

**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**

**AUSZUG: Trisomie 13**

**Trisomie 18**

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

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

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

**Referent: Prof. Dr. med. R. König**

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

**Tag der mündlichen Prüfung: 19.08.02**

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

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

## Inhalt

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

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeine Einführung

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

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

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

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

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

## **1.2 Ziel der Arbeit**

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

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

## 4 Trisomie 13 – Patau Syndrom

### 4.1 Überblick

Das Patau Syndrom wurde 1960 erstmals von Edwards et al. beschrieben.<sup>30</sup> Die Angaben der Inzidenz schwanken zwischen 1:10.000<sup>96</sup> und 1:29.000.<sup>39</sup>

Es gibt unterschiedliche Angaben darüber, ob männliche oder weibliche Neugeborene häufiger betroffen sind.<sup>6,39,42</sup>

### 4.2 Patienten und Methode

Es handelt sich um 6 männliche und 3 weibliche Patienten im Alter von 4 Tagen bis 17 Jahren. Zur Zeit der Erhebung sind 5 Patienten bereits verstorben. Bei 6 Patienten handelt es sich um eine freie Trisomie 13, bei 3 Patienten um eine partielle Translokationstrisomie. Am Institut für Humangenetik in Frankfurt am Main wurden 4 der inzwischen verstorbenen Patienten betreut. Die weiteren Kontakte vermittelten verschiedene Selbsthilfegruppen. An die Eltern verschickte Fragebögen, persönliche Gespräche, Untersuchungsbefunde, Arztbriefe und andere Berichte wurden ausgewertet.

### 4.3 Darstellung der eigenen Patienten

#### 4.3.1 1.Patient

JB, männlich, 12/1989

Alter zur Zeit der Erhebung: 9 ½ Jahre

##### 4.3.1.1 Anamnese:

JB ist das erste Kind seiner 35-jährigen Mutter. Der Vater war zur Zeit der Geburt 31 Jahre alt. Eine frühere Schwangerschaft endete in der 12. SSW mit einem Abort aufgrund einer Blasenmole. Rückblickend vermutet die Mutter, noch einen weiteren Abort gehabt zu haben, den sie zunächst als verspätete starke Periodenblutung gedeutet hatte. Die Familienanamnese ergibt, daß eine Schwester der Großmutter mütterlicherseits „keine Nase“ hatte (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ?) und kurz nach der Geburt verstarb. Die Großmutter mütterlicherseits hatte neben 5 gesunden Kindern einen Abort. Die Chromosomenanalyse ergab bei der Mutter eine balancierte Robertsonsche Translokation 13/14 mit dem Karyotyp 45,XX,-13,-14,(+der13;14). Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Großmutter und eine Tante mütterlicherseits ebenfalls Träger der Translokation sind. Eine Tante mütterlicherseits hat drei gesunde Söhne, eine weitere Tante drei gesunde Töchter. Eine Chromosomenanalyse wurde bei beiden nicht durchgeführt. JB's Vater ist gesund und die Familienanamnese väterlicherseits unauffällig. Die Schwangerschaft mit JB verlief unkompliziert. Im letzten Trimenon fiel eine intrauterine Wachstumsretardierung und insbesondere eine Mikrocephalie auf. Die Geburt erfolgte in der 38. SSW und verlief stark protrahiert.

##### 4.3.1.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Geburtsgewicht: 2660 g, Geburtslänge: 50 cm, Kopfumfang: 31,5 cm, APGAR: 3/9/10, 3-4 cm großer Schädelkalottendefekt mit Aplasia cutis congenita, Teleangiektasien im Bereich der Stirn und des Nackens, Mikrophthalmus, Iriskolobom, breite Nasenwurzel, langes Philtrum, schmales Oberlippenrot, hoher Gaumen, dysplastische tiefsitzende Ohren, Hexadaktylie links (überzähliger Strahl wurde abgebunden), Spalthand rechts mit doppeltem ersten Strahl und Syndaktylie des 1. und 2. Fingers, persistierender Ductus arteriosus (Spontanverschluß), V.a. Pulmonalstenose (spätere Kontrolluntersuchung unauffällig), mediastinales Emphysem, fehlendes 12. Rippenpaar, Kryptorchismus bds., mit dem Skrotum partiell fusionierter Penis, V.a. Balkenhypoplasie.

#### 4.3.1.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp 46,XY,-14,+der(13;14)

#### 4.3.1.3 Weitere Befunde:

*Säuglingsalter:* ab der 3. Woche zerebrale Krampfanfälle (antikonvulsive Therapie mit Phenobarbital), V.a. Amaurose, Saugschwäche (vorübergehend Sondenernährung), gastroösophagealer Reflux, Infektanfälligkeit, rezidivierende Harnwegsinfekt (Rezidivprophylaxe mit Eusaprim®), abnorme Form des Thorax, Bauchdeckenhernie, Leistenhernie rechts, Sakralporus, atypische Finger- und Fußnägel, Abspreizhemmung der Hüfte bds., muskuläre Hypotonie, V.a. Nierendegeneration, auffälliges Reflexverhalten.

*1½ Jahre:* Epilepsie mit Blitzanfällen (Fortsetzung der Phenobarbitaltherapie), rezidivierende Atemstillstände, generalisierte Muskelhypotonie, Wirbelsäulenkyphose und Skoliose.

*6-7 Jahre:* dysplastischer oberer Schneidezahn, alle 2-3 Monate Harnwegsinfekte.

*8 Jahre:* Obstipation (homöopathisch behandelt mit Brechnuß). Krampfanfälle in Form von rezidivierendem Zusammensucken.

*9 Jahre:* Neigung zu Diarrhoen, ausgeprägter gastroösophagealer Reflux, weiterhin rezidivierende HWI.

Die Fotos 32 bis 36 zeigen JB in unterschiedlichen Altersstufen:



Foto 32 JB 1 Woche



Foto 33 JB 1 Jahr



Foto 34 JB 1 ½ Jahre



Foto 35 JB 4 Jahre



Foto 36 JB 6 ½ Jahre

#### 4.3.1.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2660 g	50 cm	31,5 cm	
4 Wochen	2600 g	52 cm	35,5 cm	
5 Wochen	3040 g			
4 Monate	5500 g	58 cm	39,8 cm	
5 Monate	7100 g	60 cm		
7 Monate	6800 g	65 cm	42 cm	
10 Monate	7600 g	70 cm	43,5 cm	Milchzähne brechen durch
12 Monate	7100 g	71 cm	43,5 cm	
20 Monate	9350 g	79 cm	46 cm	
24 Monate	9800 g	80 cm	46,5 cm	
48 Monate	13 kg	98 cm	47 cm	
5 Jahre	14,8 kg	101 cm		
6 Jahre	18,3 kg	115 cm		5 bleibende Zähne
7 Jahre	21 kg			
9 Jahre	26 kg			

Tabelle 30

#### **4.3.1.5 Psychomotorische Entwicklung:**

*Ab 1. Monat:* JB trinkt aus der Flasche und schluckt, erkennt die Eltern.

*10–11 Monate:* JB dreht sich aus der Rückenlage auf den Bauch, hebt seinen Kopf, lächelt, beginnt nach Gegenständen zu greifen und spielt mit seinen Händen. Er kann mit einem Löffel gefüttert werden und saugt aus einer Flasche. Wird ihm die Flasche mit dem Sauger verkehrt herum gegeben, bemerkt JB das und dreht die Flasche. Er differenziert deutlich zwischen den Bezugspersonen, reagiert auf Körperkontakt und Geräusche, insbesondere auf die Stimme seiner Mutter. Wenn er sich unwohl fühlt jammert und meckert er. Grobe Orientierung nach Licht, Ausrichten nach einer Geräuschquelle, bis hin zu tastendem Greifen.

*1½ Jahre:* JB erkundet tastend sein Spielzeug, spielt mit Gegenständen, die unmittelbar um ihn herumliegen. Er kann seine Flasche selbst halten, sich umdrehen, kommt aus der Bauchlage in den Unterarmstütz und bewegt sich seitwärts rollend fort.

*2 Jahre:* Krabbeln, zuerst nur rückwärts.

*4 Jahre:* Sitzen mit Unterstützung.

*6-7 Jahre:* JB sitzt alleine, in der Schule trainiert er täglich Stehen in einem Stehständer. Er liebt es, selbst Geräusche zu verursachen, z.B. durch Aneinanderschlagen von Gegenständen, Trommeln mit den Fersen auf einem Tambourin oder gegen eine Schranktür. Seinen Spielzeugkorb räumt er aus. Bevorzugte Gegenstände erkennt er schnell und hantiert länger mit ihnen. Er untersucht seine Umgebung aktiv, führt gefundene Gegenstände zum Mund und wirft sie fort, wenn er Interesse daran verliert. Er kaut ansatzweise und akzeptiert weiches Brot oder Bananen.

*8-9 Jahre:* JB kann einen Lachsack bedienen, sitzt auf einem normalen Kindergartenstuhl.

*Sauberkeit:* JB wird gewandelt. *Sprachentwicklung:* Gemütsverfassungen teilt JB durch differenziertes Lautieren mit. Die Laute reichen von unterschiedlich brummenden, knurrenden Lauten bei positiver Stimmung bis zu lautem Schreien oder Wimmern bei Unwohlsein. Er zeigt welches Essen ihm schmeckt und welches nicht. Er kennt seinen Namen. Einige Worte, z.B. „Trinken“ oder „Flasche“ und kurze Aufforderungen werden von ihm verstanden.

#### **4.3.1.6 Verhalten:**

In seiner Grundstimmung ist JB meist zufrieden und fröhlich. Bei Unwohlsein kann es zu kaum beeinflussbaren Schreiattacken kommen. Wenn er sich etwas in den Kopf gesetzt hat, kann er sehr stur und ausdauernd sein. Er ist sehr sensibel und sucht gerne Hautkontakt.

Er hat von Anfang an erhebliche Durchschlafstörungen. In den ersten Jahren wird er nachts alle 2 Stunden wach. Sein Schlaf-Wach-Rhythmus wechselt ständig. Seit dem 6. Lebensjahr lassen die Beschwerden langsam nach, er wacht weiterhin frühmorgendlich gegen 3 Uhr auf. Wenn er nachts wach ist, sucht er sich Beschäftigungen, dreht beispielsweise Knöpfe von der Bettwäsche ab oder kratzt am Bettgestell. Im 3.-5. Lebensjahr hat er tagsüber starke Unruhezustände (fragliche paradoxe Wirkung von Phenobarbital). Er braucht einen festen Rahmen und Regelmäßigkeiten im Alltag. Auf Veränderungen im gewohnten Tagesablauf reagiert er sehr empfindlich. JB zeigt eine hohe motorische Eigenaktivität, die von außen zwar kaum steuerbar, aber beeinflussbar ist. Bis er sich für neue Dinge interessiert und sich mit ihnen beschäftigt dauert es sehr lange. Da er blind ist, liebt er alles, was Geräusche erzeugt. An autoaggressivem Verhalten zeigt er Kratzen und er schlägt sich ins Gesicht. Dies ist im allgemeinen ein Zeichen, daß er sich langweilt und Abwechslung braucht. Bis zum Alter von 7 Jahren reagiert er empfindlich auf Lärm und viel Bewegung und er braucht in der Schule eine Rückzugsmöglichkeit in einen abgesonderten Raum.

#### **4.3.1.7 Förderung:**

*Ab dem 3. Monat:* Krankengymnastik bei der Frühförderstelle.

*10-11 Monate:* 5-wöchiger Aufenthalt mit seiner Mutter in einem Kinderzentrum für Entwicklungsförderung und Rehabilitation.

*1 Jahr:* Beratung durch die Frühförderung für Sehbehinderte. Besuch des Kindergartens  
Eingliederung in eine Sondergruppe mit 6 meist schwerstbehinderten Kindern.

*6 Jahre:* Schule für geistig Behinderte, dort auch Schwimmen und Krankengymnastik.

#### 4.3.1.7.1 Hilfsmittel:

Reha-Kinderwagen ab 12. Monat, Pezziball, seit dem 5. Lebensjahr Behindertenbett, „das er nicht kaputtkriegen und aus dem er nicht herauskommen kann“, seit dem 7. Lebensjahr.

#### 4.3.1.7.2 Medikamente:

Cotrimoxazol zur Harnwegsinfektprophylaxe, Phenytoin (Zentropil®), bis zum 5. Lebensjahr  
Phenobarbital, Brechnuß Tropfen (homöopathisch).

### 4.3.2 2. Patient

S.B., männlich, 5/1983

Alter zur Zeit der Erhebung: 16 Jahre

#### 4.3.2.1 Anamnese:

SB ist das einzige Kind gesunder Eltern. Die Familienanamnese ist unauffällig.  
Schwangerschaft und Geburt verliefen komplikationslos.

#### 4.3.2.2 Befund bei Geburt:

Gewicht: 2750 g, Länge: 47 cm, Kopfumfang: 34,5 cm, Apgar: 9/10/10, Pes equinovarus,  
Gaumenspalte (operativer Verschuß), Leistenhernie (Operation), Nabelhernie, lange Finger.

#### 4.3.2.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 47,XY,+13

#### 4.3.2.3 Weitere Befunde:

Zerebralparese mit schweren, therapieresistenten Krampfanfällen, rezidivierende  
Brechattacken, Schluckstörung mit rezidivierenden Aspirationspneumonien, Hydronephrose  
mit Megaureteren, Grieß in beiden Nierenbecken, Nephrolithiasis, rezidivierende  
Pyelonephritiden, Obstipation, ausgeprägte Muskelhypotonie, Kontrakturen und  
Kyphoskoliose, rezidivierende Dekubita im Bereich der BWS, konvexe Fingernägel,  
hypoplastisches Genitale, Pendelhoden bds.

Im Kleinkindesalter durchgemachte Kinderkrankheiten: Varizellen und Scharlach.

Im Alter von 11<sup>11</sup>/<sub>12</sub> Dickdarminfarkt mit Ileus, daraufhin partielle Kolektomie.

#### 4.3.2.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2750 g	47 cm	34,5 cm
12 ¼ Jahre	19,5 kg	138 cm	
14 Jahre	20 kg	ca. 120 cm	

Tabelle 31

#### 4.3.2.5 Psychomotorische Entwicklung:

*1 Jahr:* Lächeln, Kopf alleine halten.

*2 Jahre:* Greifen.

*15 Jahre:* Fragliche Reaktion auf Schall- und Lichtreize. Körper umdrehen, Gegenstände  
fixieren, Sitzen oder Stehen noch nicht möglich, Bewegungen sind ungezielt, einzig das Spiel  
mit einer Spielzeugente wird beherrscht. Ernährung nur über eine Magensonde möglich.

Sauberkeitserziehung: SB wird gewindelt.

#### **4.3.2.6 Verhalten:**

Die Eltern bemerken bei ihrem Sohn keine Verhaltensauffälligkeiten.

#### **4.3.2.7 Förderung:**

*Bis zum 3. Lebensjahr:* Intensive Frühförderung.

*3.-7. Lebensjahr:* Behindertenkindergarten.

*ab 7. Lebensjahr:* Sonderschule, Klasse für Mehrfachschwerstbehinderte.

Therapeutische Maßnahmen: Ambulante Krankengymnastik und heilpädagogische Förderung, regelmäßiges Abklopfen, Inhalation mit NaCl 0,9% und Salbutamol, Umlagern zur Dekubitusprophylaxe.

##### *4.3.2.7.1 Hilfsmittel:*

Rollstuhl mit dynamischer Positionierung (CAPASS = Computer-aided-pulsation-air-sitting-system), Orthesensitzschale, Inhalator.

##### *4.3.2.7.2 Medikamente:*

Antikonvulsive Einstellung mit Valproinsäure (Ergenyl<sup>®</sup>) und Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup>). Bis zum 13. Lebensjahr Phenobarbital. Salbutamol, vorübergehend zur Nierensteinprophylaxe Acimethin<sup>®</sup>.

### **4.3.3 3. Patient**

A.K. männlich, 7/1981

Alter zur Zeit der Erhebung: 16 Jahre

#### **4.3.3.1 Anamnese:**

AK ist das erste Kind gesunder Eltern. Die Familienanamnese ist unauffällig. Der Chromosomenbefund der Eltern ist nicht bekannt. Während der Schwangerschaft kam es im 2. Monat zu einer leichten Blutung. Die Geburt verlief regelrecht.

#### **4.3.3.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Fliehende Stirn, mediane Gaumenspalte, Hypertelorismus, tiefsitzende Ohren, dysplastische Ohrmuscheln, Hexadaktylie an Händen und Füßen, Klinodaktylie der 5. und 6. Finger, Leistenhernie links, Nierenmißbildung bds., Kryptorchismus, Ateminsuffizienz, Zyanose, tonisch-klonischer Krampfanfall unmittelbar postpartal.

##### *4.3.3.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 46,XX,-13,+der(13;13)

#### **4.3.3.3 Weitere Befunde:**

*1. Lebensjahr:* BNS-Krampfanfälle (eingestellt mit Rivotril<sup>®</sup> und Luminaletten<sup>®</sup>), hämodynamisch nicht wirksamer Herzfehler, chronischer Harnwegsinfekt, V.a. Hydronephrose links (vorübergehend Nephrostomie), Anämie, Spastik an den unteren Extremitäten, gesteigerte Muskeleigenreflexe.

*2-3 Jahre:* Zerebrale Krampfanfälle (Therapie mit Valproat, Primidon, Ethosuximid).

*4-5 Jahre :* Hydronephrotische malrotierte Sackniere links, Hydronephrose rechts, dysplastische Nieren beidseits, abgemagerte Extremitäten, V.a. vorzeitige Alterung, Häufung der Krampfanfälle (mehrmals täglich), Muskelhypotonie und -hypotrophie, Myopie.

*6-7 Jahre:* Rezidivierende Infekte der oberen und unteren Luftwege (Adenotomie, partielle Ethmoidektomie, Fensterung der Kieferhöhle), Leistenhoden rechts, Optikusatrophie beidseits, Pendel-Such-Nystagmus, Skoliose.

*7-8 Jahre:* hyperplastische Adenoide (Adenotomie, Parazentese, Paukenröhrcheneinlage), Mündungsstenose des rechten Ureters, V.a. Nephrolithiasis rechts, atonische große Blase, EEG allgemein leicht verändert mit Krampfaktivität.

*11 Jahre:* Rezidivierende Pneumonien, rezidivierende Anfallserien, EEG schwer pathologisch.

*12-13 Jahre:* Gesichtszüge vergrößert, wulstige Nase, starke Augenbrauen, verstrichenes Philtrum, brachycephal konfigurierter Schädel, Hämangiome frontal, occipital und anogenital, unvollständiger Zahnstatus, Akne conglobata, Pes equinovarus rechts, Pes suppinatus et adductus links, Adduktionskontraktur des Sprunggelenks rechts.

*14 Jahre:* stark zunehmende Skoliose nach rechts, Kontrakturen an den unteren Extremitäten, chronische Otitis media, hyperplastische Adenoide (erneute Adenotomie, Parazentese und Paukenröhreneinlage).

*15 Jahre:* AK baut gesundheitlich deutlich ab und ist zunehmend kraftloser. Die epileptischen Anfälle werden schwerer.

*16 Jahre:* Abszeß linke Halsseite (operative Inzision), multiple Glutealabszesse, primäre Gonadeninsuffizienz.

#### 4.3.3.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Bemerkung
<b>6 Monate</b>	6,6 kg	66 cm	
<b>6 ½ Jahre</b>	17,6 kg	107 cm	
<b>6 <sup>11</sup>/<sub>12</sub> Jahre</b>	16,8 kg		
<b>7 ½ Jahre</b>	18 kg	114 cm	
<b>11 <sup>7</sup>/<sub>12</sub> Jahre</b>	23,9 kg		
<b>12 <sup>11</sup>/<sub>12</sub> Jahre</b>	27 kg	133 cm	
<b>13 Jahre</b>			Stimmbruch

Tabelle 32

#### 4.3.3.5 Psychomotorische Entwicklung:

*2 Jahre:* AK hält seine Flasche und trinkt daraus. Er dreht sich alleine um, fixiert und greift ansatzweise nach Spielzeug. Kopfhalten für kurze Zeit möglich.

*3 Jahre:* Er erkennt den Erzieher seiner Gruppe. Freude oder Ärger kann er gut ausdrücken.

*4-5 Jahre:* Kontaktaufnahme gut möglich, AK läßt sich durch Streicheln beruhigen.

Hörvermögen sicher vorhanden, Sehvermögen nicht beurteilbar. Fixieren und gezieltes Greifen nach einem vorgehaltenen Spielzeug

*6-7 Jahre:* Einen Speziallöffel hält er alleine und ißt mit geringer Hilfestellung. Er spielt das „Guck-Guck-Da-Spiel“ mit den Erziehern. Fragliche Reaktion auf Zuwendung und Streicheln.

*8-9 Jahre:* AK räumt Kästen mit Spielzeug aus. Er kann Brot essen und trinkt ohne Handführung.

*10 Jahre:* AK ist in der Lage Beziehungen einzugehen. Er interessiert sich für Spielmaterial, besonders für Dinge, die Töne erzeugen. Er hält Gegenstände längere Zeit fest in der Hand. Mit der Gabel kann er z.B. Brotstücke aufspießen. Der Mundschluß ist schlecht. Er hat Lieblingsspeisen.

*11-12 Jahre:* AK spielt mit Bällen, Dosen o.ä., erkundet sie mit den Händen und dem Mund. Er hat Freude am Schaukeln. Er kann sich kurz zum Stehen hochziehen. Durch den Raum bewegt er sich rollend. Kontaktaufnahme durch Wühlen in den Haaren der anderen Person.

*13-14 Jahre:* Er nimmt anderen Kindern das Spielzeug weg. Seinen Leistungen und Muskelkraft sind sehr stark von seinem Willen abhängig.

*15-16 Jahre:* AK wirkt zunehmend geschwächt, baut stark ab und schläft sehr viel. Bereits gewonnene Fähigkeiten gehen verloren bzw. es fehlt die Kraft. Nahrung wird nun häufig sondiert. Sauberkeit: AK wird gewindelt. Sprachentwicklung: Er versteht kurze Aufforderungen oder Verbote und reagiert auf seinen Namen. Über Mimik, Gestik und Laute kann er sich mitteilen.

#### 4.3.3.6 Verhalten:

*1-2 Jahre:* Durchschlafprobleme, tagsüber häufig unruhige Phasen.

*4–5 Jahre:* Auffallende Wesensänderung, häufige Stimmungswechsel mit unmotiviertem Weinen, Stereotypien wie Kopf- und Körperschaukeln.

*6-7 Jahre :* Stereotype Schlenkerbewegungen der Arme und des Kopfes. Kopfpendeln.

*10 Jahre:* AK zeigt deutliche Freude, wenn er in die Schule kommt. Wenn es ihm gesundheitlich gut geht, hat er einen starken Bewegungsdrang. Wenn laut gelacht wird, lacht er gerne mit. Er zeigt manchmal Schadenfreude, wenn andere Kinder ermahnt werden. Gleichaltrige Kinder beachtet er wenig, er sucht die Nähe der kleineren Kinder. Die Zuwendung der Pflegekräfte genießt er. Er ist fixiert auf Haare.

*14-16 Jahre:* AK steck zwanghaft alles in den Mund und kaut daran. Bei Langeweile wackelt er mit dem Kopf. Er sitzt gerne auf dem Schoß und schmust. Die Erzieher beschreiben ihn als fröhlichen, zufriedenen, meist gutgelaunten Jungen.

#### **4.3.3.7 Förderung:**

AK verbrachte die ersten Monate im Krankenhaus und kam mit 10 ½ Monaten in ein Heim. Dort erhält er Krankengymnastik und Einzelförderung. Die Sonderschule besucht er seit seinem 9.Lebensjahr. Der Kontakt zu den Eltern ist nur noch sehr lose.

##### *4.3.3.7.1 Hilfsmittel:*

Rollstuhl, Brille, Gehhilfe.

##### *4.3.3.7.2 Medikamente:*

Antikonvulsive Therapie mit Primidon, Ethosuximid, Valproat und Phenobarbital.

#### **4.3.4 4. Patient**

T.W., männlich, 3/1992

Alter zur Zeit der Erhebung: 7 Jahre

##### **4.3.4.1 Anamnese:**

TW ist das einzige Kind seiner gesunden 27-jährigen Mutter und seines 28-jährigen Vaters. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Gegen Ende der komplikationslosen Schwangerschaft bestand Verdacht auf fetale Retardierung. Bei Oligohydramnion und pathologischem CTG erfolgte die Geburt per sekundärer Sectio in der 38. SSW.

##### **4.3.4.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Gewicht: 2930 g, Länge: 50 cm, Kopfumfang: 32 cm, Apgar: 8/9/10, Brachycephalie, Skalpdefekt, Stirn-Oberlid-Hämangiom, Ohrendysplasie, Iriskolobom, Linsentrübung, enge Lidspalte, Papillenmißbildung bds., Makulaaplasie, „knollige“ Nase, Mikrognathie, „rocker bottom feet“, Hexadaktylie bds., fehlendes Rippenpaar, offenes Foramen ovale, PDA, Doppelnierenanlage bds., Hypoplasie des äußeren Genitale, Hoden nicht palpabel.

##### *4.3.4.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 47,XY,+13

##### **4.3.4.3 Weitere Befunde:**

*bis 1 Jahr:* BNS-Krämpfe, (eingestellt mit Valproat), rezidivierende Harnwegsinfekte bei vesikoureteralem Reflux (vorübergehend Zystostomie, mit 17 Monaten Antirefluxplastik), hochgradige Phimose (Zirkumzision mit 16 Monaten), Nabelbruch, Konjunktivitis bei Tränenwegstenose links, zeitweise Strabismus divergens, Hüftdysplasie, Muskelhypotonie, zentrale Koordinationsstörungen.

*1–2 Jahre:* Eisenmangelanämie, Dyspepsie, Papillenkolobom links, Makropapille rechts.

*3–4 Jahre:* Infektneigung (insbesondere Infekte der oberen Luftwege), ausgeprägte Spastik in beiden Beinen.

*5–6 Jahre:* Nachlassende Infekthäufigkeit, Myopie.

#### 4.3.4.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2930 g	50 cm	
1 Woche	2880 g		
5 ½ Monate	5360 g	66 cm	40 cm
6 Monate	5720 g		
3 ¼ Jahre	12 kg	87,5 cm	
4 ¾ Jahre	17,5 kg	106,6 cm	47,9 cm
6 Jahre	ca. 20 kg	ca. 115 cm	ca. 50 cm

Tabelle 33

#### 4.3.4.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: Soziales Lächeln.

18 Monate: Kopf alleine halten, Sitzen mit Hilfe, Essen von einem Löffel.

2 Jahre: TW hebt und dreht seinen Kopf alleine, fixiert, bewegt sich rollend fort, trinkt aus einer Flasche.

2 ½-3 Jahre: Gezieltes Greifen. Stehen mit Hilfe des Stehbretts, Erkennen seines Namens.

4 Jahre: TW akzeptiert feste Speisen, wie z.B. Butterbrot, isst mit den Fingern, trinkt aus einem Becher. Er rollt sich gerne, kommt fast zum Sitzen hoch, sitzt mit Hilfe. Kurze Sätze oder Aufforderungen werden verstanden.

5 Jahre: TW setzt sich alleine auf und sitzt frei, steht an den Händen gehalten, isst mit einem Löffel, freut sich deutlich über Musik.

6-7 Jahre: TW kann unter Aufsicht selbständig essen. Sauberkeit: TW wird gewickelt.

Sprachentwicklung: Er versteht einige Worte, und kurze Sätze. Verständigung mittels Mimik, Gestik und Lautieren. Seine Bezugspersonen verstehen seine „Sprache“.

#### 4.3.4.6 Verhalten:

Schlafstörungen mit morgendlichem Erwachen gegen 4:00 Uhr. TW beißt gerne. Insgesamt ist TW ein glückliches, zufriedenes und ausgeglichenes Kind. Er zeigt seine Gefühle deutlich.

#### 4.3.4.7 Förderung:

Frühförderung, Krankengymnastik nach Bobath und Vojta, integrativer „Mini-Club“, Vorkindergarten (3 h täglich). Ganztägiger Besuch einer heilpädagogischen Kindertagesstätte ab dem 3. Lebensjahr, dort u.a. Sprachheiltherapie, Motopädie und Gruppengymnastik.

##### 4.3.4.7.1 Hilfsmittel:

Sitzschale, Therapieschale, orthopädische Schuhe, Stehbrett, Therapiebett, Duschliege, „Rollfiets“ (Fahrrad mit integriertem Rollstuhl), Reha-Buggy, Brille.

##### 4.3.4.7.2 Medikamente:

Ergenyl® Trpf., Nifurettin® Tbl., Zymafluor® Tbl..

#### **4.3.5 5. Patient**

A.N., weiblich, 6/1991, verstorben 3/1998

##### **4.3.5.1 Anamnese:**

AN ist das zweite Kind gesunder nicht verwandter Eltern. Die sechs Jahre ältere Schwester ist gesund. Eine Halbschwester der Mutter ist geistig behindert, der Sohn eines Halbbruders der Mutter weist Fehlbildungen auf, die durch amniotische Abschnürungen entstanden sein sollen. Der Sohn einer Cousine des Großvaters mütterlicherseits hat eine Trisomie 21. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig. Die Mutter war zur Zeit der Geburt 25 Jahre alt. Gegen Ende der Schwangerschaft bestand eine EPH-Gestose. Die Geburt erfolgte in der 36. SSW per via naturales aus Schädellage.

##### **4.3.5.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Gewicht: 2760 g, Länge: 50 cm, Kopfumfang: 31,55 cm, Apgar: 8/9/9, 3 Skalpdefekte mit darunter liegenden Kalottendefekten im Verlauf der Sagittallinie (Spontanverschluß), Naevus flammeus und 2 depigmentierte Flecken am Hinterhaupt, kapilläre Hämangiome im Bereich der Oberlider und Glabella, hoher Stirnansatz, Epikanthus, Hypertelorismus, schmale Lidspalten, angedeutet antimongoloide Lidachsenstellung, Makropapille mit Kolobom (rechts ausgeprägter als links), kurze Nase, flache breite Nasenwurzel, kurze Oberlippe, schmales Oberlippenrot, nach unten gezogene Mundwinkel, hoher enger Gaumen, kleine dysplastische, dorsal rotierte Ohren mit verdickter Helix, angewachsene Ohrfläppchen bds., kurzer breiter Hals mit auffälligen Hautwülsten im Genick, enger Thorax, Vierfingerfurche, rudimentäre Dreifingerfurche, Daumenfurche rechts, rudimentär angelegter Postminimus mit Nagel rechts (chirurgische Abtrennung), Sandalenfurche bds., „Rocker bottom feet“ bds., hypoplastische Mamillen, Fovea coccygea, kleine Nierenzyste, Rektusdiastase, allgemeine muskuläre Hypotonie. Herz: rechtsventrikuläre Hypertrophie, ASD II, PDA.

##### *4.3.5.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 47, XX,+13

##### **4.3.5.3 Weitere Befunde:**

*1. Woche:* Hyperbilirubinämie (Phototherapie), Blutzuckerinstabilität.

*6 Monate:* Brachycephalie, Zungenprotrusion, angedeutete Trichterbrust, Klitorishypoplasie, Hämangiom am linken Oberschenkel, auffallend schmale Füße, Knickfüße mit prominenten Kalkanei, hyperkonvexe Fingernägel, deutliche muskuläre Abspreizhemmung der Hüfte bds., muskuläre Hypertonie der Extremitäten, Rumpfhypotonie. Bei Anstrengung wird ein Naevus flammeus auf der Stirn deutlich. Rezidivierende Harnwegsinfekte, Erweitertes Nierenbeckens bds., Hydronephrose bds., vesikoureteraler Reflux. CT Schädel: Temporallappenhypoplasie.

*1 Jahr:* Krampfanfälle bei Fieber, epileptische Myoklonien, EEG: Hipsarrhythmien (Einstellung auf Phenobarbital). Infektneigung (insbesondere Infekte der oberen Luftwege und der Harnwege), Tetraspastik, starkes Schwitzen, zeitweise Lippenzyanose.

*2 Jahre:* Skoliose, Hypertonus der rechtsseitigen paravertebralen Muskulatur.

*4 Jahre:* Enteritis, Konjunktivitis, Atherom im rechten Gehörgang, narbiger Kopfhautdefekt parieto-occipital.

*5-7 Jahre:* AN hat sehr häufig heftige hochfieberhafte Infekte (Pneumonien, Harnwegsinfekte) und langandauernde Krampfanfälle. Sie muß oft in die Kinderklinik eingewiesen werden und verbringt in ihrem letzten Lebensjahr sehr viel Zeit im Krankenhaus. Sie verstirbt im Alter von 7  $\frac{3}{4}$  Jahren.

#### 4.3.5.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2760 g	50 cm	31,55 cm
6 Monate	7100 g	71,2 cm	40,4 cm
7 ½ Monate	8100 g	74 cm	41,4 cm

Tabelle 34

#### 4.3.5.5 Psychomotorische Entwicklung:

*1 Monat:* Trinkschwäche (vorübergehende Sondierung).

*6 Monate:* Mäßige Kopfkontrolle in Bauchlage, schlechte Kopfkontrolle in Rückenlage, Lächeln auf Ansprache, Lautieren. AN trinkt sehr langsam und verschluckt sich häufig.

*1 Jahr:* Greifen nach Gegenständen, die zufällig berührt werden, jedoch noch kein intentionales Greifen.

*18 Monate:* Soziales Lächeln, Kopfwenden zur Geräuschquelle, Drehen auf die Seite, Drehen des Kopfes nach rechts. AN hält in die Hand gegebene Gegenstände fest, wechselt sie zur anderen Hand, steckt sie in den Mund. Fixieren nur sehr kurz, kein Verfolgen. Auf Ansprache reagiert sie mit Innehalten und Aufmerksamwerden.

*7 Jahre:* AN kann im Rollstuhl sitzen, von einem Löffel essen. Aufgrund ihrer häufigen Erkrankungen und Klinikaufenthalte nur geringe Fortschritte in ihrer psychomotorischen Entwicklung.

#### 4.3.5.6 Verhalten:

AN schlägt mit der Hand gegen ihren Kopf.

#### 4.3.5.7 Förderung:

Krankengymnastik nach Bobath, Frühförderung, ab Kleinkindalter Unterbringung in einem Heim an 4 Tagen in der Woche.

##### 4.3.5.7.1 Hilfsmittel:

Atemmonitor, Rollstuhl.

##### 4.3.5.7.2 Medikamente:

Phenobarbital.

### 4.3.6 6. Patient

A.G., männlich, 1/1992, verstorben 1/1992

#### 4.3.6.1 Anamnese

AG ist das 2. Kind gesunder Eltern. Der Karyotyp der Eltern ist normal. Das Geschwisterkind ist gesund. Die Familienanamnese ist unauffällig.

#### 4.3.6.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Große Fontanelle weit offen, Sutura metopica verdickt tastbar, Trigonocephalie, ansteigende Lidachse, tiefe Furche oberhalb der Lider, Glabellahämangiom, Hypertelorismus, plumpe Nase, angedeutete Kolobome der Nasenflügel, Gaumenspalte, Mikrogenie, Retrogenie, tiefe Sublabialfurche, tiefsitzende posterior rotierte Ohren, wenig modellierte dysplastische Ohren, kleine Kerbe in unterer Helix, hochansetzendes Skrotum, hypoplastisches Genitale, Hoden bds. nicht palpabel, dysplastische linke Niere, aufgeweitetes rechtes Nierenbecken. Herz: Fallotsche Tetralogie mit Atresie der Pulmonalarterie. Handödeme bds., abnorme Dermatoglyphen, hypoplastische Fußnägel. Schädelsonographie: Balken unvollständig darstellbar.

#### *4.3.6.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 46, XY,-13,+t(13,13)

#### **4.3.6.3 Verlauf:**

Das Neugeborene verstirbt im Alter von 4 Tagen an einem Infekt bei schlechtem Allgemeinzustand.

#### **4.3.7 7. Patient**

J.G., weiblich, 7/1993, verstorben 9/1993

##### **4.3.7.1 Anamnese:**

JG ist das 1. Kind gesunder Eltern. Die Mutter, Gravida II, ist zum Zeitpunkt der Geburt 40 Jahre alt, der Vater 38. Die Familienanamnese ist unauffällig. In der erste Schwangerschaft hatte die Mutter einen Abortus imminens in der 13.SSW. Die Schwangerschaft endete in der 34. SSW mit Totgeburt nach vorzeitiger Plazentalösung. Das tote Kind wog 1600 g und hatte keine äußeren Fehlbildungen. Eine Obduktion fand nicht statt. Die Schwangerschaft mit JG verlief komplikationslos. Die Geburt erfolgte spontan in der 35.SSW.

##### **4.3.7.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Geburtsgewicht: 2320 g, Länge: 45 cm, Kopfumfang: 31 cm, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Ohrmuscheldysplasie, Hexadaktylie, überschlagene 2. und 5. Finger, Lungenentfaltungsstörung, Aspirationspneumonie, Mesokardie, Ductus omphaloentericus persistens (Stomaversorgung). Es gibt keinen Anhalt für Fehlbildungen des Gehirns oder ein Vitium cordis.

#### *4.3.7.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 47, XX,+13

##### **4.3.7.3 Körperliche Entwicklung:**

Mit 6 Wochen wiegt JG 2750 g, die Länge beträgt 48 cm und der Kopfumfang 32,6 cm. Im Alter von 2 Monaten wiegt JG 3000 g.

##### **4.3.7.4 Verlauf:**

Das Neugeborene hat eine suffiziente Eigenatmung. Es trinkt selbständig aus der Flasche, die Nahrung wird gut vertragen. Rezidivierende Bradykardien und Zyanoseanfälle lassen sich durch manuelle Stimulation beheben. Es neigt zu starker Verschleimung und hustet den Schleim nur ungenügend ab (Inhalationen). Die Patientin wird in der Mund-Gesichtschirurgie vorgestellt. Im Alter von 2 Monaten wird JG zu den Eltern nach Hause entlassen. Sie verstirbt im Alter von 10 Wochen an respiratorischer Insuffizienz.

##### **4.3.7.5 Förderung:**

Bereits im ersten Monat erhält JG Krankengymnastik und Vibrationsmassage.

#### *4.3.7.5.1 Medikamente:*

Phenobarbital, Mucosolvan, Inhalationen mit NaCl, Kariesprophylaxe.

#### **4.3.8 8. Patient**

A.E., weiblich, 10/1997, verstorben 10/1997

##### **4.3.8.1 Anamnese:**

AE ist das 3. Kind türkischer Eltern. Die Mutter war zum Zeitpunkt der Geburt 25 Jahre alt. Die Eltern und die beiden älteren Geschwister sind gesund. Die Familienanamnese ist unauffällig. Nach komplikationsloser Schwangerschaft erfolgte die Geburt spontan in der 34. SSW.

#### **4.3.8.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Geburtsgewicht: 2450 g, Turmschädel, sehr kleine Fontanellen, Hypotelorismus, fest geschlossenen Augenlider, flache Nase, ausladender hypoplastischer Nasenrücken, tiefsitzende dysplastische Ohren, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bds., praemaxilläre Agenesie, Mikrogenie, Retrogenie, 2 vertikale Einkerbungen am Kinn, postaxiale Hexadaktylie li., Kampomelie der Unterschenkel, Wiegenkufenfüße, prominente Kalkanei, Sandalenfurche, teilweise perforierte Omphalocele, Steißbeinteratom. Herz: membranöser VSD, ASD II. Schädelsonographie: Balkenagenesie, unregelmäßige Gyrierung.

##### *4.3.8.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 47, XX,+13

#### **4.3.8.3 Verlauf**

Das Neugeborene atmet spontan. Die Omphalocele und das Steißbeinteratom werden operativ korrigiert bzw. entfernt. Der überzählige Finger wird reseziert. Am 7. Tag verstirbt AE.

#### **4.3.9 9. Patient**

V.A., männlich, 1/1996, verstorben 1/1996

##### **4.3.9.1 Anamnese:**

VA ist das 4. Kind einer gesunden 42-jährigen Mutter, Gravida IV, Para IV. Die Geburt erfolgt in der 36. SSW.

##### **4.3.9.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:**

Geburtsgewicht: 2610 g, Länge: 51 cm, Kopfumfang: 31 cm, Apgar: 8/9/10, parietooccipitale Hautaplasie, Hexadaktylie, Mikrophthalmus bds., Blepharosynechie bds., posterior rotierte Ohren, unregelmäßig begrenzter Helixrand, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, breiter Hals, Postminimus re., lange überschlagene Finger, Vierfingerfurche mit Brückenbildung, Hypothenarmuster, V.a. Doppelnier links.

##### *4.3.9.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:*

Karyotyp: 47, XY,+13

##### **4.3.9.3 Verlauf:**

Wegen respiratorischer Anpassungsstörung und Tachypnoe wird in den ersten Tagen Sauerstoff gegeben. Am 3. Tag hat der Patient erhöhte Temperatur und erhält Antibiotika. Er entwickelt eine nekrotisierende Entereokolitis. Nach Abheilung der Kolitis gelingt der Nahrungsaufbau gut. Eine Gaumenplatte wird angepaßt und VA trinkt gut. In der 3. Woche wird er nach Hause entlassen. Am Tag nach seiner Entlassung stellen die Eltern ihn erneut mit Dyspnoe und Bradykardie in der Klinik vor, wo er im Alter von 19 Tagen an respiratorischer Insuffizienz verstirbt.

#### 4.4 Befunde der eigenen Patienten mit Trisomie 13

Befund	JB	SB	AK	TW	AN	AG	JG	AE	VA
Frühgeburt (vor der 37. SSW)					X		X	X	X
Kalottendefekt	X				X				
Skalpdefekt	X			X	X				X
Abnorme Schädelform	X		X	X	X	X		X	
Mikrophthalmus	X								X
Hypertelorismus			X		X	X			
Iris-/ Papillenkolobom	X			X	X				
Papillenanomalie (außer Kolobom)			X	X	X				
Fehlsichtigkeit	X		X	X	X				
Tiefsitzende Ohren	X					X		X	X
Posterior rotierte Ohren					X	X			X
Dysplastische Ohren	X		X		X	X	X	X	
Breite/ flache Nase					X				
Schmales Oberlippenrot	X				X				
Kiefer-Lippen-Gaumenspalte		X	X			X	X	X	X
Hoher Gaumen	X				X	X		X	
Mikro-Retrogenie						X		X	
Lange überschlagene Finger		X					X		X
Atypische Dermatoglyphen					X	X			X
Hexadaktylie	X		X	X	X		X	X	X
„rocker bottom feet“				X	X			X	
Pes equinovarus		X	X						
Anomalie der Finger-/ Zehennägel	X	X			X	X			
Herzfehler	X			X	X	X		X	
Nierenfehlbildung	X	X	X	X	X	X			X
Kryptorchismus	X	X	X	X		X			
Omphalocele/ D. omphaloentericus							X	X	
Bauchdecken-/ Nabel-/ Leistenhernie	X	X	X	X					
Abspreizhemmung im Hüftgelenk	X		X	X	X				
Skoliose		X	X		X				
Fehlendes Rippenpaar	X			X					
ZNS: Balkenaplasie/ -hypoplasie	X					X		X	
Hämangiome			X	X	X	X			
Muskelhypotonie	X	X	X		X				
Spastik der Extremitäten			X	X	X				
Krampfanfälle	X	X	X	X	X		?		
Schlafstörung	X		X	X					
Saug-/ Trink-/ Schluckschwäche	X	X			X				
Infektneigung	X	X	X	X	X		X		

Tabelle 35

## **4.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten**

### **4.5.1 Klinik**

#### **4.5.1.1 Anamnestische Daten**

Die intrauterine und perinatale Sterblichkeit ist hoch. Die meisten Kinder fallen durch intrauterine Wachstumsretardierung auf. Das durchschnittliche Geburtsgewicht beträgt 2600 g<sup>81,96</sup> Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für Praeeklampsie.<sup>11</sup> Die 1994 von Baty et al.<sup>6</sup> erfaßten Patienten (n=27) kamen zu 78% per Sectio zur Welt,  $\frac{3}{4}$  der Geburten erfolgten am Termin. Das durchschnittliche mütterliche und väterliche Alter ist mit 31 bzw. 33 Jahren um etwa 5 Jahre erhöht im Vergleich zum Durchschnittsalter von Eltern gesunder Kinder.<sup>6,96</sup> Bei dem von mir erfaßten Kollektiv beträgt das durchschnittliche Alter der Mütter (n= 6) zur Zeit der Geburt 32,3 Jahre (25–42 Jahre). Nur bei 3 der Väter ist das Alter bekannt, es beträgt durchschnittlich 32,3 Jahre (28-38 Jahre). 3 Geburten erfolgten vor der 36. SSW, eine in der 36. Woche. Je eine Schwangere hatte ein Oligohydramnion bzw. eine EPH-Gestose. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder (n= 7) beträgt 2640 g (2320–2930 g), die durchschnittliche Länge (n= 5) 48,4 cm (45–50 cm) und der durchschnittliche Kopfumfang (n= 5) 32,1 cm (31–34,5 cm).

#### **4.5.1.2 Kopf und Gesicht**

Hauptauffälligkeiten im Kopfbereich sind Mikrocephalie, Mikrophthalmus, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und ein Skalpdefekt am Vertex. Ebenfalls häufig finden sich Stirn- oder Oberlidhämangiome, eine fliehende Stirn, tiefsitzende dysplastische Ohren, Fehlbildungen der Augen (Iriskolobome, Choroideakolobome, Katarakt, u.a.), Hyper- oder Hypotelorismus und Mikrogenie. Weitere in der Literatur beschriebene Befunde sind Anophthalmus, Epikanthus und hypoplastisches Philtrum.<sup>6,42</sup>

Von unseren 9 Patienten haben 5 (56%) bei Geburt einen Kopfumfang kleiner 32 cm, bei 3 Patienten ist der Umfang nicht bekannt. 2 Patienten haben einen Kalottendefekt (22%) und 4 einen Skalpdefekt (44%). Eine abnorme Schädelform ist bei 6/9 (67%) beschrieben. Mikrophthalmus haben nur 2 unserer Patienten und eine Gaumenspalte bzw. LKG 6/9 (67%). Dabei fällt auf, daß alle 4 früh verstorbenen Patienten eine Spalte haben, jedoch nur 2 der 5 älteren Patienten. Hypertelorismus, Kolobome und sonstige Papillenanomalien haben jeweils 3 Patienten (33%). 7 Patienten (78%) haben tiefsitzende und/oder dyplastische Ohren. Ein hoher Gaumen ist bei 4 Patienten beschrieben (44%), Mikrogenie bei 2 (22%).

#### **4.5.1.3 Kardiovaskuläres System**

Beschrieben sind Herzfehler verschiedenster Art, insbesondere Ventrikel- und Vorhofseptumdefekte und persistierender Duktus Botalli.<sup>6,42,81,96,,28</sup> Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen über 90%<sup>42</sup> und rund 60%<sup>6</sup>. Bei über der Hälfte der Patienten besteht eine Dextrokardie.<sup>3</sup> Baty fand in ihrer Studie bei 28 % der Patienten (n=18) eine einzelne Nabelarterie.<sup>6</sup>

Bei 5 unserer Patienten besteht ein Herzfehler. Einen kombinierten Vorhof- und Septumdefekt hat ein Patient, 2 (22%) haben einen Ventrikelseptumdefekt und 3 (33%) einen persistierenden Duktus arteriosus. Ein Patient hat eine Fallotsche Tetralogie mit Atresie der Pulmonalklappe und bei einem Patienten besteht der Verdacht auf eine Pulmonalstenose.

#### **4.5.1.4 Gastrointestinaltrakt**

Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes sind sehr selten. Erwähnt wird eine Aplasie der Gallenblase, Milz- und Pankreasdysplasie, Malrotation und Meckel Divertikel.<sup>42,81</sup> Etwa 1/3 der Patienten haben Nabel- und/oder Inguinalhernien.<sup>6,42</sup>

4 unserer Patienten haben Bauchdecken-, Nabel- und/oder Inguinalhernien. Das Neugeborene AE wird wegen einer perforierten Omphalocele operiert, bei JG wird der persistierende Ductus omphaloentericus mit einem Anus praeter versorgt. SB hat mit knapp 12 Jahren einen Darminfarkt mit Ileus. 2 Kinder leiden an Obstipation, je eines hat gastroösophagealen Reflux bzw. Brechattacken.

#### **4.5.1.5 Urogenitaltrakt**

Die Hälfte bis zu 2/3 der Patienten haben polyzystische Nieren und/oder Anomalien der harnableitenden Wege (Hydroureter, doppelte Ureteren, Hufeisenniere, Hydronephrose u.a.).<sup>42,81,96</sup> Besonders diese Patienten neigen zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und Pyelonephritiden.<sup>3</sup> Die männlichen Patienten haben bis zu 100% einen Kryptorchismus, bei den weiblichen Patienten findet sich häufig ein Uterus bikornatus.<sup>42</sup> Sweeny et al. berichtet über eine 4-jährigen Jungen mit Wilms Tumor.<sup>86</sup>

Anomalien der Niere bzw. harnableitenden Wege haben 7 unserer 9 Patienten (78%). An Auffälligkeiten sind bei jeweils 3 Patienten (33%) Hydronephrose und dysplastische Nieren beschrieben, je 2 (22%) Patienten haben eine Doppelnieren sowie ein aufgeweitetes Nierenbecken und jeweils ein Patient hat einen Megaureter und Nierenzysten. Zu rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. Pyelonephritiden neigen 3 unserer Patienten (33%). Kryptorchismus haben 5 von 6 männlichen Patienten (83%). Bei der Patientin AN sind hypoplastische Mamillen und Klitorishypoplasie beschrieben.

#### **4.5.1.6 Extremitäten und Skelett**

Sehr häufige Befunde sind postaxiale Hexadaktylie meist der oberen Extremitäten, überstreckbare Daumen, überlappende Finger, Beugekontraktur der Finger, verschiedenste Fußfehlstellungen, insbesondere Wiegenkufenfüße und prominente Kalkanei. Selten finden sich Syndaktylien. Auffälligkeiten des übrigen Skeletts sind: fehlende Rippenpaare, dysplastische Rippen oder Wirbel, Radiusaplasie und Hüftgelenksdislokation.<sup>3,42,81,96</sup>

Ein Problem der älteren Patienten ist die zunehmende Kyphoskoliose und Kontrakturen.<sup>3</sup> Von unseren Patienten haben 7 eine Hexadaktylie (78%), je 3 (33%) überschlagene Finger bzw. „rocker bottom feet“ und je 2 (22 %) Pes equinovarus und Sandalenfurchen. Bei je einem Patienten beschrieben sind eine Spalthand und Karpomelie der Unterschenkel. Eine abnorme Thoraxform und ein fehlendes Rippenpaar findet sich bei je 2 Patienten (22%), eine Abspreizhemmung im Hüftgelenk haben 4 (44%). Eine Skoliose haben 3 der 5 älteren Patienten (60%).

#### **4.5.1.7 Haut und Hautanhangsgebilde**

Häufige Befunde sind Vierfingerfurche und andere Anomalien der Dermatoglyphen, hyperkonvexe und/ oder dysplastische Nägel (zu Kopfhautdefekt s.o.).

Von den Patienten unserer Erhebung haben mindestens 3 atypische Dermatoglyphen (33%), jeweils 2 Kinder haben dysplastische bzw. hyperkonvexe Nägel (22%).

#### **4.5.1.8 ZNS und Neurologie**

Die meisten älteren Kinder leiden an Krampfanfällen und allgemeiner Muskelhypotonie, seltener auch Hypertonie.<sup>3,6</sup> Zu den häufigsten Hirnfehlbildungen zählen Kleinhirnanomalien, Holoprosenzephalie und Aplasie des Corpus callosum.<sup>6,42,81,96</sup> Weiterhin gefunden wurden bei Patienten mit Trisomie 13: Spina bifida, Arnold-Chiari-Syndrom und Hypoplasie des Nervus opticus.<sup>81</sup> An Nervenomalien wird das Fehlen des N. palmaris longus, N. palmaris brevis, N. plantaris und N. peritoneus tertius erwähnt. Gorlin<sup>42</sup> beschreibt Taubheit bei 50% der Patienten. Baty et.al.<sup>6</sup> findet bei den befragten älteren Patienten eine Amaurose in etwa 40% der Fälle. Von unseren Patienten haben alle 5 älteren Kinder Krampfanfälle, 4 eine Muskelhypotonie (80%) und 3 einen Hypertonus in den Extremitäten bei gleichzeitig bestehender Rumpfhypotonie (60%). 2 Patienten haben eine Balkenhypoplasie, der Patient AE hat eine Balkenagenesie und unregelmäßige Gyrierung. AK hat eine Optikusatrophie.

## 4.5.2 Verlauf und Prognose

### 4.5.2.1 Somatische Entwicklung

#### 4.5.2.1.1 Wachstums- und Gewichtskurven im Vergleich

Die in der Literatur beschriebene intrauterine und postpartale Wachstumsretardierung läßt sich an unseren Patienten nur teilweise finden. Bezieht man die Maße unserer Patienten auf das jeweilige Gestationsalter wird deutlich, daß die körperliche Entwicklung bei fast allen altersentsprechend ist. Geburtsgewicht und Körpergröße liegen bei keinem unserer Patienten unter der 3. Perzentile. Der Kopfumfang ist bei den meisten Patienten vergleichsweise geringer als die Körperlänge und das Körpergewicht. Er liegt bei JB unter der 3. Perzentile, bei 2 weiteren Patienten auf der 3. Perzentile und bei VA zwischen der 3. Und der 10. Perzentile.

#### ***Geburtsmaße unserer Patienten verglichen mit den aktuellen Perzentilenkurven unter Berücksichtigung des Gestationsalters***

Perzentilenkurven von U. Weller und G. Jorch

Name	Geschlecht	SSW	Gewicht	Größe	KU	Alter
VA	männl.	36	2600 g =25%	51 cm =75-90%	31 cm =3-10%	† 19 Tage
AE	weibl.	34	2450 g =50-75%			† 1 Woche
JB	männl.	38	2660 g =3-10%	50 cm =25-50%	31,5 cm <3%	9 ½ Jahre
SB	männl.	38	2930 g =10-25%	50 cm =25-50%	32 cm =3%	16 Jahre
TW	männl.	38	2930 g =25%	50 cm =25-50%	32 cm =3%	7 Jahre
AN	weibl.	36	2760 g =50-75%	50 cm =75%	31,5 cm =10%	† 6 ¾ Jahre
JG	weibl.	35	2320 g =25-50%	45 cm =25%	31 cm =25%	† 10 Wochen

Tabelle 36

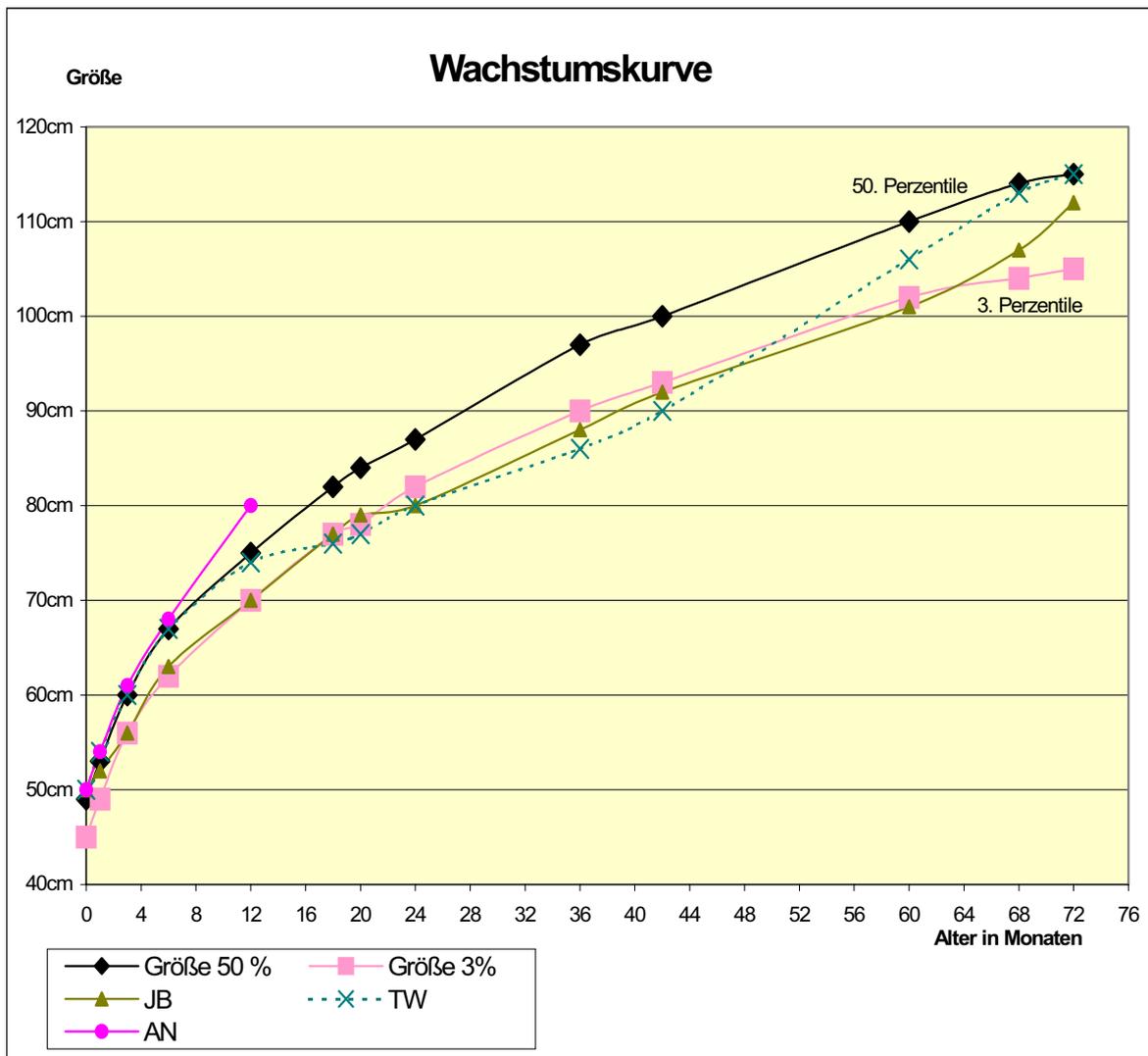


Abbildung 12

Abbildung 12 vergleicht die Wachstumsentwicklung bei 3 unserer Patienten mit den Perzentilenkurven gesunder Kinder. Die Länge der beiden männlichen Patienten JB und TW liegt im Bereich der 3. Perzentile, ab dem 5. Lebensjahr sogar deutlich darüber. Die Länge der Patientin AN liegt im 1. Lebensjahr über der 50. Perzentile, über die weitere Wachstumsentwicklung liegen keine Daten vor.

Die Abbildungen 13 bis 15 vergleichen die Geburtsmaße 6 bzw. 7 unserer Patienten mit der 3. und 50. Perzentile gesunder Kinder. Bei nur 2 von 6 unserer Patienten liegt die Geburtslänge unter der 50. Perzentile (33%). Die 1994 von Baty<sup>6</sup> erstellten Perzentilenkurven für Kinder mit Trisomie 13 stimmen weitestgehend mit meinen Ergebnissen überein.

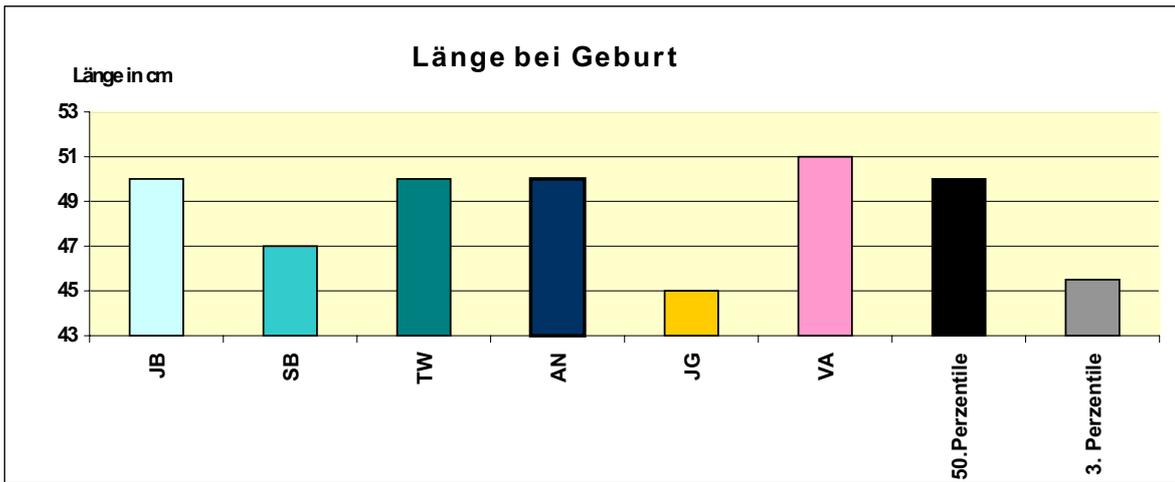


Abbildung 13

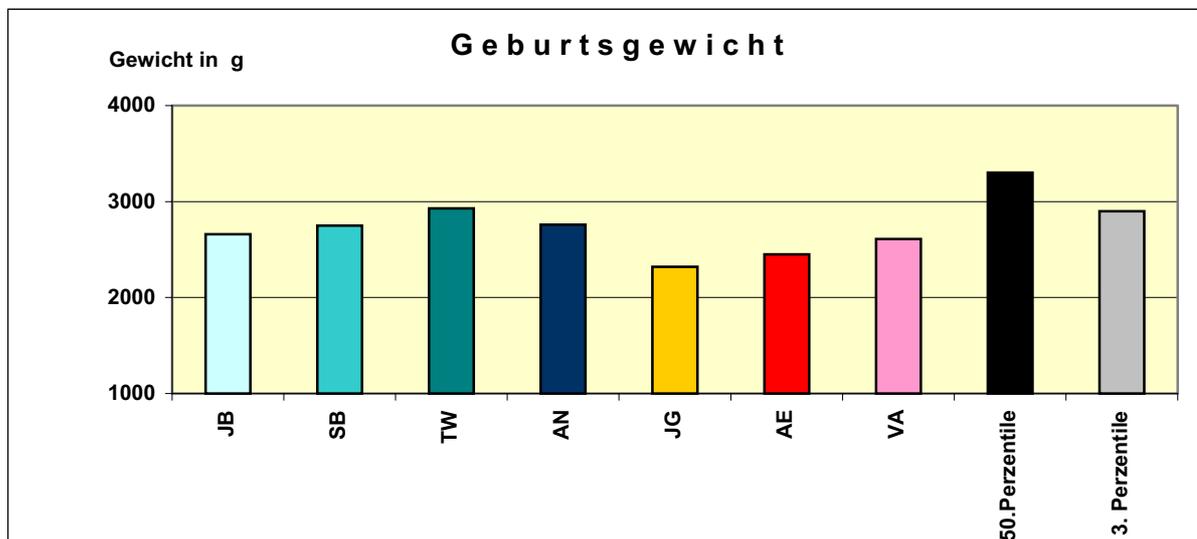


Abbildung 14

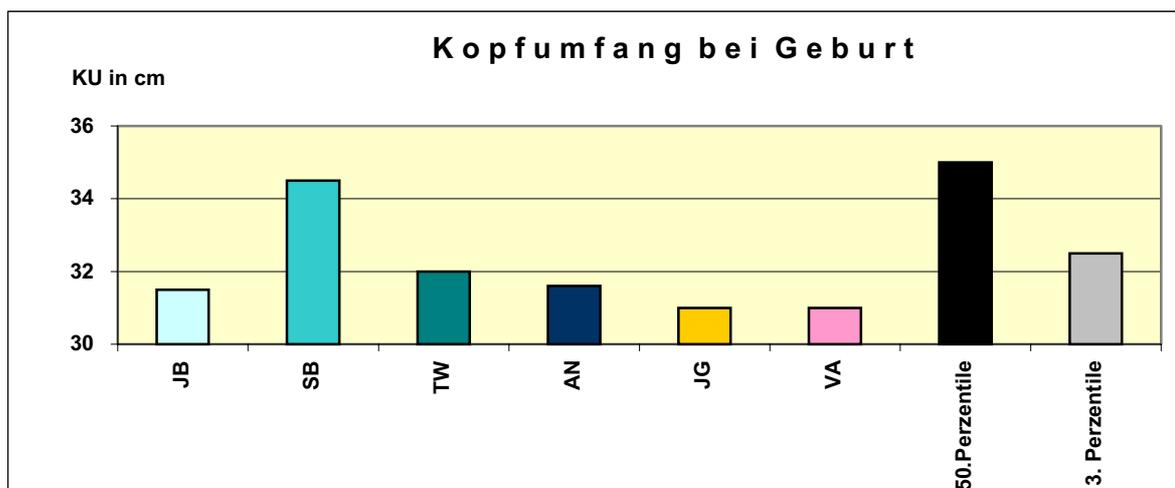


Abbildung 15

#### 4.5.2.1.2 Sexuelle Entwicklung und Fertilität

Redheendran<sup>71</sup> beschreibt eine 19-jährige Patientin, welche im Alter von 11 Jahren ihre Menarche bekam. Im darauffolgenden Jahr wurde diese Patientin wegen schwerer Dysmenorrhoe hysterektomiert. Die Brustentwicklung und Schambehaarung dieser Patientin beschreibt Redheendran als altersentsprechend.

Von unseren Patienten wurde bei AK eine primäre Gonadeninsuffizienz diagnostiziert. Er bekam im Alter von 13 Jahren seinen Stimmbruch. Bei den anderen Patienten sind keine Pubertätsmerkmale beschrieben, was jedoch bei den meisten daran liegen mag, daß sie noch vergleichsweise jung sind.

#### 4.5.2.1.3 Zahnentwicklung

Redheendran<sup>71</sup> berichtet über eine Patientin, der wegen ausgeprägter Karies und mehreren Zahnabszessen im Alter von 12 Jahren alle Zähne gezogen wurden.

Von unseren Patienten bekam JB im Alter von 10 Monaten seinen ersten Zahn, 5 Milchzähne mußten in Narkose gezogen werden. Mit 8 Jahren hat er 5 leicht dysplastische bleibende Zähne, die von den Eltern 2x täglich geputzt werden. Karies besteht nicht. AK hat einen unvollständigen Zahnstatus. Bei 3 weiteren älteren Patienten ist der Zahnstatus nicht bekannt.

#### 4.5.2.2 Lebenserwartung

Die Angaben zur durchschnittlichen Überlebenszeit von Patienten sind sehr unterschiedlich und schwanken zwischen wenigen Tagen<sup>39</sup> und über einem Jahr<sup>6</sup>. Bei den geringen Patientenzahlen mancher Studien erscheint es mir wenig hilfreich, Durchschnittswerte zu errechnen, da ein einziger Langzeitüberlebender diese Werte sehr verzerren kann. SOFT schätzt, daß etwa 10% der Lebendgeborenen ein Jahr alt werden.<sup>3</sup> Fest steht, daß es einige wenige Patienten gibt, die das Jugend- oder sogar Erwachsenenalter erreichen. Die ältesten in der Literatur beschriebenen Patienten sind 11 und 19 Jahre alt.<sup>71,107</sup> 1994 war das älteste Mitglied der amerikanischen Selbsthilfeorganisation SOFT 16 Jahre alt.<sup>3</sup>

Unsere älteren Patienten sind zur Zeit der Erhebung 16 ½ (AK), 15 (SB), 9 (JB) und 6 (TW) Jahre alt. Die Patientin AN verstarb im Alter von 6 ¾ Jahren.

##### 4.5.2.2.1 Überlebenszeiten 3 großer Studien im Vergleich

Die in Tabelle 37 und Abbildung 16 dargestellten Studien zur Überlebenszeit bei Trisomie 13-Patienten von Magen<sup>51</sup>, Goldstein<sup>39</sup> und Baty<sup>6</sup> stammen aus den Jahren 1968, 1988 und 1994.

Überlebenszeit	Baty <sup>6</sup> n=22	Magen <sup>51</sup> n=172	Goldstein <sup>39</sup> n=19
1 Woche	70 %	72 %	37,5 %
1 Monat	64 %	56 %	18,5 %
3 Monate	42 %		
4 Monate		27 %	
6 Monate	38 %		5 %
1 Jahr	38 %	14 %	0 %
5 Jahre	13 %		
10 Jahre	4,5 %		
Durchschnittliche Überlebenszeit ( der bereits Verstorbenen )	12,8 Monate	89,2 Tage	2,5 Tage

Tabelle 37

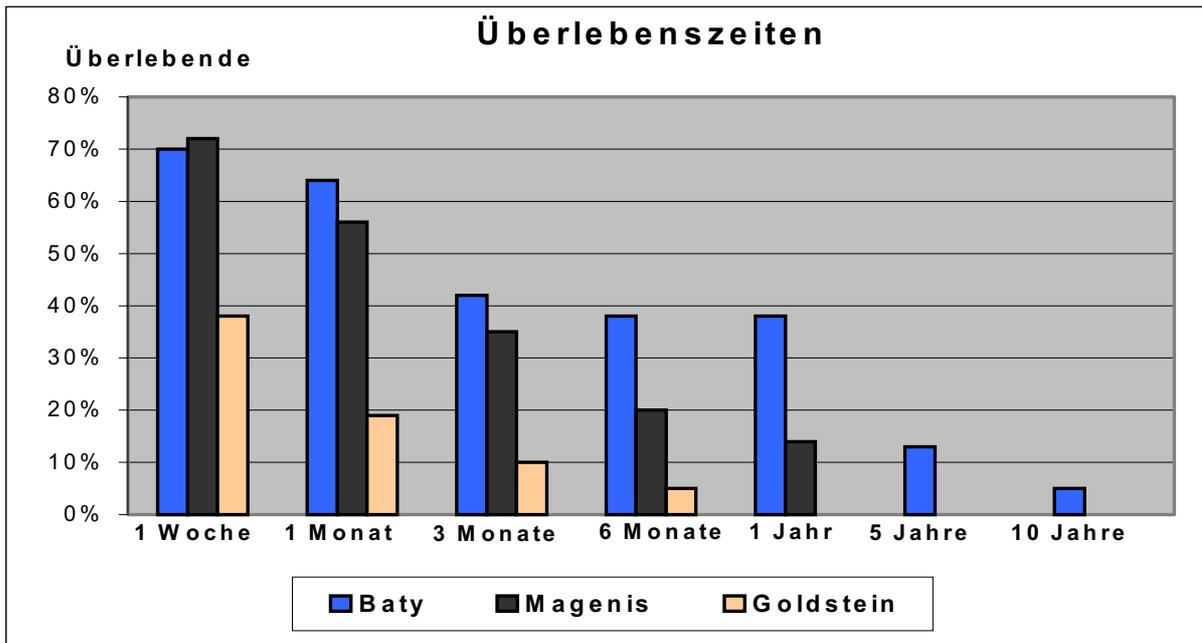


Abbildung 16

Auf den ersten Blick gesehen scheinen die Autoren zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen zu kommen. Folgende Punkte sind jedoch zu berücksichtigen:

1. Die Studien stammen aus sehr unterschiedlichen Zeiten. In den 60er Jahren war es noch nicht so weit verbreitet wie heute, bei jedem frühverstorbenen Kind eine Chromosomenanalyse zu machen.
2. Bei Fallzahlen von nur 20 Patienten entspricht ein einziger Patient bereits 5%.
3. BJ Baty erstellte das Patientenkollektiv ihrer Studie aus Mitgliedern der Selbsthilfeorganisation SOFT. Es darf angenommen werden, daß dadurch die älteren Kinder überrepräsentiert sind, da sich naturgemäß Eltern lebender Kinder eher zu einer Selbsthilfegruppe zusammenschließen als Eltern, deren Kind bereits in den ersten Tagen oder Wochen verstorben ist.

#### 4.5.2.2.2 Geschlechterverhältnis

Baty et al.<sup>6</sup> fanden in ihrer Studie in allen Altersstufen mehr Mädchen als Jungen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der weiblichen Kinder betrug 20,4 Monate, die der männlichen Patienten nur 3,6 Monate. Die in Tabelle 37 aufgeführten Zahlen sehen auf die Geschlechter bezogen im einzelnen wie folgt aus:

Überlebenszeit	Männl. Patienten (n=10)	Weibl. Patienten (n=12)	Zusammen (n=22)
1 Woche	58 %	80 %	70 %
1 Monat	38 %	70%	64 %
3 Monate	30 %	55 %	42 %
6 Monate	30 %	50 %	38 %
1 Jahr	30 %	50 %	38 %
5 Jahre	0	25 %	13 %
10 Jahre	/	8 %	4,5 %

Tabelle 38

Bei den von mir erfaßten Patienten beträgt das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich 6:3. Im Gegensatz zu dem von Baty<sup>6</sup> beschriebenen längeren Überleben der weiblichen Patienten, scheint es in der Bundesrepublik Deutschland ein Überwiegen der männlichen

Langzeitüberlebenden zu geben. Die einzige uns bekannte weibliche Patientin, AN, verstarb im Alter von 6  $\frac{3}{4}$  Jahren.

#### 4.5.2.2.3 Todesursachen

Häufigste Todesursache ist das Herz-Kreislaufversagen, gefolgt von Ateminsuffizienz und Infekten.<sup>3,6</sup> Bei 2 unserer Patienten wird als Todesursache „respiratorische Insuffizienz“ angegeben, ein Patient verstirbt an den Folgen eines Infektes und bei 2 Patienten ist die genaue Todesursache nicht bekannt.

#### 4.5.2.3 Psychomotorische Entwicklung und Selbständigkeit

Alle Patienten mit Trisomie 13 sind psychomotorisch schwer retardiert, was jedoch nicht bedeutet, daß sie *keine* Fortschritte in ihrer Entwicklung machten. Einige der älteren Patienten erreichen durchaus ein geringes Maß an Selbständigkeit, entwickeln ihren eigenen Charakter, zeigen Vorlieben und Abneigungen und interagieren mit ihren Bezugspersonen.

Da es nur wenige Berichte über Patienten im Teenager- oder Erwachsenenalter gibt, läßt sich das mögliche Entwicklungspotential kaum festlegen. Die Elternbefragung von BJ Baty<sup>7</sup> aus dem Jahr 1994 ist mit 12 Patienten im Alter von 1 Monat bis 11 Jahren die größte Studie über Entwicklungsfortschritte bei Kindern mit Trisomie 13. Tabelle 39 faßt ihre Ergebnisse zusammen:

Entwicklungsfortschritte bei Kindern mit Trisomie 13 (n=12) nach Baty et al.<sup>7</sup>

Aktivität	Anzahl	Mittleres Alter in Monaten	Variationsbreite in Monaten	Variationsbreite gesunder Kinder
Reaktives Lächeln	12	5,5	0,5-15	0-2
Kopf hochhalten	10	9,5	0,7-24	0-2,5
Gegenstand beobachten	12	8,4	0,9-40	0-1
Rollen	10	11,2	4-24	2,2-4,7
Greifen nach Gegenstand	10	14,2	4,5-30	3-5
Sitzen mit Hilfe	7	22,4	15-36	1,6-4,3
Sitzen alleine	3	31	23-42	4,8-7,8
an Möbel entlangziehen	2	56,5	41-72	7,4-12,7
Laufen mit Gehhilfe	4	32,5	9-58	/
Freies Laufen	1	112	/	11,2-14,4

Tabelle 39

#### 4.5.2.3.1 Entwicklungsquotient

BJ Baty<sup>7</sup> ermittelt anhand von 3 verschiedenen Tests (Bayley, Alpern, Vineland) das Entwicklungsalter der 12 von ihr erfaßten Kinder. Die höchsten Entwicklungsquotienten (EQ) erreichen die Kinder in den ersten beiden Lebensjahren. Danach wird die Entwicklungsretardierung im Vergleich mit gesunden Kindern (EQ=1) immer deutlicher (siehe Abb.17). BJ Baty unterteilt den EQ in verschiedene Entwicklungsbereiche und findet, daß die Patienten mit Patau Syndrom in den Bereichen „Sprachverständnis“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ die höchsten EQ-Werte erzielen (siehe Tab.40).

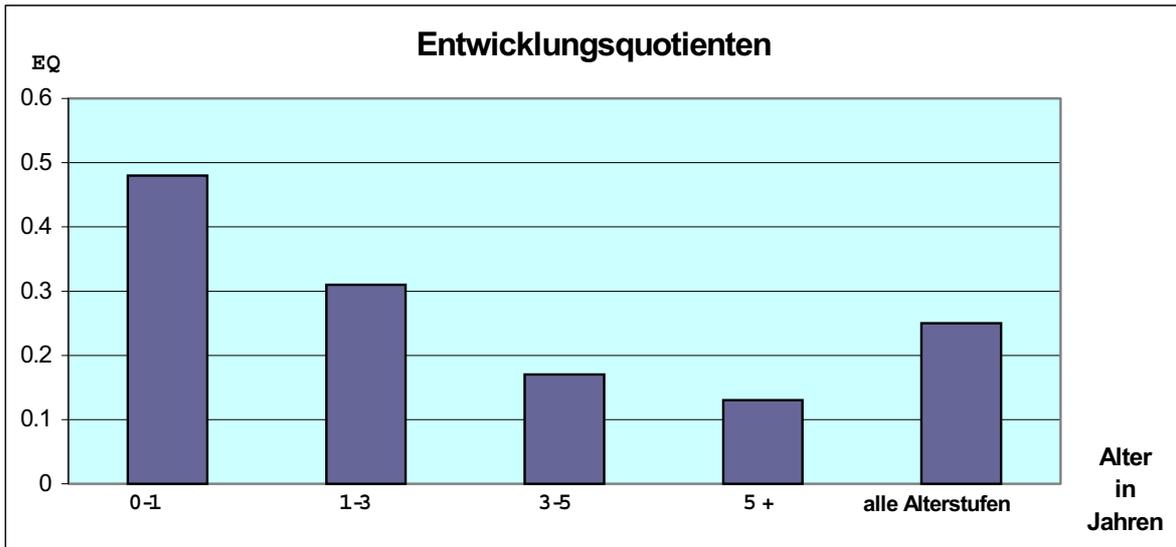


Abbildung 17

Entwicklungsquotienten der einzelnen Entwicklungsbereiche (n=12):

Entwicklungsbereich	Durchschnittl. Entwicklungsalter in Monaten	Standardabweichung	Durchschnittl. Entwicklungsquotient in Mo.	Standardabweichung
Sprachverständnis	10,3	± 1,7	0,31	± 0,08
ATL	10,7	± 2,3	0,26	± 0,06
Soziale Fähigkeiten	11,1	± 1,9	0,26	± 0,04
Aktive Sprache	7,5	± 1,4	0,23	± 0,06
Kognitive Fähigkeiten	7,7	± 1,1	0,33	± 0,06
Kommunikation	6,5	± 0,8	0,23	± 0,05
Motorische Fähigkeiten	7,3	± 0,7	0,23	± 0,02
Gesamt	8,4	± 0,5	0,25	± 0,01

Modifiziert nach Baty et al.<sup>7</sup>

Tabelle 40

#### 4.5.2.3.2 Eigenen Patienten im Vergleich

Die psychomotorische Entwicklung unserer älteren Patienten weist eine große Spannweite auf. Der erst 6-jährige TW hat ein für die Grunderkrankung erstaunliches Maß an Selbständigkeit erreicht. Wie oben im einzelnen berichtet sitzt er frei, kommt alleine zum sitzen hoch, steht an der Hand gehalten und kann mit einem Löffel selbständig essen. JB sitzt im Alter von 8 Jahren frei, spielt selbständig und hantiert beidhändig. Er muß gefüttert werden, kaut ansatzweise und akzeptiert weiche Nahrung. Der 16-jährige AK verliert bereits gewonnene Fähigkeiten wieder und baut in den letzten beiden Jahren ab. In der Kindheit konnte er sich zum Stehen hochziehen, aß mit einem Löffel oder einer Gabel und konnte alleine aus einem Becher trinken. Ab dem 15. Lebensjahr muß die Nahrung jedoch häufig sondiert werden.

#### 4.5.2.4 Kommunikative Fähigkeiten – Sprachentwicklung

Baty et al.<sup>7</sup> findet in ihrer Studie an 12 Kindern mit Trisomie 13 ein durchschnittliches Alter von 19 Monaten, in dem die Kinder beginnen, Silben zu bilden (normal: 5-10 Monate). Einige 2-3-jährige erkennen einzelne Worte. Die 3-6-jährige Kinder verstehen Aufforderungen. Ein 6-jähriges Kind benutzt 6 Zeichen zur Verständigung. Kinder über als 6 Jahre verstehen viele Worte und kurze Sätze.<sup>7</sup> Keines der Kinder spricht aktiv.

K. Sarimski<sup>79</sup> berichtet von einem 4 ½ Jahre alten Jungen mit einer partiellen Trisomie (13q22-qter), der viele Worte spricht und Zweiwortsätze bildet.

#### 4.5.2.4.1 Sprachentwicklung der eigenen Patienten

Verständigungsform	Patienten
Verstehen kurzer Sätze und Aufforderungen	3 (TW, AK, JB)
Verstehen einzelner Worte	3 (JB TW, AK)
Verständigung mit Gestik und Mimik	5 (TW, AK, AN, SB, JB)
Verständigung mittels Lautieren	5 (JB, TW, AK, AN, SB)
Sprechen von Worten	—
Verwenden von Zeichen	—

Tabelle 41

#### 4.5.2.5 Verhalten

Verhaltensauffälligkeiten werden in der Literatur kaum beschrieben, wenngleich sie ein häufiges Problem der älteren Kinder sind. B. Zoll<sup>107</sup> berichtet über ein 11-jähriges Mädchen, welches autistische Verhaltenszüge zeigt, wenig sozialen Kontakt aufnimmt, sich indifferent zu Bezugspersonen verhält und autoaggressives Verhalten zeigt.

Die von uns befragten Eltern der älteren Kinder berichten über teilweise ausgeprägte Schlafstörungen, Unruhezustände, Schreiattacken und Stereotypien. An autoaggressivem Verhalten wird Kratzen und Sich-ins-Gesicht-schlagen erwähnt. JB kann sehr ausdauernd und stur sein, wenn es darum geht etwas durchzusetzen. AK hatte Phasen mit häufigem Stimmungswechsel und unmotiviertem Weinen. Die Grundstimmung der Kinder wird jedoch als fröhlich und zufrieden beschrieben.

#### 4.5.3 Therapie

##### 4.5.3.1 Maximaltherapie oder Abwarten

Zu diesem Thema sei der Leser auf die Ausführungen im Kapitel Trisomie 18 verwiesen. Da das dort gesagte weitestgehend auch auf Neugeborene mit Patau Syndrom zutrifft. Angesichts der Tatsache, daß es einige ältere Kinder mit Trisomie 13 gibt, die zum Teil beachtliche Entwicklungsfortschritte machen und zu Persönlichkeiten werden, erscheint es nicht gerechtfertigt, heutzutage einem Kind Therapie und Frühförderung vorzuenthalten.

Eltern sind unter anderem deshalb mißtrauisch Ärzten gegenüber, da sie erfahren mußten, daß ihre Kinder aufgrund ihrer Grunderkrankung anders behandelt werden als es üblicherweise Standard ist.

##### 4.5.3.2 Frühförderung und Einrichtungen

Soweit es der Gesundheitszustand des Neugeborenen erlaubt erscheint der frühestmögliche Beginn mit Physiotherapie und das Knüpfen von Kontakt zu einer Frühförderstelle sinnvoll. Außer den bereits in den ersten Tagen oder Wochen verstorbenen Patienten erhielten unsere Patienten alle eine Frühförderung und Krankengymnastik nach Bobath oder Vojta. An weiteren Therapieformen erhalten je ein Patient Sprachheiltherapie, Blindenförderung, Mototherapie, Vibrationsmassage und therapeutisches Schwimmen. Eine Mutter verbrachte mit ihrem Kind 5 Wochen in einem Kinderzentrum für Entwicklungsförderung und Rehabilitation. Die älteren Kinder besuchen alle eine Sonderkindergarten bzw. sind in einem Heim für mehrfachbehinderte Kinder untergebracht. Ein Patient besuchte vorher einen Vorkindergarten und „Miniclub“. Die 3 ältesten Patienten besuchen mittlerweile Schulen für geistig Behinderte bzw. Mehrfachschwerstbehinderte.

#### **4.5.3.3 Konservative Therapie häufiger Probleme**

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Ergebnisse der von Carey und Barnes<sup>3</sup> veröffentlichten Studie und auf die Erfahrungen, der von mir befragten Eltern.

##### *4.5.3.3.1 Ernährung und Verdauung:*

Barnes und Carey<sup>3</sup> empfehlen häufige kleine Mahlzeiten. Um Blähungen vorzubeugen, soll dem Kind Zeit zum Aufstoßen gegeben werden. Zur Refluxprophylaxe ist ein 30° Lagerung des Oberkörpers günstig. Kinder mit LKG-Spalte benötigen einen speziellen Sauger. Einige Kinder können aufgrund einer LKG-Spalte oder einer bestehenden Saug- und Trinkschwäche nicht trinken und müssen über eine Magensonde ernährt werden. Eventuell kann eine hochkalorische Nahrung indiziert sein. Die Beratung von einer Diätassistentin ist oft nützlich und hilft den verunsicherten Eltern. Unter Obstipation leiden die Kinder weniger häufig als Patienten mit Trisomie 18, dennoch kann eine ballaststoffreiche Ernährung zur Prophylaxe empfohlen werden.

Unsere Patienten haben fast alle im Säuglings- und Kleinkindalter Ernährungsprobleme. 2 Patienten müssen zeitweise sondiert werden, ein Patient erhält seine Nahrung ausschließlich über eine Magensonde.

##### *4.5.3.3.2 Infekte*

Zur Prophylaxe von Atemwegsinfekten inhalieren einige Kinder regelmäßig und werden abgeklopft, um ihnen zu helfen den Schleim abzu husten. Manche nehmen regelmäßig Mukolytika und inhalieren mit medikamentösen Zusätzen. Zu chronischer Bronchitis neigende 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.

##### *4.5.3.3.3 Skelett*

Extremitätenfehlstellungen können meist konservativ mit Verbänden und Gymnastik behandelt werden. Da die meisten Kinder eine hypotone Rumpfmuskulatur bei eventuell gleichzeitig bestehender Hypertonie der Extremitätenmuskulatur haben, empfiehlt sich der frühzeitige Beginn mit Krankengymnastik im Säuglingsalter um der Ausbildung einer Kyphoskoliose und Kontrakturen vorzubeugen.

##### *4.5.3.3.4 Verhalten*

Über Verhaltenstherapien bei Trisomie 13 ist wenig bekannt und wird in der Literatur kaum erwähnt, so daß die Eltern mit den Verhaltensproblemen ihrer Kinder weitgehend alleingelassen bleiben. Manchmal läßt sich eine Ursache für die auftretenden Stereotypien oder selbstverletzendes Verhalten finden, wie z.B. Langeweile oder Ärger. Durch konsequentes Unterbrechen pathologischer Verhaltensmuster lassen sich diese positiv beeinflussen. Gegen die nächtlichen Schlafstörungen, unter denen die Familien z.T. sehr leiden, haben die Betroffenen kaum Abhilfe gefunden. Ein regelmäßiger Tagesablauf und die gewohnte Umgebung scheinen wichtig für den Schlaf-Wach-Rhythmus zu sein.

#### **4.5.3.4 Operative Therapie**

In den USA haben Trisomie 13 Patienten im Alter von einem Jahr durchschnittlich 2 operative Eingriffe gehabt.<sup>6</sup> Die häufigsten Indikationen zum operativen Eingreifen sind Lippen- und/oder Gaumenspalten und Hernien. Tabelle 42 gibt einen Überblick über die 1988–1994 bei SOFT registrierten Operationen an insgesamt 114 Kindern mit Trisomie 13.

Indikation bzw. Gebiet der Operation	Anzahl
Operationen insgesamt	75
Herzoperation	3
Paukenröhrcheneinlage	4
Tracheostomie	2
Gastrostomie	8
Kolostomie	4
Hernie	12
Malrotation	2
Sonstige Operationen am GI-Trakt	6
Kopfhautdefekt	2
Augen	6
Lippen- und/oder Gaumenspalten	13
Hexadaktylie	2
Pes equinovarus	2
Sonstige orthopädische Operationen	3
Urologische Operation	6

Tabelle 42

#### 4.5.3.4.1 Operationen unserer Patienten

Bei unseren 9 Patienten sind insgesamt 20 operative Eingriffe registriert, was durchschnittlich 2 Operationen pro Patient entspricht, Variationsbreite 0–10 Operationen pro Patient. Die Anzahl der Operationen unserer Patienten ist nicht altersabhängig. JB hatte im Alter von 9 Jahren noch keinen operativen Eingriff, während AE bis zu seinem Tod im Alter von 7 Tagen bereits 3 Mal operiert wurde.

Operationen bzw. Indikationen waren im einzelnen:

*Je 2 Mal:* Adenotomie, Paukenröhrcheneinlage, Polydaktylie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

*Je 1 Mal:* Hemikolektomie wg. Ileus, partielle Ethmoidektomie, Polypektomie, Fensterung der Kieferhöhle, Antirefluxplastik, Zystostomie, Nephrostoma, Zirkumzision, Steißbeinteratom, Omphalozele, Hernienverschluß, Abszeßinzision

#### 4.5.3.5 Medikamenteneinnahme unserer Patienten

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

Indikationsgebiet	Medikament	Anzahl der Pat.
<i>Krampfanfälle</i>	Medikamenteneinnahme insgesamt	6
	Phenobarbital	5
	Valproinsäure	3
	Clonazepam	2
	Ethosuximid	1
	Primidon	1
	Phenytoin	1
Harnwegsinfektprophylaxe	Co-trimoxazol (Kepinol <sup>®</sup> ), Nifuretten <sup>®</sup>	2
Nierensteinprohylaxe	Methionin (Acimethin <sup>®</sup> )	1
Verschleimung/ Atemwegsinfekt	Mucosalvan	1
Obstipation	Brechnuß (homöopathisches Mittel)	1

Tabelle 43

#### 4.5.3.6 Hilfsmittel unserer Patienten

Von unseren älteren Patienten (n= 5) benötigte Hilfsmittel und Geräte:

Anzahl	Hilfsmittel / Gerät
1	Atem-Herz-Monitor
1	Pezziball
1	Beinschiene
1	Therapiesitzschale
1	Orthopädische Schuhe
1	Gehhilfe
1	Fahrrad mit integriertem Rollstuhl („Rollfiets“)
1	Duschliege
2	Stehbrett bzw. Stehständer
2	Reha-Kinderwagen
2	Behindertenbett
2	Orthesensitzschale
2	Brille
3	Rollstuhl (davon einer mit Computer aided pulsation air sitting system)

Tabelle 44

#### 4.5.3.7 Impfungen

Viele Kinder mit Trisomie 13 haben keinen oder ungenügenden Impfschutz. Die allgemein empfohlenen Immunisierungen werden manchmal gar nicht oder nur mit der Hälfte der empfohlenen Dosis durchgeführt.<sup>3,6</sup> Es gibt jedoch keinerlei Hinweise für eine erhöhte Rate an Impfkomplicationen,<sup>6</sup> daher kann empfohlen werden, die Impfungen wie allgemein üblich durchzuführen, soweit keine besonderen Kontraindikationen vorliegen.

Bei unserer Erhebung wurde nicht speziell nach Impfungen gefragt, wir wissen jedoch aus dem Gespräch mit den Eltern, daß mindestens 2 der älteren Kinder die allgemein empfohlenen Impfungen (außer Pertussis) erhielten.

#### 4.5.3.8 Vorsorgecheckliste

Neben den allgemein üblichen Vorsorgeuntersuchungen gibt es bei Kindern mit Trisomie 13 einige Risiken zu beachten. Aufgrund der gesammelten Daten älterer Kinder läßt sich für das Patau Syndrom eine Checkliste erstellen, die die besonderen Risiken und Bedürfnisse dieser Kinder berücksichtigt. Tabelle 45 ist ein Vorschlag für eine Vorsorgecheckliste für Trisomie 13-Patienten:

Vorsorgecheckliste für Kinder mit Trisomie 13:

<b>Alter</b>	<b>Komplikation / Organ</b>	<b>Screening / therapeutische Maßnahmen</b>
1. Monat	<i>Niere</i> <i>Herz</i> <i>Lippen- Kiefer- Gaumenspalte</i> <i>Apnoe</i>	Ausschluß einer Nierenfehlbildung bzw. Anomalie der ableitenden Harnwege Abklären eines Herzfehlers Vorstellung in Kieferchirurgie 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>Allgemeine Retardierung</i> <i>Genetik</i>	Kalorienangereicherte Nahrung, evtl. Sondenernährung, evtl. Diätberatung Orthopädische Untersuchung, nach Bedarf Verbände, Gips oder Schienen Ophthalmologische Routineuntersuchung Beginn mit Physiotherapie Durchführen der empfohlenen Impfungen, Kariesprophylaxe, Rachitisprophylaxe Regelmäßiger Stuhlgang, ballaststoffreiche Ernährung Kontakt zu einer Frühförderstelle knüpfen Humangenetische Beratung
Bis 1 Jahr	<i>Skoliose</i> <i>Ohren</i> <i>Infekte</i> <i>Augen</i> <i>Krampfanfälle</i>	Vorsorgeuntersuchung zur Risikoerkennung, 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, Blindenberatung Routine- EEG, Beobachtung, fiebersenkende Mittel (evtl. 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 Buggy, Rollstuhl, Gehwagen Krankengymnastik, evtl. Schwimmen/Hippotherapie Logopädische Therapie Behindertenbett, evtl verstellbares Pflegebett Konsequentes Unterbinden von stereotypem oder selbstverletzendem Verhalten, möglichst regelmäßiger Alltagsablauf, Schlafhygiene Toilettentraining erwägen

Auf Grundlage der Vorschläge von Barnes et al.<sup>3</sup>

Tabelle 45

#### 4.5.4 Genetik

Die Trisomie 13 entsteht zu etwa 80-90 % durch meiotisches (80% maternales) Non-disjunction, die restlichen 10-20 % sind auf eine Robertsonischer Translokationen zwischen dem Chromosom 13 und einem anderen akrozentrischen Chromosom, überwiegend Chromosom 14, zurückzuführen. In den meisten Fällen handelt es sich also um freie Trisomien, die überwiegend de novo entstanden sind. Etwa 5 % der Translokationstrisomien werden durch einen der Elternteile übertragen mit einem Wiederholungsrisiko von etwa 5% bzw. einer spontanen Abortrate von etwa 20%.<sup>1,3,28</sup>

Etwa 5% aller Fälle sind Mosaik Trisomien mit zumeist milderem Phänotyp.<sup>3</sup> Delatycki et al. weisen aber darauf hin, daß zwischen der Anzahl trisomer Zellen der Lymphocytenkultur und dem Phänotyp nur eine schlechte Korrelation besteht.<sup>26</sup>

Bei den partiellen Trisomien läßt sich ein proximaler von einem distalen Phänotyp unterscheiden. Partielle Trisomien der proximalen Segmente (13pter –q22) zeigen ein von der klassischen Trisomie 13 abweichenden Phänotyp mit Hypertelorismus, Mikrozephalie, betonter Stirn, Gaumenspalte, persistierendem HbF und nukleäre Projektion der neutrophilen Granulocyten, während distale partielle Trisomien (13q14/q22-qter ) einen leichteren, der typischen Trisomie 13 aber ähnlichen, Phänotyp ergeben mit Polydaktylie, Hämangiomen, Hernien, hohem Gaumen und urogenitalen Fehlbildungen.<sup>44,73</sup>

## 6 Zusammenfassung

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

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

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

Im Bereich der psychomotorischen Entwicklung erlangten alle Patienten trotz der zumeist schweren geistigen und körperlichen Behinderung ein gewisses psychomotorisches Entwicklungsstadium und lernten weiter kontinuierlich dazu. Alle Kinder interagierten auf unterschiedliche Art und Weise mit ihren Familien. Die meisten Eltern beschreiben ihre Kinder als glücklich, zufrieden und liebevoll. In der Literatur wird über die psychomotorische Entwicklung der Patienten mit den genannten Chromosomenaberrationen nur wenig berichtet. Alle unsere Patienten erlangten bestimmte Meilensteine der Entwicklung, lediglich der zeitliche Rahmen in dem eine bestimmte Fertigkeit erlernt wurde ist im Vergleich zu gesunden Kindern sehr viel weiter. Kinder mit Trisomie 13 und 18 waren von der Behinderung zumeist schwerer betroffen. Jedoch ein paar erlernten das freie Laufen, konnten mit einem Löffel oder einer Gabel essen und verstanden oder sprachen sogar einige Wörter und Sätze. Ein Mädchen mit Trisomie 18 machte sogar gute Fortschritte beim Toilettentraining. 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, Martsoff JT, Rogers JG, Mowery-Rushton P, Surti U, McPherson E** (1996) Pitt-Rogers-Danks syndrome: The result of a 4p microdeletion. *Am J Med Genet* 66:95-100
- 20 Cornish KM, Bramble D, Munir F, Pigram J** (1999) Cognitive functioning in children with typical cri du chat (5p-) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 41(4):263-66
- 21 Cornish KM, Cross G, Green A, Willatt L, Bradshaw JM** (1999) A neuropsychological-genetic profile of a typical cri du chat syndrome: implication for prognosis. *J Med Genet* 36(7):567-70
- 22 Cornish KM, Munir F** (1998) Receptive and expressive language skills in children with cri-du-chat syndrome. *J Commun Disord* 31(1):73-80
- 23 Cri-du-chat Selbsthilfegruppe** (1996) Ergebnisse der Elternbefragung: Entwicklung von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom.
- 24 Curfs LM, Didden R, Sikkema SP, De Die-Smulders** (1999) Management of sleeping problems in Wolf-Hirschhorn syndrome: a case study. *Genet Couns* 10(4):345-50
- 25 Dallapiccola B, Mandich P, Bellone E, Selicorni A, Mokin V, Ajmar F, Novelli G** (1993) Parental origin of chromosome 4p deletion in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 47:921-24
- 26 Delatycki M, Gardener RJM** (1997) Three cases of trisomy 13 mosaicism and a review of the literature. *Clin Genet* 51: 403-407
- 27 Dudenhausen JW** (1992) Down-Syndrom: Früherkennung und therapeutische Hilfen. Umwelt & Medizin Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M.
- 28 Eastabrooks LL, Breg WR, Hayden MR, Ledbetter DH, Myers RM, Wyandt HE, Yang-Feng TL, Hirschhorn K** (1995) Summary of the ASHG ancillary meeting "recent research on chromosome 4p syndromes and genes". *Am J Med Genet* 55:453-58
- 29 Eastabrooks LL, Rao KW, Driscoll DA, Crandall BF, Dean JCS, Ikonen E, Korf B, Aylsworth AS** (1995) Preliminary phenotypic map of chromosome 4p16 based on 4p deletions. *Am J Med Genet* 57:581-86
- 30 Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Cross BM, Wolff OH** (1960) A new trisomic syndrome. *Lancet* 1:787-790
- 31 Endele S, Fuhry M, Pak S-J, Zabel B, Winterpacht A** (1999) LETM1, a novel gene encoding a putative EF-hand  $Ca^{2+}$ -binding protein, flanks the Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) critical region and is deleted in most WHS patients. *Genomics* 60:218-25
- 32 Endele S, Grimm T, Pak S-J, Fuhry M, Zabel B, Winterpacht A** (1996) New DNAs and transcribed sequences from distal 4p16.3 – a region involved in Wolf-Hirschhorn syndrome an craniosynostosis type Adelaide. *Am J Hum Genet* 59(supp):A302
- 33 Fitak A, Fitak S** (1996) Jennifer Fitak, trisomy 18, 6/25/71-9/20/95. SOFT newsletter Summer/ Autumn 1996, Vol.18, No.3:21
- 34 Fryns JP, Eggermont E** (1973) The 4p- syndrome with a report of two new cases. *Humangenetik* 19:99-109
- 35 Fujimoto A, Wilson MG** (1990) Growth retardation in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum Genet* 84:296-97
- 36 Gandelman K-J, Gibson L, Meyen MS, Yang-Feng TL** (1992) Molecular Definition of the smallest region of deletion overlap in the Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Am J Hum Genet* 51:571-78
- 37 Gersdorf E, Utermann B, Utermann G** (1990) Trisomy 18 mosaicism in an adult woman with normal intelligence and history of miscarriage. *Human Genetics* 84:298-299
- 38 Gersh M, Pastor LM, Harris DJ, Weiss L, Overhauser J** (1995) Evidence for a distinct region causing a cat-like cry in patients with 5p deletions. *Am J Hum Genet* 56:1404-1410
- 39 Goldenstein H, Nielsen KG** (1988) Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. *Clinical Genetics* 34:366-372

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

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

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

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

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

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

## Schulbildung

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

## Studium

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

## Famulaturen:

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

## Beruflicher Werdegang

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

Hanau, den 31.07.2002

Christine Piper

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

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

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

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

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

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Promotion eingereicht.

Hanau, den 31.07.2002

Christine Piper