

**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

Wolf-Hirschhorn-Syndrom

Trisomie 13

AUSZUG: Trisomie 18 (ohne Fotos)

**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.^{8,13,43}

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.“⁶⁸

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.

5 Trisomie 18 - Edwards Syndrom

5.1 Überblick

Das Edwards Syndrom wurde 1960 erstmals von Edwards et al. beschrieben.³⁰ Es handelt sich um die zweithäufigste Trisomie nach dem Down Syndrom. Die Angaben der Inzidenz schwanken zwischen 1:3000^{79,99} und 1:8000.^{90,96} Weibliche Neugeborene sind 3-4 mal so häufig betroffen wie männliche.^{92,96}

5.2 Patienten und Methode

Es handelt sich um 3 männliche und 15 weibliche Patienten im Alter von 5 Wochen bis 15 ½ Jahren. Zur Zeit der Erhebung sind 9 Patienten bereits verstorben. Bei 14 Patienten handelt es sich um eine freie Trisomie 18, bei 3 Patienten um ein Mosaik und ein Patient hat eine partielle Translokationstrisomie. Am Institut für Humangenetik in Frankfurt am Main wurden 4 der inzwischen verstorbenen Patienten betreut. Die weiteren Kontakte wurden über verschiedene Selbsthilfegruppen vermittelt. An die Eltern verschickte Fragebögen, persönliche Gespräche, Untersuchungsbefunde, Arztbriefe und andere Berichte wurden ausgewertet.

5.3 Darstellung eigener Patienten

5.3.1 1. Patient

Mi.M., weiblich, 10/1980, verstorben 1/1981

5.3.1.1 Anamnese:

MiM ist das erste Kind gesunder Eltern. Die Mutter ist Ostasiatin, der Vater Deutscher. Die Familienanamnese ist unauffällig. Nach zunächst regelrechtem Schwangerschaftsverlauf fiel im letzten Trimenon eine intrauterine Wachstumsretardierung auf. Die Geburt erfolgte per Sectio wegen Plazentainsuffizienz und pathologischem CTG.

5.3.1.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 1650 g, Länge: 41 cm, Kopfumfang: 30,5 cm, Frühmangelgeborenes, ausladender Hinterkopf, ansteigende Lidachse, flache Orbita bds., Hypertelorismus, hohe schmale Stirn, komplette Lippenspalte rechts, angedeutete Kieferspalte, Spalte des weichen Gaumens, dysplastische Ohren, kurzer Hals, überschüssige Nackenhaut, Fovea coccygea, Mongolenfleck, Klinodaktylie des 3.-5. Fingers bds., typische Fingerhaltung (2. Finger überkreuzt den 3., 5. Finger den 4.), hypoplastische Daumen, proximaler Daumenansatz, Akromikrie, Brachyphalangie der Großzehen, Pes equinovarus rechts stärker als links, rechter Fuß kleiner als linker, Streckhemmung im Kniegelenk, Abspreizhemmung im Hüftgelenk bds., nicht näher definierter Herzfehler, Lunge bds. nur teilweise belüftet, Dyspnoe, Klitorishypertrophie, hypoplastische Labien, hypoplastische Muskulatur, trockene Haut, Trinkschwäche, Bewegungsarmut.

5.3.1.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.1.3 Körperliche Entwicklung:

Mit 8 Wochen beträgt das Gewicht 2400 g, die Länge 46 cm und der Kopfumfang 33 cm.

5.3.1.4 Weitere Entwicklung:

Wegen starker Dyspnoe erhält das Neugeborene kontinuierlich Sauerstoff. Vorübergehend erfolgte eine Fototherapie bei erhöhten Bilirubinwerten. Eine Sepsis wird antibiotisch behandelt. Die Ernährung erfolgt ausschließlich über eine Magensonde. Die Herzinsuffizienz ist

progredient, das rechte Herz hypertrophiert. Im Alter von 3 Monaten verstirbt die Patientin an ihrem Herzfehler.

5.3.2 2. Patient

L.S., weiblich, 5/1992, verstorben 8/1992

5.3.2.1 Anamnese:

LS ist das erste Kind einer gesunden 21-jährigen Erstpara. Das Alter des Vaters betrug zum Zeitpunkt der Geburt 26 Jahre. Ein Onkel väterlicherseits leidet an einem nicht näher bekannten Herzfehler. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Während der ersten Monate der Schwangerschaft rauchte die Mutter. Nach komplikationsloser Schwangerschaft wurde in der 38.SSW eine Sectio wegen Beckenendlage durchgeführt.

5.3.2.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2050 g, Länge: 46 cm, Kopfumfang: 33 cm, Apgar: 6/8/9, brachycephaler Kopf, breite Nasenwurzel, hohe flache Stirn, dysplastische Ohren, abfallende Lidachse, unvollständiger Lidschluß, auffällig kleiner Mund, hoher Gaumen, sehr enge Nasenwege, an den Händen bds. 2. und 5. Finger nach innen eingeschlagen, vorgewölbte Fersen bds., Pes planus bds., Abspreizhemmung der Hüfte, unreifes weibliches Genitale, Dystelektasen der Lunge.

5.3.2.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47, XX,+18

5.3.2.3 Weitere Befunde:

Obstipation, Trinkschwäche, Pneumonie im Alter von 7 Wochen, schwere zentrale Koordinationsstörungen. Cor: 4/6 Systolikum, VSD. Schädelsonographie: Kleinhirnhypoplasie, unreife Hirnstrukturen.

5.3.2.4 Körperliche Entwicklung:

Mit 14 Wochen hatte LS ein Gewicht von 3640 g, eine Länge von 53 cm und einen Kopfumfang von 35 cm.

5.3.2.5 Verlauf:

Im Alter von 4 Wochen wird LS nach Hause entlassen. Die Ernährung erfolgt über eine Magensonde. Zum Abführung benötigt LS regelmäßig Klistiere. Rachitis- und Kariesprophylaxe werden durchgeführt. LS verstirbt im Alter von 14 Wochen an Kreislaufversagen bei großem VSD.

5.3.3 3. Patient

A.W., weiblich, 6/1992

Alter zur Zeit der Erhebung: 6 Jahre.

5.3.3.1 Anamnese:

AW ist das 4. Kind 28-jähriger Eltern. Bei dem Vater ist seit dem 12. Lebensjahr ein Diabetes mellitus Typ I bekannt. A.Ws 4 ½ Jahre älterer Bruder leidet an Chorea minor, 2 weitere Brüder sind gesund. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Nach komplikationsloser Schwangerschaft erfolgt die Geburt in der 40. SSW.

5.3.3.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2100 g, Länge: 46 cm, muskuläre Hypotonie, Dyspnoe, V.a. Herzfehler.

5.3.3.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47, XX,+18

5.3.3.3 Weitere Befunde:

VSD, ASD II, PDA, fixierte pulmonale Hypertonie, Rumpfhypotonie, Beugekontraktur des linken Daumens, Hüftabduktionskontraktur, Coxa valga bds., Luxationsneigung des rechten Hüftgelenks, Kyphoskoliose bei Keilwirbelbildung, Rippendeformierung, Strabismus convergens, Infektneigung, rezidiv. Pneumonien, Atelektasen, chronische Obstipation (Mikroklistiere), rezidiv. Mundsoor, Schädelfraktur und Gehirnblutung nach Fall vom Wickeltisch mit knapp 5 Jahren (operative Versorgung).

5.3.3.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2100 g	46 cm	
2 Jahre	8200 g	81 cm	45 cm
5 ¾ Jahre	13 kg	110 cm	48 cm
5 9/12 Jahre	11,5 kg		48,5 cm

Tabelle 46

5.3.3.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Soziales Lächeln, Trinkschwäche.

1 Jahr: Fixieren, Wiedererkennen von Bezugspersonen.

2 Jahre: Intentionale Greifbewegung, Blickkontakt, Folgebewegung mit den Augen. AW akzeptiert pürierte Nahrung.

5 Jahre: AW kann sich drehen, orientiert sich nach einem Glockenton, greift nach ihrem Schnuller, jedoch nicht nach anderen Gegenständen. Aufrechtes Sitzen mit Abstützen der Arme, kurze Aufmerksamkeitsspannen. Sie weint, um Schmerzen, Hunger oder Durst mitzuteilen, lautiert differenziert, so daß ein Unterschied zwischen Behagen und Unbehagen zu erkennen ist. Flüssigkeiten nimmt sie nur von einem Löffel zu sich.

5.3.3.6 Verhalten:

AS dreht ihren Kopf wild umher, steckt die Finger in den Mund bis sie erbricht. Extrem lange Schreiphasen. Gestörter Tag-Nacht-Rhythmus. Häufiges Verweigern von Nahrung.

5.3.3.7 Förderung:

Heilpädagogische Frühförderung und Krankengymnastik nach Bobath. Mit 2 Jahren vorübergehend Montessori-Therapie und logopädische Therapie. Behindertenkindergarten ab dem 4. Lebensjahr bis zu ihrem Unfall 5/97 (s.o.). Danach melden die Eltern ihre Tochter wieder ab, da sie nach der Gehirnoperation eine ständige Sauerstoffgabe benötigt. Die Mutter betreut sie ganztägig zu Hause, 1x wöchentlich Krankengymnastik und Betreuung durch die Lebenshilfe zu Hause.

5.3.3.7.1 Hilfsmittel:

Spezialkinderwagen, Sitzschale, Knautschsack.

5.3.3.7.2 Medikamente:

Nifehexal[®], Calciumcarbonat, homöopathische Mittel zur allgemeinen Stabilisierung, Sauerstoff.

5.3.4 4. Patient

K.E., weiblich, 12/1989

Alter zur Zeit der Erhebung: 9 ½ Jahre.

5.3.4.1 Anamnese:

K.E. ist das zweite Kind gesunder Eltern. Die Mutter war bei der Geburt 31 Jahre und der Vater 33 Jahre alt. Ihr 6 Jahre älterer und ihr 2 ½ Jahre jüngerer Bruder sind gesund. Erbliche

Erkrankungen sind in der Familie nicht bekannt. Die Schwangerschaft verlief unauffällig. Die Geburt erfolgte spontan in der 42. SSW.

5.3.4.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2700 g, Länge: 49 cm, Kopfumfang: 34 cm, Apgar: 8/9/9, ausladender Hinterkopf, Kephalthämatom, fliehende Stirn, Epikanthus, Hypertelorismus, dysmorphe Ohrmuscheln, tiefer Ohransatz, tiefliegender Gehörgang, Mikrostomie, „rocker bottom feet“, behaarter Neuroporus, deutliche Muskelhypotonie, Zeigefinger beider Hände kreuzen den 3. bis 5. Finger, Luxation der Patella rechts, Abspreizhemmung beider Hüften, PDA (Spontanverschluß), Rechtsherzhypertrophie.

5.3.4.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47, XX,+18

5.3.4.3 Weitere Befunde:

- 1. Monat:* vorübergehende Hyperbilirubinämie (Fototherapie), fehlender Saugreflex (Sondierung bis zum 5. Monat), Hufeisenniere, offenes Foramen ovale, Calcaneussubluxation rechts, Beugekontraktur im linken Kniegelenk.
- 2. Monat - 1 Jahr:* V.a. Schwerhörigkeit (Versorgung mit einem Hörgerät), Klinodaktylie des 2. Fingers bds., Luxation aller Finger möglich, Infektneigung (bis zum 6. Lebensjahr).
- 2-3 Jahre:* Krampfanfälle, vermehrter Beugeonus, angedeuteter Spitzfuß bds., plumpe Hände, Kamptodaktylie des 2. Fingers rechts, großbogige Kyphoskoliose, schwache Muskeleigenreflexe, erweiterte Liquorräume, V.a. Wilms Tumor (nicht bestätigt).
- 4-5 Jahre:* Rezidivierend abdominelle Schmerzsymptomatik mit Erbrechen, Pylorusstenose, Ileus (Notoperation), Mesentericum commune, Lageanomalie des Darmes (operative Fixation des Zökums und Lagerung des Colonrahmens).
- 6 Jahre:* Periodisch auftretende kolikartige Beschwerden mit Erbrechen, Obstipation (Defäkation nur mit Hilfe von Klismen). Unvollständiger Lidschluß, Lichtempfindlichkeit, gestörter Tag-Nacht-Rhythmus, 70%-iges Hörvermögen, hyperplastische Rachenmandeln (Adenotomie).
- 8 Jahre:* Windpocken.
- 9 Jahre:* Darmkoliken, flache Atmung, ausgeprägte muskuläre Hypertonie, rezidiv. Dekubiti zwischen den Knien.

5.3.4.4 Körperliche Entwicklung:

Mit 2 ¼ Jahren wiegt KE 7,6 kg und mißt 81,5 cm.

Mit 8 ¼ Jahren beträgt das Gewicht 14 kg, die Länge 110 cm und der Kopfumfang 50 cm.

5.3.4.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Kopf drehen.

1 Jahr: Lächeln, kurzes Halten des Kopfes, Fixieren, Wiedererkennen von Bezugspersonen, Essen von einem Löffel.

2 ¼ Jahre: Drehen auf den Bauch, Hand-Hand und Hand-Mund-Koordination.

6 Jahre: KE kann sich rollen, aufstützen und ihren Kopf heben. Sie greift nicht gezielt, aber befühlt Gegenstände, die sie in die Hände bekommt. Sie sitzt in ihrem Rollstuhl und in ihrer Sitzschale, jedoch noch nicht frei. Seit ihrer Darmoperation schluckt sie nur noch Flüssignahrung.

9 Jahre: KE macht Rückschritte in ihrer Entwicklung. Sprachentwicklung: KE lautiert differenziert, so daß die Mutter ihre Bedürfnisse und Befinden erkennt.

5.3.4.6 Verhalten:

Zähneknirschen, Stimulation durch Schaukeln, gelegentlich Kopfschlagen (z.B. als Reaktion auf Reize im Mund). KE genießt aber Körperkontakt und läßt sich gerne berühren, phasenweise zieht sich jedoch in sich zurück, wirkt dann abwesend und zeigt wenig Mimik. Zu ihrer Heilpädagogin hat sie eine enge Bindung aufgebaut. KE braucht einen festen Tagesrhythmus, sonst verweigert sie die Nahrungsaufnahme. Füttern läßt sie sich nur von 3 weiblichen Bezugspersonen.

5.3.4.7 Förderung:

Krankengymnastik nach Vojta ab 2. Monat, sensomotorische Förderung, integrativer Kindergarten. Die Schulpflicht ruht aus gesundheitlichen Gründen.

Die Mund- und Eßtherapie verlief wenig erfolgreich, da die Patientin im Mundbereich extrem sensibel ist und Reize im Mund bei ihr Brechreiz und Kopfschlagen verursachen.

5.3.4.7.1 Hilfsmittel:

Hörgerät bis zum 3. Lebensjahr, Handschiene, getönte Brille, Rollstuhl, Sitzschale.

5.3.4.7.2 Medikamente:

Bepanthen® Augensalbe, Obstinol®, Mucosolvan® Trpf., Atosil® Trpf.

5.3.5 5. Patient

A.S., weiblich, 6/1997

Alter zur Zeit der Erhebung: 2 Jahre.

5.3.5.1 Anamnese:

AS ist das erste Kind seiner gesunden 27-jährigen Mutter und seines 33-jährigen Vaters. Die knapp 2 Jahre jüngere Schwester ist gesund. In der weiteren Familienanamnese finden sich keine Auffälligkeiten. In der Schwangerschaft fielen erhöhte AFP-Werte und eine Wachstumsretardierung auf. Ein Fehlbildungsschall war ohne pathologischen Befund. Die Geburt wurde in der 43. SSW eingeleitet.

5.3.5.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2240 g, Länge: 47 cm, Kopfumfang: 33 cm, weit ausladender Hinterkopf, Hypertelorismus, schmaler hoher Gaumen, Klinodaktylie des 2. Fingers bds., verkürzte Sehnen der Finger, Brachydaktylie der Großzehe bds., ASD II, großer klappennaher VSD, Nabelhernie, auffällig bogig geformte schmale Rippen, muskuläre Hypotonie.

5.3.5.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.5.3 Weitere Befunde:

1. Lebensjahr: Strabismus, Katarakt li., Lichtempfindlichkeit, nächtliche Unruhezustände, Reizmagen, Obstipation, Blähungen.

2. Lebensjahr: Infektanfälligkeit, häufige Bronchitiden, Katarakt rechts.

5.3.5.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2240 g	47 cm	33 cm
10 ½ Monate	5550 g	66 cm	42 cm
6 Monate	7600 g	80 cm	

Tabelle 47

5.3.5.5 Psychomotorische Entwicklung:

unmittelbar postpartal: Trinken aus einer Flasche.

3 Monate: Lächeln.

5-6 Monate: AS fixiert Gegenstände, erkennt Bezugspersonen wieder.

7-12 Monate: Drehen des Kopfes, Essen von einem Löffel. Die Kommunikationsfähigkeiten der Patientin beschränken sich auf differenziertes Lautieren, um ihrem jeweiligen Befinden Ausdruck zu geben. Sie „erzählt Geschichten“ in ihrer Sprache.

2 Jahre: Umdrehen auf den Bauch, Halten des Kopfes. AS bewegt Arme und Beine beim Musikhören. Sie zeigt deutliches Interesse an ihrer Umwelt, lacht, wenn sie sich freut. Auf die jüngere Schwester zeigt AS anfangs Eifersucht. Sprachentwicklung: Reaktion auf Ansprache, zeigt deutlich, was sie möchte.

5.3.5.6 Verhalten:

Phasenweise Kopfnicken, Kopfreiben, Unruhezustände. In den ersten 5 Monaten nächtliche Schreiatacken. Durchschlafstörungen, gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus. Häufiges Würgen und Erbrechen. AS wirkt zeitweise abwesend, „wie in ihrer eigenen Welt“.

5.3.5.7 Förderung:

Krankengymnastik nach Bobath seit der 8. Woche, Ergotherapie ab 7. Monat, Fußreflexzonenmassage wegen Verstopfung.

5.3.5.7.1 Hilfsmittel:

Inhalator, getönte Brille

5.3.5.7.2 Medikamente:

Lenoxin[®], Aldaktone[®], Multibionta[®], Luminaletten[®] (im 1. Monat). Lasix[®] und Atosil[®] im 1. Lebensjahr. Kariesprophylaxe wird durchgeführt.

5.3.6 6.Patient

M-C.B., weiblich, 8/1996

Alter zur Zeit der Erhebung: 3 Jahre.

5.3.6.1 Anamnese:

MCB ist das dritte Kind gesunder Eltern. Die Mutter war bei der Geburt 37 und der Vater 36 Jahre alt. Die 11 und 9 Jahre älteren Brüder sind gesund. Die Schwangerschaft verlief, abgesehen von Ödemen und Varizen der Mutter, komplikationslos. In der 32. SSW fiel eine Wachstumsretardierung des Kindes auf. Im CTG hatte das Kind mehrmals Extrasystolen. Die Geburt erfolgte in der 42. SSW per Sectio wegen Beckenendlage.

5.3.6.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2560 g, Länge: 48 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 8/9/10, kraniofaciale Dysplasie mit prominentem Hinterhaupt und schmaler Stirn, tiefsitzenden dysplastischen Ohrmuscheln, Mikrogenie, Gaumenspalte (Versorgung mit Gaumenplatte nach Castillo Morales), typische Fingerhaltung bds. (Zeigefinger überlappen die 3. Finger, Kleinfinger die 4. Finger), Vierfingerfurche, Nagelhypoplasie, Ulnardeviation der Hände, Hypoplasie der Labia majora, Klitorishypertrophie, Abduktionshemmung der Hüfte, über dem gesamten Herz 3-4/6 Systolikum auskultierbar, großer membranöser VSD, ASD II, PDA mit bidirektionalem Shunt (Spontanverschuß), dysplastische rechte Niere. Schädelsonographie: Balkenhypoplasie.

5.3.6.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.6.3 Weitere Befunde:

1 Monat: Keine Reaktion auf laute Geräusche, abgeschwächter Saugreflex.

5 Monate: Myokardhypertrophie, dilatierte Pulmonalarterien, v.a. zunehmende pulmonale Hypertension mit drohender Dekompensation, ausgeprägte Zeichen der rechtsventrikulären Belastung, Infektneigung (Harnwegsinfekte mit Urosepsis, Infekte der oberen Luftwege).

6 Monate – 1 Jahr: Schreiattacken (Sedierung mit Diazepam), Linksherzhypertrophie, Muskelhypotonie, wiederholt Pneumonien, phasenweise Hypoventilation mit Apnoen, Strabismus, Kolobom, Lichtempfindlichkeit, enge nicht einsehbare Gehörgänge.

Verdauungsprobleme, Nahrungsmittelallergie auf Weizen, Dinkel, Ei u.a. (Ernährung mit Ziegenmilch und Schmelzflocken), zeitweise muß Nahrung sondiert werden.

1 ½ Jahre: Ausgeprägte Schluck- und Ernährungsprobleme (Nahrungszufuhr ausschließlich über eine Sonde).

2 Jahre: Allgemeine Leistungsschwäche, Ernährung weiterhin über Magensonde.

Die Fotos 41 und 42 zeigen M-C.B. im Alter von 1 ½ und 3 2/3 Jahren.

5.3.6.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2560 g	48 cm	32 cm	
1 Woche	2280 g		33 cm	
5 Wochen	2440 g	48 cm	34 cm	
2 Monate	2760 g			
3 ½ Monate	3440 g	53 cm	35,5 cm	
5 Monate	3900 g	56 cm	35,6 cm	Wachstumsstillstand
6 ½ Monate	3760 g	57 cm	35,5 cm	——"——
9 ½ Monate	3650 g	58 cm	37 cm	——"——
12 Monate	3800 g	60 cm	38 cm	——"——
16 Monate	4,4 kg	62 cm		Gewichtszunahme nach Nahrungsumstellung
21 Monate	4,7 kg	64 cm	39,5 cm	
23 Monate				Wachstumsstillstand

Tabelle 48

5.3.6.5 Psychomotorische Entwicklung:

1–2 Monate: MCB trinkt aus der Flasche.

5–6 Monate: Essen vom Löffel, zunehmende Trinkschwäche.

12 Monate: Gezieltes Lächeln, Heben des Kopfes, Sondierung der Nahrung wegen Trink- und Schluckschwäche.

14 Monate: MCB beginnt zu fixieren, kennt ihren Namen.

1 ½ Jahre: MCB hält Augenkontakt während sie ihren Kopf dreht. Gezieltes Greifen. Wiedererkennen von Bezugspersonen.

2 Jahre: MCB schiebt sich in Bauchlage nach vorwärts. Sie ist weiterhin nicht in der Lage, Nahrung oral aufzunehmen und zu schlucken, schluckt aber ihren Speichel oder Nasentropfen, die ihr in den Rachen laufen problemlos.

2 ½ -3 Jahre: Freies Sitzen für kurze Zeit. Sie führt Gegenstände zum Mund. Die körperliche Belastbarkeit ist aufgrund des Herzfehlers merklich eingeschränkt. In ihren Wachphasen nimmt MCB deutlich Anteil an ihrer Umwelt, „erkundet“ die nähere Umgebung und freut sich über Zuwendung. Sauberkeit: MCB merkt, wenn Stuhlgang in der Windel ist und quengelt solange

bis sie frisch gemacht wird. Sprachentwicklung: Sie versteht einzelne Worte und Aufforderungen, bildet Laute mit „grr“ und „h“. Ihre Mimik und Gestik ist differenziert, so daß sie ihr Befinden ausdrücken kann und vermittelt, in welcher Position sie sich am wohlsten fühlt. Sie verfügt über unterschiedliche Wein-Laute.

5.3.6.6 Verhalten:

MCB ist sehr geduldig, freundlich und interessiert an ihrer Umwelt.

5.3.6.7 Förderung:

Frühförderung zu Hause, Krankengymnastik, oralthérapeutische Betreuung, Konsultation eines mit Bioresonanz erfahrenen Therapeuten.

5.3.6.7.1 Medikamente:

Lanitop[®], Diazepam[®], Sterinor[®] Trpf. zur HWI-Prophylaxe, Schwedenkräuter wg. Verdauungsstörungen.

5.3.6.7.2 Hilfsmittel:

Sonnenbrille mit Schielkorrektur seit 12. Monat, Brille mit Schielkorrektur ab 1 ½ Jahren, Lagerungskissen.

5.3.7 7. Patient

C.K., männlich, 1/1995

Alter zur Zeit der Erhebung: 3 ½ Jahre.

5.3.7.1 Anamnese:

CK ist das erste Kind gesunder Eltern. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 22 Jahre alt, der Vater 30. Das 2 ½ Jahre jüngere Geschwisterkind ist gesund. In der Familienanamnese gibt es keine Besonderheiten.

5.3.7.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2130 g, Länge: 44 cm, Kopfumfang: 32,5 cm, ausladender, abgeflachter Hinterkopf, Leistenhernie, typische Fingerstellung bds. (2. Finger überlappt den 3. und 4. Finger), Fußfehlstellungen. Herz: großer hämodynamisch bedeutsamer VSD vom Inlet-Typ, ASD vom Sekundum-Typ, PDA, primäre pulmonale Hypertonie.

5.3.7.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XY,+18

5.3.7.3 Weitere Untersuchungsbefunde:

1. Lebensjahr: Krampfanfälle, Innenohrschwerhörigkeit bds., starke Obstipation (Abführen nur mit Klistier möglich), Pneumonie, hypotone Muskulatur.

1 – 2 Jahre: Streckhemmung im rechten Bein, dysplastisches Skelett, geringe Trinkmenge, erweiterte Liquorräume, chronisch entzündete, verdickte Rektumschleimhaut, Herzbefund: diskrete Pulmonalisinsuffizienz, VSD mit gekreuztem Shunt.

3 Jahre: Cerebrale Bewegungsstörung, Zeichen einer Spastik an Armen und Beinen, Verschuß des Tränennasenganges mit konsekutivem Augentränen, Infektneigung (insbesondere Atemwegsinfekte).

5.3.7.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2130 g	44 cm	32,5 cm	
3 Monate	2880 g			
1 ¼ Jahre	6800 g	70 cm		
2 Jahre	7320 g	76,5 cm	44 cm	
2 ¼ Jahre	7500 g	78 cm	44,7 cm	Große Fontanelle noch 2 x 2 cm offen
3 Jahre	8750 g	86 cm	46 cm	

Tabelle 49

5.3.7.5 Entwicklung:

1 Jahr: Soziales Lächeln, Drehen des Kopfes, Fixieren.

1 ½ Jahre: Greifen, Bezugspersonen wiedererkennen.

2 Jahre: CK verfolgt mit den Augen, hält Gegenstände kurz fest, steckt die Finger in den Mund, dreht sich aus der Rückenlage in die rechte Seitenlage, nimmt Kontakt zu seiner Umgebung auf und lächelt auf Ansprache. Die Hand-Mund-Koordination ist noch unsicher. Beim Traktionsversuch keine Mitnahme des Kopfes. Er isst Obstgläschen, kann jedoch nicht trinken, nimmt Flüssigkeiten nur von einem Löffel zu sich. CK lautiert und bläst die Lippen auf.

3 Jahre: CK hält seinen Kopf alleine, sitzt mit Hilfe. Trinken ist weiterhin nicht möglich. Sprachentwicklung: Töne des Mißfallens und Gefallens. Die Mutter erkennt an dem differenzierten Lautieren die Bedürfnisse ihres Sohnes.

5.3.7.6 Verhalten:

CK hat ein fröhliches Wesen. Er zeigt gelegentlich stereotype Bewegungen.

5.3.7.7 Förderung:

Krankengymnastik und Frühförderung.

5.3.7.7.1 Hilfsmittel:

Hörgerät, Reha-Wagen, Sitzschale.

5.3.7.7.2 Medikamente:

Mucosolvan[®] Trpf., Lanitop[®], Zymafluor[®], Öl-Glycerin-Einläufe. Ab dem 3. Monat zusätzlich Furosemid[®], Phenobarbital und Spironolaktone[®]. Grundimmunisierungen erfolgten.

5.3.8 8.Patient

F.P., weiblich, 12/1993

Alter zur Zeit der Erhebung: 4 ¾ Jahre.

5.3.8.1 Anamnese:

FP ist das erste Kind ihrer 23-jährigen Mutter und des 24-jährigen Vaters. In der Familienanamnese gibt es keine Besonderheiten. Im letzten Trimester der Schwangerschaft mußte die Mutter wegen eines Abortus imminens für 2 Wochen liegen. Die Geburt erfolgte spontan in der 38. SSW.

5.3.8.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2480 g, Länge: 45 cm, Kopfumfang: 30 cm, Apgar: 7/9/9. Postpartal wurde das Neugeborene als gesund beschrieben. Nach nächtlicher Asphyxie Verlegung in eine Kinderklinik.

5.3.8.2.1 Chromosomenanalyse:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.8.3 Weitere Befunde:

1. Woche: Ausladendes Hinterhaupt, Mikrostomie, Mikrogenie, hohe Stirn, tiefliegende Ohren, PDA, pulmonale Hypertension, typische Handhaltung, „rocker bottom feet“, Brachyphalanie der Großzehe, Abspreizhemmung der Hüfte bds., muskuläre Hypotonie.

1. Lebensjahr: Nabelhernie, rezidivierende Atemwegsinfekte, unkomplizierte Beinfraktur (konservative Therapie), Blähungskoliken, Obstipation (Mikroklistier, Abführmittel).

2 Jahre: Hyperopie, Strabismus convergens alternans.

4 Jahre: Chronisch obstruktive Bronchitis, hohe Schmerzschwelle, retardiertes Knochenalter.

5.3.8.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Größe	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2480 g	45 cm	30 cm	
5 Wochen	2780 g	51 cm	33 cm	
3 ½ Monate	3700 g	54 cm	35 cm	
6 ½ Monate	4490 g	54 cm	37 cm	
12 Monate	5800 g	63 cm	40,5 cm	1. Zahn
19 Monate	6800 g	68 cm	41 cm	
21 Monate	7200 g	69 cm	42,5 cm	
24 Monate	7280 g	74 cm		
36 Monate	~ 8 kg			
4 ½ Jahre	~ 10 kg			vollständiges Gebiß

Tabelle 50

5.3.8.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Reaktives Lächeln, Wiedererkennen der Eltern, Trinken aus einer Flasche.

1 ½ Jahre: Essen von einem Löffel.

2 Jahre: Gegenstände fixieren, Blickkontakt, Kopfkontrolle, Greifen.

3 Jahre: Sitzen mit Hilfe, freies Sitzen (instabil).

3 ½ Jahre: Stehen mit Hilfe, Spielen am „Babytrainer“.

4 ½ Jahre: Ansatzweise Halten ihrer Flasche, Herumkauen auf dem Flaschensauger, Vierfüßlerstand, noch kein Krabbeln, sicheres Greifen, Zerreißen von Zeitung. FP kann sich alleine beschäftigen (Spielen mit ihren Füßen, am Babytrainer, o.ä.), interessiert sich längere Zeit für einen Gegenstand und „erkundet“ ihn, liebt alles, was Geräusche erzeugt (Rasseln, Glocken, usw.). Beim Sitzen stützt sie sich nicht mit den Händen ab, zieht sich noch nicht selbständig zum Stehen hoch. Sie liebt das Zusammensein und Spielen mit anderen Kindern. Beim Essen zeigt sie eine deutliche Vorliebe für Süßes. Sie akzeptiert nur flüssige oder pürierte Nahrung, festere Stücke kaut und schluckt sie nicht. Wenn ihr etwas nicht schmeckt, kneift sie den Mund zu. Bei Hunger wird sie unruhig, greift jedoch nicht von sich aus nach Nahrung. FP trinkt gerne und viel. Sauberkeitserziehung: Wenn die Windel feucht ist, wird FP unruhig und quengelt. Sprachentwicklung: In ihrer Sprache „redet“ sie viel, bildet Einzel- und Doppelsilben. Sie versteht keine einzelnen Worte, aber den Tonfall in dem zu ihr geredet wird. Mit Mimik, Gestik und Lautieren zeigt FP auch für Fremde deutlich wenn sie unzufrieden ist oder sie etwas erreichen möchte.

5.3.8.6 Verhalten:

Wenn sie müde ist, wiegt sie sich in den Schlaf. Sie kratzt sich oder „puhlt“ an kleinen Hautverletzungen. In den ersten Lebensjahren war das Kratzen sehr ausgeprägt, sie kratze sich auch häufig die Ohren blutig. FP ist ein glückliches, zufriedenes, kontaktfreudiges Kind, das gerne und viel lacht. Schlafverhalten: Sie schläft nachts gut durch, an den Wochenenden auch gerne lange. Morgens braucht sie Ruhe, es dauert eine Weile bis sie richtig munter ist. Tagsüber schläft sie häufiger für 10 Minuten und ist danach wieder fit. FP schläft nur in ihr

bekannter Umgebung oder bei vertrauten Personen. In den Urlaub kann sie problemlos mitgenommen werden.

5.3.8.7 Förderung:

Säuglingsalter: Krankengymnastik nach Bobath.

2 Jahre: Krankengymnastik nach Vojta.

ab 3 Jahre: Kindergarten für Behinderte. Zeitweise Versorgung von einer Tagesmutter.

5.3.8.7.1 Hilfsmittel:

Brille, Inhalator.

5.3.8.7.2 Medikamente:

Regelmäßiges Inhalieren mit Mucosalvan[®] oder Teebaumöl. Häufige Antibiotikagabe notwendig. An Impfungen erhielt FP nur Polio, weshalb die übrigen Immunisierungen nicht durchgeführt wurden ist unklar.

5.3.9 9. Patient

A.B., weiblich, 6/1994, verstorben 12/1997

5.3.9.1 Anamnese:

AB ist das 3. Kind gesunder Eltern. Ihre älteren Geschwister sind ebenfalls gesund. Die Familienanamnese ist unauffällig. Gegen Ende der Schwangerschaft fiel eine intrauterine Wachstumsretardierung auf. Die Entbindung erfolgte in der 39.SSW per Sectio wegen pathologischem CTG.

5.3.9.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2110 g, Länge: 40 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 8/7/5, Hypertelorismus, dysplastische Hände, muskuläre Hypotonie, insuffiziente Atmung, Ureterabgangsstenose mit V.a. Hydronephrose. Herz: großer VSD, PDA, Aortenisthmusstenose, primäre pulmonale Hypertension, Herzauskultation: Galopprrhythmus. Sonographie des Schädels: Balkenagenesie, Kleinhirnhypoplasie.

5.3.9.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.9.3 Weitere Befunde:

6 Monate: Verdauungsstörungen (Obstipation, Abführen nur mit Mikroklistier möglich), Dyspnoe, Infektanfälligkeit (insbesondere Atemwegsinfekte), vermehrtes Schwitzen.

1 Jahr: kurze tonische Krampfanfälle, rezidivierende Apnoen mit Zyanose (häufig nachts bei Infekten), Schädelasymmetrie.

2 Jahre: Herzhypertrophie, doppel-S-förmige Skoliose, Strabismus divergens.

3 Jahre: Uhrglasnägel, Trommelschlägelfinger.

Im Alter von 3 ½ Jahren verstirbt sie im Rahmen eines Virusinfektes.

5.3.9.4 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: AB trinkt gut aus der Flasche, führt ihre Hände zum Mund, macht Dreh- und Wedelbewegungen mit ihren Händen.

1 Jahr: Soziales Lächeln, Verfolgen mit den Augen, Festhalten von Gegenständen, Füße spielen miteinander, auf Geräusche Kopfwenden.

2 Jahre: AB fixiert, greift sicher, dreht sich vom Rücken auf den Bauch, kann in Rückenlage den Po anheben, kommt in Bauchlage auf die Knie, hebt und dreht den Kopf.

3 Jahre: AB sitzt mit Unterstützung, wechselt Gegenstände zwischen ihren Händen.

Sprachentwicklung: differenziertes Lautieren, keine eindeutige Silbenbildung, gelegentlich fragliches Nachsprechen von Worten, Erkennen ihres Namens, kein eindeutiges Sprachverständnis.

5.3.9.5 Verhalten:

AB hat ein fröhliches Wesen, freut sich über Aktivitäten. Sie fremdelte nie. Sie zeigt Stereotypien.

5.3.9.6 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2110 g	40 cm	32 cm	
4 ½ Monate	3200 g	53,5 cm	37 cm	
6 Monate	3200 g	54 cm	38,5 cm	
7 ½ Monate	3400 g	56 cm	38,8 cm	
9 ½ Monate	3740 g	58,5 cm	39,8 cm	
12 Monate	4100 g	60 cm	41,1 cm	
14 Monate	3720 g			
15 Monate	4900 g	62,5 cm		
16 Monate	4940 g	63 cm	43 cm	Große und kleine Fontanelle offen
21 Monate	5400 g	68 cm	44,2 cm	1. Zahn
2 2/12 Jahre	6150 g	68 cm	45 cm	
2 7/12 Jahre	6880 g	74 cm	55,7 cm	
3 Jahre	7100 g	75 cm		

Tabelle 51

5.3.9.7 Förderung:

Frühförderung und Krankengymnastik ab 6. Monat. Mit 3 Jahren Krabbelgruppe, therapeutisches Schwimmen, chiropraktische Behandlung.

Ernährung mit 3 Jahren: Kalorienangereicherte Nahrung, Maltrodextrin[®], Sonnenblumenöl, Nutridrip[®].

5.3.9.7.1 Hilfsmittel:

Atem-Herz-Monitor.

5.3.9.7.2 Medikamente:

Aldactone[®], Lanitop[®], Pulmicort[®], Phenaemaletten[®], D-Fluoretten[®]. Phasenweise Harnwegsinfektprophylaxe mit Trimethoprim[®]. Die üblichen Impfungen wurden durchgeführt.

5.3.10 10. Patient

J.P., weiblich, 3/1984, verstorben 2/1988

5.3.10.1 Anamnese:

JP ist das erste Kind ihrer 23-jährigen Mutter und ihres 26-jährigen Vaters. Der 1 Jahr jüngere Bruder ist gesund. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Die Geburt erfolgte in der 38. SSW per Sectio wegen intrauteriner Dystrophie, pathologischem CTG, V.a. Plazentainsuffizienz und Beckenendlage.

5.3.10.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 1900 g, Länge: 44 cm, Kopfumfang: 30 cm, Apgar: 6/10/10, prominentes Hinterhaupt, Naevus Flambeaus auf der Stirn, Blepharophimose, dysplastische tiefansetzende Ohrmuscheln, Hypertelorismus, Mikrogenie, Retrogenie, kurzes Philtrum, kurzer Hals, auffälliges Handlinienmuster, Vierfingerfurchen bds., Flexionskontrakturen der Finger, Klinodaktylie des 2. Fingers bds., schlaffer Muskeltonus, V.a. Vitium cordis.

5.3.10.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.10.3 Weitere Befunde:

bis 3. Monat: Neugeborenenikterus, rezidivierende Apnoen, Herzinsuffizienz mit Rechtshypertrophiezeichen (Furosemid, Digitalis), Trinkschwierigkeiten, Schluckschwäche (überwiegend Sondierung der Nahrung), zentrale Koordinationsstörung mit Asymmetrie, Kontrakturen in beiden Händen, Hypersensibilität im Mundbereich.

3 Monate-1 Jahr: Truncus arteriosus communis, Zyanose, Stirn- und Scheitelhöcker, behaarte Stirn, Nabelbruch, eingeschlagene Daumen bds., Zeigefinger überkreuzt Mittelfinger bds., Abduktionshemmung in der Hüfte, Hammerzehenstellung, Fett- und Muskelgewebe stellenweise atrophisch, Strabismus convergens, hoher Gaumen, unvollständiger Mundschluß.

2 Jahre: Reaktive Polyglobulie, zyanotische Zehen, Uhrglasnägel, großbogige Skoliose, Kyphose, Thoraxasymmetrien, Dermoidzyste der rechten Tränendrüse, unvollständiger Lidschluß, abnormes Reflexverhalten.

3 Jahre: Epikanthus am rechten Auge, Zahnfehlstellungen, Rippenbuckel links, Pectus excavatum, Verstärkung der Kyphoskoliose, erhebliche Kaliberschwankung der Finger, hyperkonvexe Fingernägel, Hyperkeratose an den Füßen, Hypertrichose der Haut, hypoplastische Labia majora.

5.3.10.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	1900 g	44 cm	30 cm	
11 Monate		61,5 cm	41 cm	
20 Monate	6200 g	65 cm		
2 ² / ₁₂ Jahre	6340 g	67 cm	43,6 cm	7 Schneidezähne, 2 Backenzähne
2 ⁸ / ₁₂ Jahre	Maße entsprechen denen eines 8 Monate alten Kindes			
3 ¹ / ₂ Jahre		77 cm	44,8 cm	

Tabelle 52

5.3.10.5 Psychomotorische Entwicklung:

¼ Jahr: Nahrungszufuhr mit dem Löffel in sehr geringen Mengen möglich (Ernährung über Sonde). JP erkennt ihre Mutter.

1 Jahr: Fixieren, kurze Folgebewegung, Blickkontakt, kurzes Anheben des Kopfes, inkonstantes Lächeln und Lautieren, Lauschreaktion, Bewegungsarmut.

2 Jahre: Kopf kann in Rückenlage kurz gehalten werden. Ansätze zur Kopfeinstellung im Raum. Aus der Rückenlage rollt sich JP auf die Seite. In die Hand gegebene Gegenstände werden kurz gehalten und zum Mund geführt.

3 Jahre: JP reagiert deutlich auf mütterliche Zuwendung, toleriert Zähneputzen gut. Palmares Greifen. Sprachentwicklung: Sie „plappert“ und „erzählt“ in ihrer Sprache, reagiert auf Ansprache.

5.3.10.6 Verhalten:

Hypomimie, häufiges Zähneknirschen. JP ist freundlich und zufrieden, lautiert und lacht gerne.

5.3.10.7 Förderung:

Krankengymnastik nach Bobath, Beschäftigungstherapie, orofaciale Therapie, heilpädagogische Beratung (ab 1. Lebensjahr). Spezielle Lagerungen werden von der Mutter durchgeführt. Sonderkindergarten ab 3. Lebensjahr. Aufenthalt im Kur-Kinderzentrum.

5.3.10.7.1 Medikamente:

Regelmäßige Einnahme von nicht im einzelnen bekannten Medikamenten zur Therapie der Herzinsuffizienz.

5.3.10.7.2 *Hilfsmittel:*
Reha-Wagen.

5.3.11 11. Patient

H.P., weiblich, 7/1992, verstorben 11/1992

5.3.11.1 **Anamnese:**

HP ist das dritte Kind gesunder Eltern. Die Mutter, eine 40-jährige Drittpara, der Vater sowie die 10 und 9 Jahre älteren Geschwister sind gesund. In der Familie lebt weiterhin ein gesundes älteres Adoptivkind. Die Familienanamnese ist unauffällig. Die Schwangerschaft verlief abgesehen von gelegentlicher Übelkeit komplikationslos. Wegen eines Heuschnupfens nahm die Mutter ein Antihistaminikum (Omeril®). Eine Amniozentese wurde nicht durchgeführt. Die Geburt erfolgte spontan in der 31. SSW.

5.3.11.2 **Untersuchungsbefund Bei Geburt:**

Gewicht: 2470 g, Länge: 49 cm, Kopfumfang: 34 cm, Apgar: 9/10/10, schmale Lidspalten, antimongoloide Lidachse, kleine tiefansetzende Ohren, Mikrostomie, Mikrognathie, kurzer Hals, Ophistotonushaltung, typische Haltung der Finger bei meist gefausteter Hand, Daumenhypoplasie, Beugekontraktur des 2. und 3. Fingers bds., Krallenfüße, angedeutete Syndaktylie zwischen dem 4. und 5 Strahl der Füße bds., eingeschränkte Beweglichkeit in Sprung- und Hüftgelenk, Rektusdiastase, unreifes weibliches Genitale. Herz: komplexes Vitium cordis (double outlet right ventricle, Malalignment-VSD), ASD II, hämodynamisch bedeutsamer persistierender Ductus arteriosus, rechts descendierende Aorta, Trikuspidal- und Mitralklappenanomalie mit kolbenartig aufgetriebenen Segeln, minimale Trikuspidalinsuffizienz.

5.3.11.2.1 *Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.11.3 **Weitere Befunde:**

Zerebrale Krampfanfälle ab dem 1. Lebenstag, leichte Hyperbilirubinämie in der 1. Woche (Fototherapie), vergrößertes bis an die linke Thoraxwand reichendes Herz, massiv vermehrte Durchblutung der Lungengefäße, rezidivierende Konjunktivitiden, herabhängende Augenlider, Tränenangstenose bds., hypertone Muskulatur, Hyperexzitabilität, ausgeprägte Schreiattacken, Störungen der Wahrnehmung und Wahrnehmungsverarbeitung, Schädelsonographie: zystische Fehlbildung im Bereich des Kleinhirns, Ventrikelasymmetrie, V.a. Hypoplasie dorsaler Balkenanteile.

5.3.11.4 **Körperliche Entwicklung:**

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2470 g	49 cm	34 cm
3 Wochen	2780 g		
2 Monate	3500 g		

Tabelle 53

5.3.11.5 **Verlauf:**

Das Neugeborene muß aufgrund einer Saug- und Trinkschwäche voll sondiert werden. Sehr kleine Mengen können oral aufgenommen werden. Im Alter von 2 Wochen wird HP nach Hause entlassen. Im 2. Monat wird die Patientin während der Nahrungszufuhr zunehmend unruhiger und zappeliger. Eine Stunde nach den Mahlzeiten bekommt sie regelmäßig langanhaltende Schreiattacken, wobei die Augen starr werden, sich Bläschen vor dem Mund bilden und die Mutter sie nicht mehr beruhigen kann. Auf eine operative Therapie des Herzfehlers und weitere invasive Diagnostik wird verzichtet. HP verbringt ihre 4-monatige Lebenszeit größtenteils zu Hause, wo sie im November 1992 an Herzversagen verstirbt.

5.3.11.5.1 *Medikamente:*

D- Fluoretten[®], Phenaemaletten[®], Refobacin[®] Augensalbe, NaCl Nasentropfen, Konaktion[®] am 1. und 2. Lebenstag. Auf eine spezielle herzwirksame Medikation wird verzichtet.

5.3.12 **12. Patient**

C.M., weiblich, 3/1993

Alter zur Zeit der Erhebung: 6 ¼ Jahre.

5.3.12.1 **Anamnese:**

CM ist das 2. Kind gesunder, zur Zeit der Geburt 25-jähriger Eltern. Ihr 2 Jahre jüngerer und ihr 2 ½ Jahre älterer Bruder sind ebenfalls gesund. Aus der Familienanamnese können auf mütterlicher Seite über eine komplexe Behinderung bei schwerem Perinatal Schaden und auf väterlicher Seite über eine vermutlich angeborene Schwerhörigkeit berichtet werden. Die Schwangerschaft verlief zunächst komplikationslos. Ab der 32. SSW Tokolyse wegen Abortus imminens. Die Geburt erfolgt spontan in der 39. SSW.

5.3.12.2 **Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Gewicht: 2250 g, Länge: 49 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 8/9, Mikrophthalmus, abfallende Lidachsenstellung, Mikrostomie, hoher spitzer Gaumen, tiefsitzende Ohren, Ohrmuscheldysplasie, Kamptodaktylie des 3.-5. Strahls beider Hände, typische Fingerhaltung, kleine Zehen, Sandalenlücke, kurzes Sternum, starke Lanugobehaarung, V.a. Spina bifida occulta, Klitorishypertrophie, Nabelhernie, VSD und ASD (Spontanverschluß), postpartale Asphyxie.

5.3.12.2.1 *Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp 47,XX,+18

Die Analyse wurde 12/1994 wiederholt und bestätigt

5.3.12.3 **Weitere Befunde:**

postpartal: Ikterus, hypotone Muskulatur.

1 Jahr: Pankreatitis, Hepatitis, unstillbares Erbrechen, Zwerchfellhernie (operativer Verschluß), Beugekontrakturen der Fingergelenke, hypoplastische Finger- und Zehennägel, kurze dorsalflektierte Großzehe, partielle Syndaktylie des 2. und 3. Strahls, Schädelasymmetrie, Irisanomalie, bläuliche Skleren, eingeschränkte Pupillomotorik, phasenweise Opisthotonus, leichte spastische Diplegie, Extremitätenfehlstellung, makulopapulöses Exanthem mit Bevorzugung der Unterarme, flächenhaftes Exanthem im Gesicht, atypisches Reflexverhalten, Infektneigung (insbesondere Infekte der oberen Luftwege).

2 Jahre: Pneumonie, fehlende Appendix, kleines Divertikel in Magennähe, überstreckbare Gelenke, verstärkte Kyphose der BWS, mangelnde Beckenaufrichtung, geringgradige Hyperopie bds..

3 Jahre: Gestörtes Schlafverhalten, Störung des Tag-Nacht-Rhythmus.

4 Jahre: Schmale, medial prominente Stirn, schmaler Thorax, Skoliose, Schulterprotrusion, Fingerfehlstellung im Bereich des 2.-5. Strahls mit Verkürzung, dysplastische Fußnägel.

5 Jahre: Kyphosierung im Bereich von HWS und gesamter BWS, leichte Knickfuß-Stellung, abnehmende Infekthäufigkeit, Hyperkeratose der Zehennägel.

5.3.12.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2250 g	49 cm	32 cm
3 Monate	4500 g	54 cm	37 cm
12 Monate	7000 g	68 cm	43 cm
16 Monate	8000 g		
17 Monate	8350 g	76 cm	44 cm
24 Monate	9400 g	81 cm	46 cm
2 ⁵/₁₂ Jahre	10,5 kg	81 cm	45,5 cm
3 ½ Jahre	12,5 kg	92 cm	47 cm
4 Jahre	12,5 kg	92,5 cm	46 cm
5 Jahre	15 kg	100 cm	48 cm

Tabelle 54

5.3.12.5 Psychomotorische Entwicklung:

3 Monate: Kurzer Blickkontakt, kurzes Halten des Kopfes, fehlender Saugreflex und Trinkschwierigkeiten (Nahrung wird mit einer Spritze gegeben, 6 h Fütterungszeit tgl.).

9 Monate: Erstes unsicheres Greifen, Fixieren, gute Kopfkontrolle, Essen von einem Löffel.

1 Jahr: Sitzen mit Hilfe.

1 ½ Jahre: Sitzen alleine, erstes unkoordiniertes Krabbeln, Hochziehen zum Stehen.

2 Jahre: CM trinkt aus einem Glas, nimmt Blickkontakt auf, zeigt gute soziale Kontaktaufnahme, greift nach Gegenständen und spielt damit. Fortbewegung durch koordiniertes Krabbeln und Seitwärtsgehen.

2 ½ Jahre: Laufen mit Unterstützung, beidseits wechselndes palmares Greifen mit intermittierendem Pinzetten- bis Zangengriff. CM zeigt für längere Zeit Interesse an einem Spielzeug und beschäftigt sich damit.

3 ½ Jahre: Laufen mit einem Puppenwagen, erste freie Schritte. CM unterscheidet deutlich zwischen bekannten und fremden Personen, hantiert ausdauernd mit Spielzeug und ißt mit den Fingern.

4 Jahre: Freies Laufen auf glatter Ebene mit breitbasigem ataktischem Gangbild. CM ist dabei völlig kritiklos und sieht keinerlei Gefahren voraus. Sie beginnt, mit einem Löffel zu essen und trinkt alleine aus einer Babytasse. Verstehen von kurzen Sätzen oder Aufforderungen, Erkennen ihres Namens.

5 Jahre: Treppensteigen auf- und abwärts im Kinderschritt, selbständiges Trinken aus einer gewöhnlichen Tasse. Beim Spielen zeigt sie viel Imitationsverhalten. Sauberkeit: CM wird gewickelt. 5 x tgl. wird sie zur Toilette geführt, meist mit schnellem Erfolg („sie weiß, was sie dort soll“). Sprachentwicklung: Sie spricht wenige Worte, Mitteilung von Wünschen mittels Gestik, Mimik und Lautieren. Ihr Befinden drückt sie durch Lachen, Weinen oder differenziertes Lautieren aus.

6 Jahre: Treppensteigen im Erwachsenenschritt, Essen mit Gabel oder Löffel. Sauberkeit: CM meldet sich wenn sie zur Toilette muß, nachts trägt sie noch Windeln. Sprachentwicklung: Zweiwortsätze, versteht und spricht viele Worte.

5.3.12.6 Verhalten:

Häufige Phasen von massiven Bewegungstereotypien als Eigenstimulation, stereotypes Schaukeln und Schlagen des Kopfes, nächtliche Unruhezustände bzw. Durchschlafstörungen mit Eigenstimulation, Schaukelbewegungen des gesamten Körpers. Ausdauerndes Drehen oder Zerreißen von Gegenständen, z.B. Taschentücher. Im Kleinkindalter brauchte sie einen festen Tagesrhythmus. Im Alter von 6 Jahren ist sie flexibel bei Veränderungen im Tagesablauf. In den Urlaub kann sie problemlos mitgenommen werden.

5.3.12.7 Förderung:

Krankengymnastik nach Bobath ab 4. Monat. Heilpädagogische Frühbehandlung mit Basalstimulation und Sensorischer Integrationstherapie ab 1 Jahr. Besuch einer Kleinkindgruppe gemeinsam mit ihrem jüngeren Bruder ab 3 Jahre.

Ab 5 Jahre Besuch einer Fördergruppe mit 8 Kindern im integrativen Kindergarten der AWO.
Ab 6 Jahre Logopädie, Montessori Therapie.

5.3.12.7.1 Hilfsmittel:

Reha-Buggy, Reha-Stuhl, Reha-Autositz, Airexmatte, Brille, Gymnastikball.

5.3.13 13. Patient

L.J., weiblich, 9/1977, verstorben 11/1977

5.3.13.1 Anamnese:

LJ ist das erste Kind ihrer jungen gesunden Mutter, I. Gravida. Nach unauffälliger Schwangerschaft erfolgte die Entbindung am Termin per Sectio wegen primärer Wehenschwäche und pathologischen CTG.

5.3.13.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2800 g, Länge: 48 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 6/10/10, prominente Frontalnaht, Exophthalmus, Mikrostomie, Mikrogenie, Hypognathie, Speicheldrüsenzyste, weiter Mamillenabstand, Sakralgrübchen, Hüftgelenksluxation bds., Handfurchen: Vierfingerfurchen mit Brückenbildung, typische Fingerhaltung bds. (2. Finger kreuzt den 3. und 4.), Streckhemmung im 5. Finger, Vitium cordis, Zeichen einer Linksherzhypertrophie, Hepatomegalie, hypotone Muskulatur, Schreischwäche.

5.3.13.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.13.3 Körperliche Entwicklung:

Mit 6 Wochen beträgt das Gewicht 3160 g, die Länge 51 cm und der Kopfumfang 32,5 cm.

5.3.13.4 Weiterer Verlauf:

Trotz Einstellung mit Lasix[®] und Digitalis[®] verläuft die Herzinsuffizienz rasch progredient. LJ hat eine ausgeprägte Links- und Rechtsherzhypertrophie. Weiterführende Diagnostik zeigt ein hochsitzendes Septumaneurysma, Atelektasen basaler Lungenanteile und ein kavernoöses Leberhämangiom. Die Patientin erkrankt im 2. Monat an eitriger Pyelonephritis und paralytischem Ileus. Sie verstirbt im Alter von 8 Wochen an ihrer schweren Herzinsuffizienz.

5.3.14 14. Patient

N.S., männlich, 8/1997, verstorben 9/1997

5.3.14.1 Anamnese:

Nach unauffälliger Schwangerschaft erfolgte die Geburt spontan am Termin.

5.3.14.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2410, Länge: 49 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 9/8/10, ausladendes Occiput, dünne Haare, vorgewölbte hohe Stirn, Ptosis, tiefliegende Bulbi, leichter Hypertelorismus, Retrogenie, Retrognathie, tiefansetzende posterior rotierte Ohren, dysplastische Ohrläppchen, breiter Mamillenabstand, muskuläre Hypotonie, lange medial überschlagene Finger, radiale Deviation im Handgelenk, kleine Daumen, kleine runde Fingernägel, leichte Flexionskontraktur der Finger, kutane Syndaktylie die 3. und 4. Zehe. Herz: großer subaortaler VSD mit starkem Links-Rechts-Shunt, ASD II.

5.3.14.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

5.3.14.3 Körperliche Entwicklung:

Mit 4 Wochen beträgt das Gewicht 2700 g, die Länge 49 cm und der Kopfumfang 34 cm.

5.3.14.4 Weiterer Verlauf:

Wegen rezidivierender Apnoeanfälle erhält NS Sauerstoff. Bei Ikterus gravis erfolgte eine Fototherapie. NS verstirbt im Alter von 5 Wochen im Rahmen einer Apnoe.

5.3.15 15.Patient

A.R., weiblich, 12/1986, verstorben 2/1998

5.3.15.1 Anamnese:

AR ist das erste Kind gesunder 24-jähriger Eltern. Sie hat einen gesunden 5 Jahre jüngeren Bruder. In der Familienanamnese gibt es keine Besonderheiten. Die Schwangerschaft verlief ohne Komplikationen, nur einmal habe ein betreuender Gynäkologe geäußert, das Kind sei vermutlich recht klein. Die Geburt erfolgte spontan in der 43. SSW.

5.3.15.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2050, Länge: 48 cm, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (operative Korrektur der Lippenspalte, Gaumenspalte wird offen gelassen), große Ohren, nicht im einzelnen bekannter schwerer Herzfehler, Pes planus bds..

5.3.15.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 47,XX,+18

Eine später wiederholte Analyse ergibt ein Trisomie 18-Mosaik.

5.3.15.3 Weitere Untersuchungsbefunde:

Infektneigung (alle 2-3 Monate Bronchitis oder Pneumonie), Krampfanfälle ab 3 Jahre (Einstellung mit Sabril®, Convulex®), starke Verschleimung (2-3x täglich Absaugen), Taubheit, progrediente Kyphoskoliose, ausgeprägter Hypotonus der Muskulatur, rezidiv. Eisenmangelanämie, Dekubiti im 10. und 11. Lebensjahr, chronische Obstipation (Lactulose, Klistier, manuelles Ausräumen).

AR verstirbt im Alter von 11 ¼ Jahren im Rahmen eines epileptischen Anfalls während des Essens.

5.3.15.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Größe	Bemerkung
bei Geburt	2050 g	48 cm	
1 Jahr	~7 Kg		1. Zahn
2 Jahre	~8 Kg		
3 2/3 Jahre	~9 kg		
8 ½ Jahre	~13,5 kg		
11 ¼ Jahre	~14,5 kg		

Tabelle 55

5.3.15.5 Psychomotorische Entwicklung:

Im Säuglingsalter Trink- und Schluckschwäche (Füttern mit dem Löffel), starker Speichelfluß. Mit 11 Jahren ißt sie Brei und pürierte Nahrung von einem Löffel, trinkt aus einer Schnabeltasse, lächelt reaktiv, spielt mit ihren Händen. Fragliches Erkennen der Bezugspersonen. AR genießt Kuscheln und Streicheln. AR sitzt nicht, greift nicht und fixiert nicht. Eine Sauberkeitserziehung war nicht möglich. Sprachentwicklung: AR zeigt wenn ihr

etwas schmeckt (Vorliebe für Süßes), zeigt wenn sie satt ist, meldet sich aber nie von sich aus bei Hunger. Sie weint, wenn sie alleine ist. Es ist ihr aber relativ egal, wer kommt, um ihr Zuwendung zu geben.

5.3.15.6 Förderung:

Bis 3. Lebensjahr: Krankengymnastik nach Vojta (nach Ansicht der Mutter wenig erfolgreich).

ab 3. Lebensjahr: Tagsüber in einem Kindergarten mit 2 Gruppen für Behinderte.

ab 5 Jahre: Schule für Geistigbehinderte, dort auch Krankengymnastik nach Bobath. Wenn die Familie in Urlaub fährt oder die Eltern beruflich abwesend sind, wird AR bei dem familienentlastenden Dienst eines lokalen Vereins untergebracht.

5.3.15.6.1 Hilfsmittel:

Reha-Buggy, körperangepaßte Sitzschale, Absauggerät, Inhalator, Lagerungssack, Lagerungsfell, Pflegebett.

5.3.15.6.2 Medikamente:

Anfallstherapie mit Convulex[®] und Sabril[®], sehr häufig Antibiotika zur Pneumonie- bzw. Bronchitistherapie. Die empfohlenen Impfungen, außer Pertussis und Tbc, wurden durchgeführt. Wegen akuter Gefährdung (Erkrankung des Bruders) passive Impfung gegen Varizellen im Alter von 8 Jahren.

5.3.16 16. Patient

J.M., weiblich, 11/1966, verstorben 2/1982

5.3.16.1 Anamnese:

JM ist das einzige Kind gesunder Eltern. Das Alter der Mutter betrug zum Zeitpunkt der Geburt 42 Jahre, der Vater war 30 Jahre alt. Die weitere Familienanamnese ist bis auf einen Altersdiabetes des Großvaters väterlicherseits unauffällig. Die Geburt erfolgte in der 42. SSW per Sectio wegen Beckenendlage und Wehenschwäche.

5.3.16.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2050, Länge: 45 cm, Mikrocephalus, ausladender abgeflachter Hinterkopf, dysplastischer Schädel, Gesichtshypoplasie, Mikrophthalmus links, überstehender Limbus corneae, ansteigende Lidachsenstellung, reaktionslose Pupillen, V.a. Amaurose, tiefsitzende Ohren, dysplastische Ohrmuscheln, Vierfingerfurche, typische Fingerstellung bds. (2. Finger überlappt den 3. und 4. Finger), Finger 2 bis 4 im Grundgelenk gebeugt, im Mittel- und Endgelenk gestreckt, Luxatio coxae congenita, Pes equinovarus, Brachydaktylie der Großzehe, Sandalenlücke, Moro-, Greif- und Saugreflex fehlen.

5.3.16.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Trisomie 18-Mosaik mit einem Anteil von 50% aberranter Zellen.

Karyotyp 46,XX/47,XX+18

5.3.16.3 Weitere Befunde:

6 Monate: Trinkschwäche (Sondierung der Nahrung), Dyspnoeattacken, zentrale Zyanose, kleiner Unterkiefer, hoher Gaumen, Facialisparesie rechts mit Abducensparesie und Blickparesie nach rechts, Hüftgelenkdysplasie, Obstipation (tägliche Einläufe), Pneumonie, häufiges Erbrechen, Nabelbruch, doppeltes Nierenbeckenkelchsystem links, Doppelnieren rechts, pathologisches Reflexverhalten, EEG: Verlangsamung und Hypersynchronisation. V.a. Vitium cordis, V.a. Schwerhörigkeit/Taubheit.

1 Jahr: Infektneigung (rezidiv. Pneumonien und Enteritiden), nächtliche Dyspnoe, Lymphadenitis colli (Inzision), Furunkulose, überweiter Mamillenabstand, ventral verlagertes Anus, hypoplastische Labia minora, klaffende Vulva.

5 Jahre: Rechtskonvexe Skoliose der BWS, allgemeine Unterentwicklung des Skeletts, stark retardiertes Knochenalter, ausgeprägte Coxa valga bds., luxierte linke Patella, Kalkaneussporn

bd., Zygodaktylie bds., Pes adductus, Klinodaktylie des 5. Fingers bds., subunguale Zyanose, enger rechter Gehörgang. Herzbefund: V.a. Shunt-Vitium mit Pulmonalsklerose und Pulmonalinsuffizienz, Rechtsherzhypertrophie, gestörte Erregungsausbreitung.
8 Jahre: Strabismus divergens, Ptosis rechts, Mikrorhinie, konvex gebogene Nase, Mikrostomie, Zahnstellungsanomalien und Karies (Zahnextraktion). Trichterbrust, Tetraspastik mit Beugekontrakturen in den Ellenbogen- und Kniegelenken, atrophische Muskulatur, Adduktorenspasmus, Spitzfuß, allergisches Exanthem.
13 Jahre: Hypoplastische Haare, Hypertrichose der Augenbrauen und Wimpern, angewachsene Ohrläppchen, Zahneiterung (erneute Zahnextraktion), schildförmiger Thorax, sämtliche Gelenke luxierbar, linkes Kniegelenk bei 90° versteift, schwere Torsionsskoliose.
15 ½ Jahre: Die Patientin verstirbt im Rahmen eines Virusinfektes.

5.3.16.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2050 g	45 cm		
3 Monate	3250 g			
6 Monate	4800 g	57 cm	36 cm	
7 Monate	4850 g	58,5 cm	37,5cm	
3 Jahre	8400 g	78 cm	42,5 cm	Große Fontanelle 0,5 x 0,5 cm
8 1/12 Jahre	12,6 kg			Bleibende Zähne z.T. vorhanden
13 ½ Jahre	19,5 kg	125 cm	46,3cm	Thelarche

Tabelle 56

5.3.16.5 Verhalten:

Unruhezustände, Amimie.

5.3.16.6 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Schluckstörung (Sondierung der Nahrung), Reaktion auf Geräusche.

3 Jahre: Abwehrreaktion angedeutet.

13 Jahre: Essen vom Löffel, keinerlei statische Funktion (keine Kopfkontrolle, Sitzen, Greifen o.ä.), außer einzelnen Lauten keine sprachliche Äußerung.

5.3.16.7 Förderung:

Soweit bekannt nahm das Mädchen an keinem Förderprogramm teil. Sie wurde zu Hause von ihrer Mutter gepflegt. Sie nahm keine Dauermedikation. Die üblichen Impfungen wurden durchgeführt.

5.3.17 17. Patient

A.D., weiblich, 11/1991

Alter zur Zeit der Erhebung: 7 ½ Jahre.

5.3.17.1 Anamnese:

AD ist das erste Kind gesunder 28-jähriger Eltern. Ihre beiden jüngeren Schwestern sind ebenfalls gesund. In der weiteren Familienanamnese gibt es keine Auffälligkeiten. Nach komplikationsloser Schwangerschaft erfolgte die Geburt in der 39. SSW per Sectio wegen Lageanomalie.

5.3.17.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2430 g, Länge: 44 cm, Mikrocephalie, Oesophagusatresie Typ IIIb, Klinodaktylie, Pes equinovarus links, kleine Nabelhernie, PDA (Spontanverschluß), Lungenödem, wiederholt Atemstillstände.

5.3.17.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Trisomie 18-Mosaik. Die trisome Zelllinie überwiegt sowohl in den Lymphozyten (90%) als auch in den Fibroblasten der Haut (70%).

5.3.17.3 Weitere Befunde:

1. Lebensjahr: Strabismus, Tracheobronchomalazie, Überblähung der linken Lunge, massiver gastro-ösophagealer Reflux, Saugschwäche, (ausschließlich Sondenernährung, mit 8 Monaten Gastrostoma), Dyspnoen mit Zyanose (zeitweise Sauerstoffgabe, bei ausgeprägter Dyspnoe auch Intubation. Schlafen in halb aufrechter Position).

1 – 1 ½ Jahre: ausgeprägt klaffende Kardia, Hiatusgleithernie (Semifunduplikatio, Hiatoplastik), chronisch obstruktive Bronchitis.

2 Jahre: Stenose des linken Hauptbronchus, möglicherweise durch eine Gefäßanomalie mit vaskulärer Ringbildung verursacht. Infektneigung, insbesondere Harnwegsinfekte, Otitiden und Bronchitiden.

4 Jahre: Knickfuß bds., wesentlich kürzerer linker Fuß, Ösophagitis 1. Grades.

6 Jahre: Hyperopie (5,0 re., 5,25 li.), 3 Nierenzysten links, verdickte Fingergelenke, leichte Skoliose.

7 Jahre: Pneumonie.

5.3.17.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Bemerkung
bei Geburt	2430 g	44 cm	
1 Jahr			Vorzeitige Thelarche
2 Jahre	11 kg	82 cm	
6 ½ Jahre	13 kg	100 cm	

Tabelle 57

5.3.17.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Essen von einem Löffel, Erkennen der Eltern.

1 Jahr: Soziales Lächeln, ansatzweises Greifen, Drehen von dem Rücken auf den Bauch (inkonstant).

2 Jahre: AD dreht sich alleine auf die Seite, hält und dreht ihren Kopf, hält sich im Vierfüßlerstand, sitzt frei, trinkt geringe Mengen aus einem Becher, versteht ihren Namen.

2 ½ Jahre: Robben, gezieltes Greifen, Fixieren.

3 Jahre: Trinken aus einer Flasche, allerdings nur 30 ml.

3 ½ Jahre: Krabbeln, Kniestand.

4 Jahre: Essen mit den Fingern und von einem Löffel (½ Jahr später Entfernung der PEG-Sonde), Stehen mit Hilfe.

4 ½ Jahre: AD steht alleine, läuft an der Hand, versteht einzelne Worte und kurze Aufforderungen.

5 Jahre: Freies Laufen. AD spricht mehrere Wörter (Papa, Mama, Oma, Opa, ja, usw.).

6 Jahre: Auf ebenem Grund bewegt sich AD selbständig fort, weiß auch, wo sie hin möchte. Sie beschäftigt sich teilweise alleine (holt sich z.B. Legosteine und baut ½ - ¾ Stunde), teilweise muß man sie anregen und ihr sagen womit sie sich beschäftigen könnte (Kneten, Puppe, im Sand spielen usw.), dann macht sie es. Sauberkeit: AD wird gewandelt, meldet sich häufig bei Stuhldrang oder wenn Stuhlgang in der Windel ist. Sprachentwicklung: AD verwendet Personalpronomen richtig. Viele Worte verwendet sie nur einmalig nimmt sie aber nicht in ihr festes Vokabular auf. Sie führt kleine Aufträge aus (z.B. „Bring die Windel in den Mülleimer!“, „Setz Dich an den Tisch!“, „Bring mir das Bild!“). Sie teilt ihre Wünsche mittels Worten, einzelnen Lauten und Gesten mit.

7 Jahre: Sauberkeit: Geht nach Erinnerung alleine zur Toilette. Sprachentwicklung: AD verfügt über ein umfangreiches Vokabular.

5.3.17.6 Verhalten:

AD zeigte im Kleinkindalter Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von stereotypen Bewegungen, wie z.B. Hin- und herschaukeln, was die Eltern konsequent unterbrachen und verboten. Mit 6 Jahren haben sich diese Stereotypen verloren. Veränderungen im Tagesablauf oder Umgebung akzeptiert AD gut.

5.3.17.7 Förderung:

Ab 6. Monat: Frühförderung zu Hause, Ergotherapie, Krankengymnastik nach Bobath und Vojta (wenig erfolgreich).

Ab 3 Jahre: Krabbelstunde der Frühförderung.

Ab 4 Jahre: Integrativer Kindergarten, in dem AD auf sie abgestimmte heilpädagogische Betreuung erhält. Hippotherapie, Logopädische Therapie.

6 Jahre: Antrag auf Zurückstellung von der Schulpflicht.

Für ausgesprochen wichtig halten die Eltern viel Hautkontakt zu ihrer Tochter. Hilfreich sei weiterhin der Einfluß, den die jüngeren Geschwister auf AD haben und von denen sie sich sehr viel abgucke.

7 Jahre: Schule für Geistigbehinderte.

5.3.17.7.1 Hilfsmittel:

Brille, Schuheinlagen, Reha-Buggy, Sitzschale.

5.3.17.7.2 Medikamente:

Zeitweise: Sultanol[®]-Inhalationsspray, Atrovent[®], Solu-Decortin[®], nicht im einzelnen bekannte Mukolytika und homöopathische Arzneimittel.

5.3.18 18. Patient

Ma.M., männlich, 11/1995

Alter zur Zeit der Erhebung: 3 Jahre.

5.3.18.1 Anamnese:

MaM ist das zweite Kind seiner gesunden 26-jährigen Mutter, das erste des gesunden 29-jährigen Vaters. Die beiden Schwestern, 8 Jahre älter und 1 Jahr jünger als MaM, sind gesund. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Durch 2 Todesfälle in der Familie bestand eine starke psychische Belastung während der Schwangerschaft. Ein fraglicher Windpockenkontakt erfolgte in der Mitte der Schwangerschaft. Geburt per Notsectio in der 42. SSW wegen drohender Asphyxie.

5.3.18.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2460g, Länge: 47 cm, Kopfumfang: 34 cm, Apgar: 3/7/9, großer Hirnschädel, Hypertelorismus, Retrogenie, Ohrmuscheldysplasie, Klinodaktylie bds., auffällige Fußhaltung, 4. Zehenstrahl nach plantar verschoben, muskuläre Hypotonie, Doppelniere rechts, Leistenhernie bds. (OP 4/96). Herz: Tachykardie, perimembranöser VSD, ASD, großer PDA, linksventrikuläre nichtobstruktive Kardiomyopathie mit dysplastischer Mitralklappe, pulmonale Hypertension (Sauerstoffgabe nachts wegen ungenügender Sättigung). Schädelsonographie: Kleinhirnhypoplasie, Plexusblutung. Labor: Thrombopenie.

5.3.18.2.1 Chromosomenanalyse:

Karyotyp 46,XY,-13,+der(18;13)

5.3.18.3 Weitere Befunde:

1.-2. Woche: Ikterus gravis (Fototherapie), Hydronephrose rechts Grad III, Megaureter, V.a. Uretermündungsstenose, vesikoureteraler Reflux Grad III-IV (Nephrektomie mit 2 ½ J.).

1. Lebensjahr: Infektanfälligkeit (rezidiv. Pneumonien und Harnwegsinfekte), fragliche Sehstörung, obstruktive Bronchitis, große Inguinalhernie mit Hydrocele funiculi (OP 4/96),

kleine Nabelhernie, Dyspnoe, Apnoeattacken, Strabismus convergens alternans, V.a. Thymushypoplasie, Krampfanfälle (Einstellung mit Luminal®).

1 Jahr: Skoliose, rezidivierende Pyelonephritiden, Herzlage: überdrehter Rechtstyp.

2 Jahre: Stomatitis aphthosa, rezidivierende Enteritiden, Konjunktivitiden, Harnwegsinfekte.

5.3.18.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2460 g	47 cm	34 cm
3 Wochen	2370 g		
4 Monate	3200 g		
6 Monate	3830 g		
8 ½ Monate	4830 g		
12 Monate	6300 g		
14 Monate	6700 g		
30 Monate	7700 g	77 cm	

Tabelle 58

5.3.18.5 Psychomotorische Entwicklung:

Neugeborenenalter: Trinkschwäche, spärliches Bewegungsmuster.

3 Monate: Gegenstände fixieren, soziales Lächeln. MaM trinkt gut, nur bei Infekten muß die Nahrung vorübergehend sondiert werden.

6 Monate: MaM dreht den Kopf alleine und hält ihn frei.

1 Jahr: Greifen, Erkennen von Bezugspersonen.

2-3 Jahre: MaM sitzt auf dem Schoß, ißt von einem Löffel und trinkt aus einer Flasche. Er spielt mit Gegenständen, die über ihm hängen, greift nach Spielsachen und beschäftigt sich für eine Weile damit. Er liebt Musik. Sprachentwicklung: MaM kann sich mitteilen, wenn er müde, hungrig oder durstig ist, wenn er satt ist, schüttelt er mit dem Kopf.

5.3.18.6 Verhalten:

MaM schaukelt sich in den Schlaf. Die Eltern beschreiben ihn als ein freundliches, fröhliches Kind.

5.3.18.7 Förderung:

Frühförderung mit heilpädagogischer und krankengymnastischer Therapie. Vibrationsmassagen bei Bedarf.

5.3.18.7.1 Hilfsmittel:

Heimmonitor, Absauggerät, Sauerstoffgerät.

5.3.18.7.2 Medikamente:

Lanitop®, Theophyllin, Mucosolvan®, Bactrim®-Dauerprophylaxe, Lasix® nach Bedarf, phasenweise Inhalation mit Atrovent® und Sultanol®. Nächtliche Sauerstoffgabe. Rachitisprophylaxe und die üblichen Impfungen wurden durchgeführt.

5.4 Befunde der eigenen Patienten mit Trisomie 18

Befund	Häufigkeit insgesamt n=18	Freie Trisomie n=14	Mosaik n=3	Partielle Trisomie n=1
Geschlecht m:w	3:15	1:12	0:3	1:0
Durschnittsalter: Mütter (n=14) / Väter (n=13)	28,35 J. (21-42) 28,86 J. (24-36)	27,7 J. (21-40) 29 J. (24-36)	31 J.(24-42) 27 J.(24-30)	26 J. 29 J.
Geburt per Sectio	9	6	2	1
Geburtsgewicht (Mittelwert)	2269 g	2275 g	2176 g	2466 g
Mikrocephalus	13	11	2	—
Prominentes Hinterhaupt	9	8	1	—
Hohe/schmale Stirn	6	6	—	—
Mikro-/Retrogenie	9	7	1	1
Mikrostomie	7	6	1	—
Hoher Gaumen	6	5	1	—
LKG-Spalte	3	2	1	—
Strabismus	9	8	2	1
Fehlsichtigkeit	6	2	2	1
Lichtempfindlichkeit	3	3	—	—
Hypertelorismus	7	6	—	1
Epikanthus	2	2	—	—
Tiefsitzende Ohren	8	7	1	—
Dysplastische Ohren	10	8	1	1
Schwerhörigkeit/Taubheit	5	3	2	—
Kurzes Sternum	1	1	—	—
Skoliose	9	5	3	1
Typische Handhaltung	12	11	1	—
Handfehlstellung/-bildung	15	12	2	1
Klinodaktylie	8	7	2	1
Auffällige Handfurchen	4	3	1	—
Fußfehlstellungen	11	7	3	1
Rocker bottom feet	4	3	1	—
Pes equinus/Pes varus	4	2	2	—
Kurze Großzehe	6	5	1	—
Abspreizhemmung der Hüfte	9	8	1	—
Hypotone Muskulatur	15	12	2	1
Leisten- und/oder Nabelhernie	10	7	2	1
Unreifes/hypoplast. Genitale	7	6	1	—
Nierenfehlbildung	6	3	2	1
Herzfehler insgesamt	18	14	3	1
VSD	10	9	—	1
ASD	8	7	—	1
Kleinhirnhypoplasie	3	2	—	1
Balkenagenesie/-dysplasie	3	3	—	—
Krampfanfälle	6	4	1	1
Obstipation und/oder Blähung	12	10	2	—
Saug-/Trinkschwäche	14	10	3	1
Sondenernährung	9	6	2	1
Infektneigung	12	8	3	1

Tabelle 59

5.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten mit Trisomie 18

5.5.1 Klinik

5.5.1.1 Anamnestische Daten

Zu den Hauptauffälligkeiten zählen die intrauterine Wachstumsretardierung und ein niedriges Geburtsgewicht, welches durchschnittlich bei etwa 2200 g^{42,96} liegt. Diesbezügliche Angaben in der Literatur schwanken von 1580 g¹⁰⁶ bis 2420 g.⁶ Die Schwangerschaft verläuft häufig pathologisch mit Blutungen, Polyhydramnion, vorzeitigen Wehen oder Plazentainsuffizienz.^{6,81} Sowohl Frühgeburten als auch Übertragungen finden sich gehäuft.^{6,81} Baty et al. fand in ihrer Studie (n=98) eine Frühgeburtenrate von 16 % und Übertragung bei 41%. 54% der Geburten erfolgten per Sectio. Das durchschnittliche Alter der Mütter betrug in ID Youngs¹⁰⁶ Kollektiv (n=21) 28,56 Jahre und in BJ Batys⁶ Studie 31,2 Jahre. Als Durchschnittsalter der Väter errechnete Young 30,02 Jahre und Baty 33,2 Jahre.

Bei 5 (28%) unserer Patienten wurde bereits pränatal ein Minderwuchs bemerkt. Bei keiner der Schwangeren wurde eine Amniozentese durchgeführt. Die mittlere Länge betrug 43,25 cm (<3. Perzentile). Bei Geburt maß die Patientin AB nur 40 cm, 3 Patienten hatten jedoch eine Länge von 49 cm, was der 50. Perzentile entspricht. Es findet sich ein durchschnittliches Gewicht von 2264 g bei einer Variationsbreite von 1650 g (1. Patient MiM) bis 2800 g (13. Patient LJ). Unter unseren Patienten gab es eine Frühgeburt in der 31.SSW und eine Übertragung (5%). Wegen Abortus imminens mußten 2 Mütter liegen bzw. erhielten Tokolytika. 10 unserer Patienten (56%) wurden per Sectio entbunden wegen pathologischem CTG, V.a. Plazentainsuffizienz und/ oder Wehenschwäche. Bei den Kindern mit kompletter Trisomie 18 betrug das Durchschnittsalter der Mütter 27,7 und das der Väter 29 Jahre.

5.5.1.2 Kopf und Gesicht

Charakteristisch sind Mikrocephalie, prominente Hinterhaupt, hohe Stirn, Mikrophthalmus, ansteigende Lidachsenstellung, Ptosis, Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren, Ohrmuscheldysplasie, Mikrostomie, kurzes Philtrum, Retrogenie, hoher Gaumen und nicht selten auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (< 10 %³ -15%⁸¹).^{3,6,42,81,96} Von unseren Patienten hatten nur 5 von 18 einen frontooccipitalen Kopfumfang > 33 cm. 2 Patientinnen (11%) haben einen Kopfumfang von nur 30 cm. Ein prominente Hinterhaupt haben 50% unserer Patienten, eine hohe Stirn 6 von 18 (33%), Hypertelorismus 7 (39%), tiefsitzende Ohren 8 (44%) und dysplastische Ohren haben 10 (56%). Eine ansteigende Lidachsenstellung und Ptosis haben jeweils 2 unserer Patienten und ein Mikrophthalmus findet sich bei einem. 3 unserer Patienten haben eine abfallende Lidachse, bei 2 Patienten ist eine enge Lidspalte beschrieben, je ein Patient hat flache Orbitae, Exophthalmus bzw. tiefliegende Bulbi. Mikro- bzw. Retrogenie finden sich bei 9 unserer Patienten, eine Mikrostomie und ein hoher schmaler Gaumen bei je 6 (33%) und eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte haben 3 Patienten (17%).

5.5.1.3 Kardiovaskuläres System

Einen kongenitalen Herzfehler haben 80-85 % der Kinder,^{3,6,42} A. Schinzel spricht sogar von fast 100%.⁸¹ Am häufigsten sind ASD und PDA, aber auch VSD, Klappenfehler, Transposition der großen Arterien und andere kardiovaskuläre Fehlbildungen bzw. Erkrankungen sind beschrieben.^{3,6,42,55} Unsere Patienten haben alle einen Herzfehler, womit bestätigt wird, daß der Herzfehler eine bedeutende Fehlbildung bei der Trisomie 18 ist. Die Art des Herzfehlers und ihre hämodynamische Bedeutung sehr unterschiedlich (siehe Tabelle 60). Der VSD ist bei unserem Kollektiv häufiger als der ASD. 4 Patienten haben Klappenanomalien.

Kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. Fehlbildungen unsere Patienten:

Patient	ASD	VSD	PDA	PULMONALE HYPER- TENSION	RECHTS- HERZ- HYPER- TROPHIE	FEHLBILDUNG/ERKRANKUNG
1. MiM					X	Vitium cordis, Herzinsuffizienz
2. LS		X				
3. AW	X	X	X	X		
4. KE			X		X	
5. AS	X	X				
6. MCB	X	X	X			
7. CK	X	X	X			Pulmonalklappeninsuffizienz
8. FP			X	X		
9. AB		X	X	X		Aortenisthmusstenose
10. JP					X	Truncus arteriosus communis
11. HP	X	X	X			Rechts deszendierende Aorta, Double outlet right ventricle, Tricuspidal-/ Mitralanomalie und -insuffizienz
12. CM	X	X				
13. LJ					X	Linksherzhypertrophie, globale Herzinsuffizienz
14. NS	X	X				
15. AR	Nicht genau bekannter schwerer Herzfehler, Transposition ?					
16. JM					X	Shunt-Vitium, Pulmonalklappeninsuffizienz, Sklerose der A. pulmonalis, Erregungsausbreitungsstörung
17. AD			X			Gefäßanomalien
18. MaM	X	X	X		X	Linksventrikuläre nichtobstruktive Kardiomyopathie, Mitralanomalie

Tabelle 60

5.5.1.4 Gastrointestinaltrakt

Deutlich seltener als kardiale Fehlbildungen sind Malformationen des Gastrointestinaltraktes (< 10%).⁶ Auftreten können Malrotation, Meckel Divertikel, Ösophagusatresie, inkomplette Kolonfixierung und Analtresie. R. Matsuoka fand bei Autopsien bei 10 von 15 Patienten ein ektopes Pränkeas.⁵⁵ Inguinal- oder Umbilikalhernien finden sich bei ca. 2/3 der Patienten,^{42,96} eine Omphalozele haben etwa 10%.^{3,6} Verdauungsstörungen wie Blähungen, chronische Obstipation mit Koliken sind sehr häufige Beschwerden der Kinder.³

Bei dem von uns beschriebenen Kollektiv hat die Patientin AD eine Ösophagusatresie und eine klaffende Kardialklappe mit Hiatusgleithernie, die Patientin KE ein Mesentericum commune, Lageanomalie des Darmes und eine Pylorusstenose. Der Patient CK hat ein kleines Divertikel in Magennähe und eine fehlende Appendix und JM einen nach ventral verlagerten Anus. Eine Leisten- und/oder Nabelhernie fand sich bei 10/18 Patienten (56%), eine Patientin hat eine Rektusdiastase. Eine Omphalozele hat keiner unserer Patienten. 2 Patienten bekommen im Verlauf einen Ileus (11%), 12 Patienten leiden unter z.T. schwerer Obstipation und/oder Blähungen (56%).

5.5.1.5 Urogenitaltrakt

Häufige Fehlbildungen im Bereich des Urogenitaltraktes sind bei den männlichen Patienten Kryptorchismus (nach R.Gorlin⁴² fast 100%, B.Baty⁶ 14%) und Hypospadie,⁴² bei den weiblichen Patienten Klitorishypertrophie und hypoplastische Labien. Ebenfalls beschrieben

sind hypoplastische Ovarien und Uterus bifidus.^{42,96} Fehlbildungen der Nieren haben etwa 30% der Patienten. Häufig sind Zysten, Hufeisennieren und Hydronephrose.^{3,42,96}

Bei unseren Patienten fanden sich in 33 % Nierenfehlbildungen. 2 Patienten haben eine Doppelniere, jeweils 1 Patient hat eine Hufeisenniere, eine Nierenzyste, eine Ureterabgangsstenose mit Hydronephrose, einen Megaureter, eine Uretermündungsstenose sowie einen vesikoureteralen Reflux. Bei den 3 männlichen Patienten sind keine Auffälligkeiten des Genitale beschrieben. 7 der 15 weiblichen Patienten haben ein unreifes hypoplastisches Genitale und/oder Klitorishypertrophie (47%).

5.5.1.6 Extremitäten und Skelett

Typisch für das Edwards Syndrom ist die Handhaltung mit Beugekontrakturen der Fingergelenke mit Überlappen des 2. und 5. über den 3. bzw. 4. Finger. Ebenfalls häufig sind Syndaktylie, Klinodaktylie, Polydaktylie, Daumenaplasie und überstreckbare Daumen.^{3,6,96}

Häufige Anomalien der Füße sind „rocker-bottom feet“, Pes equinovarus, prominenter Kalkaneus, Hallux malleus und Brachyphalangie der Großzehe.^{3,42,96} Weitere Auffälligkeiten des Skeletts sind Hüftgelenksdislokation (80%⁴²), kurzes Sternum, schmale Rippen und Röhrenknochen, leicht luxierbare Gelenke, selten auch eine Radiusaplasie.^{3,6,42,96}

Von unseren Patienten haben 15/18 Handfehlstellungen (83%), davon 7 (39%) eine Klinodaktylie, 3 (17%) eine Beugekontraktur der Finger, je 2 (11%) eine Kamptodaktylie, hypoplastische Daumen bzw. eine Syndaktylie und je ein Patient hat eine Zygodaktylie, leicht luxierbare Fingergelenken bzw. verkürzte Fingersehnen. Die typische Fingerhaltung haben 12 der 18 Patienten (67%). Fußfehlstellungen haben 11 unserer Patienten (61%), davon 4 (22%) „rocker-bottom feet“, 3 (17%) Pes equinovarus, je 2 (11%) Pes valgus bzw. eine kurze dorsalflektierte Großzehe und je ein Patient hat Pes adductus bzw. Pes planus. Eine Abduktionshemmung im Hüftgelenk läßt sich bei 9/18 Patienten feststellen (50%), Coxa valga haben 2 Patienten (11%), eine Luxationsneigung verschiedener Gelenke findet sich bei 3 Patienten (17%). 2 Patienten haben auffällig geformte schmale Rippen. Eine Skoliose der Wirbelsäule haben 9 der 12 älteren Kinder über 2 Jahre (75%). Je eine Patientin hat einen Rippenbuckel bzw. keilförmige Wirbel. Bei 3 Patienten wird in Röntgenbefunden ein retardiertes Knochenalter ausdrücklich erwähnt.

5.5.1.7 Haut

Häufige Befunde der Haut sind abnorme Dermatoglyphen, Vierfingerfurche, Cutis laxa und hypoplastische Nägel.^{3,42,96}

Von unseren Patienten haben je 2 Uhrglasnägel bzw. hypoplastische Nägel, jeweils einmal finden sich trockene Haut, Hypertrichose der Haut, hyperkonvexe Fingernägel, Hyperkeratose der Füße und der Zehennägel. 4 Patienten (22%) haben Vierfingerfurchen und/ oder sonstige auffälliges Dermatoglyphen. Vermutlich liegt dieser Prozentsatz noch höher, da dieses Merkmal von den Eltern häufig nicht bemerkt und bei einer Befragung nicht angegeben wird.

5.5.1.8 Neurologie

Krampfanfälle haben nach der Literatur 30%⁶ bis 60%⁴² der Betroffenen. Weniger häufig (< 10%³) sind Anomalien des Zentralnervensystems wie Meningomyelozelen, Hydrocephalus, Agenesie oder Dysplasie des Balkens, Kleinhirnhypoplasie oder Mikrogryrie.^{3,59,96} Der anfängliche muskulären Hypotonus fast aller betroffenen Neugeborenen kann in der späteren Kindheit in einen Hypertonus umschlagen.^{42,96} Die amerikanische Selbsthilfegruppe SOFT berichtet über einen Hypotonus der meisten Kinder, nur vereinzelt gebe es Kinder mit Spasmen oder einem muskulären Hypertonus in den Beinen.³

Von unseren Patienten haben 6/18 Krampfanfälle (33%). Eine Kleinhirnhypoplasie und eine Balkenagenesie bzw. -hypoplasie haben je 3 Patienten (17%). Bei jeweils einem Patienten sind unreife Hirnstrukturen, erweiterte Liquorräume, Ventrikelasymmetrie, Plexusblutung und zystische Fehlbildung des Kleinhirns beschrieben. Bei allen Patienten findet sich ein abnormes Reflexverhalten, vor allem Saug- und Schluckreflex sind oft abgeschwächt oder fehlen.

Pathologische Muskelreflexe finden sich bei mindestens 4 Patienten. Muskuläre Hypotonie haben 15 Patienten (83%).

5.5.1.9 Infektionen

Häufige Infektionen, insbesondere Infektionen der oberen Luftwege, sind ein dauerndes Problem und häufig auch Todesursache der Kinder mit Trisomie 18.³ Kinder mit Fehlbildungen des Urogenitaltraktes neigen zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und Pyelonephritiden.³ Alle lebenden älteren Kinder des von uns untersuchten Kollektivs haben häufig heftig verlaufende Infektionen, 8 Patienten hatten mindestens eine Pneumonie (44%). 3 von 12 Patienten über 2 Jahre haben rezidivierende Harnwegsinfekte (25%), 2 hatten mindestens eine Pyelonephritis (17%).

5.5.2 Verlauf und Prognose

5.5.2.1 Somatische Entwicklung

Kinder mit Trisomie 18 wachsen meist langsam und sind kleiner als gleichaltrige gesunde Kinder.⁶ Ursachen des persistierenden Minderwuchses sind schwere Herzfehler, die häufigen schweren Infektionen und die allgemeinen Ernährungsschwierigkeiten (s.u.) mit Saug- und Schluckschwäche, Reflux und Erbrechen. Auch über eine Sonde ernährte Kinder nehmen oft nur schwer zu und bleiben minderwüchsig. Einige Kinder benötigen eine spezielle hochkalorische Nahrung.³

5.5.2.1.1 Wachstums- und Gewichtskurven im Vergleich

Der Vergleich von 5 Wachstumskurven (s. Abb. 18) unserer Patienten MCB, CK, FP, AB und CM zeigt, daß nur CM etwa entlang der 3. Perzentile wächst, die anderen Patienten liegen alle darunter. Baty et al.⁶ veröffentlichte 1994 Wachstumskurven bei Trisomie 18, basierend auf den Maßen von 98 Kindern. Sie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß sich Länge und Gewicht der größten Kinder mit Edwards Syndrom etwa im Bereich der 3. Perzentile liegen, so daß die 3. Perzentilenkurve gesunder Kinder etwa der 97. Perzentile für Kinder mit Trisomie 18 entspricht.

5.5.2.1.2 Sexuelle Entwicklung und Fertilität

Patienten mit einer Mosaik-Trisomie können die sekundären Geschlechtsmerkmale ausbilden und sind eingeschränkt fertil. Sarigol und Rogers⁷⁷ berichten über ein 13-jähriges Mädchen mit Trisomie 18 Mosaik mit Hypothyreose, Wachstumshormonmangel und verzögerter Pubertät. Einige Patientinnen mit Mosaik Trisomie 18 haben gesunde Kinder, generell scheint die Fertilität jedoch herabgesetzt zu sein und die Betroffenen neigen zu Fehl- und Totgeburten.^{37,77} Über Fertilität und sexuelle Entwicklung bei Patienten mit einer kompletten Trisomie gibt es in der Literatur keine Angaben. Unsere Patienten sind größtenteils zu jung, um eine Aussage machen zu können. Die ältesten Patientinnen mit Mosaik Trisomie, AR und JM, verstarben im Alter von 12 bzw. 14 Jahren. Bei JM setzt im Alter von 13 J. die Thelarche ein. Weitere Pupertätsmerkmale oder Menarche werden bei beiden Patientinnen nicht erwähnt.

5.5.2.1.3 Zahnentwicklung

Die Befragung von 30 Familien mit älteren Kindern mit Trisomie 18 (Baty et al.⁷) ergab, daß die Kinder ihren ersten Zahn durchschnittlich mit 11,5 Monaten bekommen, bei einer Variationsbreite von 4 – 20 Monaten (normal: 4 – 17 Monate). Von unseren Patienten bekamen FP und AR mit 12 Monaten ihren 1. Zahn, AB erst mit 21. Die Daten der anderen Patienten sind nicht bekannt. Die verzögerte Zahnentwicklung scheint typisch für die Trisomie 18 zu sein.

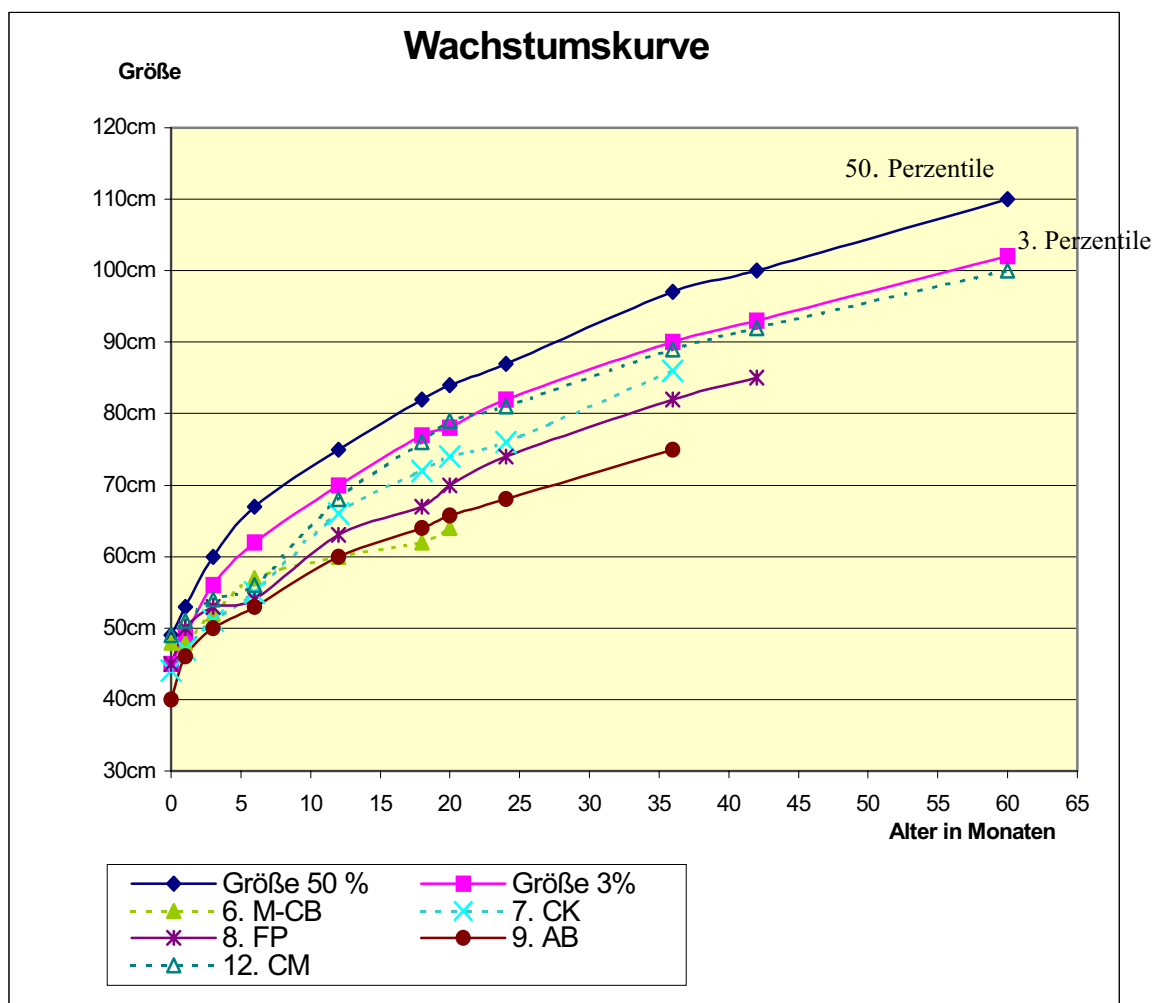


Abbildung 18

5.5.2.2 Lebenserwartung

Es gibt Berichte über Patienten im Alter zwischen 20 und 30 Jahren.^{3,90} Das älteste Mitglied der amerikanischen Selbsthilfegruppe war 1996 die 25-jährige Kimberley.³ Jenny F., ein weiteres Mitglied, verstarb 1997 im Alter von 24.⁷¹ Van Dyke⁹⁰ erwähnt in seinem Artikel einen 35 Jahre alten Patienten, es sei allerdings nicht gesichert, ob es sich nicht doch um ein Mosaik handele. Die ältesten Patienten unserer Studie haben beide ein Trisomie 18-Mosaik und verstarben im Alter von 15 ½ bzw., 11 ½ Jahren. Die ältesten lebenden Patienten mit kompletter Trisomie 18 sind AW mit 6 Jahren und KE mit 9 ½ Jahren.

5.5.2.2.1 Geschlechterverhältnis

Zahlreiche Studien zeigen, daß das weibliche Geschlecht sowohl unter den Lebengeborenen als auch unter den Langzeitüberlebenden überwiegt.^{39,76,92} In der Studie von Root & Carey⁷⁶ waren 5 weibliche und kein männlicher Patient älter als 1 Jahr. Die durchschnittliche Lebenserwartung für weibliche Neugeborene betrug 9,6 Monate, für männliche nur 1,4 Monate. Von den 192 von Weber⁹² erfaßten Patienten lebten nach 1 Jahr von 42 männlichen Patienten nur noch einer (2,38 %), von 150 weiblichen 21 (14 %). Carter¹⁶ konnte in seiner Studie dagegen kein Überwiegen des weiblichen Geschlechts unter den Langzeitüberlebenden finden. Eine Erhebung von SOFT (1987) fand ein Verhältnis m:w von 15:59 (1:4) bei den 1-5

jährigen Kindern, von 4:26 (1:6,5) bei den 5-10-jährigen und von 1:12 bei den über 12 Jahre alten Kindern.⁹⁰

Von unseren 18 Patienten sind 3 männlich, was einem Verhältnis m:w von 1:6 entspricht. NS verstarb im Alter von 5 Wochen, CK ist zur Zeit der Erhebung 3 ½ Jahre alt, MaM (partielle Trisomie) 3 Jahre. Von den 15 weiblichen Patienten verstarben 4 vor Vollendung des 1. Lebensjahres, AB starb im Alter von 2 ½ Jahren, JP mit knapp 4, AR (Mosaik) mit 11 ¼ und JM (Mosaik) mit 15 ½ Jahren. Die 7 lebenden Mädchen sind zur Zeit der Erfassung 1 ½, 2 ½, 4 ¾, 6, 6 ¼, 7 ½ (Mosaik) und 9 ½ Jahre alt.

5.5.2.2 Überlebenszeiten im Vergleich

Die großen Studien zur Überlebenszeit bei Trisomie 18 kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen (s. Tab. 61, Abb. 19). Die mittlere Überlebenszeit schwankt von 2,5 Tagen¹⁰⁶ bis 210 Tagen.⁶ Eine 1994 von Baty et al.⁶ erstellte Studie basiert auf den Daten von 98 Patienten mit Trisomie 18, deren Eltern Mitglieder in der amerikanischen Selbsthilfegruppe SOFT sind. Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 42%, die 5-Jahresrate 11% und nach 10 Jahren lebten noch 5%. Die weiblichen Patienten dieser Studie lebten 7 x länger als die männlichen. Die ungewöhnlich langen Überlebenszeiten erklären sich durch die Beteiligung mehrerer „Langzeitüberlebender“, deren Familien sich in der Selbsthilfegruppe engagieren. Die meisten Autoren nennen heute 10 % lebende Kinder nach 1 Jahr.^{3,90}

Überlebensraten großer Studien im Vergleich

(Angaben in Prozent Überlebender)

Alter	Weber ⁹² 1967, n=192	Carter ¹⁶ 1985, n= 43	Young ¹⁰⁶ 1986, n= 21	Goldenstein ³⁹ 11988, n= 76	Root&Carey ⁷⁶ 1993, n= 64	Baty ⁶ 1994, n= 98
1 Tag	98	60	67	60	86	
1 Woche	89	35	32	44	45	
2 Wochen	81	15		32	41	
1 Monat	72	11	18	21	34	
2 Monate	52	8			22	
3 Monate	38	5			20	
4 Monate	30				14	
5 Monate	23		0		9	
6 Monate	13	5		3	9	
1 Jahr	8	4			5	42
2 Jahre	5	0			5	
3 Jahre	3				5	
4 Jahre	2				5	
5 Jahre	1				3	11
6 Jahre	0,3				3	
10 Jahre						5
Mittlere Überlebenszeit	70 Tage	5 Tage	2,5 Tage	6 Tage	4 Tage	210 Tage (ohne die noch Lebenden)

Tabelle 61

Grafische Darstellung von Tabelle 61

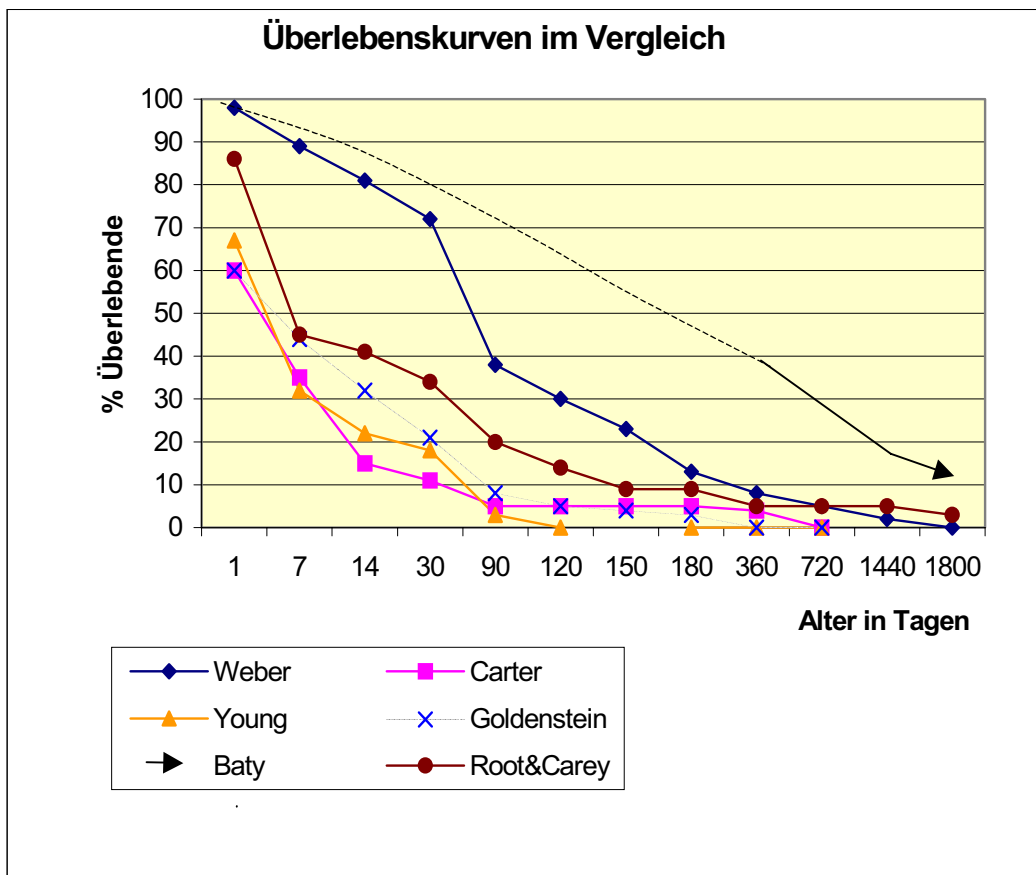


Abbildung 19

Ein Vergleich der Überlebenskurven neuerer Studien mit den Ergebnissen von Weber⁹² suggeriert eine Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten. Als Ursachen für die Verschiebung der Überlebenskurven sind anzusehen:⁴³

- Häufigere zytogenetische Untersuchungen bei frühverstorbenen Neugeborenen und Säuglingen mit Fehlbildungen.
- Bessere Registrierung der erfassten Fälle.
- Geändertes Management bezüglich der Behandlung von Kindern mit Trisomie 18.⁶
- „Self-fulfilling Prophecy“: Schnelle Diagnosestellung führt dazu, das Kind und die Hoffnung auf ein Überleben schnell aufzugeben.

5.5.2.2.3 Todesursache

Häufige Todesursachen sind Herzkreislaufversagen als Folge schwerer Herzfehler, Infekte (insbesondere Pneumonie), Apnoeanfälle, Nierenversagen und seltener auch Tumoren (Wilms Tumor, Hepatoblastom). Der schlechte Allgemein- und Ernährungszustand vieler Kinder trägt zur hohen Mortalität bei.^{3,6}

Die 9 verstorbenen Patienten unserer Studie verstarben, soweit bekannt, an Herzkreislaufversagen, Infekten und ein Patient an einer Apnoe.

5.5.2.3 Psychomotorische Entwicklung und Selbständigkeit

Alle Patienten mit kompletter freier Trisomie 18 haben schwere geistige und psychomotorische Entwicklungsstörungen, wenngleich es eine große Spannweite bezüglich des Entwicklungspotentials gibt.^{42,81,96} Vereinzelt lernen Kinder Laufen mit Unterstützung, können alleine essen und trinken, Worte verstehen, auf Aufforderungen reagieren oder selbständig spielen.^{90,96} Bei Patienten mit einem Mosaik ist sogar eine normale Entwicklung möglich.^{37,77} Eine große Studie über das Entwicklungspotential stammt von Baty et al.⁷ Sie erfaßt 1994 die

psychomotorischen Fähigkeiten von 62 Kindern mit Trisomie 18, deren Familien Mitglied bei SOFT sind. 5 der älteren Kinder können mit einer Gehhilfe laufen, eines hangelt sich an Möbeln entlang, 10 krabbeln und 12 sitzen ohne Hilfe. JW Woldorf¹⁰¹ berichtet von einem 7-jährigen Mädchen, das an der Hand oder in ihrem Gehwagen laufen kann, sich an Möbelstücken hochzieht, seit dem 4. Lebensjahr frei sitzen und Krabbeln kann. Das Alter, in dem die Kinder eine Fähigkeit erlernen, variiert stark. Oft bedarf es intensiven Trainings, bis eine neue Fähigkeit in das Repertoire der Kinder aufgenommen wird. Auch die älteren Kinder hören nicht auf, neue Fertigkeiten dazuzulernen. Tabelle 62 zeigt das von Baty et al.⁷ ermittelte Durchschnittsalter, in dem bestimmte Fähigkeiten erlernt werden.

Fähigkeit	Durchschnittsalter in Monaten	Minimales / Maximales Alter in Mo.	Anzahl n=	Normale Altersspanne in Monaten
<i>Reaktives Lächeln</i>	4,7	0,5 / 24	59	0-2
<i>Kopf hochheben</i>	9	0,3 / 36	33	1-3
<i>Gegenstand beobachten</i>	4,4	0,2 / 24	57	0-3
<i>Nach Objekt greifen</i>	9,6	2,5 / 36	38	2-4
<i>Sitzen mit Hilfe</i>	13	2,3 / 96	36	1,5-3
<i>Freies Sitzen</i>	20,4	3,5 / 60	25	6-10
<i>Alleine Umdrehen</i>	30,5	0,2 / 540	32	3-7
<i>Balancieren auf Händen und Knien</i>	53,7	12 / 204	10	6-12
<i>Laufen mit Gehhilfe</i>	39,5	24 / 60	5	8-13 (an der Hand)
<i>An Möbeln hoch- und entlangziehen</i>	72		1	7,4-12,7

Modifiziert nach Baty et al.⁷

Tabelle 62

5.5.2.3.1 Entwicklungsquotient

<i>Entwicklungsbereich</i>	<i>Durchschnittl. Entwicklungsalter in Monaten</i>	<i>Standardabweichung</i>	<i>Durchschnittl. Entwicklungsquotient in Mo.</i>	<i>Standardabweichung</i>
Sprachverständnis	8,7	± 2,4	0,2	± 0,05
ATL	8,3	± 1,2	0,19	± 0,03
Soziale Fähigkeiten	6,7	± 0,7	0,19	± 0,05
Aktive Sprache	6,0	± 0,9	0,18	± 0,03
Kognitive Fähigkeiten	5,1	± 0,4	0,15	± 0,03
Kommunikation	4,9	± 0,5	0,14	± 0,03
Motorische Fähigkeiten	4,2	± 0,3	0,14	± 0,01
Gesamt	5,7	± 0,3	0,18	± 0,01

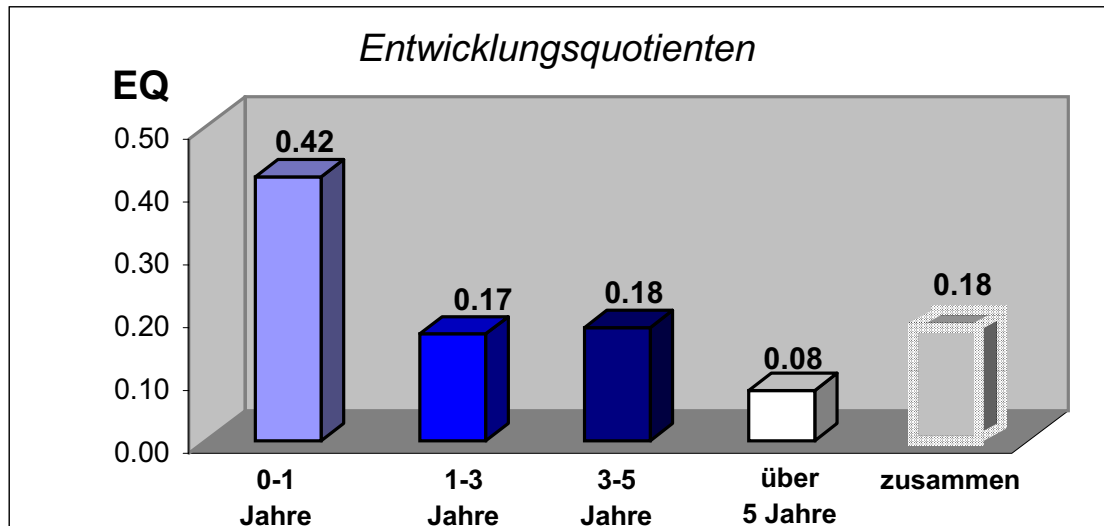
Modifiziert nach Baty et al.⁷

Tabelle 63

BJ Baty⁷ fand die höchsten Entwicklungsquotienten bei den Kindern bis 1 Jahr. Einige dieser Patienten haben sogar Entwicklungsquotienten von > 0,5. Bei den Kindern über 1 Jahr fällt der Quotient deutlich ab, was jedoch nicht bedeutet, daß sie Rückschritte machen oder Fähigkeiten

verlernen. Der Abstand zum Quotienten eines gesunden Kindes (EQ=1) wird nur größer. Der EQ variiert bezogen auf unterschiedliche Entwicklungsbereiche. Die meisten Kinder zeigen besonders große Rückstände bei motorischen Fähigkeiten und Kommunikation, deutlich besser sind die EQs bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und bezogen auf das Sprachverständnis (s. Tab. 63).

Durchschnittlicher Entwicklungsquotient von 50 Kindern mit Trisomie 18:



modifiziert nach Baty et al ⁷

Abbildung 20

Das zur Berechnung zugrundeliegende Entwicklungsalter wurde anhand von 3 verschiedenen Tests (Bayley, Alpern, Vineland) ermittelt.

5.5.2.3.2 *Selbständigkeit*

Zur Selbständigkeit berichten einige Eltern älterer Kinder über Mithilfe bei der Körperpflege.⁷ Wenige können selbständig mit den Fingern essen oder aus einer Tasse trinken.^{3,90} 66% der von Baty erfaßten Kinder (n=62) wurden über eine Magensonde ernährt, allerdings beinhaltet dieses Kollektiv viele Säuglinge und Kleinkinder. Selten wird über geringfügige Erfolge beim Toilettentraining berichtet, keiner der in der Literatur beschriebenen Patienten wurde jedoch kontinent.³

5.5.2.3.3 *Eigene Patienten im Vergleich*

Die folgende Tabelle 64 vergleicht das Alter in dem psychomotorischen Fähigkeiten von 9 eigenen Patienten mit kompletter Trisomie 18 im Alter von 2 bis 7 ½ Jahren erlangt wurden.

Psychomotorische Entwicklung der eigenen Patienten mit kompletter Trisomie 18

Fähigkeit	AS	KE	AS	MCB	CK	FP	AB	JP	CM	normale Altersspanne
<i>Alter bei Erhebung</i>	5 J	9 ½ J	10M	1 ½ J	3 J	4 ½ J			6 ¼ J	
<i>Verstorben mit</i>							3 ½ J	4 J		
Reaktives Lächeln	6 M	1 J	3 M	1 J	1 J	6 M	1 J	1 J		3-8 W
Fixieren	1 J		6 M	14 M	1 J	2 J	2 J	1 J	3 M	0-8 W
Verfolgen mit Augen				18 M	2 J		1 J	1 J	9 M	2-12 W
Wiedererkennen von Personen	1 J	1 J	6 M	1,5 J	1½ J	6 M		4 M	3 M	1-2 W
Kopf drehen		6 M	7 M	1 J	1 J		2 J	2 J	3 M	1-2 M
Kopf heben		1 J			2 J	2 J	2 J	1 J		1-3 M
Umdrehen	5 J	2 ¼ J			2 J		2 J	2 J		3-7 M
Greifen	2 J			1 ½ J	1½ J	2 J	1 J	3 J	9 M	2-4 M
Hand-Hand-Koordination		2 ¼ J					3 M			5-8 M
Hand- Mund-Koordination		2 ¼ J		2 J	2 J	2 J	6 M	2 J		3-6 M
Rollen		6 J								(5-9 M)
Robben				1 ¾ J						6-11 M
Vierfüßlerstand							4 J			6-12 M
Krabbeln									2 J	7-13 M
Stehen mit Hilfe						3 ½ J			1 ½ J	6-12 M
~ alleine									2 J	10-17 M
Laufen mit Hilfe / Alleine									2 ½ J / 3 ½ J	8-13 M 12-19 M
Alleine spielen						4 J			2 ½ J	
Trinken aus Flasche			1 M	1 M		6 M	6 M			0 W
~ aus Becher									2 J	9-15 M
Essen von einem Löffel	2 J	1 J	7 M	6 M	2 J	1 J			9 M	
Essen mit einem Löffel									4 J	13-19 M
Sonstige									Treppen steigen, geht zur Toilette	

Tabelle 64

5.5.2.4 Kommunikative Fähigkeiten – Sprachentwicklung

Baty et al.⁷ findet in ihrer Studie an 62 Kindern mit Trisomie 18 ein durchschnittliches Alter von 23 Monaten, in dem die Kinder beginnen, Silben zu bilden (normal: 5-10 Monate). Einige 2-bis 3-jährige erkennen einzelne Worte. Die 3-6-jährige Kinder befolgen Aufforderungen. 4 Kinder benutzen Zeichen. Kinder älter als 6 Jahre verstehen viele Worte und Sätze. 5 Kinder sprechen aktiv einige Worte.⁷

5.5.2.4.1 Sprachentwicklung der eigenen Patienten

Beinahe alle unserer Patienten können ihr Befinden und ihre Bedürfnisse durch differenziertes Lautieren zum Ausdruck bringen. Von unseren Patienten mit kompletter Trisomie 18 verstehen 2 einzelne Worte, 3 kennen ihren Namen und eine Patientin versteht komplexe Sätze und Aufforderung. Einige Eltern haben den Eindruck, daß ihr Kind zwar nicht die einzelnen Worte versteht, wohl aber den Tonfall, in dem gesprochen wird. CM spricht viele Worte und setzt zusätzlich Gestik und Mimik zur Kommunikation ein. AD (Mosaiktrisomie) hat ebenfalls ein umfangreiches Wortverständnis, benutzt Gesten, spricht viele Worte und verwendet Personalpronomina. Häufig verwendet sie Worte nur einmalig, nimmt sie aber nicht in ihren festen Wortschatz auf.

5.5.2.5 Verhalten

Verhaltensauffälligkeiten werden in der Literatur kaum erwähnt.

Bei unseren Patienten finden sich häufig stereotype Bewegungen oder Eigenstimulation. Im einzelnen beschriebene werden Unruhezustände mit Schreiattacken, Kopfnicken, Kopfdrehen, Kopfschlagen, Zähneknirschen, Selbststimulation durch Schaukeln oder Wiegen, Kratzen „Pulen“ an der Haut, ausdauerndes Drehen oder Zerreißen von Gegenständen, z.B. Taschentücher, Verweigern von Nahrung oder Trinken, selbstinduziertes Erbrechen, Durchschlafstörungen und gestörter Tag-Nacht-Rhythmus. Die meisten älteren Kinder haben jedoch ein fröhliches Wesen und genießen Zuwendung und Körperkontakt. Fremden gegenüber sind sie oft wenig zurückhaltend. Die Eltern beschreiben ihre Kinder als kontaktfreudig, freundlich und glücklich. Bei KE und AS gibt es Phasen, in denen sie sich zurückziehen und abwesend wirken. Bei je einem Patienten besteht eine Hypo- bzw. Amimie.

5.5.3 Therapie

5.5.3.1 Maximaltherapie oder Abwarten?

Das Management von Kindern mit Trisomie 18 wird kontrovers diskutiert. Aufgrund der geringen Überlebenschancen sprechen sich einige Autoren gegen eine Maximaltherapie und lebensverlängernde Maßnahmen aus. JJ Paris⁹¹ bezeichnet Kinder mit Trisomie 18 als „sterbende Patienten“, bei denen lediglich palliative Operationen gerechtfertigt seien. Er spricht sich gegen eine Wiederbelebung bei Zwischenfällen aus. JW Walters⁹¹ vergleicht sie mit anencephalischen Kindern und gibt ihnen keine Überlebenschance. Auch Bos et al.¹⁰ und Carter et al.¹⁶ argumentieren gegen eine operative und jegliche intensivmedizinische Intervention, da das Edwards Syndrom mit dem Leben nicht kompatibel sei.¹⁰ Zahlreiche Langzeitüberlebende widerlegen diese Meinungen. Es ist zwar nicht zu leugnen, daß die Kinder eine geringe Lebenserwartung haben, es läßt sich jedoch kaum vorhersagen, welches der Neugeborene zu den 10% gehören wird,⁴³ die das 1. Jahr überleben. K. Sarimski⁷⁹ hält es deshalb für nicht gerechtfertigt, den Kindern Maßnahmen zur Entwicklungsförderung vorzuenthalten. Da heute hinreichend bekannt ist, wie wichtig die frühzeitige Integration in ein Frühförderungsprogramm ist, sollte auch bei Neugeborenen mit Trisomie 18 bereits im Neugeborenenalter damit begonnen werden. Auch die üblichen Impfungen, Rachitis- und Kariesprophylaxe sollten die Kinder erhalten. Dies hilft unnötige Komplikationen zu vermeiden, wenn die Kinder nun doch älter werden. Insbesondere die Rachitisprophylaxe ist für die ohnehin zu Fehlhaltungen und verzögerter Skelettentwicklung neigenden Patienten wichtig.

5.5.3.2 Frühförderung und Einrichtungen

Die älteren Kinder, die einige Meilensteine der Entwicklung, wie z.B. Sitzen, Laufen mit Gehhilfe, usw. erreicht haben, erlangten diese mit Hilfe intensiver Förderung.⁷ Soweit es der Gesundheitszustand des Neugeborenen erlaubt erscheint der frühestmögliche Beginn mit Physiotherapie und das Knüpfen von Kontakt zu einer Frühförderstelle sinnvoll. Bis auf die 1966 geborene Patientin JM, werden alle älteren Kinder unserer Studie therapeutisch gefördert. Von unseren älteren Patienten (> 1 Jahr) erhielten bzw. erhalten 11 Krankengymnastik nach Bobath und/oder Vojta, 3 heilpädagogische Förderung, 3 orofaciale Therapie, 2 Ergotherapie, 2 sensorische Integrationstherapie, 2 logopädische Therapie und je 1 Kind Beschäftigungstherapie, Montessori Therapie, Hippotherapie, Fußreflexzonenmassage und chiropraktische Behandlung. Eine Patientin nimmt am therapeutischen Schwimmen teil. 4 Kinder erhalten eine nicht im einzelnen beschriebene Frühförderung, 3 besuchen eine Krabbelgruppe. Einen Kindergarten besuchen 7 Patienten, davon 4 einen Kindergarten für Behinderte und 3 einen integrativen Kindergarten. 2 Mädchen besuchen eine Schule für Geistigbehinderte.

5.5.3.3 Konservative Therapie häufiger Probleme

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse der von Carey und Barnes³ veröffentlichten Studie und auf die Erfahrungen, der von mir befragten Eltern.

5.5.3.3.1 Ernährung und Verdauung:

Barnes und Carey³ empfehlen häufige kleine Mahlzeiten. Um Blähungen vorzubeugen soll dem Kind Zeit zum Aufstoßen gegeben werden. Einige Kinder nehmen Simethicon Tropfen. Zur Refluxprophylaxe ist ein 30° Lagerung des Oberkörpers günstig. Kinder mit LKG-spalte benötigen einen speziellen Sauger. Wenn die Kinder nicht bzw. nicht ausreichend trinken kann eine Magensonde indiziert sein. Einige Kinder benötigen eine hochkalorische Nahrung. Als besonders hilfreich für die Eltern hat sich eine Beratung von einer Diätassistentin gezeigt. Da die meisten Kinder unter Obstipation leiden empfiehlt sich eine ballaststoffreiche Ernährung unterstützt von Gymnastik zur Tonisierung der Muskulatur. Nicht immer läßt sich der Einsatz von Medikamenten oder Klistieren vermeiden.

5.5.3.3.2 Augen:

Wegen Lichtempfindlichkeit tragen einige Kinder eine getönte Brille. Bei unvollständigem Lidschluß helfen Salben oder Tropfen, das Auge vor dem Austrocknen zu schützen. Der häufig auftretende Strabismus kann zum Teil durch Okklusion korrigiert werden, evtl. wird eine Operation notwendig. Von unseren Patienten benötigen 4 eine Brillen wegen Fehlsichtigkeit, 2 eine getönte Brille wegen Lichtempfindlichkeit.

5.5.3.3.3 Infekte:

Zur Prophylaxe von Atemwegsinfekten inhalieren einige Kinder regelmäßig und werden abgeklopft, um ihnen zu helfen den Schleim abzu husten. Manche nehmen regelmäßige Mukolytika und inhalieren mit medikamentösen Zusätzen. Die zu chronischer Bronchitis neigenden Patienten müssen sehr häufig und frühzeitig antibiotisch behandelt werden, insbesondere mit dem Wissen, daß Pneumonie eine häufige Todesursache ist. Einige Kinder mit Fehlbildungen der Nieren oder ableitenden Harnwege benötigen eine Dauerprophylaxe gegen Harnwegsinfekte

5.5.3.3.4 Skelett:

Extremitätenfehlstellungen können meist konservativ mit Verbänden und Gymnastik behandelt werden. Da die meisten Kinder eine hypotone Rumpfmuskulatur haben empfiehlt sich der frühzeitige Beginn mit Krankengymnastik im Säuglingsalter. Eine bereits bestehende Kyphoskoliose kann neben kontinuierlicher Krankengymnastik auch durch angepaßte Sitzschalen aus Schaum oder auch Holz beeinflusst werden.⁹⁰ Sogenannte „Orthoplastjackets“ haben sich nicht bewährt, da ihre Handhabung von vielen Eltern als im Alltag nicht praktikabel bewertet wurde.⁹⁰

5.5.3.3.5 Herz:

Bei Kindern mit Herzfehlern und/oder Herzinsuffizienz werden körperliche Schonung und häufige kleine Mahlzeiten empfohlen.³ Die meisten Kinder werden mit Diuretika und Digitalis eingestellt, einige benötigen Sauerstoff. Auf eine Endokarditisprophylaxe z.B. bei Zahnbehandlungen ist zu achten.

5.5.3.3.6 Verhalten:

Über Verhaltenstherapie bei Trisomie 18 ist wenig bekannt und wird in der Literatur nicht beschrieben. Eltern berichten, daß sie die bei ihren Kindern auftretenden Stereotypien und selbstverletzendes Verhalten durch konsequentes Unterbrechen und Verbieten positiv beeinflussen konnten. Ernährungsprobleme und die Verweigerung des Trinkens lassen sich therapeutisch kaum beherrschen. Orofaciale Therapie zeigte bei unseren Patienten kaum Erfolge. Die Eltern berichten, daß häufiges Manipulieren in der Mundhöhle die Eßprobleme eher verstärkte. Bei der Patientin KE bewirken Reize in der Mundhöhle Erbrechen. Auch Eltern der Selbsthilfegruppe SOFT³ halten es für sinnvoller und weniger belastend, ihre Kinder per Sonde zu ernähren, als ständig Essen in die Kinder hineinzwingen zu müssen. Die Energie lasse sich auf anderen Gebieten sinnvoller einsetzen.

5.5.3.4 Medikamenteneinnahme unserer Patienten

Übersicht über die von unseren Patienten (n=18) eingenommenen Medikamente:

Indikation	Medikament	Anzahl
Herzinsuffizienz/Herzfehler	Furosemid	5
	Spironolacton	3
	Digitalis	6
	Nifedipin	1
	Sauerstoff	5
Chronische (obstruktive) Bronchitis	Glukokortikoidhaltiges Aerosol	2
	Salbutamol (zur Inhalation)	2
	Ipratropiumbromid Aerosol	2
	Theophyllin	1
Verschleimung, Infektprophylaxe	Mukolytika (verschieden Präparate)	5
Krampfanfälle	Phenobarbital	4
	Valproinat	1
	Vigabatrin	1
Unruhezustände	Promethazin	2
Auge: Austrocknungsschutz Konjunktivitisprophylaxe	Panthenol Augensalbe	1
	Gentamicin Augensalbe	1
Obstipation	Abführmittel (verschiedene)	3
	Schwedenkräuter	1
	Klistier	8
Harnwegsinfekte	Verschiedene Antibiotika zur Dauerprophylaxe	3
Nicht genau bekannt	Verschiedene homöopathische Mittel	2

Tabelle 65

5.5.3.5 Hilfsmittel unserer Patienten

Von unseren Patienten (n=18) benötigte Hilfsmittel und Geräte:

Anzahl	Hilfsmittel/Gerät
je 6	Reha-Kinderwagen, (getönte) Brille
je 5	Sitzschale, Sauerstoffgerät
je 3	Knautsack, Inhalator
je 2	Hörgerät, Atem-Herz-Monitor, Absauggerät
je 1	Reha-Stuhl, Reha-Autositz, Rollstuhl, Handschiene, Gymnastikball, Lagerungsfell, Airexmatte, Schuheinlagen

Tabelle 66

5.5.3.6 Operative Therapie

Operationen bei Kindern (n=69) mit Trisomie 18, Barnes & Carey³

Operationsgebiet / Indikation	Anzahl der durchgeführten Operation
Operationen insgesamt	169
Herz insgesamt	18
davon : VSD	7
PDA	3
ASD	1
Balock Taussing	2
HNO insgesamt	10
davon Paukenröhrcheneinlage	4
Gastrointestinaltrakt insgesamt	84
davon: Gastrostomie	39
Semifunduplikatio	13
Hernie	11
Fistel	4
Ileus	4
Neurologie insgesamt	8
davon: Spina bifida	4
Shunt bei Hydrocephalus	3
Augen insgesamt	4
Kiefer: LKG-spalte	13
Orthopädie insgesamt	25
davon: Spinalfusion	8
Tenotomie	7
Klumpfuß	4
Urologie insgesamt	7
davon: Nephrektomie	2
Maldescensus testis	2

Modifiziert nach Barnes & Carey et al.³

Tabelle 67

In der Neugeborenenperiode haben 13 % der Kinder bereits mindestens eine Operation hinter sich,⁶ von den älteren Kindern fast alle. Viele werden mehrfach operativ behandelt. Eine Umfrage von SOFT³ fand 139 Operationen bei 69 Kindern mit kompletter Trisomie und 30 Operationen bei 10 Kindern mit Mosaik. Das entspricht 2,1 bzw. 3 Operationen pro Kind. Die

mit Abstand am häufigsten durchgeführte Operation ist die Gastrostomie.³ Tabelle 67 gibt eine Übersicht über die Operationen im einzelnen.

Von unseren 18 Patienten haben 8 schon mindestens eine Operationen gehabt. Bei 3 unserer Patienten wurde eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte operativ versorgt. Warum bei AR die Gaumenspalte offengelassen und nur die Lippenspalte versorgt wurde ist unklar. Die Patientin KE hatte eine große Darmoperation wegen Ileus, dabei wurde das Kolon gelagert und fixiert. Bei CM wurde eine Zwerchfellhernie verschlossen, AD hatte eine Semifunduplikatio und Gastrostomie. MaM wurde wegen einer Inguinalhernie und Hydrocele funiculi operiert und nephrektomiert.

Keiner unserer Patienten hatte eine Herzoperation oder eine Paukenröhrcheneinlage.

5.5.3.7 Impfungen:

Viele Kinder mit Trisomie 18 haben keinen oder einen nur ungenügenden Impfschutz. Die allgemein empfohlenen Immunisierungen werden manchmal gar nicht oder nur mit der Hälfte der empfohlenen Dosis durchgeführt.^{3,6} Es gibt jedoch keinerlei Hinweise für eine erhöhte Rate an Impfkomplicationen,⁶ daher kann empfohlen werden, die Impfungen wie allgemein üblich durchzuführen, soweit keine besonderen Kontraindikationen vorliegen. So können den Eltern unnötige Sorgen erspart bleiben, wenn die Kinder älter werden. Eine Mutter berichtete welche Ängste sie um ihre Tochter ausgestanden hätte, als im Kindergarten Keuchhusten ausbrach, denn ihr Kind war trotz Abwesenheit von Kontraindikationen nicht gegen Pertussis geimpft. Von unseren Patienten sind von 13 der mindestens Einjährigen 6 altersentsprechend geimpft, bei 6 Kindern ist der Impfstatus nicht bekannt. Ein Mädchen erhielt außer Polio keine weiteren Impfungen.

5.5.3.8 Vorsorgecheckliste

Neben den allgemein üblichen Vorsorgeuntersuchungen gibt es bei Kindern mit Trisomie 18 einige Risiken zu beachten. Aufgrund der Daten vieler älterer Kinder läßt sich für das Edwards Syndrom eine Checkliste erstellen, die die besonderen Risiken und Bedürfnisse dieser Kinder berücksichtigt. Tabelle 68 ist ein Vorschlag für eine Vorsorgecheckliste für Trisomie 18-Patienten:

Vorsorgecheckliste für Kinder mit Trisomie 18:

Alter	Komplikation / Organ	Screening / therapeutische Maßnahmen
1. Monat	<i>Herz</i> <i>Niere</i> <i>Apnoe</i>	Abklären eines Herzfehlers Ausschluß einer Nierenfehlbildung bzw. Anomalie der ableitenden Harnwege Beobachten, evtl. Monitor
Bis 6 Monate	<i>Trinkschwäche</i> <i>Extremitätenfehlstellung</i> <i>Anomalien der Augen</i> <i>Patholog. Muskeltonus</i> <i>Immunisierung und Prophylaxe</i> <i>Obstipation</i> <i>Fortbewegung</i> <i>Allgemeine Retardierung</i> <i>Genetik</i>	Kalorienangereicherte Nahrung, evtl. Sondenernährung bzw. Gastrostoma, evtl. Diätberatung Orthopädische Untersuchung, nach Bedarf Verbände, Gips oder Schienen Ophthalmologische Untersuchung bei Bedarf Beginn mit Physiotherapie Durchführen der empfohlenen Impfungen, Kariesprophylaxe, Rachitisprophylaxe Regelmäßiger Stuhlgang, ballaststoffreiche Ernährung 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>Tumor</i> <i>Krampfanfälle</i>	Vorsorgeuntersuchung zur Risikoerkennung, Fortsetzen der Krankengymnastik, evtl. Sitzschale anpassen Audiogramm, Ausschluß Schwerhörigkeit/Taubheit Auf mögliche Infekte der Atemwege und Blase achten, evtl. Prophylaxe betreiben Sehvermögen abklären, evtl. Brille/Okklusion, bei Lichtempfindlichkeit getönte Brille Screening auf Wilms Tumor und Hepatoblastom: Ultraschall Abdomen Routine- EEG, Beobachten, fiebersenkende Mittel (evtl. auch Diazepam) im Haus haben
Über 1 Jahr & ältere Kinder	<i>Allgemein</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 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 erwägen

Auf Grundlage der Vorschläge von Barnes et al.³

Tabelle 68

5.5.4 Genetik

In den meisten Fällen handelt es sich um eine während der Meiose de novo entstandene freie Trisomie.^{42,81,96} In 75%⁹⁶–95%⁸¹ handelt es sich um das mütterliche Chromosom. Das Risiko steigt mit dem mütterlichen Alter. In 3%⁷⁹–10%⁴² der Fälle handelt es sich um ein Mosaik. Translokationstrisomien, partielle Trisomien und Ringchromosombildungen sind äußerst selten. Mosaikformen und partielle Trisomien verlaufen zumeist insgesamt milder. Bei einigen Patienten mit Mosaik wird über eine weitgehend normale Entwicklung und Intelligenz berichtet.^{37,60,92} Mehrmals wurden Patientinnen mit Subfertilität publiziert, bei denen erst eine Chromosomenanalyse ein Trisomie 18-Mosaik ergab.⁸⁰ Bei den partiellen Trisomien ist bedeutsam, welche Teile des Chromosoms 18 betroffen sind.⁹⁹ Patienten mit einer Trisomie des kurzen Arms (18p11-pter) haben einen milden Phänotyp mit minimalen fazialen Dysmorphien, leicht dysplastischen Ohren, minimalen Hand- und Fußanomalien, milder Retardierung und vereinzelt zerebrale Krampfanfällen. Der Phänotyp wird schwerer, wenn die Trisomie den kurzen Arm und proximale Teile des langen Arms des Chromosoms 18 betrifft. Patienten mit Trisomie des langen Arm des Chromosom 18 gleichen Patienten mit kompletter Trisomie 18 und zeigen auch die typischen Merkmale, wobei besonders die Region 18q11-q21 zum typischen Phänotyp beizutragen scheint.⁹⁹ Die Entwicklung unserer Patientin AD nimmt einen sehr günstigen Verlauf. Die beiden anderen Patientinnen mit Mosaik lebten zwar vergleichsweise lang, machten aber die wenigsten Fortschritte in ihrer geistigen und psychomotorischen Entwicklung. Der Patient MaM hat eine Translokationstrisomie des langen Arms des Chromosoms Nr. 18.

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.

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*. 3rd 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 (D₁) 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, OkinoF, 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