacher breiter Nasenrücken, vorgewölbte Oberlippe, dickes Oberlippenbändchen, hoher Gaumen, Mikro-, Retrogenie, tiefansetzende Ohren, multiple Nackenfalten, Sakralgrübchen, weit proximal ansetzende Daumen, li Hand: Vierfingerfurche mit Brücke. Hypoplastische Zehennägel, hypotone Muskulatur.

Ultraschall des Schädels: Balkendysplasie, Dandy-Walker-Malformation, Zyste am Septum pellucidum, Kleinhirnhypoplasie, Mikrogyrie, Verkalkung der Venae Striatae, gering ausgeprägter Hydrocephalus.

#### *3.3.8.2.1 Chromosomenbefund postpartal:*

Karyotyp 46 XX,del(4)(p15)

### **3.3.8.3 Weitere Befunde:**

Respiratorische Anpassungsstörung, am 1. Tag tonisch-klonische Krampfanfälle, Thrombozytopenie, Hypoglykämie, Beugekontraktur der 3. und 4. Finger, Trinkschwäche.

Im Alter von 1 Woche hat LF ein Gewicht von 2680 g, eine Länge von 53 cm und einen Kopfumfang von 33,4 cm.

### 3.3.8.4 Therapie und weiterer Verlauf:

Zeitweise Sauerstoffgabe und Ernährung über eine Magensonde. Die zerebralen Anfälle werden mit Phenobarbital eingestellt, Gabe von D-Fluoretten<sup>®</sup>. Kranken- und Atemgymnastik werden täglich durchgeführt.

Im Alter von 1 Monat wird LF zu ihren Eltern nach Hause entlassen.

### 3.3.9 9. Patient

M.G., männlich, 12/1993

Alter zur Zeit der Erhebung: 5 Jahre

#### 3.3.9.1 Anamnese:

MG ist das 1. Kind seiner 29-jährigen Mutter. Es war die vierte Schwangerschaft der Mutter, nach einer Totgeburt 1991 (Trisomie 18) und 2 weiteren Aborten im jeweils 2. und 3. Schwangerschaftsmonat. Beim Vater wurde zunächst eine balanzierte reziproke Translokation 4/17 vermutet. Bei erneuter Betrachtung des väterlichen Befundes nach MGs Geburt wird eine Translokation 4/18 angenommen. Aufgrund der Anamnese wurde in der 18. SSW eine Amniozentese durchgeführt. Karyotyp 46XX-XY-Mosaik. Die pränatalen Ultraschalluntersuchungen ergaben eine deutliche Wachstumsretardierung ab der 20. SSW und eine singuläre Nabelschnurarterie. Die Geburt erfolgte in der 38. SSW per primärer Sectio.

#### 3.3.9.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 1870 g, Länge: 45 cm, Kopfumfang: 30 cm, Apgar: 8/9/10, dreieckiger Gesichtsschädel, Hypertelorismus mit abfallender Lidachse, breiter Nasenrücken, sehr kurzes Philtrum, abfallende Mundwinkel, tiefansetzende Ohren, dysplastische Ohrmuscheln, auffallend lange Finger und Zehen, Hypospadie, Leistenhoden bds., Verschmelzungsniere, ausgeprägte Muskelhypotonie und wenig Spontanmotorik. Herz: persistierender Ductus Botalli (Spontanverschluß), hämodynamisch nicht wirksamer ASD II. Ultraschall des Schädels: erweiterte äußere Liquorräume und weite Unterhörner der Seitenventrikel, Balkenteilagenese, ovale echoleere Struktur oberhalb des Kleinhirns, V.a. Aneurysma der Vena galeni, leichte Hirnatrophie.

##### 3.3.9.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 46 XY,der(4)t(4;18)(p16,p11.2)pat

Mikrodeletion 4p mit Translokation eines etwa gleichlangen Stückes vom Chromosom 18.

#### 3.3.9.3 Weitere Befunde:

1. Woche: Trinkschwäche (Sondierung der Nahrung), Strabismus divergens, Ikterus (Fototherapie).

2.-4. Woche: Wässrige Durchfälle, Zucken im linken Mundwinkel und Auge (V.a. zerebrale Anfälle), Schiefhals.

Spätere Befunde: Leistenhernie, zerebrale Anfälle: Absencen und Fieberanfälle. Im Rahmen der Krampfanfälle häufig Flüssigkeitsaspiration mit rezidivierenden Aspirationspneumonien. Skoliose, nicht genauer definierter Defekt des Atlas.

#### 3.3.9.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	1870 g	45 cm	30 cm
6 Wochen	2410 g	47 cm	33 cm
5 Jahre	10,7 kg	96 cm	44 cm

Tabelle 20

### **3.3.9.5 Psychomotorische Entwicklung:**

*1 Monat:* Selbständiges Trinken, aber noch sehr langsam.

*6 Monate:* Essen von einem Löffel.

*1 Jahr:* MG trinkt gut, erkennt seine Bezugspersonen, nimmt Kontakt auf und lächelt, fixiert Gegenstände, greift, hält und dreht seinen Kopf.

*4 Jahre:* Sitzen mit Hilfe.

*5 Jahre:* Sitzen alleine (noch wackelig), Trinken aus einem Becher (aber trinkt lieber aus der Flasche), Stehen mit Festhalten für ca. 2 Minuten, Kopf hochhalten für ca. 20 Minuten.

MG beschäftigt sich mit seinen Spielsachen, steckt sie in den Mund und kaut darauf herum.

Sauberkeitserziehung war bisher nicht möglich. An Nahrung akzeptiert MG nur flüssige und pürierte Kost. Sprachentwicklung: Ab einem Alter von einem Jahr erkennt er seinen Namen, einzelne Worte und kurze Sätze wieder. Er bildet aktiv keine Silben oder Worte und zeigt wenig Mimik, außer Lächeln oder abweisender Reaktion. Schreien und Weinen kann er nicht richtig.

### **3.3.9.6 Verhalten:**

Vorübergehende Schlafstörungen, Hypomimie.

### **3.3.9.7 Förderung:**

Betreuung in der Frühförderstelle, Krankengymnastik nach Bobath (bis zum 1. Lebensjahr nach Vojta). Ab 4 Jahre wöchentlich Ergotherapie. Mit 5 Jahren besucht MG die heilpädagogische Gruppe eines Kindergartens.

#### *3.3.9.7.1 Hilfsmittel:*

Gymnastikball.

#### *3.3.9.7.2 Medikamente:*

D-Fluoretten<sup>®</sup>, Multibionta<sup>®</sup>, Phenobarbital.

### **3.3.10 10. Patient**

C.P., männlich, 11/1991

Alter zur Zeit der Erhebung: 7 Jahre

#### **3.3.10.1 Anamnese:**

C.P. ist das erste Kind gesunder 27-jähriger Eltern. Eine frühere Gravidität der Mutter endete mit einem Abort. Eine Schwester mütterlicherseits hatte eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Wegen einer Blutung im ersten Trimenon und Abortus imminens wurde die Mutter für die Dauer der Schwangerschaft krankgeschrieben. Die Gewichtszunahme betrug 33 kg. Es gab Unsicherheiten bezüglich des Geburtstermins wegen der im Ultraschall verhältnismäßig zu klein gemessenen Maße des Kindes. Die Geburt erfolgte in der 40.SSW spontan.

#### **3.3.10.2 Untersuchungsbfund bei Geburt**

Gewicht: 2440 g, Länge: 46 cm, Kopfumfang: 33,5 cm, Apgar nach 5 min.: 9, Hypertelorismus, gerade Lidachse, Iriskolobom, Katarakta bds., tiefsitzende Ohren, Syndaktylie der 3. und 4. Finger bds., Analtresie (Anus praeter-Anlage), Sakralgrübchen, Nierenhypoplasie bds., hypoplastisches Genitale, Kryptorchismus. Herz: ASD.

#### *3.3.10.2.1 Chromosomenanalyse:*

Karyotyp 46 XY,del(4)(p16.3)

Die Diagnosestellung erfolgte erst im Alter von 5 Jahren.

### 3.3.10.3 Weitere Befunde:

1. *Lebensjahr*: Trinkschwäche (zeitweise Sondierung), Glaukom, Nachstar (mind. 5 Augenoperationen), Pneumonie, rezidiv. Harnwegsinfekte, zerebrale Krampfanfälle, Schädel-Sono: grobe Gyrierung, Zyste im re. Seitenventrikel, subependymale Zyste.

1-2 *Jahre*: Rektovesikale Fistel, Harnstau I°, Nachstar (OP), Gastroenteritis.

2-3 *Jahre*: Harnstau II° re., erweitertes Nierenbecken li., vesikoureteraler Reflux, ektope Harnleitermündung, Katarakt-Rezidiv (OP), Glaukom-Rezidiv (OP), Windpocken, Schädel-Sono: schmales Corpus callosum.

3-4 *Jahre*: Appendizitis, Anlage eines Sigma-Afters mit Entfernung des Rektumstumpfes zusammen mit der rektovesikalen Fistel, Bauchdeckenabszeß, Protrusio Bulbi re, Glaukom-Rezidiv (OP), weiterhin Kryptorchismus (Hormontherapie), deutlich retardiertes Knochenalter, muskuläre Hypotonie.

5 *Jahre*: Milchunverträglichkeit, galliges Erbrechen.

6-7 *Jahre*: Dünndarmmalrotation, atypische Naevi am Stamm, Protrusion des 7. Lendenwirbels, Handskelett: Knochenkerne erkennbar.

### 3.3.10.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2440 g	46 cm	33,5 cm
8 Wochen	4000 g		
4 Monate			37 cm
2 1/3 Jahre	1760 g	73 cm	
3 1/2 Jahre	8020 g	82 cm	
6 1/4 Jahre	1140 g	98 cm	
6 1/2 Jahre	1290 g	103 cm	44 cm

Tabelle 21

### **3.3.10.5 Psychomotorische Entwicklung:**

*1 Monat:* Selbständiges Trinken (sehr langsam).

*3 Monate:* Reaktives Lächeln.

*1 Jahr:* Kopf alleine halten, Essen von einem Löffel.

*2 Jahre:* Gegenstände fixieren und Verfolgen mit den Augen.

*3 Jahre:* Umdrehen, rückwärts robben, Greifen mit beiden Händen, Hand-Mund-Beziehung, Verstehen kurzer Sätze, Sprechen einzelner Worte.

*4-5 Jahre:* Sitzen mit Hilfe. Gezieltes Fortbewegen durch den Raum, Verfolgen und suchen von Gegenständen. CP bewegt sich rhythmisch zu Musik.

*6-7 Jahre:* CP ißt auch harte Lebensmittel wie Brot oder Kekse. Er nimmt Flüssigkeiten von einem Löffel zu sich. Er liebt Musik, kann der Melodie und Liedtexten folgen.

Sauberkeitserziehung: CP sagt „Ah-ah“, wenn die Windel gewechselt werden soll.

Sprachentwicklung: Ja-Nein-Verständnis, Verstehen vieler Worte, Aufforderungen und kurzer Sätze („Zeig mir das linke Ohr“, „Wie macht der Dino?“). CP kennt seinen Namen, spricht einige Worte (Mama, Papa, Opa, usw.). Sein Befinden und seine Wünsche teilt er mit Mimik und Gestik mit.

### **3.3.10.6 Verhalten**

Durchschlafstörungen. CP braucht einen gleichförmig strukturierten Tagesablauf. Er benötigt Zeit, sich auf neue Situationen, Spiele, ungewohnte Umgebung usw. einzulassen.

### **3.3.10.7 Förderung:**

Betreuung in der Frühförderstelle, Krankengymnastik nach Bobath, Musiktherapie, Hippotherapie, Massage. Mit 3 Jahren besucht CP einen heilpädagogischen Kindergarten zusätzlich zur Einzelbetreuung durch die Frühförderstelle.

#### *3.3.10.7.1 Hilfsmittel:*

Gymnastikmatte, Gymnastikball, „Corpomed-Kissen“, Brille, Kontaktlinsen.

#### *3.3.10.7.2 Medikamente:*

D-Fluoretten<sup>®</sup>, Multibionta<sup>®</sup>, Phenobarbital, Timolol-Augentropfen, Tilogidon<sup>®</sup>-Augentropfen. CP erhielt alle empfohlenen Impfungen, einschließlich Pertussis.

### 3.4 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten

#### Befunde der eigenen Patienten mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom im Vergleich mit 5 Studien

Befund	Wilson <sup>100</sup> 1981 n=13	Eastabrooks <sup>29</sup> 1995 n=13	Stengel- Rutkowski <sup>84</sup> 1984 n=15	Schinzel <sup>81</sup> 1994 n=39	Johnson <sup>46</sup> 1976 n=43	Eigene Patienten 1998 n=10
<i>Durchschnittsalter der Mutter</i>	27 Jahre	—	25,6 Jahre	—	30 Jahre	29,3 Jahre
<i>Durchschnittl. Geburtsgewicht</i>	1872 g	2000 g	2100 g	„low birth-weight“ 75%	89% <2500g	2015 g
<i>Mikrocephalus</i>	100%	—	—	33%	91%	70%
<i>Kraniofaziale Asymmetrie</i>	85%	27%	18%	—	—	—
<i>Hämangiome</i>	69%	18%	33%	—	38%	10%
<i>Prominente Glabella</i>	92%	55%	73%	41%	47%	—
<i>Hochgeschwungene Augenbrauen</i>	85%	55%	—	—	—	—
<i>Abfallende Lidspalte</i>	46%	36%	73%	—	31%	50%
<i>Hypertelorismus</i>	100%	64%	100%	67%	74%	80%
<i>Prominente Augen</i>	—	—	50%	36%	—	50%
<i>Strabismus</i>	83%	27%	43%	33%	36%	50%
<i>Ptosis</i>	23%	18%	47%	—	28%	10%
<i>Epikanthus</i>	62%	27%	47%	44%	26%	20%
<i>Iriskolobom</i>	54%	—	27%	—	31%	30%
<i>Katarakt</i>	23%	—	0	—	—	30%
<i>Dakryostenose</i>	—	18 %	—	—	—	30%
<i>Breite und/oder gebogene Nase</i>	100%	64%	79%	21%	64%	80%
<i>Dysplastische Ohrmuscheln</i>	92%	55%	50%	—	69%	50%
<i>Enger äußerer Gehörgang</i>	46%	—	0	—	12%	10%

Befund	Wilson <sup>100</sup>	Eastabrooks <sup>28</sup>	Stengel-Rutkowski <sup>84</sup> 1984 n=15	Schinzl	Johnson	Eigene Patienten 1998 n=9
<i>Posterior rotierte Ohren</i>	—	—	20%	—	—	10%
<i>Tiefsitzende Ohren</i>	—	—	—	46%	69%	50%
<i>Präaurikularanhängsel</i>	85%	9%	55%	—	33%	10%
<i>Lippen- und/oder Gaumenspalte</i>	38%	27%	45%	—	57%	40%
<i>Mikrognathie</i>	100%	50%	53%	46%	—	30%
<i>Mundwinkel nach unten gebogen</i>	100%	45%	69%	49%	36%	50%
<i>Kurzes Philtrum</i>	—	—	64%	41%	17%	30%
<i>Hypoplastische Mamillen</i>	38%	—	13%	—	—	—
<i>Herzfehler</i>	31%	18%	47%	—	55% (ASD;VSD u.a.)	80% (4x ASD)
<i>Nierenfehlbildung</i>	—	18%	13%	—	—	40%
<i>Hypospadie</i>	80% (4/5)	60% (3/5)	100% (5/5)	—	Zusammen insgesamt 64%	75% (3/4)
<i>Kryptorchismus</i>	40% (2/5)	—	80% (4/5)	—		50% (2/4, +1x im Leistenkanal)
<i>Hypoplastisches weibl. Genitale</i>	—	9%	—	—		33% (2/6)
<i>Hernien</i>	—	—	33%	—	—	20%
<i>Lange Finger</i>	—	—	13%	—	Orthopädische Anomalien / Fehlstellungen insgesamt 66%	30%
<i>Klinodaktylie o.ä.Fehlstellung</i>	77%	45%	80%	26%		30%
<i>Deformierung der Füße</i>	54%	18%	20%	—		60%
<i>Skoliose</i>	23%	18%	6%	—		70%
<i>Fehlbildung der Wirbelkörper</i>	—	—	27%	—		30%
<i>Sakralgrübchen / Pilonidalsinus</i>	100%	27%	60%	—	33%	30%
<i>Krampfanfälle</i>	92%	55%	47 %	51%	47%	80%
<i>Hypotone Muskulatur</i>	100%	64%	60%	—	—	100% (1x partiell hyperton)
<i>Sonstige</i>	Hyperreflexie 68%	Hoher Gaumen 18% fusionierte Zähne 9% (1/11)	Skalpdefekt 13% Hochansetzende Daumen 20%	—	Hypoplastische Dermatoglyphen 40% Skalpdefekt 14%	Balkenhypoplasie 40% Beugekontrakturen 40% Zahnanomalie 40% Hoher Gaumen 20%

Tabelle 22

### 3.4.1 Klinik

#### 3.4.1.1 Anamnestische Daten

Die peri- und postnatale Sterblichkeit ist im Vergleich zum Durchschnitt bei Kindern mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom erhöht.<sup>28,96</sup> Etwa 35% der Lebendgeborenen versterben innerhalb des 1. Lebensjahres.<sup>28,69,96</sup> Bei sonst unauffälliger Schwangerschaft wird häufig eine deutliche intrauterine Wachstumsretardierung bemerkt. Das durchschnittliche Geburtsgewicht beträgt 2000 g.<sup>46,84,96</sup> Von den von Johnson<sup>46</sup> et al. erfaßten 43 Patienten erfolgte die Geburt bei 57% am errechneten Termin  $\pm$  2 Wochen, Übertragung fand sich bei 28% und vor der 38.SSW wurden 15% der Kinder geboren. Das durchschnittliche mütterliche und väterliche Alter ist bei dem von Johnson erfaßten Kollektiv mit 30 bzw. 32 Jahren um etwa 4 Jahre erhöht im Vergleich zum Durchschnittsalter von Eltern gesunder Kinder.<sup>46</sup> Andere Studien konnte kein erhöhtes Alter der Eltern feststellen.<sup>84,100</sup>

Bei dem von mir erfaßten Kollektiv beträgt das durchschnittliche Alter der Mütter (n=7) zur Zeit der Geburt 29,3 Jahre (24–41 Jahre). Nur bei 4 der Väter ist das Alter bekannt, es beträgt durchschnittlich 32,8 Jahre (28–40 Jahre). 6 der 10 Kinder (60% !) wurden per Sectio entbunden. 2 Geburten erfolgten in der 35. bzw. 36. SSW, eine in der 42. SSW.

3 Schwangere mußten wegen Abortus imminens viel Liegen. Bei 3 Frauen wurde eine Amniozentese durchgeführt, wobei nur bei 2 Kindern bereits pränatal die Diagnose Wolf-Hirschhorn-Syndrom gestellt wurde. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder beträgt 2015 g (1800–2380 g), die durchschnittliche Länge 45 cm (42–48 cm) und der durchschnittliche Kopfumfang 32,2 cm (30–39 cm).

#### 3.4.1.2 Kopf und Gesicht

Hauptauffälligkeiten im Kopfbereich sind Mikrozephalie, Dolichocephalie, kraniofaziale Asymmetrien, Hämangiome, prominente Glabella, prominente Augen mit abfallender Lidachse, Hypertelorismus, Strabismus und Iriskolobome.<sup>29,46,96,100</sup> An den Augen weiterhin beschrieben sind Epikanthus, Ptosis, Nystagmus, Katarakt, „brushfield spots“, ansteigende Lidachse und Mikrophthalmus.<sup>46,69,84,96</sup> Die Ohren sind oft dysplastisch und wenig modelliert. Sie können tief ansetzen oder posterior rotiert sein. Ein Präaurikularanhängsel findet sich bei 9%<sup>29</sup> – 85%<sup>100</sup>. Die Nasenwurzel ist meist breit und die Nase gebogen. Einige Autoren beschreiben einen engen äußeren Gehörgang.<sup>46,96,100</sup> Lippen-Kiefer-Gaumenspalte finden sich bei 1/3–2/3 der Patienten.<sup>46,96,100</sup> Charakteristisch sind weiterhin nach unten hängende Mundwinkel, ein hypoplastisches Philtrum, Mikro-, Retrogenie, Mikrognathie und selten auch ein hoher Gaumen.<sup>29,46,96,100</sup> Eastabrooks<sup>29</sup> berichtet über einen Patienten mit fusionierten Zähnen, Johnson<sup>46</sup> und Stengel-Rutkowski<sup>84</sup> fanden Skalpdefekte bei 14% bzw. 13% ihrer Patienten.

Die von uns erfaßten 10 Patienten haben zu 70% einen Mikrocephalus, bei einem Patienten besteht eine leichte Übergröße des Kopfes mit Hydrocephalus. Ein Hypertelorismus besteht bei 80%, eine abfallende Lidachse, prominente Augen und Strabismus divergens bei 50%. Eine Dakryostenose, eingeschränkten Visus, Iriskolobome und Katarakte haben je 30%, einen Epikanthus und ein Glaukom 20%. Bei einem besteht eine Ptosis. Einen breiten Nasenrücken haben 80%, tiefsitzende, dysplastische wenig gemuschelte Ohren 50%. Bei einem Patienten sind die Ohren verstärkt gemuschelt. Einen engen äußeren Gehörgang, Präaurikularanhängsel, Ohrgrübchen bzw posterior rotierte Ohren hat je ein Patient. Ein kurzes Philtrum haben 30%, nach unten hängende Mundwinkel 50% und Anomalien der Zähne 40% (Dysplasie, fehlende Anlage, Stellungsanomalien). Je 2 (=20%) Patienten haben eine komplette Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bzw. eine Gaumenspalte. Eine Mikro- Retrogenie besteht bei 40%, Mikrognathie 30% und ein hoher schmaler Gaumen bei 20%.

### 3.4.1.3 Kardiovaskuläres System

Einen kongenitalen Herzfehler haben 30-50 % der Kinder,<sup>96,46,100</sup> am häufigsten sind ASD, VSD und PDA. Weiterhin beschrieben sind Dextrokardie, Fallotsche Tetralogie, Pulmonalstenose und verschiedene Gefäßanomalien (atypischer Verlauf der Aorta, akzessorische Gefäße, singuläre Nabelarterie u.a.).<sup>87,46,96</sup> Von unseren Patienten haben 9 einen Herzfehler (90%). 4 haben einen ASD, je 2 einen VSD, eine Pulmonalstenose und elektrokardiographisch einen kompletten Rechtsschenkelblock. Bei je einem Patienten findet sich ein PDA bzw. eine singuläre Arteria umbilicalis.

### 3.4.1.4 Gastrointestinaltrakt

Malformationen des Gastrointestinaltraktes sind insgesamt selten. Auftreten können Malrotationen, Rektusdiastase, Inguinal-, Umbilikal- und Diaphragmahernien.<sup>87,96</sup> Bei den von Preus<sup>69</sup> erfaßten Patienten haben 4/6 (66%) eine Nabelhernie. Weiterhin in der Literatur erwähnt werden Leberhämangiome, Steine in der Leber, ungewöhnliche Aufteilung der Leberlappen, Gallenblasenaplasie und Gallensteine.<sup>28,64</sup>

Je 2 unserer Patienten haben Inguinalhernien, leiden unter gastroösophagealem Reflux, Obstipation bzw. anderen Verdauungsproblemen. Die Patientin CJ hat sehr fettige Stühle. Je 1 Mal findet sich ein Morbus Hirschsprung, eine Analtresie, eine rektoureterale Fistel und ein Enterothorax. Bei 2 männlichen Patienten wurde ein Anus praeter angelegt. CP hatte schon 2 Mal einen Totalprolaps des Kolon ascendens und des Sigmas durch den Anus praeter.

### 3.4.1.5 Urogenitaltrakt

Fehlbildungen im Bereich des Urogenitaltraktes finden sich häufiger. Die männlichen Patienten haben zu 40<sup>100</sup>-80<sup>84</sup>% einen Kryptorchismus und eine Hypospadie.<sup>46,29,84,96</sup> Bei den weiblichen Patienten sind Anomalien der Genitale selten. Erwähnt werden in der Literatur Klitorishypertrophie, hypoplastische Labien, hypoplastischer Uterus, Uterus bicornis, cystische Ovarien und Vaginalaplasie.<sup>46,96</sup> Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege haben etwa 15% der Patienten. Beschrieben sind multizystische Nierendegeneration, Hydronephrose, unilaterale Nierenagenesie und Blasenektomie.<sup>29,46,96</sup>

Bei unseren Patienten fanden sich in 40 % Nierenfehlbildungen. Je 2 Patienten haben eine Nierenhypoplasie, vesikoureteralen Reflux oder eine Verschmelzungsniere. 3 von 4 männlichen Patienten haben eine Hypospadie. Bei 2 einem Patienten besteht ein Kryptorchismus, bei einem sind die Hoden in der Leiste tastbar. 2 der 6 weiblichen Patienten haben folgende Anomalien des äußeren Genitale: Klitorishypertrophie, Vaginalpolyp und Hypoplasie der Labia majora.

### 3.4.1.6 Extremitäten und Skelett

Malformationen, Fehlstellungen oder -haltungen sind ein sehr häufiges klinisches Symptom. Fuß- oder Zehenfehlstellungen finden sich bei  $\frac{2}{3}$  bis  $\frac{3}{4}$  der Patienten.<sup>46,84,100</sup> An den Füßen ist neben anderen Fehlstellungen am häufigsten Pes valgus und equinovarus.<sup>46,96</sup> An Zehen und Fingern sind Hallux valgus, Krallenzehen, Klinodaktylie, Zygodaktylie, Polydaktylie, ungewöhnlich hoch oder tief sitzender Daumen, Hypoplasie oder Duplikatur des Daumens beschrieben. Häufig erwähnt werden weiterhin auffallend lange Finger der Patienten, jedoch findet sich auch nicht selten eine Brachyphalangie.<sup>46,84,96,100</sup> Anomalien der Wirbelkörper beschreibt Stengel-Rutkowski bei 27% ihrer Patienten, z.B. Hemivertebrae, Spina bifida und akzessorische Wirbelkörper der BWS mit akzessorischen Rippen.<sup>46,84</sup> Im Beckenbereich werden in der Literatur Dysplasie des Os pubis, Os ileum oder Os coccygeus, sowie Hüftgelenkdysplasie erwähnt.<sup>46,69,84</sup> Skoliose bzw. Kyphoskoliose wird nur in 6-23% der Fälle beobachtet.<sup>84,100</sup> Diese Zahlen sind meines Erachtens verhältnismäßig zu niedrig, da diese Studien auch Kinder im Säuglingsalter enthalten, bei denen sich diese Symptome noch später manifestieren könnten.

Von unseren älteren Patienten über 4 Jahre haben 7 von 9 (78%) eine Skoliose. Anomalien der Wirbelkörper haben 3 Patienten, einen Schiefhals einer. Jeweils ein Mal findet sich eine Klinodaktylie, Kamptodaktylie, Syndaktylie, Fingerbeugekontraktur und weit proximal ansetzende Daumen. Je 2 Patienten haben ein Daumenanhängsel bzw. nicht näher definierte Zehenfehlstellungen. 7 unserer Patienten (70%) haben Fußstellungen, am häufigsten sind Pes varus und Pes valgus. Je 2 Patienten haben eine Abspreizhemmung in der Hüfte und eine Valgusstellung der Beine. Bei jeweils einem Patienten finden sich eine Hüftbeugekontraktur, Coxa valga, rezidivierende Subluxationen des Caput humeri, Trichterbrust, auffällig schmaler Thorax oder schmales Becken.

#### **3.4.1.7 Haut**

Häufige Befunde der Haut sind abnorme Dermatoglyphen, Hämangiome, Anomalie der Nägel (konvexe/hypoplastische Nägel o.ä.).<sup>34,35,96,100</sup>

Bei unseren Patienten haben 2 auffällige Dermatoglyphen und 2 hypoplastische Finger- bzw. Zehennägel. Bei je einem Patienten finden sich ein Naevus flammeus, schwach ausgebildetes Unterhautfettgewebe, Hyperkeratose, multiple Nackenfalten, Granuloma annulare und ein blasses Hautkolorit. Ein Patient hat mehrere auffällige Naevi am Stamm.

#### **3.4.1.8 Neurologie**

Krampfanfälle haben nach der Literatur 50%<sup>46</sup> bis 90%<sup>42</sup> der Betroffenen.<sup>64,81,96</sup> Defekte des ZNS bestehen bei 1/3 der Fälle. Es finden sich: Dysplasie des Ammonshorns, Dysgyrie des Zerebellums, Kleinhirnhypoplasie, Corpus callosum-Agenesie, N. olfactorius-Hypoplasie bis hin zur Arhinezephalie, Hydrocephalus und insuffiziente Gyrierung.<sup>96</sup> Fast alle Kinder haben eine Muskelhypotonie.<sup>64,96</sup>

Deutlich häufiger sind bei den von uns untersuchten Patienten Fehlbildungen im ZNS. Im Ultraschall des Schädels wurde bei 44% eine Balkenhypoplasie bzw. -agenesie diagnostiziert, 2 Patienten (22%) haben einen Hydrocephalus, je einmal beschrieben wird eine Dandy-Walker-Malformation, Septum pellucidum-Zyste, Ventrikelyste, Kleinhirnzyste, Kleinhirnhypoplasie, Mikrogyrie, grobe Gyrierung, Myelinisierungsdefekt, Mineralisierung der Venae Striatae, Aneurysma der Vena galeni und leichte Hirnatrophie. Krampfanfälle haben 8 der 10 Patienten (80%). Muskuläre Hypotonie haben 100%.

#### **3.4.1.9 Infektionen**

Häufige Infektionen, insbesondere der oberen und unteren Luftwege, sind ein persistierendes Problem der Patienten. Im Neugeborenen- oder Säuglingsalter sind die heftig verlaufenden Infekte eine häufige Todesursache.<sup>28,35,96</sup> Unsere Patienten leiden bis auf einen unter häufigen Infekten der Atemwege oder des Gastrointestinaltraktes. 6 Patienten haben schon mindestens eine Pneumonie durchgemacht. 2 Patienten leiden an chronischen Harnwegsinfekten.

### **3.4.2 Verlauf und Prognose**

#### **3.4.2.1 Somatische Entwicklung**

Kinder mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom wachsen meist langsam und sind kleiner als gleichaltrige gesunde Kinder. Das Knochenalter ist häufig retardiert, Zahnanlagen können fehlen und die Zahnung erfolgt verspätet.<sup>35,69,93</sup> Eltern der Selbsthilfegruppen beobachten vorzeitige Alterungsprozesse bei den jugendlichen / erwachsenen Patienten. Nach der Zahnentwicklung wurde in unseren Fragebögen nicht gefragt, bei 3 Patienten ist jedoch eine stark verzögerte Zahnentwicklung bzw. fehlende Anlage der Zähne, bekannt. Die Abbildungen 6 bis 8 zeigen die deutliche Wachstumsretardierung unserer 10 Patienten bei Geburt. 9 von 10 Patienten liegen mit ihrem Geburtsgewicht unter der 3. Perzentile. 2 Kinder haben eine Körperlänge über 46 cm, 8 liegen mit ihrer Größe auf oder deutlich unter der 3. Perzentile.

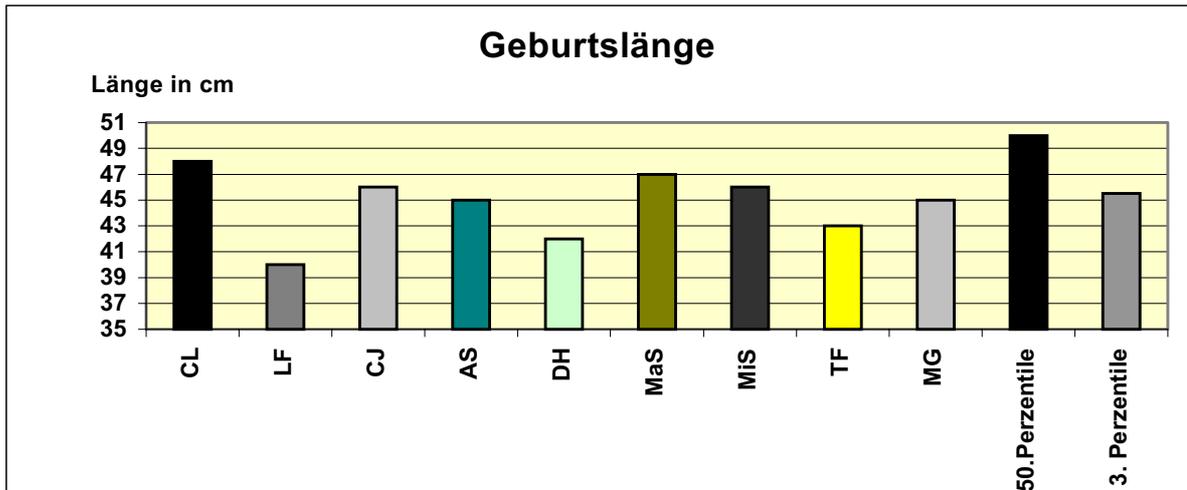


Abbildung 6

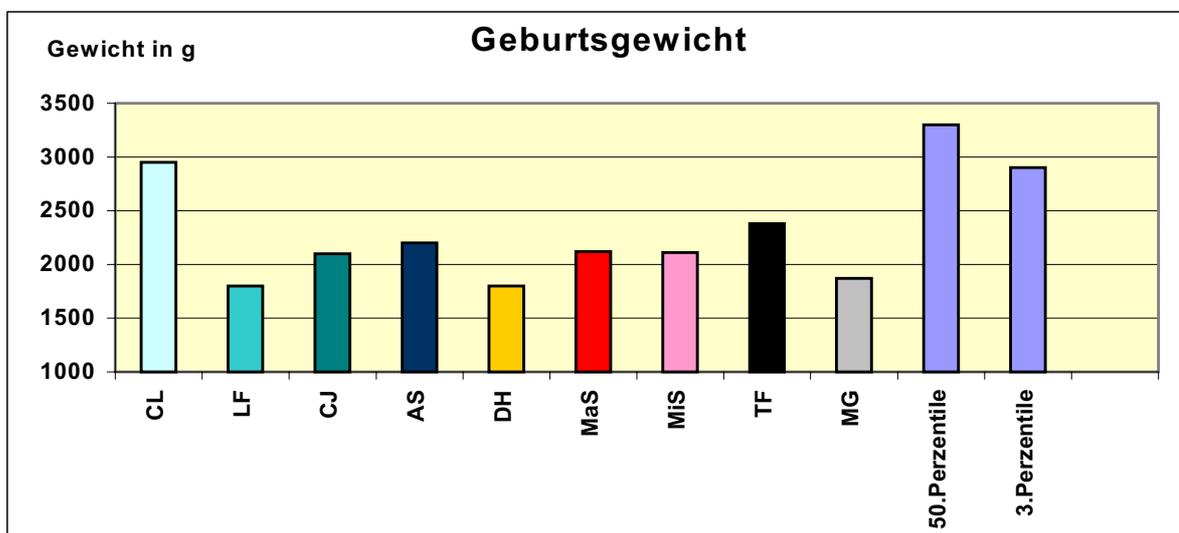


Abbildung 7

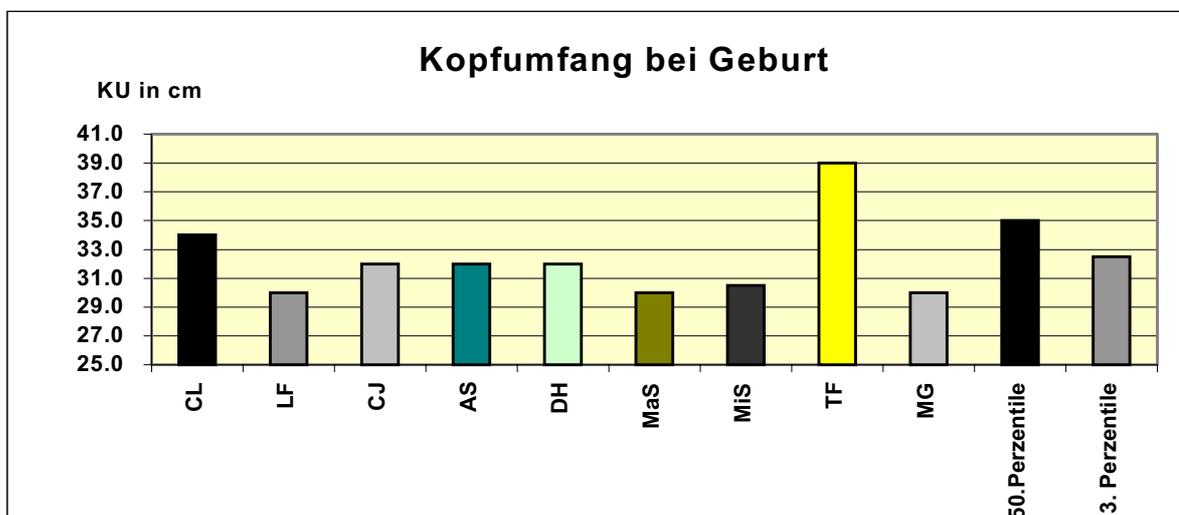


Abbildung 8

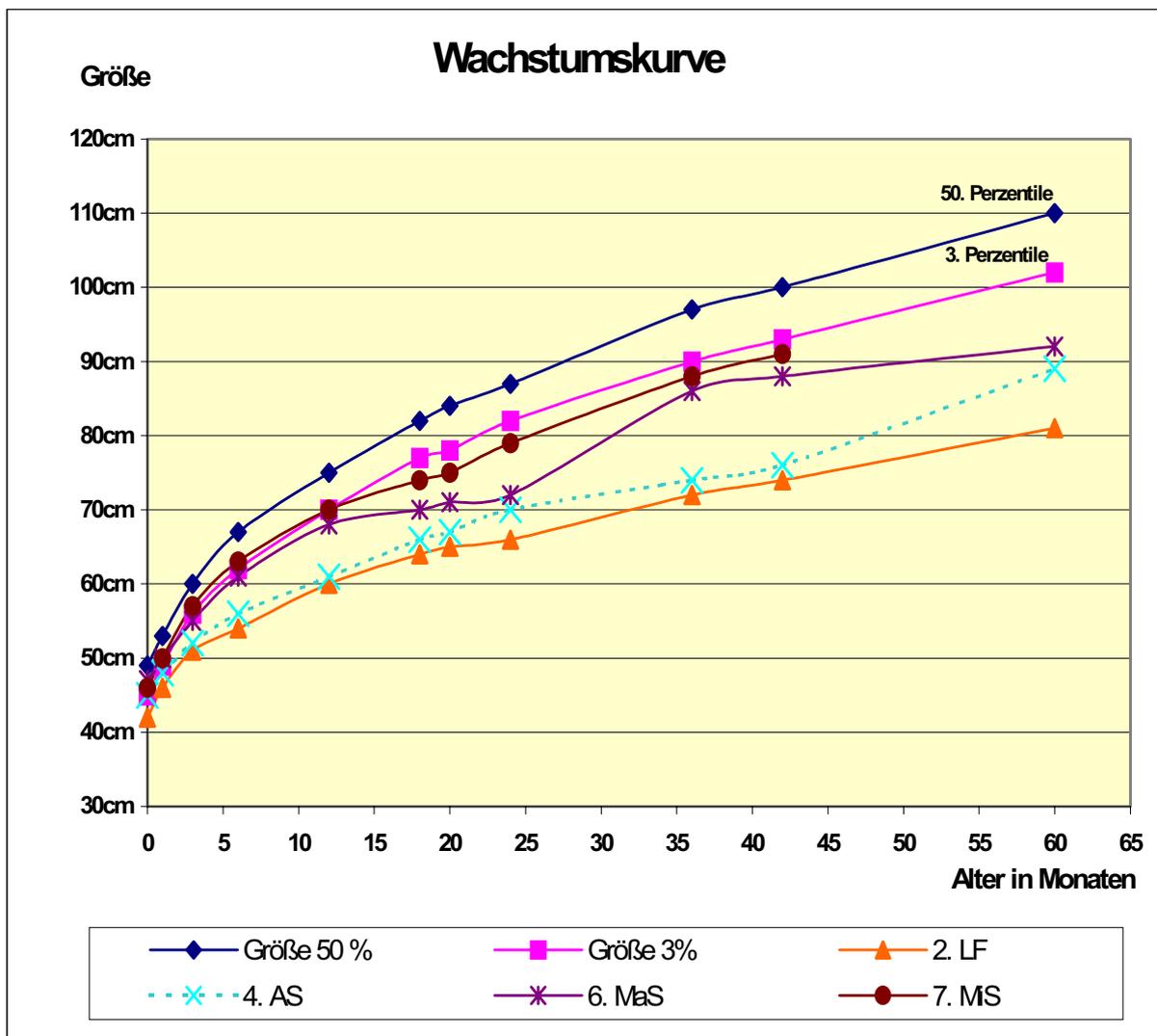


Abbildung 9

Bezüglich des Kopfumfangs liegt eine Patientin mit 39 cm oberhalb der 50% Perzentile, 2 Patienten liegen über und 7 Patienten liegen deutlich unter der 3. Perzentile.

#### 3.4.2.1.1 Somatogramme im Vergleich

Abbildung 9 vergleicht die Wachstumsentwicklung in den ersten 5 Lebensjahren von 4 unserer Patienten mit den Perzentilenkurven gesunder Kinder. Die Länge der Patientin MiS liegt knapp an der 3. Perzentile. Das Längenwachstum der anderen 3 Patienten liegt deutlich darunter.

#### 3.4.2.1.2 Sexuelle Entwicklung und Fertilität

Da es in der Literatur nur wenige Berichte über ältere Patienten gibt, ist über die sexuelle Entwicklung nicht viel bekannt. Es gibt meines Wissens keinen Bericht über Kinder eines WHS-Patienten. Unklar ist, ob die Patienten fertil sind. Die Pubertät tritt häufig spät ein, kann aber auch vorzeitig kommen.<sup>96</sup> Opitz publizierte den Verlauf eines 27-jährigen Patienten, der im Alter von 18 einige Pubertätsmerkmale entwickelte.<sup>64</sup> Die 33-jährige L., Mitglied der englischen Selbsthilfegruppe, bekam ihre Menarche im Alter von 27. Keiner unserer Patienten zeigte bisher Zeichen einer beginnenden Pubertät.

#### 3.4.2.2 Lebenserwartung

35% der Kinder versterben in den ersten beiden Lebensjahren.<sup>42</sup> Es gibt Berichte über Patienten im Alter zwischen 30 und 40 Jahren.<sup>35,93</sup> Das älteste Mitglied der britischen Wolf-Hirschhorn-

Syndrom Selbsthilfegruppe war 1998 35 Jahre alt. Das Fehlen eines Herzfehlers scheint ein langes Überleben zu begünstigen<sup>93</sup>. Die ältesten Probanden unserer Erhebung sind die 14 ½-jährige DH und der 13 ½-jährige CL. MaS und CJ sind 12 Jahre alt.

#### *3.4.2.2.1 Todesursache*

Häufige Todesursachen sind Herzkreislaufversagen in Folge schwerer Infekte (insbesondere Pneumonie), Krampfanfälle, Apnoe und Herzfehler.<sup>42,46,96</sup> Der schlechte Allgemein- und Ernährungszustand vieler Kinder trägt zur Mortalität bei.

#### *3.4.2.2.2 Geschlechterverhältnis*

Zahlreiche Studien zeigen, daß das weibliche Geschlecht sowohl unter den Neugeborenen als auch unter den Langzeitüberlebenden überwiegt. Die meisten Autoren geben das Geschlechterverhältnis der Patienten männlich:weiblich mit 1:2 an.<sup>42,96</sup> Wilson<sup>100</sup> fand 1981 ein Geschlechterverhältnis m:w von 1:1,6, Stengel-Rutkowski<sup>84</sup> 1984 das Verhältnis 1:2 und Eastabrooks<sup>29</sup> 1995 1:1,6. In unsere Befragung wurden 4 männliche und 6 weibliche Patienten erfaßt, was einem Geschlechterverhältnis männlich:weiblich von 1:1,5 entspricht. Auch in der deutschen Selbsthilfegruppe finden sich deutlich mehr weibliche als männliche Kinder.

### **3.4.2.3 Psychomotorische Entwicklung und Selbständigkeit**

Alle Patienten mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom haben schwere geistige und psychomotorische Entwicklungsstörungen. Allerdings ist die Spannbreite des Entwicklungspotentials sehr groß. Die meisten Patienten machen kontinuierlich kleine Entwicklungsfortschritte. Die von Smith et al. beschriebene 29-jährige Patientin machte auch im Alter von 29 Jahren noch weitere Entwicklungsfortschritte.<sup>81</sup>

Im Laufe der Studie lernte ich Kinder kennen die in allen Bereichen schwerstpflegebedürftig sind und kaum Kontakt zu ihrer Umwelt aufnehmen, andererseits traf ich Patienten, die sprechen, laufen und soziale Kontakte knüpfen konnten. Besonders beeindruckt war ich von einem 12-jährigen Mädchen mit einer Mikrodeletion des kurzen Armes des Chromosoms Nr. 4, dessen Eltern sich leider nicht an unsere Erhebung beteiligten. Das Mädchen konnte sich alleine an- und ausziehen, ihre Schuhe binden, Geschirr spülen, sie verstand sehr viel und sprach fließend in kompletten Sätzen, wobei sie auch Pronomina und Zeiten korrekt verwendete. Die Patientin LF hat mit ihren Füßen eine erstaunliche Geschicklichkeit (Bücher blättern mit den Füßen u.ä.) wie kaum ein gesundes Kind.

#### *3.4.2.3.1 Selbständigkeit unserer Patienten*

Tabelle 23 gibt eine Übersicht darüber wann unsere Patienten eine bestimmte Fähigkeit erreichten. In Tabelle 24 wird das Durchschnittsalter unserer Patienten beim Erlangen bestimmter Fertigkeiten mit dem gesunder Kinder verglichen. Bei unseren Patienten werden dabei nur diejenigen berücksichtigt, die diese Fähigkeit bereits erlangt haben.

**Psychomotorische Entwicklung der eigenen Patienten mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom**

Fähigkeit	1. CL	2. LF	3. CJ	4. AS	5. DH	6.MaS	7.MiS	9.MG	10.CP
Alter zur Zeit der Erhebung	13 ½ J	8 J	0½ J	9 J	14 J	10 J	4 J	5 J	7 J
Reaktives Lächeln	6 Mo	6 Mo	6 Mo	1 J	3 Mo	6 Mo	6 Mo	1 J	3 Mo
Fixieren	1 ½ J	1 J	6 Mo	1 J	1 J	2 J	6 Mo	1 J	1 ½ J
Verfolgen mit Augen	1 ½ J		1 ½ J		1 ½ J		6 Mo	1 J	1 ½ J
Erkennen v. Personen		1 J		1 ½ J	3 Mo			1 J	
Kopf drehen	6 Mo	1 J	7 Mo	8 Mo	1 J	1 J	6 Mo	1 J	1 J
Kopf heben	6 Mo	1 ½ J		8 Mo	1 J	8 J	6 Mo	2 J	1 J
Umdrehen		1 ½ J			3 Mo	8 J	1 J		3 J
Greifen	1 ½ J	1 ½ J		8 Mo	1 ½ J	7 J	1 J	1 J	
„Po-rutschen“	12 J	5 J							
Robben							1 ½ J		3 J
Vierfüßlerstand		8 J		1 ½ J					
Krabbeln	12 J			2 ½			2 J		
Sitzen mit Hilfe		3 J	1 J		1 ½ J			4 J	4 J
~ alleine	4 ½ J	4 J	2 J	2 J	2 J		2 J	5 J	6 J
Stehen mit Hilfe	6 J	6 J	2 J	3 ½ J	2 J		3 J	5 J	
~ alleine			3 J						
Laufen mit Hilfe	6 J	6 J	4 J	4 J			4 J		
Freies Laufen			6 J	5 J	12 J heute nicht mehr				
Trinken aus Becher	12 J	5 J			4 J				
Essen von Löffel	3 J	1 J	2 J	8 Mo	4 J	5 J	1 J	3 Mo	7 Mo
Essen mit Löffel	8 J	8 J							
Sonstige	Trinken mit Strohhalm 4 ½J Fortbewegen im Rollstuhl	Kritzelt mit Stift, Fuß-Fuß-Koordination Greifen mit Füßen	Treppe hoch u. runter laufen	Treppen laufen Bücher blättern	Im Takt klatschen Bücher blättern	Bücher blättern Tambou- rin spielen			

**Tabelle 23**

### *Durchschnittsalter unserer Patienten im Vergleich zur normalen Altersspanne*

<b>Fähigkeit</b>	<b>Durchschnittsalter unserer Patienten in Monaten</b>	<b>Minimales / Maximales Alter in Mo.</b>	<b>Anzahl n=</b>	<b>Normale Altersspanne in Monaten</b>
<i>Reaktives Lächeln</i>	6,6	3 / 12	9	0-2
<i>Kopf hochheben</i>	22,8	6 / 24	8	0-2,5
<i>Gegenstand beobachten</i>	14	6 / 24	9	0-1
<i>Nach Objekt greifen</i>	24,3	8 / 84	7	3-5
<i>Sitzen mit Hilfe</i>	32,4	12 / 48	5	1,5-3,3
<i>Freies Sitzen</i>	41,3	24 / 72	8	1,6-4,3
<i>Alleine Umdrehen</i>	33	12 / 96	5	2,2-4,7
<i>Stehen mit Festhalten</i>	47,1	24 / 72	7	6,5-9
<i>Trinken aus einer Tasse</i>	84	60-144	3	9,5-13
<i>Freies Laufen</i>	92	60-144	3	12,3-15,5

Normalwerte basieren auf Denver Developmental Screening Test

**Tabelle 24**

### **3.4.2.4 Kommunikative Fähigkeiten – Sprachentwicklung**

*Kommunikative Fähigkeiten unserer Patienten (n=9)*

<b>Name</b>	<b>Verstehen</b>	<b>Aktiv sprechen</b>	<b>Sonstige Kommunikationsformen</b>
CL	Name, einzelne Worte, kurze Sätze	„Mama“	Mimik, Lautieren, Gestik, zeigt auf Bilder
LF	Einzelne Worte	/	Lautieren, Mimik
CJ	Viele Worte, einfache Sätze, Aufforderungen	1 Wort	Lautieren, Gestik, Zeigen, Hinführen zu einem gewünschten Objekt oder Ort
AS	Namen, viele Worte, kurze Sätze, Aufforderungen	/	Mimik, Lautieren, Bringen von oder hinziehen zu Objekten, Hinführen an bestimmten Ort
DH	Viele Worte, kurze Sätze, Aufforderungen	„Ja“	Lautieren, Mimik
MaS	Seinen Namen	/	Lachen bei Wohlbefinden
MiS	Namen, viele Worte, kurze Sätze, Aufforderungen, Ja-Nein-Verständnis	Einige Worte (Mama, Papa, Opa, Tschüß, usw.)	Mimik, Gestik, Kopfschütteln für „nein“ bzw. Nicken für „ja“
MG	Namen, einzelne Worte, kurze Sätze	/	Wenig Mimik außer Lächeln oder abweisender Reaktion
CP	Viele Worte, kurze Sätze, Aufforderungen, Ja-Nein-Verständnis	Einige Worte (Mama, Papa, Opa usw.)	Mimik, Gestik

**Tabelle 25**

Die wenigen in der Literatur beschriebenen älteren Patienten haben ein sehr eingeschränktes Sprachverständnis, das sich auf das Verstehen einzelner Worte, einfacher Sätze und Aufforderungen beschränkt. Keiner der in der Literatur beschriebenen Patienten spricht jedoch aktiv.<sup>64,82,93</sup> In der deutschen und britischen 4p- Selbsthilfegruppe gibt es hingegen Betroffene, die in komplexen Sätzen reden können (siehe auch Tab. 25).

#### **3.4.2.5 Verhalten**

Nur wenige Autoren beschreiben Verhaltensauffälligkeiten ihrer Patienten. Der von Wheeler<sup>93</sup> beschriebene 39-jährige Patient zeigt stereotypes Kopfschütteln und Winken. Ein 27-jähriger Patient leidet an ausgeprägten Schlafstörungen. Er lacht viel und hat eine starke Bindung an seine Familie.<sup>64</sup> Smith berichtet über eine 29-jährige Patientin, die stereotypes Spielverhalten wie ausdauerndes Umdrehen eines Plastikringes oder Zupfen an einem Vorhang zeigt.<sup>81</sup> Wenn sie etwas erreichen will, kann sie sehr stur und ausdauernd sein. Zeitweise leidet sie an Schlafstörungen. Sie zeigt kein aggressives oder destruktives Verhalten. Früher war sie sehr schnell frustriert und bekam langanhaltende Schreiattacken.

Bei unseren Patienten werden stereotype Verhaltensweisen wie Schaukelbewegungen, Beklopfen des Mundes, Kopfschütteln, Kopfschlagen und Zähneknirschen beschrieben. Bei einigen Kindern wird dieses Verhalten durch Langeweile oder Unzufriedenheit ausgelöst. Autoaggressives oder destruktives Verhalten ist bei unseren Patienten weniger stark ausgeprägt. Es finden sich ausdauerndes Kopfschlagen, Gegenstände herunterwerfen, Haare ziehen, Kneifen oder Schlagen. Einige Kinder sind sehr sprunghaft und unruhig, so daß sie ständig beaufsichtigt werden müssen. Die meisten Patienten haben eine gute soziale Kompetenz, spielen mit anderen, schmusen mit Eltern oder Geschwistern und interagieren mit ihrer Umwelt. Teilweise brauchen sie jedoch lange, neue Kontakte zu knüpfen oder sich auf neue Situationen einzustellen. Selten ziehen sie sich zurück, suchen wenig Blickkontakt und leben „manchmal wie in einer eigenen Welt“. Eine Patientin ist in ihrem Antrieb gehemmt. An außergewöhnlichen Fixierungen finden sich bei unseren Patienten eine Faszination von Haaren, von „allem was sich bewegt und schaukelt“ und phasenweise Fixierung auf ein Spielzeug oder einen Gegenstand. Viele Kinder sind sehr stur und ausdauernd, wenn sie etwas erreichen wollen. Ein- und Durchschlafstörungen sind ein häufiges Problem. Die meisten älteren Kinder sind mit dem Essen sehr eigenwillig, bevorzugen pürierte Kost oder akzeptieren nur ganz bestimmte Speisen. Selten äußern die Kinder von sich aus Hungergefühle. Die Stimmungslage der Patienten ist überwiegend fröhlich und zufrieden.

### **3.4.3 Therapie**

Da in der Literatur über therapeutische Möglichkeiten kaum geschrieben wird, beziehen sich die folgenden Angaben auf die Berichte betroffener Eltern, von der deutschen Selbsthilfegruppe zusammengestellte Fallbeschreibungen und Ergebnisse der eigenen Studie.

#### **3.4.3.1 Frühförderung und Einrichtungen**

Alle unsere 10 Patienten haben bereits im ersten Lebensjahr Kontakt zu einer Frühförderstelle und erhalten eine möglichst auf sie abgestimmte Frühförderung. Bis auf die knapp einjährige TF besuchen alle Patienten einen Kindergarten bzw. eine Frühförderungsgruppe. 3 Kinder besuchen einen integrativen Kindergarten, 3 Patienten einen heilpädagogischen Kindergarten und ein Kind einen Kindergarten für Körperbehinderte. Ein Patient wurde von der Schulpflicht zurückgestellt, die anderen Kinder im schulpflichtigen Alter besuchen alle eine Schule. 3 Kinder gehen auf eine Schule für Körperbehinderte und 3 auf eine Schule für Geistigbehinderte. Eine Patientin besucht eine Schule für „seelenpflegebedürftige Kinder“.

### 3.4.3.2 Therapieformen

*Therapeutische Förderung unserer Patienten mit WHS (n=10)*

Therapieformen	Anzahl der Kinder
Krankengymnastik nach Bobath/Vojta/oder sonstige	10
Ergotherapie	5
Hippotherapie	4
Logotherapie	3
Atemgymnastik	2
Therapeutisches Schwimmen	1
Mototherapie	1
Orofaciale Therapie	1
Eßtherapie	1
Mundtherapie nach Castillo Morales	1
Musiktherapie	1
Fußgymnastik,	1
Heilpädagogische Betreuung zu Hause	1

Tabelle 26

### 3.4.3.3 Konservative Therapie häufiger Probleme

#### 3.4.3.3.1 Ernährung und Verdauung:

Säuglinge mit WHS haben oft einen schwachen Saugreflex und eine Trinkschwäche, weswegen vorübergehend eine Ernährung über eine Magensonde erforderlich werden kann.. Viele ältere Kinder müssen unter großem Zeitaufwand gefüttert werden. Versuche mit orofacialer Therapie bzw. Eßtherapie beschreiben die Eltern als nicht sehr erfolgreich. Einige Mütter empfehlen, den Kindern häufig kleine Mahlzeiten anzubieten und die Kinder zum Essen aufzufordern. 2 unserer Patienten leiden an Obstipation und / oder Malabsorption, was sich jedoch meistens durch eine ballaststoffreiche Ernährung beheben läßt. Selten sind Laxantien oder eine Enzymsubstitution indiziert.<sup>64</sup>

#### 3.4.3.3.2 Augen:

Wegen einem Katarak, Kolobom oder Glaukom werden nicht selten Operationen notwendig. Fehlsichtigkeit und Strabismus können durch eine Brille oder zeitweise Okklusion behoben oder zumindest gebessert werden. Es dauert oft lange bis sich die Kinder an ihre Brille gewöhnt haben. Anfangs reißen sie sich die Brille immer wieder von der Nase. Wenn man ihnen die Brille jedoch konsequent aufsetzt, tolerieren die meisten Kinder sie nach einer Weile. Unser Patient CP benötigt Augentropfen zur Senkung des Augendruckes und trägt Kontaktlinsen.

#### 3.4.3.3.3 Infekte:

Zur Prophylaxe von Atemwegsinfekten inhalieren einige Kinder regelmäßig und werden abgeklopft und erhalten Atemgymnastik. Manche nehmen regelmäßig Mukolytika und inhalieren ohne oder mit medikamentösen Zusätzen. Zu chronischer Bronchitis neigende Patienten müssen häufig und frühzeitig antibiotisch behandelt werden. Einer unserer Patienten nimmt Glukokortikoide inhalativ und Beta-Sympathikomimetika.

#### 3.4.3.3.4 Skelett:

Extremitätenfehlstellungen können meist konservativ mit Gymnastik behandelt werden. Da die meisten Kinder zu Fehlhaltungen und Kontrakturen neigen empfiehlt sich der frühzeitige Beginn mit Krankengymnastik im Säuglingsalter. Eine bereits bestehende Kyphoskoliose kann durch kontinuierlicher Krankengymnastik ebenfalls positiv beeinflußt werden. Bei

Fehlstellungen der Füße ist eine operative Therapie nur selten indiziert. Meist können sie durch Verbände und orthopädische Schuhe korrigiert werden.

#### 3.4.3.3.5 Herz:

Kinder mit Herzfehlern benötigen zum Teil eine medikamentöse Einstellung. Auf eine antibiotische Abdeckung z.B. bei Zahnbehandlungen ist zu achten. Bei schweren hämodynamisch bedeutsamen Vitien kann ein operativer Eingriff indiziert sein. Bis heute stehen viele Chirurgen einem Eingriff bei Kindern mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom sehr kritisch gegenüber. Von unseren Patienten hat nur DH einen schweren Herzfehler (großer VSD, Pulmonalstenose), der erst im Alter von 11 Jahren entgegen ärztlichen Rat operiert wurde. Die Mutter bewertete den Eingriff rückblickend als positiv, nachfolgend sei es zu einem Wachstums- und Entwicklungsschub ihrer Tochter gekommen.

#### 3.4.3.3.6 Verhalten:

Verhaltensauffälligkeiten sind selten ein ernstes Problem. Auftretende Stereotypien und selbstverletzendes Verhalten lassen sich durch konsequentes Unterbrechen und Verbieten positiv beeinflussen. Ernährungsprobleme und die Verweigerung des Trinkens sind therapeutisch kaum zu beherrschen.

#### 3.4.3.3.7 Psychomotorische Retardierung

Ein möglichst früher Beginn der Frühförderung wirkt sich positiv auf die Entwicklung des Kindes aus. Da Kinder mit WHS ein großes Entwicklungspotential haben können empfiehlt sich eine intensive auf das Kind abgestimmte Förderung, um dem Kind sein maximal erreichbares Maß an Selbständigkeit zu ermöglichen. Bereits im Säuglingsalter sollten Kontakte zu einer Frühförderstelle geknüpft werden, so daß mit den Therapeuten ein individueller Therapieplan zusammengestellt werden kann.

### 3.4.3.4 Medikamenteneinnahme unserer Patienten

*Übersicht über die von unseren Patienten (n=10) eingenommenen Medikamente:*

Indikation	Medikament	Anzahl
Krampfanfälle	Phenobarbital	3
	Diazepam	1
	Vigabatrin	1
	Clonazepam	1
	Valproinsäure	1
	Ethosuximid	1
Prophylaxe von Infekten der oberen und unteren Luftwege	Ambroxol	1
	Sonst. Schleimlösende Mittel	1
Obstruktive Atemwegserkrankung	Beclomethason-Aerosol	1
	Salbutamol-Aerosol	1
Hyperurikämie / Nierensteinprophyloaxe	Allopurinol	1
HWI-Infekte bzw. Infektprophylaxe	Nitrofurantoin	1
	wechselnde Antibiotika	1
Erhöhter Augendruck	Timolol AT	1
	Tilodigon <sup>®</sup> AT	1
Allgemeine Vorsorge	D-Fluoretten <sup>®</sup>	2
	Multibionta <sup>®</sup>	2

Tabelle 27

### 3.4.3.5 Hilfsmittel unserer Patienten

Übersicht über die von unseren Patienten (n=10) benötigte Hilfsmittel und Geräte:

Hilfsmittel / Gerät	Anzahl der Kinder
Rollstuhl	4
Brille	4
Kontaktlinsen	1
Gymnastikball	2
Orthopädische Schuhe	2
Therapiestuhl	1
Orthesen	1
Sitzschale	1
Lagerungskissen	1
Reha-Buggy	1
Hörgerät	1
Rollator	1
Stehständer	1

Tabelle 28

### 3.4.3.6 Operative Therapie

Operationsindikationen bei den von uns erfaßten Patienten sind:

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, rektoureterale Fistel, Hypospadie, Enterothorax, Katarakt und Glaukom. Bei jeweils einem Patienten durchgeführt wurden: Paukenröhrcheneinlage, Abszeßspaltung, Appendektomie, Anus praeter-Anlage bei M. Hirschsprung, Anus praeter-Anlage mit Rektumexstirpation bei Analtresie und Herzoperation mit VSD-Verschluß. Unser Patient CP hatte im Alter von 7 Jahren bereits 16 Operationen, was jedoch nicht typisch für das Syndrom ist. Viele Kinder in diesem Alter hatten noch keine oder eine Operation. Der von Opitz<sup>64</sup> beschriebene Patient wurde wegen einer Pankreaszyste, Leber- und Gallensteinen operiert. Aufgrund ihres Untergewichts und Allgemeinzustandes neigen die Patienten zu postoperativen Komplikationen.

### 3.4.3.7 Vorsorgecheckliste

Neben den allgemein üblichen Vorsorgeuntersuchungen gibt es bei Kindern mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom einige Risiken zu beachten. Aufgrund der Daten vieler älterer Kinder läßt sich für das Wolf-Hirschhorn-Syndrom eine Checkliste erstellen, die die besonderen Risiken und Bedürfnisse dieser Kinder berücksichtigt. Tabelle 29 ist ein Vorschlag für eine Vorsorgecheckliste für Patienten mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom:

**Vorsorgecheckliste für Kinder mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom:**

<b>Alter</b>	<b>Komplikation/ Organ</b>	<b>Screening/ therapeutische Maßnahmen</b>
1. Monat	<i>Herz</i> <i>Niere</i>	Abklären eines Herzfehlers, UKG Ausschluß einer Nierenfehlbildung bzw. Anomalie der ableitenden Harnwege
Bis 6 Monate	<i>Trinkschwäche</i> <i>Extremitätenfehlstellung</i> <i>Patholog. Muskeltonus</i> <i>Anomalien der Augen</i> <i>Immunisierung und Prophylaxe</i> <i>Fortbewegung</i> <i>Allgemeine Retardierung</i> <i>Genetik</i>	Kalorienangereicherte Nahrung, evtl. Sondenernährung Orthopädische Untersuchung, nach Bedarf Verbände, Gips oder Schienen Beginn mit Physiotherapie Ophthalmologische Untersuchung bei Bedarf Durchführen der empfohlenen Impfungen, Kariesprophylaxe, Rachitisprophylaxe Reha-Buggy Kontakt zu einer Frühförderstelle knüpfen Humangenetische Beratung
Bis 1 Jahr	<i>Skoliose</i> <i>Ohren</i> <i>Infekte</i> <i>Augen</i> <i>Krampfanfälle</i>	Vorsorgeuntersuchung zur Risikoerkennung, Krankengymnastik, evtl. Sitzschale anpassen Audiogramm, Ausschluß Schwerhörigkeit/ Taubheit Auf Infekte der Atemwege/ des Urogenitaltraktes achten, evtl. Prophylaxe betreiben Sehvermögen abklären, evtl. Brille, Screening auf Katarakt und Glaukom Routine- EEG, Beobachten, fiebersenkende Mittel (evtl. Diazepam) im Haus haben
Über 1 Jahr & ältere Kinder	<i>Allgemeine Förderung</i> <i>Vorsorge</i> <i>Infekte</i> <i>Fortbewegung</i> <i>Fehlhaltung</i> <i>Sprache</i> <i>Schlaf</i> <i>Verhalten</i> <i>Sauberkeit</i>	Teilnahme an Krabbelgruppe, Kindergarten, Schule Impfungen, routinemäßige Kontrolle der Augen, des Seh- und Hörvermögens Bei Bedarf Inhalieren, Abklopfen, Antibiotika Gehwagen, Schuheinlagen Krankengymnastik, evtl. Schwimmen/ Hippotherapie Logopädische Therapie Behindertenbett, evtl. verstellbares Pflegebett Konsequentes Unterbinden von stereotypem oder selbstverletzendem Verhalten Toilettentraining

**Tabelle 29**

### 3.4.4 Genetik

Bei 10-15% der Betroffenen läßt sich eine balanzierte Translokation bei einem Elternteil nachweisen. Ca. 85 % sind de novo Deletionen.<sup>40,42,96</sup> Die Größe des deletierten Segments bei Wolf-Hirschhorn Patienten beträgt meistens ein bis zwei Drittel des kurzen Armes, es gibt jedoch auch submikroskopische Deletionen, die nur mit molekulargenetischen Techniken diagnostiziert werden können.<sup>42</sup> Das Alter der Mutter scheint keinen Einfluß auf die Entstehung des Syndroms zu haben, möglicherweise jedoch das Alter der Väter.<sup>25</sup> Das väterliche Chromosom soll deutlich häufiger (ca. 80%) von der Deletion betroffen sein als das mütterliche (ca. 20%).<sup>25,89</sup> Träger von balanzierten Translokationen haben ein Risiko von  $41.1\% \pm 5.8\%$ , daß die Schwangerschaft mit einem spontanen Abort endet und von  $20,5\% \pm 4.6\%$ , ein Kind mit einer unbalanzierten Translokation zu bekommen.<sup>84</sup>

In der Literatur finden sich einige Berichte über Patienten mit einem Ringchromosom Nr. 4. Klinisch zeigten diese Patienten das Bild des Wolf-Hirschhorn-Syndroms.<sup>56,67</sup>

Man geht heute davon aus, daß es sich um ein „contiguous gene syndrome“ handelt, das durch den Ausfall nebeneinanderliegender Gene zustande kommt.<sup>66</sup> Die Größe der deletierten Segmente kann sehr stark variieren, ohne daß die Patienten signifikant unterschiedliche Phänotypen aufzeigen.<sup>28</sup> Große Deletionen können mit leichten phänotypischen Verläufen und kleine Deletionen mit einem schweren Phänotyp einhergehen.<sup>28,29,45</sup> Eine Erklärung dafür wäre, daß es sozusagen eine kritische Region für das WHS gibt und die umgebenden Gene nur eine Modifikation des Krankheitsbildes bewirken.<sup>29,36,102</sup> Eine andere Erklärung wäre, daß für die Ausprägung des Krankheitsbildes die Gene auf dem anderen „normalen“ Chromosom mitverantwortlich sind. Es könnte hierbei entscheidend sein, welche Kompensationsmöglichkeiten auf dem normalen Chromosom 4 vorhanden sind, um den Verlust auf dem deletierten Chromosom auszugleichen (Gendosis-Effekt).<sup>66</sup>

Daher ging man von einer kritischen Region aus, bei deren Verlust die charakteristischen Merkmale des Wolf-Hirschhorn-Syndroms auftreten. Wilson et al. vermutete 1981 das kritische WHS-Segment in 4p16.<sup>100</sup> Gandelman et al. berichtete über die bis 1992 kleinste bekannte WHS-Deletion von nur 2.5 Mb mit einem Bruchpunkt ca. 80 kb distal von D4S43. Die WHS-Region mit einer wahrscheinlichen Länge von 2 Mb wurde zwischen D4S43 und D4S142 vermutet.<sup>29,36,102</sup> Johnson et al. konnten ausschließen, daß der D4F26 Locus Teil des kritischen Segments ist.<sup>46</sup> 1997 konnten Wright et al. die kritische Region weiter auf nur 165 kb einschränken, was nur noch etwa 10% der ein Jahr zuvor angenommenen Größe des WHSCR ist.<sup>105</sup>

#### 3.4.4.1.1 Prognose aufgrund molekulargenetischer Untersuchungen ?

Laurel L. Eastabrooks et al.<sup>29</sup> machen 1995 den Versuch mittels molekulargenetischer Untersuchungen aufgrund des Genotyps präzise Prognosen für Patienten mit WHS zu erstellen. 11 Patienten mit unterschiedlich großen Deletion und verschiedenen klinischen Symptomen wurden untersucht. Einige spezifische Symptome korrelieren eng mit einem bestimmten deletierten Segment. Unspezifische Symptome, wie z.B. verzögertes Wachstum oder mentale Retardierung lassen sich nicht mit einer bestimmten Region auf 4p16.3 in Verbindung bringen, da es vermutlich viele Gene gibt, deren Deletion an der Ausprägung beteiligt sind. Übereinstimmend mit anderen Autoren berichten Eastabrooks et al. über eine stärkere geistige Retardierung bei Patienten mit eher distalen Deletionen, während Patienten mit proximaler Deletion im Allgemeinen eher eine mildere Retardierung zeigen.<sup>29</sup>

### Kurzer Arm des Chromosom Nr 4

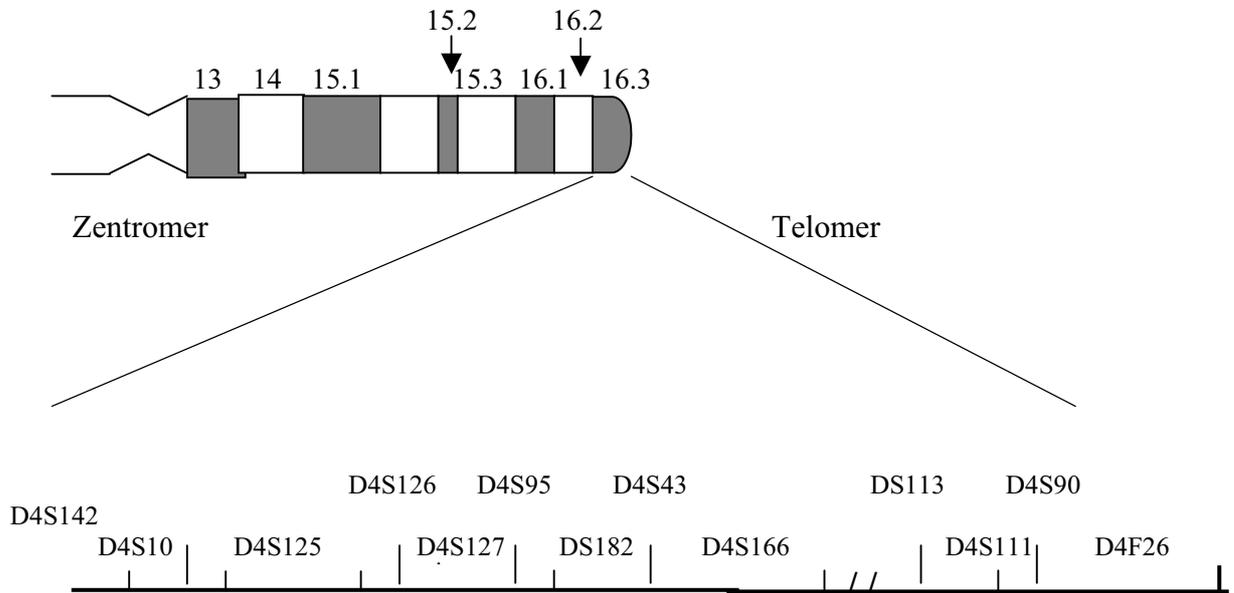


Abbildung 10

### 3.4.4.1.2 Genotyp-Phänotyp Vergleich

Genotyp-Phänotyp Vergleich Region 4p16.3 auf dem kurzen Arm von Chromosom Nr. 4

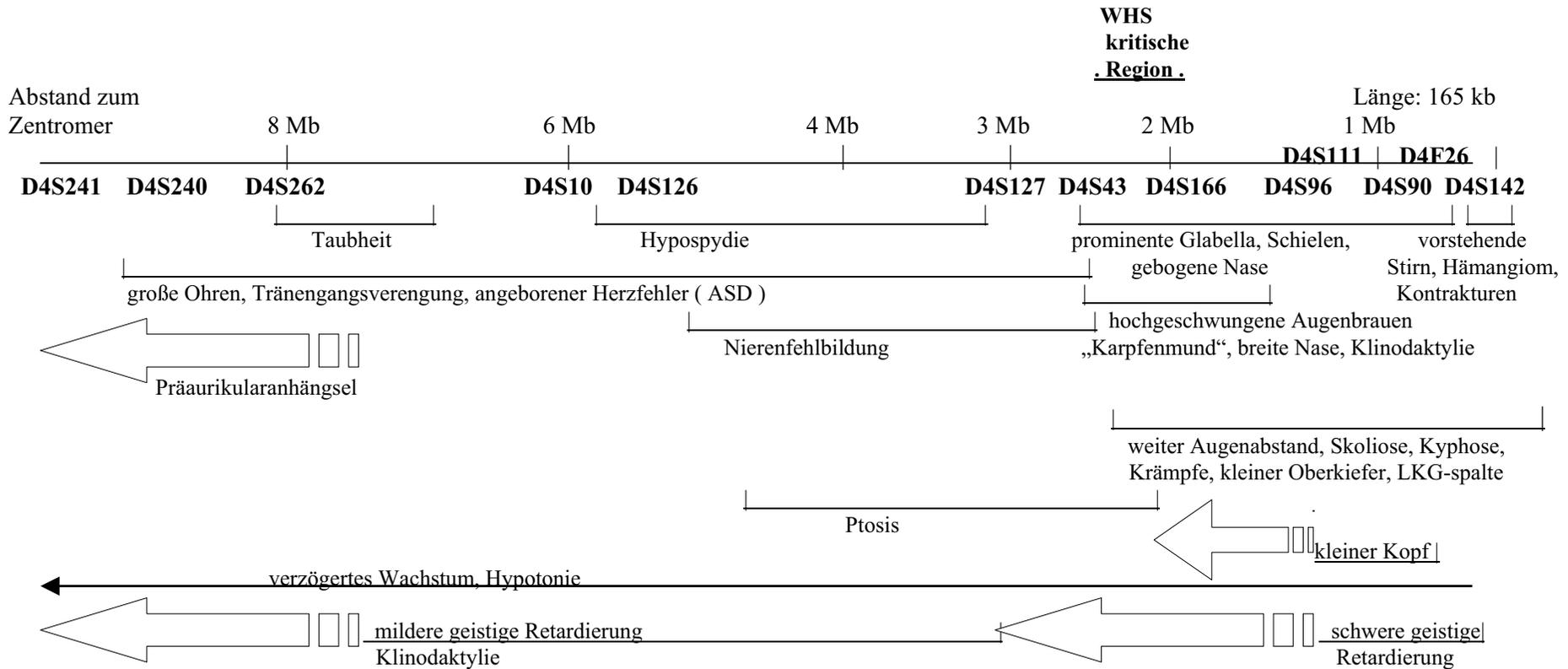


Abbildung 11

Nach Eastabrooks et al. 1995, \*Wright et al. 1997

Für weitere Merkmale gibt es mindestens zwei separate Regionen. Beispielsweise zeigen zwei Probanden mit nicht überlappenden Deletionen eine Klinodaktylie. Dabei sollte jedoch die unterschiedliche Penetranz vieler Merkmale und eine mögliche Altersabhängigkeit beachtet werden. Problematisch ist daher die Bewertung von Kontrakturen, Hämangiomen, Strabismus, Skoliosen, Deformierungen der Füße und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Für Microcephalie und Hypotonie ist ebenfalls noch kein bestimmter Locus bekannt. Hypotonie scheint sowohl mit einer Deletion zwischen D4F26 und D4S90 als auch mit einer Deletion proximal von D4S127 einherzugehen. Ein Microcephalus findet sich bei Deletionen zwischen D4S90 und D4S43 oder proximal von D4S127. Das für eine Hypospadie verantwortliche Segment beträgt etwa 3 Mb zwischen den Loci D4S127 und D4S10. Ein Patient mit einer Deletion zwischen D4S43 und D4S126 hat abnorme Nieren.<sup>29</sup>

Deletionen außerhalb der kritischen WHS-Region ergeben signifikant verschiedene Symptommuster. Die Anomalien und geistige Retardierung sind insgesamt weniger schwerwiegend. Je näher eine Deletion am kritischen WHS-Segment liegt, d.h. je weiter distal, um so schwerer ist das Ausmaß der Behinderung.<sup>17,94</sup> Patienten mit Deletionen distal von D4S142 oder proximal von D4S43 zeigen nicht das Symptommuster des klassischen Wolf-Hirschhorn-Syndroms, haben aber durchaus einige der für WHS-Patienten typischen Anomalien, da die Deletionen der meisten WHS-Patienten auch die an die kritische Region angrenzenden Gebiete mitbetreffen.<sup>17,28,102</sup> Abbildung 11 zeigt die von Eastabrooks<sup>29</sup> aufgestellte Genotyp-Phänotyp Karte.

#### 3.4.4.1.3 *Wolf-Hirschhorn-Syndrom und Pitt-Rogers-Danks Syndrom*

Bei einigen älteren Patienten mit subtilen Deletionen, die klinisch das Bild des Wolf-Hirschhorn-Syndroms zeigten, konnte erst mit Hilfe der neueren molekulargenetischen Techniken (FISH u.a.) die Diagnose gesichert werden. Bei früheren Chromosomenuntersuchungen ergab sich jeweils ein normaler Karyotyp. So bekamen Patienten mit submikroskopischen Deletionen auf 4p16.3 im WHSCR häufig die Diagnose Pitt-Rogers-Danks Syndrom, ein dem Wolf-Hirschhorn ähnliches Syndrom mit weniger ausgeprägten Dismorphien und Retardierungen. Erst später konnte mittels FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung) bzw. der WHS-Sonde, die subtile Deletion nachgewiesen werden. Aufgrund dieser Erkenntnis wird neuerdings diskutiert, ob das Pitt-Rogers-Danks Syndrom nicht eine „milde“ Form des Wolf-Hirschhorn-Syndroms sei.<sup>19,83,108</sup> Altherr et al. und Beverstock et al. diskutieren, ob die unterschiedlichen Phänotypen der Syndrome nur durch den Verlust bzw. die Anwesenheit einiger weniger Gene verursacht werden. Möglicherweise seien die phänotypischen Differenzen nur durch unterschiedliche Expressivität bei identischen Deletionen verursacht.<sup>2,83</sup>

## 6 Zusammenfassung

Das Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Cri-du-chat Syndrom, die Trisomie 13 und 18 zählen zu den häufigeren Chromosomenaberrationen mit einer hohen peri- und postnatalen Sterblichkeit. Trotz der Häufigkeit der Syndrome liegen über den Entwicklungsverlauf der Patienten nur wenige Daten vor. Insbesondere Informationen über die mögliche psychosoziale Entwicklung eines betroffenen Kindes und Interaktion mit seiner Umwelt und seiner Familie sind wichtig für Gynäkologen, Pädiater und Humangenetiker, die an Entscheidungen wie Schwangerschaftsabbruch oder intensivmedizinische Maßnahmen bei einem betroffenen Neugeborenen, beteiligt sind.

In unserer Studie erfaßten wir 18 Patienten mit Trisomie 18 im Alter von 1 Monat bis 15 ½ Jahren, 9 Patienten mit Trisomie 13 im Alter von 4 Tagen bis 17 Jahren, 10 Patienten mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom im Alter von 1 Jahr bis 14 ½ Jahren und 7 Patienten mit Cri-du-chat Syndrom im Alter von 2 bis 27 ½ Jahren. Für die Studie wurden Fragebögen und persönliche Gespräche, Arztbriefe und Berichte sowie eigene klinische Untersuchungen ausgewertet. Wir erfaßten unter anderem Daten über den Geburtsverlauf, Überlebenszeit, Todesursache, gesundheitliche Komplikationen, Wachstum, psychomotorische Entwicklung, Verhalten und Therapieformen.

Unsere Überlebenszahlen für Trisomie 13 und 18 können mit denen anderer Autoren nicht direkt verglichen werden, da wir uns vor allem für den Entwicklungsverlauf älterer Patienten interessierten. Die meisten Kontakte wurden über Selbsthilfegruppen hergestellt, wo man eher auf Familien mit älteren Kindern trifft als auf Eltern mit Neugeborenen oder bereits verstorbenen Kindern.

Im Bereich der psychomotorischen Entwicklung erlangten alle Patienten trotz der zumeist schweren geistigen und körperlichen Behinderung ein gewisses psychomotorisches Entwicklungsstadium und lernten weiter kontinuierlich dazu. Alle Kinder interagierten auf unterschiedliche Art und Weise mit ihren Familien. Die meisten Eltern beschreiben ihre Kinder als glücklich, zufrieden und liebevoll. In der Literatur wird über die psychomotorische Entwicklung der Patienten mit den genannten Chromosomenaberrationen nur wenig berichtet. Alle unsere Patienten erlangten bestimmte Meilensteine der Entwicklung, lediglich der zeitliche Rahmen in dem eine bestimmte Fertigkeit erlernt wurde ist im Vergleich zu gesunden Kindern sehr viel weiter. Kinder mit Trisomie 13 und 18 waren von der Behinderung zumeist schwerer betroffen. Jedoch ein paar erlernten das freie Laufen, konnten mit einem Löffel oder einer Gabel essen und verstanden oder sprachen sogar einige Wörter und Sätze. Ein Mädchen mit Trisomie 18 machte sogar gute Fortschritte beim Toiletentraining. Patienten mit Mosaikformen, die in unserer Studie miterfaßt wurden, erlangten durchschnittlich keine höheren Entwicklungsquotienten und zeigten nicht weniger medizinische Komplikationen als Kinder mit kompletter Trisomie.

Für Kinder mit Wolf-Hirschhorn- und Cri-du-chat Syndrom war das mögliche Entwicklungspotential noch sehr viel weiter. Einige erlangten ein großes Maß an Selbständigkeit. So zum Beispiel unser erster Patient mit Cri-du-chat Syndrom, der in einer Behindertenwerkstätte für ein geringes Entgelt arbeitet. Er konnte unter anderem frei Laufen, die Toilette benutzen und mit Messer und Gabel essen.

Die meisten Patienten allerdings sind sehr viel schwerer von der Behinderung betroffen. Einige sind vollständig abhängig von ihren Eltern, können weder alleine essen noch sich alleine umdrehen. Das Entwicklungspotential eines Kindes kann nicht anhand des Karyotyps vorhergesagt werden, da die Größe der Deletion nicht direkt mit dem möglichen Entwicklungsquotienten korreliert.

Die von uns zusammengetragenen Daten über medizinische Komplikationen und Therapieformen ermöglichen uns, Eltern Neugeborener zu beraten, welche Untersuchungen und Therapieformen sinnvoll sein können, ergänzend zu den allgemein üblichen Vorsorgeuntersuchungen. Wir entwickelten Vorsorgechecklisten für die Neugeborenenperiode bis zum Kleinkindalter für die einzelnen Syndrome

Übereinstimmend mit der Literatur ist zu betonen, wie wichtig es für die betroffenen Kinder ist, sie so früh wie möglich in ein Frühförderprogramm einzubinden und die erforderlichen Therapien einzuleiten. Da einige der Kinder die ersten Lebensjahre oder länger überleben werden, sollten alle üblichen Vorsorgeuntersuchungen einschließlich der üblichen Impfungen erfolgen.

## 6.1 Summary

Wolf-Hirschhorn syndrome, Cri-du-chat syndrome, trisomy 13 and 18 are well known chromosomal disorders with a high rate of early death in utero and in the first years of life. However there is still a lack of data on the natural history of the surviving patients. Particularly accurate information about meaningful interactions of surviving patients with their families is important for geneticists, obstetricians and pediatricians who are involved in decisions concerning interruption of pregnancy or limits of intensive care. We therefore investigated 18 patients with trisomy 18 ranging in age from 1 month to 15 ½ years, 9 patients with trisomy 13 ranging from 4 days to 17 years, 10 patients with Wolf-Hirschhorn-syndrome ranging from 1 to 14 ½ years and 7 patients with Cri-du-chat syndrome ranging from 2 to 27 ½ years. The data were derived from parent questionnaires, interviews, medical records and examinations of the patients. Data were presented on delivery, survival, medical complications, growth, psychomotor development, behaviour, therapy and cause of death.

Our survival data for the trisomy 13 and 18 patients are not comparable to those of other authors as our study concentrated on the development of older trisomy patients and most contacts were arranged by self-support groups where it is more likely to meet parents of older children.

Concerning the psychomotor development the investigation showed that although nearly all our patients were severely mentally handicapped, they did achieve some psychomotor maturation and continued to learn. All of them interacted with their families on different levels. Most parents described their children as happy, friendly and affectionate. In the literature there is little about the psychomotor development of children with the 4 mentioned chromosomal disorders. All our patients reached certain developmental milestones. The range of time in which a developmental level was achieved is much wider than usual. However, children with trisomy 13 and 18 were generally more severely handicapped although some of them could walk, eat with a spoon or fork, understand or even speak a few words and phrases and one trisomy 18 patient was even having success with toilet training. Patients with mosaic trisomy included in our study did not generally reach higher developmental quotients nor did they have fewer medical complications.

For children with Wolf-Hirschhorn- and Cri-du-chat syndrome the range of possible psychomotor achievements was wider. Among these patients there were a few who were only mildly handicapped and reached a high level of independence. For example our first patient with Cri-du-chat syndrome worked in a sheltered workshop for a small salary. He could walk, use the toilet and eat with a knife and fork. However, the majority of patients was severely handicapped, some were completely dependent on their parents and could not even eat or roll over by themselves. The developmental level did not correspond to the size of the

chromosomal deletion, therefore the development of a child cannot be predicted by the karyotype.

The evaluation of data about medical complications and different therapies enables us to counsel parents which procedures, examinations or therapies could be useful in addition to the routine paediatric check-ups. For each syndrome we developed a check-list for the newborn period, early childhood and infancy.

Comprising the data from the literature and from our own investigation we consider it important to start therapy as early as possible. As it is clear that some of the children do survive, it is vital that all routine investigation and medication, including immunisation should not be withheld.

## 7 Literatur

- 1 **Altherr MR, Bengtsson U, Elder FFB, Ledbetter DH, Wasmuth JJ, McDonald ME, Gusella JF, Greenberg F** (1991) Molecular confirmation of Wolf-Hirschhorn syndrome with a subtle translocation of chromosome 4. *Am J Hum Genet* 49:1235-42
- 2 **Altherr MR, Denison K, Clemens M, Quarrel O, Wright TJ** (1996) Molecular overlap in Wolf-Hirschhorn and Pitt-Rogers-Danks syndromes. *Am J Hum Genet* 59(supp):A23
- 3 **Barnes, Carey** (1996) *Care of the Infant & Child with Trisomy 18 or 13*. SOFT – Distribution Center, La Fox, IL, USA
- 4 **Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil D, Brothman A, Stella Maris IRCCS** (1996) Natural history with 11 cases of Wolf-Hirschhorn syndrome *Am J Hum Genet* 59(supp):A36
- 5 **Battaglia A., Carey JC** (1999) Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 89:111-115
- 6 **Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC** (1994) Natural history of trisomy 18 and trisomy 13:I. Growth, physical assessment, medical histories, survival and recurrence risk. *American Journal of Medical Genetics* 49:175:188
- 7 **Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC** (1994) Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. *American Journal of Medical Genetics* 49:189-194
- 8 **Beiraghi S, Safari M, Schaefer GB** 4p- Wolf-Hirschhorn syndrome with multiple odontogenic keratocyst. *Am J Hum Genet* 59(supp):A348
- 9 **Breg WR, Steele MW, Miller ÖJ, Warburton D, Capona DeA, Allerdice PW** (1970), The cri-du-chat-syndrome in adolescents and adults: Clinical findings in 13 older patients with partial deletion of the short arm of chromosome No 5 (5p-). *The Journal of Pediatrics* 77, no.5:782-791
- 10 **Boraz RA, DDS** (1990) Cri-du-chat syndrome: dental considerations and report of case. *Special care in Dentistry*, January-February: 13-15
- 11 **Bos AP, Broers CLM, Hazebroek FWJ, Van Hemel JO, Tibboel D, Wesby-Van-Swaay E, Molenaar JC** (1992) Avoidance of emergency surgery in newborn infants with trisomy 18. *The Lancet* 339:913-915
- 12 **Boyd PA, Lindenbaum RH, Redman C** (1987) Pre-eclampsia and trisomy 13: a possible association. *Lancet* ii:425-427
- 13 **Buggenhout VanGJ, Pijkels E, Holvoet M, Schaap C, Hamel BC, Fryns JP** (2000) Cri du chat-syndrome: changing phenotype in older patients. *Am J Med Genet* 90(3) 203-15
- 14 **Carey JC** (1992) Health supervision and anticipatory guidance for children with genetic disorders (including specific recommendations for trisomy 21, trisomy 18 and neurofibromatosis I). *Medical Genetics* 39:25-50
- 15 **Carlin ME** (1995) Ergebnisse der Elternbefragung: Entwicklung von Kindern mit Cri-du-chat-Syndrom, Veröffentlichung der CdC-Selbsthilfegruppe Deutschland
- 16 **Carter PE, Pearn J, Bell J, Martin N, Anderson NG** (1985) Survival in Trisomy 18. *Clinical Genetics* 27:59-61
- 17 **Chitayat D, Ruvalcaba RHA, Babul R, Teshima IE, Posnick JC, Vekemans MJJ, Scarpelli H, Thuline H** (1995) Syndrome of proximal interstitial deletion 4p15: Report of three cases and review of the literature. *Am J Med Genet* 55:147-54
- 18 **Church MD, Bengtsson U, Nielsen KV, Niebuhr E** (1995) Molecular definition of deletions of different segments of distal 5p that result in distinct phenotypic features. *Am J Hum Genet* 56:1162-1172

- 19 Clemens M, Martsof JT, Rogers JG, Mowery-Rushton P, Surti U, McPherson E** (1996) Pitt-Rogers-Danks syndrome: The result of a 4p microdeletion. *Am J Med Genet* 66:95-100
- 20 Cornish KM, Bramble D, Munir F, Pigram J** (1999) Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 41(4):263-66
- 21 Cornish KM, Cross G, Green A, Willatt L, Bradshaw JM** (1999) A neuropsychological-genetic profile of a typical cri du chat syndrome: implication for prognosis. *J Med Genet* 36(7):567-70
- 22 Cornish KM, Munir F** (1998) Receptive and expressive language skills in children with cri-du-chat syndrome. *J Commun Disord* 31(1):73-80
- 23 Cri-du-chat Selbsthilfegruppe** (1996) Ergebnisse der Elternbefragung: Entwicklung von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom.
- 24 Curfs LM, Didden R, Sikkema SP, De Die-Smulders** (1999) Management of sleeping problems in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case study. *Genet Couns* 10(4):345-50
- 25 Dallapiccola B, Mandich P, Bellone E, Selicorni A, Mokin V, Ajmar F, Novelli G** (1993) Parental origin of chromosome 4p deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 47:921-24
- 26 Delatycki M, Gardener RJM** (1997) Three cases of trisomy 13 mosaicism and a review of the literature. *Clin Genet* 51: 403-407
- 27 Dudenhausen JW** (1992) Down-Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen. Umwelt & Medizin Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M.
- 28 Eastabrooks LL, Breg WR, Hayden MR, Ledbetter DH, Myers RM, Wyandt HE, Yang-Feng TL, Hirschhorn K** (1995) Summary of the ASHG ancillary meeting "recent research on chromosome 4p syndromes and genes". *Am J Med Genet* 55:453-58
- 29 Eastabrooks LL, Rao KW, Driscoll DA, Crandall BF, Dean JCS, Ikonen E, Korf B, Aylsworth AS** (1995) Preliminary phenotypic map of chromosome 4p16 based on 4p deletions. *Am J Med Genet* 57:581-86
- 30 Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Cross BM, Wolff OH** (1960) A new trisomic syndrome. *Lancet* 1:787-790
- 31 Endele S, Fuhry M, Pak S-J, Zabel B, Winterpacht A** (1999) LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand  $Ca^{2+}$ -binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. *Genomics* 60:218-25
- 32 Endele S, Grimm T, Pak S-J, Fuhry M, Zabel B, Winterpacht A** (1996) New DNAs and transcribed sequences from distal 4p16.3 – a region involved in Wolf-Hirschhorn syndrome an craniosynostosis type Adelaide. *Am J Hum Genet* 59(supp):A302
- 33 Fitak A, Fitak S** (1996) Jennifer Fitak, trisomy 18, 6/25/71-9/20/95. SOFT newsletter Summer/ Autumn 1996, Vol.18, No.3:21
- 34 Fryns JP, Eggermont E** (1973) The 4p- syndrome with a report of two new cases. *Humangenetik* 19:99-109
- 35 Fujimoto A, Wilson MG** (1990) Growth retardation in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Genet* 84:296-97
- 36 Gandelman K-J, Gibson L, Meyen MS, Yang-Feng TL** (1992) Molecular Definition of the smallest region of deletion overlap in the Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Am J Hum Genet* 51:571-78
- 37 Gersdorf E, Utermann B, Utermann G** (1990) Trisomy 18 mosaicism in an adult woman with normal intelligence and history of miscarriage. *Human Genetics* 84:298-299
- 38 Gersh M, Pastor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J** (1995) Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *Am J Hum Genet* 56:1404-1410
- 39 Goldenstein H, Nielsen KG** (1988) Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. *Clinical Genetics* 34:366-372

- 40 Gonzalez CH, Capelozzi VL, Wajntal A** (1981) Brief clinical report: Pathologic findings in the Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Am J Med Genet* 9:183-87
- 41 Gordon RR, Cook P** (1968) Facial appearance in the cri-du-chat syndrome. *Dev Med Child Neurol* 10:69-76
- 42 Gorlin RC, Cohen MM, Levin LS** (1990) *Syndromes of the Head and Neck*. 3<sup>rd</sup> edn. Oxford University Press, Oxford
- 43 Hecht F** (1981) Letter to the editor: Who will survive with trisomy 13 or 18? A call for cases 10 years old or above. *American Journal of Medical Genetics* 10:417-418
- 44 Helali N, Iafolla AK, Kahler SG, Qumsiyeh MB** (1996) A case of duplication of 13q32-qter and deletion of 18p11.32-pter with mild phenotype: Patau syndrome and duplication of 13q revisited. *Med Genet* 33:600-602
- 45 Johnson VP, Altherr MR, BlakeJM, Keppen LD** (1994) FISH detection of Wolf-Hirschhorn syndrome: Exclusion of D4F26 as critical site. *Am J Med Genet* 52:70-74
- 46 Johnson VP, Mulder RD, Hosen R** (1976) The Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Clin Genet* 10:104-12
- 47 Kushnick T, Lamb AN, Rao KW** (1984) Familial 5p- syndrome *Clin Genet* 43:472-76
- 48 Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialette J, Seringe P Boeswillwald M, Turpin R** (1963) Trois cas de deletion partielle du bras corte du chromosome 5. *CR Acad Sci(D)* (Paris) 257:3098-3102
- 49 Lindemann-Kusse MC, Van Haeringen A, Hoorweg-Nijman JJG, Brunner HG** (1996) Cytogenetic abnormalities in two new patients with Pitt-Rogers-Danks phenotype. *Am J Med Genet* 66:104-12
- 50 Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presman EB, Gurevich DB** (1980) The Wolf-Hirschhorn syndrome. *Clin Genet* 17:375-84
- 51 Magenis RE, Hecht F, Milham S** (1968) Trisomy 13 (D<sub>1</sub>) syndrome: studies on parental age, sex ratio, and survival. *Pediatrics* 73, 222-228
- 52 Marinescu RC, Johnson EI, Grady D, Chen XN, Overhauser J** (1999) FISH analysis of terminal deletions in patients diagnosed with cri-du-chat syndrome. *Clin Genet* 56(4):282-88
- 53 Marinescu RC, Johnson EI, Dykens EM, Hodapp RM, Overhauser J** (1999) No relationship between the size and the level of developmental delay in cri-du-chat syndrome. *Am J Med Genet* 86(1):66-70
- 54 Martinez JE, Tuck-Muller CM, Superneau D, Wertelecki W** (1993) Fertility and the cri-du-chat syndrome-Case report. *Clin Genet* 43:212-14
- 55 Matsuoka R et al** (1985) Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *American Journal of Medical Genetics* 14: 65
- 56 Mazo Del J, Abrisqueta JA, Perez-Castillo A, Aller V, Lucas MAM, Torres De ML, Martin MJ** (1978) Partial deletion of 4p16 band in a ring chromosome and Wolf Syndrome. *Hum Genet* 44:105-8
- 57 McKeown C, Read AP, Dodge A, Stecko O, Mercer A, Harris R** (1987) Wolf-Hirschhorn locus is distal to DAS10 on short arm of chromosome 4. *J Med Genet* 24:410-12
- 58 Meierdicks U** (1995) Gemeinsam stark werden: Eltern von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom organisieren sich, Eltern-Selbsthilfe/ Eltern-Kompetenz, Kindernetzwerk e.V. *Aschaffenburg, Das Band* 1:24-25
- 59 Mirale ED, Mahowald MB** (1988) Withholding nutrition from seriously ill newborn infants: a parent's perspective. *The Journal of Pediatrics* Vol. 113, No. 2:262-264
- 60 Morano I, Ohashi H, Tsukahara M, Tonoki H, Okino F, Atsumi M, Kajh T** (1991) Pigmentary dysplasias in long survivors with mosaic trisomy 18: report of two cases. *Clinical Genetics* 39:68-74

- 61 Niebuhr E** (1978) Cytologic observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. *Hum Genet* 42:143-152
- 62 Niebuhr E** (1979) The Cri du chat Syndrome - Review Article. *Hum Genet* 44:227-275
- 63 Niebuhr E** (1979) Anthropometry in the Cri du chat Syndrome. *Clin Genet* 16:82-95
- 64 Opitz JM** (1995) Twenty-seven-year follow-up in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 55:459-61
- 65 Paris JJ, Weiss AH, Soifer S** (1992) Ethical issues in the use of life-prolonging interventions for an infant with trisomy 18. *Journal of Perinatology* Vol. 12, No. 4:366-368
- 66 Petit P., Schmit J., Van den Berghe H., Fryns J.P.** (1996) On two patients with and without the classical Wolf-Hirschhorn-Syndrome ( WHS ) sharing the same chromosome 4p16.3 specific probe deletion: evidence of a contiguous gene deletion syndrome. *Clinical Genetics* 50: 19-22
- 67 Perez-Castillo A, Abrisqueta JA** (1977) Ring chromosome 4 and Wolf Syndrome *Hum Genet* 37:87-91
- 68 Pies NJ** (1997) John Langdon Haydon Langdon-Down – Bemerkungen zu eiennigen weniger bekannte Aspekten eines bemerkenswerten Arztes. *Der kinderarzt* 28.Jg.Nr.5:592-97
- 69 Preus M, Ayme S, Kaplan P, Vekemans M** (1984) A taxonomic approach to the del (4p) phenotype. *Am J Med Genet* 21:337-45
- 70 Püschel SM, Canning CD, Murphy A, Zausmer E** (1993) *Kinder mit Down Syndrom - Wachsen und Lernen. Band 17, Großes Schriftheftentum, Marburg/Lahn, 4. Auflage*
- 71 Redheendran R, Neu RL, Bannerman RM** (1981) Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old. *American Journal of Medical Genetics* 8:167-172
- 72 Rodriguez JI, Garcia M, Morales C, Morillo A, Delicado A** (1990) Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *American Journal of Medical Genetics* 36:513-516
- 73 Rogers JF** (1984) Clinical delineation of proximal and distal partial 13q trisomy. *Clin Genet* 25: 221-119
- 74 Romano C, Ragusa RM, Scillato F, Greco D, Amato G, Barletta C** (1991) Phenotypic and Phoniatic Findings in Mosaic Cri Du Chat Syndrome. *Am J Med Genet* 39:91-95
- 75 Rodriguez JI, Garcia M, Morales C, Morillo A, Delicado A** (1990) Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *American Journal of Medical Genetics* 36:513-516
- 76 Root S, Carey JC** (1994) Survival in trisomy 18. *American Journal of Medical Genetics* 49:170-174
- 77 Sariggol SS, Rogers DG** ( 1994 ) Trisomy 18 mosaicism in a thirteen-year-old girl with Normal Intelligence, Delayed Pubertal Development, an Growth Failure. *American Journal of Medical Genetics* 50:94-95
- 78 Sarimski K**, Kinderzentrum München, Vortrag über entwicklungspsychologische Aspekte des Cri-du-chat Syndromes - Referat über eine Elternbefragung auf dem Jahrestreffen der Cri-du-chat Selbsthilfegruppe 1996
- 79 Sarimski K.** (1997) *Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome.* Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen
- 80 Satge D, Geneis A, Goburdhun J, Lasne-Desmet P, Rosenthal C, Arnaud R, Malet P.** (1996) A history of miscarriages and mild prognathism as possible presentation of mosaic trisomy 18 in women. *Clin Genet* 1996: 50: 470-473
- 81 Schinzel A**, in Leiber: *Die klinischen Syndrome.* Hrsg.: Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D; Schinzel A, Sprenger J (1996), 8. Auflage, Seite 750-753, Urban & Schwarzenberg Verlag
- 82 Smith SA, Walker AM, Monk AJ, Young ID** (1995) Long-term survival in the Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *J Intel Dis Res* 39/I:83-86

- 83 Stec I, Kant SG, Mollewanger P, Beverstock GC, Dunnen Den JT, Bakker E, Wright T, Ommen Van GJB, Haering Van A** (1996) Analysis of the critical gene region of Wolf-Hirschhorn syndrome and Pitt-Rogers-Danks syndrome. *Am J Hum Genet* 59(sup):A237
- 84 Stengel-Rutkowski S, Warkotsch A, Schimanek P, Stene J** (1984) Familial Wolf's Syndrome with a hidden 4p deletion by translocation of an 8p segment. Unbalanced inheritance from a maternal translocation (4;8) (p15.3;p22). Case report, review and risk estimates. *Clin Genet* 25:500-21
- 85 Stetson et al.** (1993) Trisomy 18: A guideline for families. SOFT - Distribution Center, La Fox, IL, USA
- 86 Sweeney H, Pelegano J** (2000) Wilms tumor in a child with trisomy 13. *J Pediatr Hematol Oncol* Mar.-Apr;22(2):171-2
- 87 Tachdjian G, Fondacci C, Tapia S, Hutten Y, Blot P, Nessmann C** (1992) The Wolf-Hirschhorn syndrome in fetuses. *Clin Genet* 42:281-87
- 88 Thermann E, Susman M** (1993) Human Chromosomes-Structure, Behavior, and Effects. Third Edition, Springer Verlag
- 89 Thies U, Back E, Wolff G, Schroeder-Kurth T, Hager H-D, Schröder K** (1992) Clinical, cytogenetic and molecular investigations in three patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Clin Genet* 42:201-5
- 90 Van Dyke DC, Allen M** (1990) Clinical management considerations in long-term survivors with trisomy 18. *Pediatrics* Vol. 85:753-759
- 91 Walters JW** (1988) Approaches to ethical decision making in the neonatal intensive care unit. *AJDC* 142:825-830
- 92 Weber WW** (1967) Survival and sex ratio in trisoma 17-18. *American Journal of Human Genetics* 19:369-377
- 93 Wheeler PG, Weaver DD, Palmer CG** (1995) Familial translocation resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome in two related unbalanced individuals: Clinical evaluation of a 39-year-old man with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 55:462-65
- 94 White DM, Pillers De-AM, Reiss JA, Brown MG, Magensis RE** (1995) Interstitial deletions of the short arm of chromosome 4 in patients with a similar combination of minor anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 57:588-97
- 95 Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, Gilles-Kaesbach G** (2000) Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn-syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur J Hum Genet* Jul (7):519-26
- 96 Wiedemann H-R, Kunze J** (1995) Atlas der klinischen Syndrome, 4. Aufl. Schattauer Verlag
- 97 Wilkins LE, Brown JA, Wolf B** (1980) Psychomotor development in 65 home-reared children with cri-du-chat syndrome. *J Pediatr* 97 No.3:401-405
- 98 Wilkins LE, Brown JA, Nance WE, Wolf B** (1983) Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri-du-chat syndrome. *J Pediatr* 102 No.4:528-533
- 99 Wilson GN, Heller KB, Eltermann RD, Schneider NR** (1990) Partial Trisomy 18 with minimal anomalies. *American Journal of Medical Genetics* 36:506-510
- 100 Wilson MG, Towner JW, Coffin GS, Ebbin AJ, Siris E, Brager P** (1981) Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome [del (4p-)] *Hum Genet* 59:297-307
- 101 Woldorf JW, Johnson K** (1994) Gross motor development of a 7-year-old girl with trisomy 18. *Clinical Pediatrics* II:120-122
- 102 Wright TJ, Denison K, Altherr MR** (1995) Redefinition and molecular analysis of the critical region for the Wolf-Hirschhorn syndromelocus. *Am J Hum Genet* 57(sup):A233

- 103 Wright TJ, Costa JL, Naranjo C, Francis-West P, Altherr MR (1999)**  
Comparative analysis of a novel gene from the Wolf-Hirschhorn/Pitt-Rogers-Danks Syndrome critical region. *Genomics* 59:203-12
- 104- Wright TJ, Denison K, Ricke D, Abmayr S, Collins J, Somer M, Yang-Feng T, Altherr MR (1996)** A transcript map of the 260 kb Wolf Hirschhorn syndrome critical region. *Am J Hum Genet* 59:A55
- 105 Yanagisawa, Yokoyama H, Agena N (1978)** Partial distal trisomy 13q resulting from familial reciprocal 5/13 translocation. *Hum Genet* 45:345-50
- 106 Young ID, Cook JP, Mehta L (1986)** Changing demography in trisomy 18. *Archives of Disease in Childhood* 61:1035-1036
- 107 Zoll B, Wolf J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Thorpe B (1993)**  
Trisomy 13 (Patau syndrome) with an 11-year survival. *Clinical Genetics* 43:46-50
- 108 Zollino M, Bova R, Neri G (1996)** From Pitt-Rogers-Danks syndrome to Wolf-Hirschhorn syndrome. And back? *Am J Med Genet* 66:113-15

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Piper  
Vorname: Christine  
Geburtsdatum/ -ort: 27.05.1970 in Frankfurt am Main  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Anschrift: Friedrich Schnellbacher-Str. 19, 63452 Hanau

## Schulbildung

08/ 1976 - 03/ 1986 Grund- und Gesamtschule Oberursel  
03/ 1986 - 07/ 1986 County High School, Clacton-on-sea, England  
08/ 1986 - 05/ 1989 Gymnasium des Hochtaunuskreises, Oberursel i.Ts.  
06/ 1989 - 09/ 1989 Englandaufenthalt im Anschluß an das Abitur (Sprachschule, ehrenamtliche Betreuung geistig behinderter Kinder)

## Studium

10/ 1993 - 04/ 2000 Studium der Humanmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main  
03/ 1999 - 03/ 2000 Praktisches Jahr, Kreiskrankenhaus Gelnhausen, Wahlfach: Pädiatrie  
04/ 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## Famulaturen:

02/ 1996 - 03/ 1996 Allgemeinchirurgie, Kom Hamada, Behera, Ägypten  
03/ 1997 - 04/ 1997 Pädiatrie/ Neonatologie, Coptic Hospital, Kairo, Ägypten  
07/ 1997 - 08/ 1997 Gynäkologie, Städtischen Kliniken Frankfurt a. M. Höchst  
09/ 1997 - 10/ 1997 Pädiatrie, Praxis Dr.med. Müller, Offenbach a. M.  
11/ 1998 Kreissaalpraktikum, Bürgerhospital, Frankfurt a. M.

## Beruflicher Werdegang

10/ 1989 - 06/ 1991 Ausbildung zur Krankenpflegehelferin, Frankfurt a. M.  
07/ 1991 – 12/ 1992 Kinderbetreuung dreier Kleinkinder, Frankfurt a.M., privat  
04/ 1992 - 09/ 1994 Krankenpflegehelferin, Altenhilfezentrum AWO, Frankfurt a. M .  
09/1994 – 12/ 1996 Krankenpflegehelferin, Bethanien Krankenhaus, Frankfurt a. M.  
05/ 1998 – 05/2000 Krankenpflegehelferin, Psychiatrische Kliniken Offenbach a. M.  
01.06.2000-30.11.2001 Ärztin im Praktikum, Klinikum Stadt Hanau, Medizinische Klinik I (Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie)  
seit 01.12.2001 Assistenzärztin, Luisenkrankenhaus Lindenfels, Innere Abteilung

Hanau, den 31.07.2002

Christine Piper

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Verlaufsstudie bei 4 häufigen Chromosomenaberrationen:  
Cri-du-chat Syndrom, Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Trisomie 13, Trisomie 18“

am Institut für Humangenetik unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. R. König ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Promotion eingereicht.

Hanau, den 31.07.2002

Christine Piper