

**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

AUSZUG: Cri-du-chat Syndrom (ohne Fotos)

Wolf-Hirschhorn-Syndrom

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.^{8,13,43}

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

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

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

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

1.2 Ziel der Arbeit

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

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

2 Cri-du-chat Syndrom

2.1 Überblick

Das Cri-du-chat Syndrom wurde 1963 erstmals von dem französischen Arzt Lejeune et al. bei geistig retardierten Mädchen mit einem schrillen Schreien und einer typischen Facies beschrieben.⁴⁸ Die Häufigkeit beträgt etwa 1:45-50 000.^{63, 96} Weibliche Neugeborene sind etwa viermal häufiger betroffen als männliche.⁶² Wie bereits Lejeune beobachtete, wird das Syndrom durch eine terminale oder interstitielle Deletion am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 5 verursacht. Das Alter der Eltern hat keinen Einfluß auf die Entstehung der Deletion.^{62,48}

2.2 Patienten und Methode

Es handelt sich um 3 männliche und 4 weibliche Patienten im Alter von 2 bis 27 ½ Jahren. Ein Patient wurde im Institut für Humangenetik von 1994 bis 1996 betreut. Der Kontakt zu 6 weiteren Patienten wurde durch die Cri-du-chat Selbsthilfegruppe vermittelt. Aufzeichnungen von persönlichen Gesprächen, Fragebögen und Arztbriefe der Patienten wurden ausgewertet.

2.3 Darstellung der eigenen Patienten

2.3.1 1. Patient

U.K., männlich, 7/69

Alter zur Zeit der Erhebung: 27 ½ Jahre

2.3.1.1 Anamnese:

UK ist das dritte Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Seine dreieinhalb Jahre ältere Schwester und sein eineinhalb Jahre älterer Bruder sind gesund. Der Vater war zum Zeitpunkt der Geburt 28 und die Mutter 27 Jahre alt. Die Familienanamnese ist unauffällig.

Schwangerschaftsverlauf: Zu Beginn des zweiten Trimenons der Schwangerschaft kam es zu Sehstörungen und einem Kollaps der Mutter. Seinerzeit vermutete man eine Hirnembolie oder eine Entzündung des Nervus opticus, wahrscheinlich handelte es sich aber um einen ersten Schub bei Multipler Sklerose. Die Entbindung erfolgte komplikationslos in der 42. SSW.

2.3.1.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 4300 g, Länge: 54 cm, Kopfumfang: Microcephalus

hohes Schreien, tiefsitzende Ohren, dysplastische Ohrmuscheln, Hypertelorismus, abfallende Lidachse, hoher schmaler Gaumen, Trinkschwäche, Ventrikelseptumdefekt, Muskelhypotonie.

2.3.1.2.1 Chromosomenanalyse:

Eine Chromosomenanalyse wurde nach der Geburt nicht durchgeführt. Außer der Aussage, „dieses Kind werde ihnen noch viele Sorgen machen“, bekamen die Eltern von ärztlicher Seite keine Informationen. Erst als im Alter von 4 Monaten die Operationstauglichkeit geprüft werden sollte, veranlaßte der untersuchende Arzt eine Chromosomenanalyse und eine Deletion am kurzen Arm des Chromosoms Nr. 5 wurde festgestellt.

2.3.1.3 Weitere Befunde:

3 Monate: Tränenangsstenose (konservative Therapie).

Säuglings- und Kleinkindalter: Saugschwäche, Hypotonie der Muskulatur, schlechte Kopf- und Rumpfkontrolle, kalte und zyanotische Akren und Lippen, Hockerstellung, Infektneigung: vor allem Bronchitis, Otitis media, Angina tonsillaris sowie heftig verlaufende Pneumonien.

7 Jahre: Entzündung einer praeaurikulären Ohrfistel (mehrere chirurgische Eingriffe), Obstipation (Abführmittel), Kyphoskoliose.

Jugend-/ Erwachsenenalter: Fehlsichtigkeit (von ärztlicher Seite nie diagnostiziert, da der behandelnde Arzt der Meinung ist, man könne mit einem derart geistig behinderten Kind keinen Sehtest machen). Die Mutter beobachtet bei UK einen Strabismus convergens, den er durch Schiefhalten des Kopfes auszugleichen versucht. Das Hörvermögen ist gut. Chronische Bronchitis, rezidivierende Blinddarmreizung, hypersensible Haut, allergische Reaktion auf viele Stoffe (z.B. Zitrusfrüchte, einige Medikamente, Gräser und Pollen). Ein Allergietest konnte aufgrund einer heftigen atypischen Reaktion des Patienten nicht ausgewertet werden. Muskelschwäche, starke Kyphose, schmerzhafte Bewegungseinschränkung in der Hüfte und Genua valga. Unfall mit einer Knieverletzung im Alter von 26 Jahren. Ausgeprägte Karies. häufiger Speisereflux, Verstopfung (reguliert mit ballaststoffreicher Ernährung), aber auch Neigung zu heftigen Durchfällen.

Muskeltonus: UK ist vor allem in seinen feinmotorischen Fertigkeiten beeinträchtigt. Er kann z.B. keine Knöpfe zumachen, Socken nicht alleine anziehen oder vergleichbare Tätigkeiten, zu denen er den Pinzettengriff benötigt, ausführen.

Ernährung: Mit 27 ½ Jahren kann UK fast alles essen, hat jedoch Probleme mit dem Kauen, leidet unter häufigem Aufstoßen und Speisereflux. Fleisch oder ähnliches bleibt leicht am Gaumen hängen. Da der Patient schnell und hastig isst und große Stücke ungekaut herunterschluckt, leidet er häufig unter Blähungen.

2.3.1.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	4300 g	54 cm		
6 Monate	6800 g	71 cm		1. Milchzahn
1 ¼ Jahre	9500 g			
6 Jahre	35 kg			Durchbruch bleibende Zähne
13 Jahre				Pubertätsbeginn. Normale Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale
27 ½ Jahre	72 kg	173 cm	50 cm	

Tabelle 1

2.3.1.5 Psychomotorische Entwicklung:

1 Monat: UK kann Gegenstände fixieren, Blickkontakte halten und zeigt reges Interesse an seiner Umgebung.

2 Monate: Lächeln bei Zuwendung oder Ansprache.

3 Monate: Kopf alleine halten und drehen.

4 Monate: Rollen, Greifen, Erkennen der Bezugspersonen.

1 Jahr: Umdrehen, Aufsetzen, Stehen mit Festhalten.

1 ¼ Jahre: Essen mit den Fingern.

1 ½ Jahre: Laufen an der Hand, Krabbeln. Sauberkeit: UK benutzt mit Hilfe sein Töpfchen.

2 Jahre: Gesicht alleine waschen. Sauberkeit: UK ist tagsüber „trocken“.

Sprachentwicklung: Verstehen einfacher Sätze und Aufforderungen, Sprechen einzelner Worte.

3 Jahre: Freies Laufen, Essen mit einem Löffel.

5 Jahre: Sauberkeit: UK benutzt die Toilette, nur bei Durchfallerkrankungen und in ungewohnter Umgebung hat er noch Kontinenzprobleme.

Sprachentwicklung: Kommunikation mittels Bildtafeln, die vor allem abstrakte Begriffe wie etwa Jahreszeiten, Feste o.ä. enthalten.

6 Jahre: Kleidungsstücke an- und ausziehen. UK kennt Farben und Zahlen. Er beschäftigt sich mit Büchern und guckt sich Bilder an. Seine Autos und anderes Spielzeug nimmt er gerne auseinander, in der Absicht, es zu reparieren.

7 ½ Jahre: Essen mit Messer und Gabel. Das Schneiden mit dem Messer bereitet noch Probleme, da die Kraft in den Fingern fehlt. Wenn der Teller zu voll ist, rutscht leicht das Essen über den Tellerrand. UK hat ein für die Erkrankung vergleichsweise hohes Maß an Selbständigkeit bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens erlangt. Er arbeitet ganztägig in einer Werkstatt für geistig Behinderte, wofür er eine monatliche Vergütung von 85 DM erhält (s.u.). In seiner Freizeit beschäftigt er sich gerne mit Autos, guckt sich Fachzeitschriften oder Reparaturbücher an. Er malt mit Vorliebe Autos, seltener Figuren oder Erlebnisse. Seine Bilder sind im allgemeinen sehr stereotyp. Mit besonderer Vorliebe nimmt er alle möglichen Gegenstände auseinander. Im Schwimmbecken kann sich UK mit einer Art Kraulen über Wasser halten. Er macht gerne Rollenspiele, wobei seine Puppen und Stofftiere die fehlenden

Rollen übernehmen. Einmal wöchentlich unternimmt er mit seiner Werkstattgruppe kleine Ausflüge in seinem Wohnort oder in die nähere Umgebung.

Sprachentwicklung: spricht UK nur fünf Worte. Er besitzt ein umfangreiches passives Vokabular und ein gutes Sprachverständnis, kommuniziert mittels Gestik und Mimik. In Gebieten, die ihn interessieren, kennt er sehr spezielle Fachbegriffe, wie z.B. Automarken, Autozubehör oder Verkehrszeichen. Bei schwierigeren Begriffen nimmt er Bilder in Zeitschriften oder Büchern zur Hilfe. UK ist sehr an seiner Umwelt interessiert und hat ein großes Mitteilungsbedürfnis. Einzige Sorge der Eltern ist, daß ihr Sohn sich Fremden nicht mitteilen kann. Versuche, ihm als Jugendlichen bzw. Erwachsenen noch eine allgemeingültige Gebärdensprache beizubringen oder ihn an den Gebrauch eines Sprachcomputers zu gewöhnen, scheitern an UKs Ablehnung, da er seine Möglichkeiten zur Kommunikation für ausreichend hält. Einige Worte kann er als Bild „lesen“. Er erkennt seinen Namen, die Initialen seiner Geschwister und die Namen von einigen Ladenketten. Er hat auch gelernt, seinen Namen zu schreiben, wurde jedoch im Laufe der Jahre mit seiner Unterschrift immer „eigenwilliger“, so daß man sie heute nicht mehr lesen kann.

2.3.1.6 Verhalten:

Kleinkind-Schulalter: UK ist sehr aktiv, unruhig, zappelig und besonders flink im Wegrennen. Schlafprobleme. In der Einschlafphase schlägt er unter der Bettdecke den Kopf auf die Knie oder puhlt sich die Haut an den Fingerkuppen und Knöcheln auf. UK schläft kaum eine Nacht durch, steht nachts auf und kommt zu den Eltern ins Bett. Bis er wieder einschläft dauerte es bis zu zwei Stunden. UK ist eine Zeitlang fixiert auf eine gelbe Plastikschippe, die er Tag und Nacht in der Hand hält, die überallhin mitgenommen werden muß und ohne die sein Verhalten kaum zu kontrollieren ist. Die Eltern halten etliche Ersatzschippen für einen eventuellen Verlust bereit.

Jugend: Große Verhaltensprobleme treten auf, als UK mit etwa 13 Jahren in die Pubertät kommt. Bei Meinungsverschiedenheiten oder Mißverständnissen wird er schnell aggressiv, wirft Gegenstände herunter oder „räumt in seinem Zimmer alles ab“. Gegen Personen richtet sich seine Aggressivität selten, und wenn es einmal geschieht, leidet er hinterher sehr darunter.

Erwachsenenalter: Die Mutter bezeichnet ihren Sohn als dickköpfigen, eitlen und vor allem sehr sensiblen Menschen. Er leidet sehr unter der Erkrankung und mag es nicht, wenn über ihn gesprochen wird. Er fürchtet, jemand könne schlecht über ihn reden. Auch geht er heute kaum noch ins Schwimmbad, was er früher liebte, weil er sich schämt, immer noch mit Schwimmflügeln ins Wasser zu gehen. Im Kontakt mit anderen spürt er sehr schnell, ob es jemand ehrlich mit ihm meint oder nur aus Mitleid freundlich zu ihm ist. An seinen älteren Geschwistern hängt er sehr, und seit diese aus dem Elternhaus ausgezogen sind, trauert er ihnen nach. UK liebt Gewohnheiten, Rituale und Regelmäßigkeiten. So könnte er beispielsweise jedes Jahr an den gleichen Urlaubsort fahren oder jeden Tag die gleiche Strecke spazieren gehen. Außer mit seiner Werkstattgruppe will er nicht weggehen. Er lehnt es ab, eine andere Tagesstätte auch nur zu besuchen und wollte noch nie zu einem Jahrestreffen der Cri-du-chat Selbsthilfegruppe mitkommen, an denen die Eltern regelmäßig teilnehmen.

2.3.1.7 Förderung:

Eine auf ihn abgestimmte professionell Frühförderung erhielt UK aufgrund der politischen Lage und der medizinischen Versorgungssituation in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik nicht. Im Säuglingsalter erhielt er wenige Male Säuglingsgymnastik, die die Mutter erlernen und dann zu Hause fortführen sollte. Als ihr Sohn 18 Monate alt ist, gelingt es den Eltern sich in die Gymnastikkurse der sogenannten Spastikerbetreuung „einzuschmuggeln“. Ein halbes Jahr später dürfen sie jedoch nicht weiter daran teilnehmen. Aus eigener Initiative gehen die Eltern mit ihrem Sohn regelmäßig schwimmen, woran er lange Zeit große Freude hat. Zu keinem Zeitpunkt erhielt der Patient professionelle logopädische Förderung. Der Wunsch der Eltern, ihrem Kind die Gebärdensprache

beizubringen, wurde therapeutischerseits mit der Begründung, das hemme die Sprachentwicklung, abgelehnt.

4 Jahre: Kindergarten mit Sondergruppe für geistig behinderte Kinder. Dort: Spielen, Betrachten von Büchern, Singen, motorische Übungen, Erlernen lebenspraktischer Dinge, Zahlen und Farben.

7 Jahre: Tagesstätte für förderungsfähige, schulbildungsunfähige Kinder.

16 Jahre: Tagesstätte für geistig behinderte Jugendliche. Vorbereitung auf das Arbeitsleben und Ausbildung. Da die Beschäftigungsmöglichkeiten oft beschränkt sind, besteht das Programm häufig aus Arbeiten wie Etiketten kleben oder einfachen handwerklichen Arbeiten mit Leder oder Wolle. Gymnastik, Musik oder Sport stehen nicht mehr auf dem Plan der Tagesstätte.

18 Jahre: Werkstatt für Erwachsene. Anfangs kaum Arbeitsmöglichkeiten, in den letzten Jahren hat sich das Angebot jedoch verbessert und die Beschäftigten erhalten ein monatliches Entgelt. Am liebsten arbeitet UK im Metallbereich und macht einfache Montagearbeiten, er muß aber auch unbeliebte Tätigkeiten, wie Briefe eintüten o.ä., erledigen. An einem freien Nachmittag werden den Beschäftigten verschiedene Neigungsgruppen (Stadt-, Musik- oder Sportgruppe) angeboten, an deren Aktivitäten sie teilnehmen können.

2.3.1.7.1 Hilfsmittel:

Orthopädische Schuheinlagen bei Knie- und Rückenfehlstellung.

Eine Brille, die er offensichtlich benötigt, wurde ihm bisher nicht verschrieben.

2.3.1.7.2 Medikamente:

Als einziges regelmäßiges Medikament nimmt UK seit seiner Pubertät ein Antiepileptikum (Aulept®) zur „Harmonisierung“ seines Verhalten.

2.3.1.7.3 Kuraufenthalt:

Im Alter von 27 Jahren fährt UK mit seiner Mutter für 4 Wochen in die Kur. In einem ganztägigen Programm wurden symptomatisch die chronische Bronchitis, die Kniefehlstellung und die Wirbelsäulenskoliose behandelt.

2.3.1.8 Zukunftspläne

Eine Unterbringung außerhalb des Elternhauses lehnt der junge Mann ab. Er weiß zwar, daß in Zukunft die Eltern vielleicht einmal nicht mehr für ihn sorgen werden können, verdrängt dieses Wissen jedoch. Er schmiedet seine eigenen Zukunftspläne, will heiraten, eine Familie gründen und so wie seine älteren Geschwister leben.

2.3.2 2. Patient

M.L., männlich, 5/91

Alter zur Zeit der Erhebung: 5 ½ Jahre

2.3.2.1 Anamnese:

ML ist das erste Kind gesunder Eltern. Die 3 Jahre jüngere Schwester ist gesund. In der Familienanamnese ist eine Erblindung des älteren Bruders und der jüngsten Schwester des Vaters, was auf eine Rötelerkrankung der Mutter in beiden Schwangerschaften zurückgeführt wird, zu erwähnen.

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft fiel eine Wachstumsretardierung auf. Nach vorzeitigem Blasensprung wurde das Kind ca. 48 h später wegen pathologischem CTG und Geburtsstillstand per Sectio entbunden.

2.3.2.2 Untersuchungsbefund bei Geburt

Geburtsgewicht: 2700 g, Geburtslänge: 48 cm, Kopfumfang: 32 cm, APGAR: 8/9/10, Übertragungszeichen, hohes Schreien, Mikrobrachycephalie, Hypertelorismus, Epikanthus,

breite Nasenwurzel, Mikrogenie, tief ansetzende dysplastische Ohren, Rektusdiastase, Naevus unna, Cutis laxa.

2.3.2.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 46,XY,del (5)(p16) var (q11) GT

2.3.2.3 Weitere Befunde:

4 Mo.: Ballenhohlfuß bds. (Therapie: Schienung und Gymnastik).

1 Jahr: Pendelhoden, leichte Skoliose, rumpfbetonte Hypotonie.

3 Jahre: Tubenbelüftungsstörung bds., V.a. Hörschwäche, unsicherer Befund der Hördiagnostik

5 Jahre : Obstipation.

2.3.2.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2630 g	48 cm	32 cm
1 Jahr	7900 g	76 cm	41,8 cm
2 Jahre	10,5 kg	85 cm	43,8 cm
3 Jahre	12 kg	91 cm	45 cm
4 Jahre	14,2 kg	101 cm	45,5 cm
5 Jahre	17,5 kg	110 cm	46 cm

Tabelle 2

2.3.2.5 Psychomotorische Entwicklung:

1 Jahr: ML kann vor- und rückwärts robben, krabbeln, kurze Zeit frei sitzen. Stehen mit Festhalten, Pinzettengriff. Essen mit den Fingern. Er kennt die Familienmitglieder.

2 Jahre: ML steht frei, macht erste Laufversuche, ißt mit einem Löffel, trinkt aus einem Becher, versteht kurze Sätze und Aufforderungen und spricht seine ersten Worte.

5 ½ Jahre: ML kann Kleidungsstücke aus- und anziehen, jedoch noch keine Knöpfe zumachen. Die Hände wäscht er sich alleine, wäscht mit etwas Hilfe sein Gesicht und putzt seine Zähne. Sauberkeit: Zum Wasserlassen muß ML alle 3 Stunden zur Toilette gebracht werden, er ist stuhlkontinent.

Sprache: ML spricht in Ein- und Zweiwortsätzen, sein Vokabular beträgt ca. 200 Wörter. Verständigung erfolgt auch über Zeigen, Mimik, Gestik und Bildkarten.

2.3.2.6 Verhalten

Hyperaktivität, aggressives Verhalten wie Beißen, Kratzen oder Wegwerfen.

Seit dem dritten Lebensjahr nimmt das aggressiv-impulsive Verhalten ab,

Konzentrationsphasen bis zu einer Stunde sind möglich.

2.3.2.7 Förderung

5. Monat-2 ½ Jahre: Krankengymnastik nach Vojta.

2./3. Lebensjahr: Montessori-Therapie zur Sprachanbahnung, Steigerung der Selbständigkeit und Konzentration. Versorgung mit einer Mundvorhofplatte zur Stimulation der Mundmotorik.

seit dem 3. Lebensjahr: heilpädagogischer Kindergarten.

Ergotherapie und logopädische Therapie sind geplant.

Zur Zeit der Erhebung keine Medikamenteneinnahme. Alle Impfungen wurden durchgeführt.

2.3.3 3. Patient

K.M., weiblich, 8/88

Alter zur Zeit der Erhebung: 8 Jahre

2.3.3.1 Anamnese:

KM ist das zweite Kind gesunder Eltern. Zur Zeit der Geburt war die Mutter 24, der Vater 28 Jahre alt. Die Familienanamnese ist unauffällig. Nach einer regelrecht verlaufenen Schwangerschaft erfolgte die Geburt spontan in der 36. SSW.

2.3.3.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2570 g, Länge: 48 cm, Kopfumfang: 31 cm, APGAR: 8/9/10, auffälliges Schreien, dysplastische Facies, Hypertelorismus, Epikanthus, tiefsitzende Nase, spitzer Oberkiefer, Pes adductus congenitus (konservative Therapie mit Gips und Schienen).

2.3.3.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 46,XX,del(5)

2.3.3.3 Weitere Befunde:

Pes equinovarus (Versorgung mit orthopädischen Schuhen), Genu varum et recurvatum bds., BWS-Skoliose, Obstipation, Infektneigung bis zum 7. Lebensjahr, Zahnfehlstellungen.

2.3.3.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2570 g	48 cm	31 cm	
4 Monate				Zahndurchbruch
6 Monate		67 cm	39 cm	
12 Monate		77 cm	77 cm	
3 Jahre	12,1 kg	91 cm	41,8 cm	
5 ½ Jahre	17,6 kg	110,5 cm	43 cm	Zahnwechsel
8 Jahre	24 kg	125 cm		

Tabelle 3

2.3.3.5 Psychomotorische Entwicklung:

3 Monate: KM lächelt, fixiert, hält und dreht ihren Kopf.

8 Monate: Umdrehen aus der Rückenlage in die Bauchlage.

1 Jahr: KM kann sicher greifen und robben. Sie sitzt und steht zunächst mit Hilfe, wenige Monate später alleine.

2 Jahre: KM krabbelt, zieht sich zum Stehen hoch und beißt von einem Brot ab.

3 Jahre: KM macht erste Laufversuche, ißt mit den Fingern, spricht erste Worte, versteht einfache Sätze und kennt Singspiele.

5 Jahre: KM läuft frei, steigt Treppen an der Hand, greift mit Pinzettengriff, ißt mit einem Löffel, trinkt aus einer Schnabeltasse, wäscht sich die Hände und trocknet sie ab, kennt ihre Körperteile und kann sie zeigen.

7 Jahre: KM fährt Fahrrad mit Stützrädern, spielt Ball, zieht einen Pullover oder ein Hemd alleine an, kann einen Reißverschluß aufmachen und trinkt aus einem Glas.

8 Jahre: Sie hat Spaß am Turnen und Schwimmen. Das Gangbild ist noch breitbasig, Treppensteigen im Erwachsenenschritt. Das Toilettentraining klappt oft mit Erfolg.

Sprachentwicklung: KM spricht etwa fünf Wörter. Die Kommunikation erfolgt mittels Gebärden (dabei jedoch Probleme mit der Feinmotorik), Fototafeln und Symbolsystemen.

2.3.3.6 Verhalten:

KM hat phasenweise aggressiv-autoaggressive Tendenzen, zieht gerne an Haaren, ist hyperaktiv, unruhig und zeigt eine Konzentrationsschwäche. Nächtliche Durchschlafstörungen mit exzessivem Kopfschlagen. Schlingen beim Essen. Bei lauten Geräuschen reagiert sie sehr empfindlich. Sie ist sehr liebesbedürftig und schmust gerne. KM benötigt zur Verhaltens-

modifikation klare Grenzsetzung und Regeln. Das nächtliche Kopfschlagen läßt sich durch das Schlafen mit einem Gurt beeinflussen.

2.3.3.7 Förderung:

3. Monat-4. Lebensjahr: Frühförderung der Lebenshilfe und Krankengymnastik nach Vojta

4.-7. Lebensjahr: Besuch eines Integrationskindergartens der Spastikerhilfe, zeitweise Unterstützung durch einen Zivildienstleistenden.

seit dem 6. Lebensjahr logopädische Behandlung zur Verbesserung der Mundmotorik und Artikulationsfähigkeit und zum Erlernen der Kommunikation mittels Gebärdensprache und Bildern.

7 Jahre: Einschulung in eine Kooperationsklasse, 10 h wöchentlich Eingliederungshilfe.

2.3.4 4. Patient

J.S., männlich, 6/94, 7/96 verstorben an Neuroblastom

2.3.4.1 Anamnese:

Nach einer Interruptio ist JS das erste Kind gesunder Eltern. Die Mutter ist Deutsche, der Vater Marokkaner. Am Anfang der Schwangerschaft bestand eine Hyperemesis, gegen Ende litt die Mutter unter ausgeprägten Ödemen. Die komplikationslose Geburt erfolgte in der 39. SSW. Die Plazenta zeigte eine Insertio velamentosa.

2.3.4.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2420 g, Länge: 43 cm, Kopfumfang: 32 cm, postpartale Atemstörung, Tachypnoe, blaß-gräuliche Haut, Retrognathie, tief ansetzende Ohren mit überschlagenem Helixrand, hochfrequentes Schreien, systolisches Herzgeräusch, im EKG kompletter Rechtsschenkelblock, muskuläre Hypotonie, Leistenhernien bds. (operiert mit 2 Monaten), fraglich erweitertes Nierenbecken

2.3.4.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

unbalanzierte Translokation mit Verlust der kurzen Armes von Chromosom Nr. 5.

Karyotyp: 45,XY,-5,-22,+t (p14.3 qter::p12-qter)

2.3.4.3 Weitere Befunde:

2 Mo.: Hypertelorismus, weite Palpebralspalte, Epikanthus, breite eingezogene Nasenwurzel, kleine Nasenflügel, hoher schmaler Gaumen, Retro-, Mikrogenie, Rektusdiastase, ausladendes Abdomen, horizontale Beugefurchen, quere Thenarfurche, „fetal toe pads“, leicht zurückliegende Großzehe. Schlechte Kopfkontrolle bei Traktion.

1 Jahr: Teleangiektasien auf den Wangen, Strabismus convergens, hypotoner Grundtonus der Muskulatur, asymmetrische Tonisierung, Babinski-Zeichen noch auslösbar

1 ½ Jahre: Tumor im Bereich der linken Niere, zunächst Fehldiagnose: Wilms Tumor, 6 Wochen später Berichtigung der Diagnose: Neuroblastom Grad III nach Hughes mit Leberfiliae, ausgeprägter Hepatomegalie und Tumorinfiltration des Zwerchfells bds..

2.3.4.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	2420 g	43 cm	32 cm	
2 Monate	3700 g	51 cm	36 cm	
1 Jahr	7470 g	69 cm	42,8 cm	7 Zähne
1 ½ Jahre	8200 g	74 cm		

Tabelle 4

2.3.4.5 Psychomotorische Entwicklung;

Neugeborenenperiode: Trinkschwäche, Schreckhaftigkeit bei Geräuschen

1 Jahr: JS liegt überwiegend im Unterarmstütz, dreht sich alleine vom Rücken auf den Bauch, palmares Greifen, hält seine Flasche, kann einen Keks halten und daran lutschen, beschäftigt sich mit Spielzeug oder mit seinen Fingern, spielt Verstecken hinter Möbeln, versteht Verbote und spricht Doppelsilben.

1 ¾ Jahre: JS kann vorwärts robben und in den Vierfüßlerstand hochkommen. Er hat noch keine sichere Kopfkontrolle, kann noch nicht kauen und ist im Mundbereich sehr empfindlich. Die Entwicklung stagniert aufgrund der häufigen stationären Aufenthalte und Nebenwirkungen der Chemotherapien (s.u.).

2.3.4.6 Förderung:

Ab 2. Monat: Krankengymnastik nach Vojta und Frühförderung bei der Lebenshilfe

Ab 6. Monat: orofaciale Regulationstherapie nach Castillo-Morales und sensorische Integrationstherapie

2.3.4.7 Therapie und Verlauf der Tumorerkrankung:

Ab 12/1995 Chemotherapie bei V.a. Wilmstumor. Nach Probelaparotomie und Relaparotomie: Diagnoseberichtigung: metastatisiertes Neuroblastom Grad III nach Hughes.

Polychemotherapie, im weiteren Verlauf: Subileussituation, Elektrolytentgleisung, metabolische Azidose, schleimig-wässrige Durchfälle, schwer beherrschbare Sepsis, Nahrungsaufnahme nur über Magensonde oder parenteral möglich. Aufgrund schwerster Nebenwirkungen der Chemotherapie, Entschluß zu einer Interferontherapie. 5/1995 Tumorexstirpation en bloc mit Splenektomie, Pankreas-Linksresektion, Probiopsie der Lebermetastasen und Exstirpation der paraaortalen Lymphknoten. Eine isolierte Zytostatikaperfusion der Leber war geplant. JS verstarb Ende Juli 1996.

2.3.5 5. Patient

M.G., weiblich, 11/84

Alter zur Zeit der Erhebung: 12 Jahre

2.3.5.1 Anamnese:

MG ist das erste Kind gesunder Eltern. Der Vater war bei ihrer Geburt 32 die Mutter 28 Jahre alt. Sie hat zwei gesunde jüngere Brüder. Eine vierte Schwangerschaft der Mutter endete mit einem frühen Spontanabort. Die Nachuntersuchung ergab hier eine Tetraploidie. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig.

Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Die Geburt erfolgte in der 41. SSW spontan.

2.3.5.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 3200 g, Länge 50 cm, Kopfumfang 34 cm, APGAR 8/9/9, hohes Schreien, Epikanthus, Hypertelorismus, tief ansetzende Ohren, hoher Gaumen, Retrogenie, Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, Klinodaktylie des 5. Fingers bds., Hyperbilirubinämie.

2.3.5.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 46,XX,del(5)

Die genaue Bruchstelle ist nicht bekannt.

2.3.5.3 Weitere Befunde:

2 Monate: Trink- / Saugschwäche, Hüftgelenksluxation rechts.

6 Monate: fortdauernde Ernährungsschwierigkeiten, muskuläre Hypotonie, Nystagmus, Strabismus convergens (Schieloperation 1990), Hyperopie (Brille mit 11 Mo.).

3 Jahre: fehlendes räumliches Sehen, Infektneigung, chronische Obstipation, reduziertes Schmerzempfinden.

4 Jahre: Knick-Senkfüße (Einlagen).

7 Jahre: Zahnfehlstellungen (Extraktion von 6 Zähnen, Zahnspange 1996), Pes planus bds..

12 Jahre: Fibuladeviation, Sandalenlücke, Palmae: angedeutete Vierfingerfurche li., Interkanthalabstand. Hypothyreose. Malokklusion, vermehrter Speichelfluß. Prämenstruelles Syndrom.

2.3.5.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang	Bemerkung
bei Geburt	3200 g	50 cm	34 cm	
6 Monate	6500 g		40 cm	
1 ½ Jahre	9100 g		42,5 cm	
4 Jahre	16 kg	104 cm	46 cm	
7 Jahre	26,7 kg	125 cm	47 cm	Schambehaarung Tanner II
9 ½ Jahre	31,5 kg	137 cm	48,5 cm	
12 Jahre	49 kg	152 cm	49,5 cm	Beginnende Brustentwicklung, Menarche

2.3.5.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Monate: MG lächelt, fixiert, greift gezielt.

1 ½ Jahre: Pinzettengriff auch bei kleinen Gegenständen möglich, Fortbewegung mittels Rollen, Robben oder Krabbeln, freies Sitzen, Stehen mit Hilfe. MG trinkt alleine aus der Flasche, feste Nahrung ist noch nicht möglich.

2 Jahre: MG spricht „Mama“, „Papa“.

3 Jahre: freies Laufen.

3 ½ Jahre: MG zieht geöffnete Jacke oder Schuhe selbst aus, kann Brot etc. alleine essen und aus einem Becher trinken. Treppensteigen im Kinderschrift. Sprache: Sie versteht kurze Aufforderungen, kennt Körperteile und spricht ca. 5 Worte.

4 ½ Jahre: MG versteht kurze Sätze, spricht viel nach und formuliert spontan Dreiwortsätze. Sie nimmt von sich aus Kontakt zu anderen Kindern auf und kennt deren Namen.

5 Jahre: MG ißt mit einem Löffel, spielt mit Puppen, schaut gerne Bücher an und malt mit Farben. Ja-Nein-Verständnis.

7 Jahre: Das Gangbild ist noch breitbasig. Sprache: Sie bildet ganze Sätze, oft im Telegrammstil.

10 Jahre: MG kann Regeln besser akzeptieren, übernimmt kleine Aufgaben, schenkt mit Unterstützung Milch aus einer Kanne ein und geht oft alleine zur Toilette, wo sie auch die Toilettenspülung benutzt.

12 Jahre: MG malt Formen nach, kennt Farben und Größen, putzt sich mit Hilfe die Zähne, kann den Tisch decken und ißt von einem Teller mit hohem Rand mit einem Besteck, dessen Griff etwas dicker ist, so daß selten etwas daneben fällt. Feinmotorisch ist MG noch zittrig. Sie hat eine schlechte Hand-Augen-Koordination.

Sprache: MG hat ein sehr großes Vokabular, spricht in ganzen Sätzen, telefoniert, kann abstrakte Begriffe erklären und verwendet Präpositionen korrekt. Schnellen Gesprächen oder Fernsehfilmen kann sie nicht folgen. Sie liebt Videos für ausländische Kinder, auf denen langsam und deutlich gesprochen wird.

2.3.5.6 Verhalten:

Säuglingsalter: sehr schreckhafte Reaktion auf Geräusche, leicht ablenkbar, deutliches Umweltinteresse.

Kleinkindalter: MG verhält sich labil, ist manchmal depressiv, bei Frustration /Ärger kann sie aggressiv werden (Beißen, Haare ziehen o.ä.). Bei Reizüberflutung oder Entscheidungskonflikten treten Stereotypien (Kopfschütteln, Beine hochwerfen o.ä.) auf. Sie stimuliert sich mit dem Mund, ißt Sand oder Schnee. Kontakte sucht sie über Beißen oder Kneifen.

7 Jahre: Haare ausreißen, „Pulen“ in Wunden und Kopfschlägen sind ein Problem. MG ist sehr hektisch und „nervt so lange, bis sie ihr Ziel erreicht“.

12 Jahre: MG verhält sich sehr sozial. Im Alltag benötigt sie klare Strukturen, muß ständig geführt, abgelenkt und beschäftigt werden. Sie lernt es, Grenzen zu akzeptieren. Das autoaggressive Verhalten läßt nach.

2.3.5.7 Förderung:

Säuglingsalter: Krankengymnastik nach Bobath, 1x wöchentlich Frühförderung.

1 ½ Jahre: Sprachanbahnung z.B. über Pustespiele, Spielzeugberatung.

3 ¾ Jahre: Sonderpädagogischer Kindergarten mit Sehschule, logopädische Therapie.

7 ½ Jahre: Tagesbildungsstätte für Geistigbehinderte.

Geplant sind Montessori- und Musiktherapie.

2.3.6 6. Patient

A.D., weiblich, 6/84

Alter zur Zeit der Erhebung: 13 Jahre

2.3.6.1 Anamnese:

AD ist das zweite Kind gesunder Eltern. Die Familienanamnese ist unauffällig.

In der Schwangerschaft bestand Terminunklarheit. Die Mutter hatte im 3./4. Monat leichtes Fieber. In der 17. SSW wurde der Uterus aufgerichtet. Die Spontangeburt erfolgte in der 38. SSW.

2.3.6.2 Untersuchungsbefund bei Geburt:

Gewicht: 2610 g, Länge: 48 cm, Kopfumfang: 32 cm, APGAR: 8/10/10, hohes schrilles Schreien.

2.3.6.3 Weitere Befunde:

6 Monate: allgemeine Entwicklungsretardierung, hypotoner Muskeltonus, Wahrnehmungsstörung, Strabismus alternans (Therapie zunächst nicht erforderlich).

9 Monate: Mittelohrerguß, Hypakusis.

2 Jahre: Knick-Senkfuß (Verordnung von Einlagen), chronische Obstipation.

5 Jahre: Haltungsschäden, verzögerte Reaktionsfähigkeit.

7 Jahre: EEG: erhöhte Krampfbereitschaft.

2.3.6.3.1 Chromosomenanalyse im 7. Lebensjahr:

Karyotyp: 46,XX,del(5)(p15)

2.3.6.4 Körperliche Entwicklung:

Alter	Größe	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	2610 g	48 cm	32 cm
6 Monate			40,5 cm
1 Jahr			41,5 cm
2 Jahre	9,5 kg		44,5 cm
3 Jahre	Maße in der 3. Perzentile		
7 Jahre	16,5 kg	108 cm	46 cm
12 Jahre	23 kg	139 cm	48 cm

Tabelle 6

2.3.6.5 Psychomotorische Entwicklung

6 Monate: AD fixiert, lächelt und dreht sich von der Rücken- in die Seitenlage.

1 Jahr: AD greift, dreht sich in Bauchlage, isst pürierte Kost, hält und dreht ihren Kopf.

2 Jahre: AD sitzt alleine (zum Essen noch bis zum 8. Lebensjahr in einer Sitzschale), steht mit Hilfe, robbt, beginnt zu krabbeln, klatscht, greift mit Pinzettengriff, bildet Silbenreihen und erkennt Bezugspersonen wieder.

3 Jahre: AD steht ohne Hilfe, läuft frei, kaut feste Nahrung und beschäftigt sich mit Spielzeug.

4 Jahre: Essen mit den Fingern.

7 Jahre: AD liebt Bewegungsspiele, sucht Körperkontakt, trinkt mit einem Knickhalm aus einem Becher und versteht kurze Sätze und Aufforderungen.

9 Jahre: AD beteiligt sich an Rollenspielen, liebt Musik und kann mit Hilfe Schwimmen. Sie kann sich zunehmend länger konzentrieren, läßt sich beim Malen und Zeichnen führen. Essen mit einem Löffel.

12 Jahre: AD beteiligt sich an Ball- und Fußballspielen, klettert an der Sprossenwand oder Leiter, schaukelt, summt Lieder, tanzt, schwimmt 25 m ohne Schwimmhilfe, hilft beim An- und Ausziehen und beim Zähneputzen. Das Toilettentraining ist manchmal erfolgreich. Die Kommunikation erfolgt mittels Gestik und Mimik.

2.3.6.6 Verhalten

Säuglings- Kleinkindalter: autistische Verhaltensmerkmale. AD nimmt kaum Blickkontakt und beißt sich selbst in den Unterarm.

Kindergartenalter: AD wird zunehmend kontaktfreudiger, sucht jedoch eher den Kontakt zu Erwachsenen und schmust gerne mit Bekannten. Ausgeprägte Durch- und Einschlafstörungen bessern sich unter Verwenden eines Bettgurtes.

2.3.6.7 Förderung

ab dem 6. Monat: Krankengymnastik nach Bobath, Sensorische Stimulation.

ab dem 8. Monat: Ergotherapie.

4. bis 7. Lebensjahr: Besuch eines Sonderkindergartens.

7./8. Lebensjahr: Schule für Praktisch Bildbare.

ab dem 8. Lebensjahr: Unterbringung in einem anthroposophischen Internat (Heimsonderschule), Wochenenden und Ferien verbringt AD zu Hause mit ihrer Familie.

2.3.7 7. Patient

A.H., weiblich, 7/81

Alter zur Zeit der Erhebung: 17 Jahre

2.3.7.1 Anamnese

AH ist das erste Kind gesunder Eltern. Bei ihrer Geburt war der Vater 27 Jahre alt. Das 4 ½ Jahre jüngere Geschwisterkind ist gesund. Die weitere Familienanamnese ist unauffällig.

2.3.7.2 Untersuchungsbefund bei Geburt

Geburtsgewicht: 1650 g, Geburtslänge: 44 cm, Kopfumfang: 29 cm, schrilles Schreien, Hypertelorismus, Epikanthus, abfallende Lidachsenstellung, breite Nasenwurzel, atypisch modellierte Ohrmuscheln, tiefsitzende Ohren, Equinovarusstellung der Füße (zunächst konservative Behandlung, Operation mit 8 Jahren), atypische Handfurchen, Vierfingerfurche.

2.3.7.2.1 Chromosomenanalyse postpartal:

Karyotyp: 46,XX,del(5)

2.3.7.3 Weitere Befunde

6 ½ Jahre: Inkomplette Streckung in Hüfte und Knien, unphysiologische Belastung der Füße, verzögertes Richtungshören, Überempfindlichkeit im Mundbereich.

8 Jahre: Kyphosehaltung, verzögerte Balancereaktion, wenig nuancierte Mimik, Infektneigung, insbesondere Infekte des Gastrointestinaltraktes und der Luftwege.

9 ½ Jahre: Systolikum, gesteigerte Reflexe, prominentes Kinn und vorstehende Zunge, Dysperistaltik des Oesophagus, V.a. Achalasie oder Kardiaspasmus, ausgeprägte Ernährungsschwierigkeiten, zeitweise Sondenernährung erforderlich.

15 Jahre: Weiterhin hohe Stimmlage. Im EEG keine erhöhte Krampfbereitschaft.

2.3.7.4 Körperliche Entwicklung

Alter	Gewicht	Länge	Kopfumfang
bei Geburt	1650 g	44 cm	29 cm
6 Jahre	12,7 kg	101 cm	44 cm
7 Jahre	14,5 kg	111 cm	44 cm
9 ½ Jahre	20 kg	119,4 cm	45,2 cm
16 Jahre	40 kg	149 cm	49 cm

Tabelle 7

2.3.7.5 Psychomotorische Entwicklung:

6 Jahre: AH hebt den Kopf aus der Rückenlage, setzt sich über die Bauchlage auf, kommt in den Vierfüßlerstand hoch, krabbelt, zieht sich an Gegenständen hoch, steht auf Zehenspitzen und sitzt gerne zwischen ihren Fersen.

7 Jahre: AH erlernt, die Nahrung auf einem Stuhl sitzend selbst aus der Flasche zu trinken und akzeptiert passierte und gemuste Kost. Toleriert Zähneputzen mit einer elektrischen Zahnbürste.

8 Jahre: AH läuft wenige Schritte an der Hand, kommt in den Kniestand hoch und bewegt sich im Kniegang fort. Sie greift mit plumpem Spitzgriff.

13 Jahre: Trinken geringer Mengen aus einem Becher. Essen mit einem Löffel ist nicht möglich.

16 Jahre: AH schwimmt 25 m ohne Schwimmhilfe. Bei allen lebenspraktischen Dingen benötigt sie Hilfe. Bedingte Mithilfe zeigt sie beim An- und Ausziehen. Sauberkeit: AH trägt Windeln. Sprachentwicklung: Seit ihrem 2. Lebensjahr kennt sie ihren Namen, mit 4 Jahren versteht sie einfache Aufforderungen. AH verständigt sich mittels Gesten, Zeigen und Lautieren. Sie ist sehr ausdauernd, wenn es darum geht, ihre Bedürfnisse mitzuteilen und durchzusetzen.

2.3.7.6 Verhalten:

AH wird als ein insgesamt zufriedener Mensch beschrieben. Als Kleinkind zeigt sie autistische Verhaltenszüge. Ihr Spielverhalten besteht überwiegend aus stereotypem Hantieren.

Wenn sie sich gestört fühlt oder wütend ist, reagiert sie autoaggressiv, beißt sich oder zieht sich an den Haaren. Sie stimuliert sich durch Schaukelbewegungen und Daumenlutschen.

Kontaktaufnahme versucht sie über freundlich gemeintes Kneifen und Umklammern. Ihre Eßgewohnheiten sind sehr fixiert. Bis zu ihrem 7. Lebensjahr akzeptiert sie ausschließlich flüssige Flaschennahrung, die sie auf dem Schoß ihrer Mutter liegend zu sich nimmt. Während eines Aufenthaltes in einem Kinderzentrum mit 7 Jahren erlernt sie, die Nahrung auch auf einem Stuhl sitzend selbst zu trinken und verschiedene Geschmacksrichtungen zu tolerieren. Zähneputzen akzeptiert sie aufgrund ihrer Überempfindlichkeit im Mundbereich bis zu ihrem 7. Lebensjahr nicht. Mit 10 Jahren zeigt AH ausgeprägte Bewegungsunruhe.

2.3.7.7 Förderung:

Krankengymnastik nach dem „Frankfurter Modell“ und nach Bobath erhielt AH ab 6 Monaten. Besuch eines Sonderkindergartens vom 2. bis zum 6. Lebensjahr.

Heilpädagogische Behandlung zur Kontakt- und Sprachförderung, sensorische Integrationsbehandlung und Bewegungsübungen im Wasser erhält sie im 6. Lebensjahr.

Einschulung mit 7 Jahren in ein Schule für Geistigbehinderte. Unterrichtsinhalt ist die Förderung der weiteren Entwicklung von lebenspraktischen, motorischen und sozialen Fähigkeiten. Weiterhin erhält sie Ergotherapie, Schwimmen und therapeutisches Reiten.

2.3.7.7.1 Medikamente:

Bachblütentherapie seit ihrem 14. Lebensjahr.

Atosiltropfen im Alter von 14 – 15 Jahren.

2.3.7.7.2 Hilfsmittel:

Mit 6 Jahren erhält AH einen verstellbaren fahrbaren Therapiestuhl.

Die Equinovarusstellung der Füße wird vor und nach der Klumpfußoperation jahrelang mit redressierenden Nachtschienen und speziellem orthopädischem Innenschuhen behandelt.

2.4 Tabellarische Übersicht über die häufigsten Symptome der eigenen Patienten (n = 7)

Symptom	Häufigkeit
Praenataler Minderwuchs	4
Mikrocephalie	6
Postnataler Minderwuchs	4
Hohes Schreien	5
Auffällige Facies	7
Hypertelorismus	5
Abfallende Lidachse	2
Epikanthus	4
Strabismus	4
LKG-Spalte	0
Hoher spitzer Gaumen	3
Retro-/ Mikrogenie	3
Dysmorphie Ohren	3
Tiefsitzende Ohren	5
Hörstörung	3 (vermutete)
Herzfehler (VSD)	1
Fußfehlstellungen insgesamt	6
Pes planus	1
Pes valgus	1
Klumpfuß	1
Ballenhohlfuß	1
Knick-Senkfuß	2
Skoliose	3
Rektusdiastase	2
Chronische Obstipation	4
Muskuläre Hypotonie	7
Häufige Infektionen	4
Auffällige Hautfalten	2
<u>Sonstige:</u>	
Hypothyreose	1
Syn-/Klinodaktylie	1
Hüftgelenksluxation	1
Genua vara	1
Genua valga	1
Leistenhernie	1
Teleangiektasien	1
Ohrfistel	1
Hyperopie, Nystagmus	1
Erhöhte Krampfbereitschaft	1
Dysperistaltik des Oesophagus	1

Tabelle 8

2.5 Literaturübersicht und Vergleich der Literaturfälle mit den eigenen Patienten

2.5.1 Klinik

2.5.1.1 Anamnestische Daten

Das Geburtsgewicht liegt durchschnittlich bei etwa 2600 g, die Geburtslänge bei 47-48 cm und der Kopfumfang bei ca. 32 cm.^{42,62,63,98} Im oberen Normbereich oder sogar darüber liegende Geburtsmaße sind, wie unser Patient Nr. 1 (4300 g, 54 cm) zeigt, aber auch möglich.

2.5.1.2 Kopf und Gesicht

Säuglinge mit Cri-du-chat Syndrom haben zumeist einen Mikrocephalus. Sie fallen auf durch ein flaches, rundes, oft asymmetrisches Gesicht mit breitem Nasenrücken (88%)⁶², Hypertelorismus (75%)⁴², antimongoloide Lidachsenstellung (60%)⁴², Mikrogenie (40-70%)⁶², Zahnstellungsanomalien und Malokklusion. An den Augen sind häufige Befunde Myopie, Strabismus (30-50%)^{62,15} und Nystagmus, seltener sind Katarakt oder Atrophie des Nervus opticus.^{42,62,96,98} Von unseren Patienten haben 4 einen Strabismus. Bei der Patientin MG ist ein Nystagmus beschrieben. Seit ihrem 11. Lebensmonat trägt sie eine Brille wegen Hyperopie. Bei dem Patienten UK liegt ebenfalls eine Fehlsichtigkeit vor.

Etwa ein Zehntel (8-15%)^{15,42} der betroffenen Kinder hat Lippen-, Kiefer- und / oder Gaumenspalten. Keiner unserer Patienten hatte eine LKG- oder G-Spalte, jedoch sind bei 3 Kindern ein hoher und spitzer Gaumen beschrieben.

Die Ohren sind häufig dysplastisch, und setzen tief an.^{62,63,96} Weiterhin wurden Präaurikularanhängsel (20%)⁴² und Taubheit (0% bis 10%)^{62,15} beschrieben. 3/7 unserer Patienten haben eine Hörschwäche, wobei aber bei keinem ein auswertbares Audiogramm gewonnen werden konnte. Eine präaurikuläre Fistel, wie bei unserem ersten Patienten, ist für das Cri-du-chat Syndrom nicht typisch.

Laut Beschreibungen in der Literatur werden mit zunehmendem Alter die Gesichtszüge der Patienten gröber, die Unterlippe und die unteren Schneidezähne stehen deutlicher hervor. Makrostomie und eine längliche Kopfform sind charakteristisch.^{12,13,41,63}

Die Fotos 1 bis 5 auf Seite 9-10 sowie die Fotos 10 bis 16 auf Seite 18-19 zeigen die Veränderungen der Facies der Patienten UK und MG mit zunehmendem Lebensalter.

2.5.1.3 Kardiovaskuläres System

30-50%⁴² der Patienten haben Herzfehler, wie VSD, ASD, offener Ductus Botalli und Fallot-Tetralogie.^{12,42,96,98} Nur einer unserer Patienten hatte einen VSD, der hämodynamisch nicht wirksam war.

2.5.1.4 Gastrointestinaltrakt

Am Gastrointestinaltrakt wurden Malrotation, Megakolon, Morbus Hirschsprung, chronische Obstipation beschrieben.^{42,62,96,98} Eine chronische Obstipation ist ein wesentliches Problem bei 4 unserer Patienten, die nur teilweise durch eine ballaststoffreiche Kost behoben werden kann.

2.5.1.5 Urogenitaltrakt

Bei den männlichen Neugeborenen sind die Testes häufig noch nicht deszendiert. Äußere und innere Genitalien können hypoplastisch sein. Hydrozele testis und Hypospadien werden vereinzelt beschrieben.^{12,62}

Bei den weiblichen Patienten sind Anomalien der Genitalien selten. Erwähnt werden beispielsweise Klitorishypertrophie, Uterus bicornus, Aplasie der Labia majora und invertierte Mamillen.^{48,62}

Fehlbildungen der ableitenden Harnwege, der Harnblase oder der Nieren, wie Hufeisennieren, Hydronephrose, doppelte Ureteren oder ektope Uretermündungen sind selten.^{12,48,62}

Bei unseren Patienten sind keine urogenitalen Fehlbildungen bekannt. Das deutlich verspätete Erreichen der Kontinenz bzw. eine dauerhafte Inkontinenz ist bei Patienten mit Cri-du-chat Syndrom primär nicht auf Fehlbildungen zurückzuführen, sondern dürfte ein Symptom im Rahmen der allgemeinen Entwicklungsstörung sein.

2.5.1.6 Extremitäten

Auffälligkeiten an Händen und Füßen sind kurze Mittelhand- bzw. Mittelfußknochen, Klinodaktylie, Vierfingerfurche und Syndaktylie.^{42,63,96} An den unteren Extremitäten werden z.B. pes equinovarus et adductus oder pes planus beschrieben oder auch Genua vara oder recurvata, wie bei unseren Patienten UK und KM.^{12,42,62,63,96}

Bei unserer 7. Patientin war die beidseitige Equinovarusstellung der Füße besonders ausgeprägt, so daß sie neben einer Klumpfußoperation bis ins Jugendalter redressierende Schienen tragen mußte. Weitere 5 Patienten hatten weniger schwerwiegende Fußfehlstellungen.

2.5.1.7 Skelett

Am übrigen Skelett kommen zusätzliche Rippen, Gibbus und Kurzhals vor.^{12,62,96} Neugeborene haben überdurchschnittlich häufig eine Hüftgelenksdislokation.⁶² Unserer Patientin MG hatte eine kongenitale Hüftgelenksluxation.

Etwa 20% der Kinder entwickeln eine Skoliose.¹⁵ Bei 3 von unseren Patienten besteht eine Skoliose, die Patientin AH hat eine Kyphose.

2.5.1.8 Haut

An dermatologischen Auffälligkeiten sind Cutis marmorata, Cutis hyperelastica beschrieben. Weniger häufig finden sich Hämangiome und dilatierte Venen.^{12,62,96}

Bei jeweils einem unserer Patienten sind Teleangiektasien im Gesicht, Naevus Unna-Politzer, Cutis laxa und hypersensible Haut beschrieben.

2.5.1.9 Neurologie

Die Muskeleigenreflexe der Betroffenen sind oft verstärkt auslösbar und die Reflexzonen vergrößert. Fast alle betroffene Neugeborenen haben eine hypotone Muskulatur. In der späteren Kindheit kann dies insbesondere an den Extremitäten in einen muskulären Hypertonus umschlagen.^{12,62} Zwischen 3%²³ und 20%¹⁵ der Patienten leiden unter epileptischen Krampfanfällen. In der Literatur sind weiterhin eine Ventrikeldilatation und eine Agenesie des Corpus callosum beschrieben.⁴² Einige Eltern berichten über ein reduziertes oder verzögertes Schmerzempfinden.⁵⁸

Nur einer unserer Patienten hat im EEG steilere Abläufe, keiner ein manifestes cerebrales Krampfleiden. Jedoch wurden bei einem Patienten Antiepileptika zur allgemeinen „Harmonisierung“ eingesetzt.

Bei einer Patientin wird ein reduziertes Schmerzempfinden beschrieben.

2.5.1.10 Infektionen

Kinder mit Cri-du-chat Syndrom haben eine Neigung zu häufigen, heftig verlaufenden Infekten, insbesondere der oberen Luftwege. Besonders bei den Neugeborenen kann eine Bronchopneumonie zu einer Sepsis oder anderen Komplikationen führen.^{42,62,74,78,98} Bei 4 von unseren Patienten wird eine erhöhte Infektneigung ausdrücklich erwähnt.

2.5.1.11 Phonation

Namengebend für das Syndrom ist das charakteristische hohe, schrille Schreien des Säuglings, welches sich jedoch im ersten Lebensjahr wieder verliert oder aber auch schon postnatal fehlen kann.

Eine auffallend schlaffe Epiglottis und ein enger Larynx, der die normale Funktion der Stimmbänder nicht unterstützt, soll das katzenähnliche Schreien verursachen.^{62,74} Gemäß dieser Theorie schließt während der Phonation nur der vordere Anteil der Stimmbänder dicht, während der Schluß des hinteren Teils unvollständig bleibt, wodurch der weinerliche Klang entsteht. Andere Autoren vermuten hingegen zerebrale Ursachen für das ungewöhnliche Schreien.^{242,62,74} Bei 5 der 7 eigenen Patienten wird über ein schrilles katzenähnliches Schreien in der Neugeborenenperiode berichtet.

2.5.2 Verlauf und Prognose

2.5.2.1 Somatische Entwicklung

Im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen sind die Kinder mit Cri-du-chat Syndrom in ihrer körperlichen Entwicklung retardiert. Typisch sind ein verzögertes Längenwachstum und eine langsame Gewichtszunahme. Die Ossifikation des Skeletts ist häufig verzögert, kann aber in Einzelfällen auch beschleunigt sein.^{62,63} Die Muskulatur ist meist hypoton und hypoplastisch, was die motorischen Fähigkeiten und Entwicklungsmöglichkeiten weiter einschränkt und gezielter Gegenmaßnahmen bedarf.^{12,62,65,98}

In den ersten Lebenswochen zeigen viele Säuglinge respiratorische Störungen, wie z.B. einen in- oder expiratorischen Stridor oder Tachypnoen, die sowohl zentrale Ursachen haben können als auch auf Larynxfehlbildungen zurückzuführen sind. Einige Kinder benötigen deshalb eine Sauerstoffgabe oder sogar eine vorübergehende Beatmung. Der Neugeborenenikterus ist häufig stark ausgeprägt.^{12,62,74,78,98}

Es fällt auf, daß der in der Literatur beschriebene Minderwuchs bei unseren Patienten weniger ausgeprägt ist (siehe Abb. 1). Der in den 80-er Jahren von Wilkins et al. erstellte Größenvergleich mit den Perzentilenkurven gesunder Kinder ergab für Kinder mit Cri-du-chat Syndrom Durchschnittswerte, die weit unter der 3. Längen-Perzentile lagen.⁹⁸ Wie nachfolgende Abbildung zeigt wuchsen von unseren Patienten nur AH und JS, der an einem Tumor litt, entlang der 3. Perzentile, die anderen Patienten liegen mit ihrem Wachstum zwischen der 3% und der 50% Längenperzentilenkurve. Ebenso ist die Gewichtsentwicklung bei unseren Patienten besser als in der von Wilkins beschriebenen Gruppe.

2.5.2.2 Nahrungsaufnahme

Die Neugeborenen haben einen schwachen Saugreflex, trinken zu langsam oder erbrechen die aufgenommene Nahrung immer wieder, so daß manche Kinder vorübergehend über eine Magensonde ernährt werden müsse. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten können den Säuglingen das Trinken zusätzlich erschweren oder gar unmöglich machen und erhöhen das Risiko einer Aspiration. Schwierigkeiten beim Füttern und Essen sind ein bleibendes Problem auch bei älteren Kindern, jugendlichen und erwachsenen Patienten und können die ohnehin vorhandenen Gedeihstörungen verstärken. Die bei den älteren Patienten auftretende Probleme wie Erbrechen, Reflux, Blähungen und Singultus sind teilweise auch Verhaltensauffälligkeiten zu werten (Eßverhalten, Kapitel 2.5.2.8.5).

Zahnstellungsanomalien, Kieferfehlstellungen, Mikrogenie, Malokklusion und starker Überbiß erschweren älteren Patienten das Abbeißen der Nahrung und das Kauen.^{15,23,62,78,98}

Die erwähnten Komplikationen finden sich alle auch bei unseren Patienten in unterschiedlich starker Ausprägung.

Wachstumskurven unserer Patienten im Vergleich mit der 50-er und 3-er Perzentilenkurve gesunder Kinder.

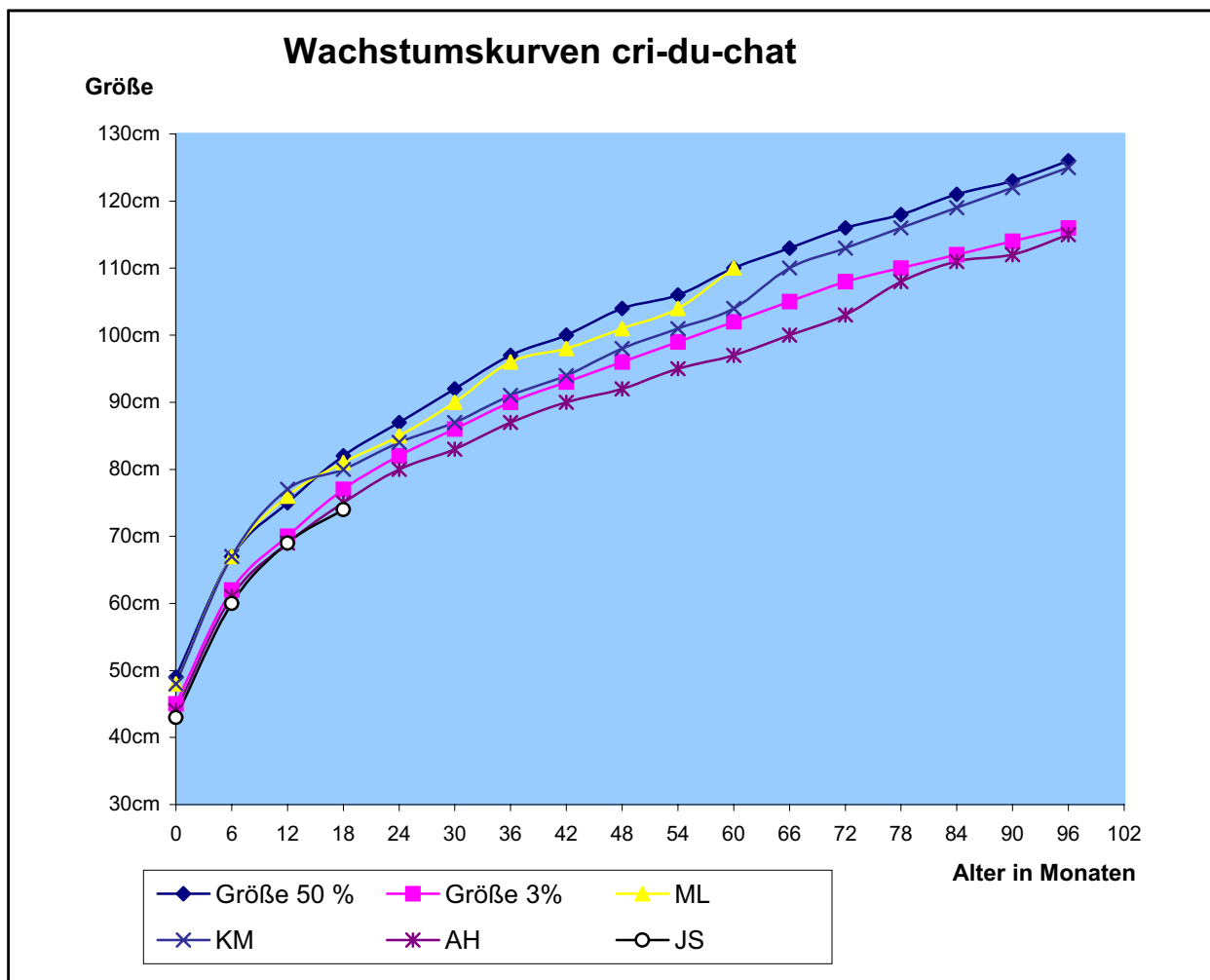


Abbildung 1

2.5.2.3 Sexuelle Entwicklung und Fertilität

Auf die sexuelle Entwicklung der Patienten wird in der Literatur wenig eingegangen. Die Pubertätsentwicklung kann verzögert verlaufen oder ausbleiben, bei einem Teil der Patienten verläuft sie aber auch altersgemäß.^{12,62} Die Spermatogenese kann trotz anscheinend hypoplastischer Testes normal verlaufen.^{12,47,62} Bei den meisten Patientinnen tritt die Menarche altersentsprechend ein. Einige haben unregelmäßige Menstruationszyklen. Die Fertilität ist offenbar reduziert, prinzipiell aber vorhanden.^{12,62} Dr. Sarimski⁷⁸ berichtet über eine verzögerte Pubertätsentwicklung. Bei 4/11 weiblichen Patienten trat die Menarche durchschnittlich mit 13½ Jahren ein.

Bei unserem mittlerweile erwachsenen Patienten UK trat die Pubertät noch altersentsprechend mit 13 Jahren ein. Die Patientin MG hatte mit 12 Jahren ihre erste Menses bei ansonsten normaler Pubertätsentwicklung.

In der Literatur finden sich Angaben über mehrere Frauen mit Cri-du-chat Syndrom, die Kinder geboren haben. So berichten Kushnick et al.⁴⁷ von einer 21-jährigen Patientin mit einem IQ von 65, die in einer beschützenden Werkstätte arbeitete als sie schwanger wurde. Die Schwangerschaft und die Geburt verliefen komplikationslos. Der Sohn hatte ebenfalls ein Cri-

du-chat Syndrom. Die Patientin war nicht in der Lage, ihn zu versorgen und wurde kurz nach der Geburt sterilisiert. Martinez et al.⁵⁴ beschreiben eine 19 Jahre alte Patientin und ihre Tochter, die beide die typischen Merkmale des Cri-du-chat Syndroms aufweisen. Die Pubertät der Mutter setzte im Alter von 12 Jahren ein, seitdem menstruiert sie regelmäßig. Es gibt keinen Bericht über eine gesicherte Vaterschaft. Unser Patient UK würde gerne heiraten und auch eine Familie gründen.

2.5.2.4 Alterung

Einige Autoren berichten über vorzeitige Alterungsprozesse, z.B. Ergrauen der Haare bereits im Jugendalter. Da die meisten publizierten Patienten mit Cri-du-chat Syndrom Kinder und Kleinkinder sind läßt sich zur Zeit aber keine allgemeingültige Aussage über beschleunigte Alterungsprozesse und spezielle Symptome im höheren Lebensalter machen.^{12,47} Das in der Kindheit typische klinische Erscheinungsbild ändert sich mit zunehmendem Lebensalter, viele Merkmale werden weniger charakteristisch während die längliche Gesichtsform, ausgeprägte Skoliose, die geistige Retardierung sowie Verhaltensauffälligkeiten in den Vordergrund treten.¹³

2.5.2.5 Lebenserwartung

Die Lebenserwartung der Patienten ist reduziert, etwa 10% der Kinder versterben im 1. Lebensjahr.⁸⁰ Erhöhte Mortalitätsraten finden sich vor allem bei Patienten mit unbalanzierten Translokationen (etwa sechsfach erhöht), bei Kindern mit schweren Herzfehlern und gastrointestinalen Mißbildungen und anscheinend auch bei den weiblichen Patienten. Die Todesfälle ereignen sich zu 90% im ersten Lebensjahr. Die häufigsten Todesursachen sind angeborenen Herzfehler, Pneumonie, „respiratory distress syndrome“. Kinder, die das erste kritische Jahr überleben, haben gute Chancen das Jugend- und sogar Erwachsenenalter zu erreichen. Der älteste in der Literatur beschriebene Patient war 56 Jahre alt.^{12,62,96,98} Unser ältester Patient ist zum Zeitpunkt der Erhebung 27 ½ Jahre alt.

2.5.2.6 Psychomotorische Entwicklung

Die Patienten mit Cri-du-chat Syndrom sind psychomotorisch deutlich retardiert, jedoch ist die Streubreite sehr groß. In älteren Studien wurde der durchschnittlich erreichte IQ der in Heimen lebenden Patienten mit Cri-du-chat Syndrom mit unter 20 angegeben.¹² Es zeigte sich jedoch, daß in ihren Familien aufwachsende und entsprechend früh und kontinuierlich geförderte Patienten eine wesentlich bessere Entwicklung nehmen.^{62,97} Viele dieser Patienten erreichen die Entwicklungsstufe und die sozialen Fähigkeiten eines gesunden fünf- bis sechsjährigen Kindes. Die zu Hause aufwachsenden Kinder erreichen Meilensteine der Entwicklung z.T. mit nur einem Jahr Verspätung, während bei in Heimen aufwachsenden Patienten die Entwicklung um viele Jahre verzögert war oder ganz ausblieb.⁹⁷ Die 1980 durchgeführten Studie von Wilkins, Brown und Wolf zeigt die Spannbreite in der Entwicklung bei 65 Probanden (siehe Abb. 2-4). Manche konnten schon mit sechs Monaten, also altersgemäß, alleine sitzen, während einige dies erst im Alter von fünf Jahren erlernten. Freies Laufen konnten einige Patienten mit 18 Monaten, 38% erlernten dies bis zu ihrem 3. Lebensjahr. Nur wenige erlernten das freie Laufen überhaupt nicht. Neuere Umfragen aus den USA (Dr. Carlin 1995¹⁵) und aus Deutschland (Cri-du-chat Selbsthilfegruppe 1996²³), kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die bei fast allen Patienten bestehende ausgeprägte Muskelhypotonie führt zu einer mangelnden Kopfkontrolle, zu einer schlechten Aufrichtung aus Rückenlage in den Sitz und zu einem erschwerten Aufrichten in den Stand, wodurch die Entwicklung zusätzlich gestört wird.^{62,74,96,97,98}

Meilensteine der Entwicklung – Deletion und Translokation im Vergleich (Abb.2-4)

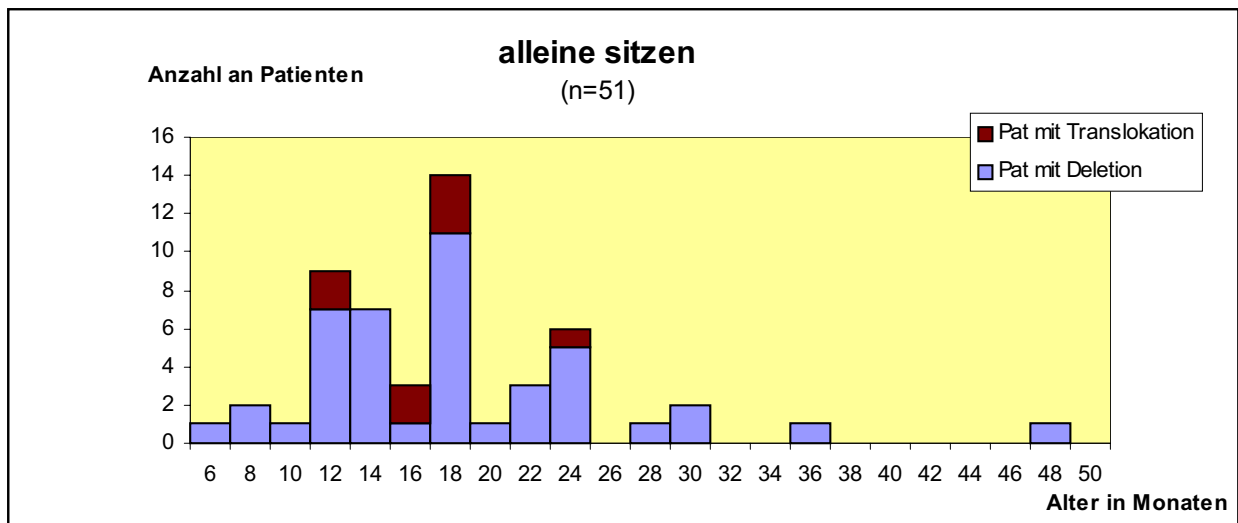


Abbildung 3

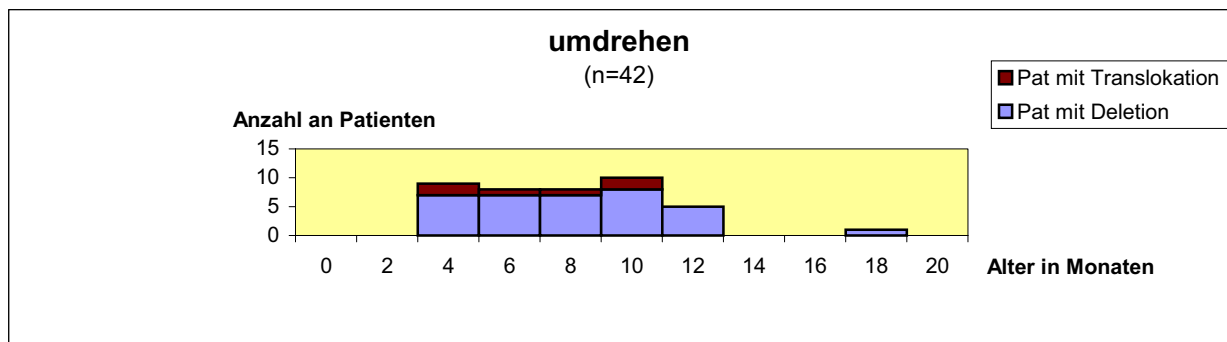


Abbildung 4

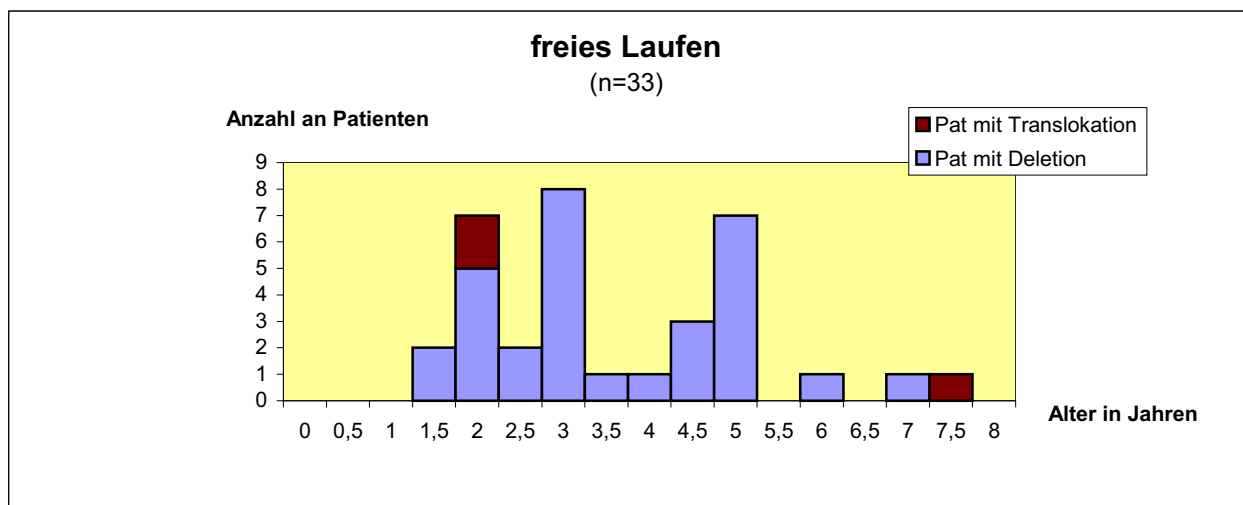


Abbildung 5

2.5.2.6.1 Entwicklungsverläufe

In einer von Wilkins et al. durchgeführten Studie, die die Entwicklungsverläufe von Kindern mit Deletionen und Translokationen vergleicht, lag der Sozialquotient der Kinder mit Translokationen durchschnittlich um 20 Punkte niedriger. Von Fehlbildungen und Fehlanlagen waren die Kinder mit unbalanzierten Translokationen bis zu doppelt so häufig betroffen.^{78,97,98}

Kinder mit unbalanzierten Translokationen hatten durchschnittlich eine stärker ausgeprägte Mikrocephalie, zeigten schwerere körperliche Fehlbildungen, erreichten eine geringere Körpergröße und waren in ihrer psychosozialen Entwicklung stärker retardiert als Patienten mit isolierten Deletionen.

In einer 1999 veröffentlichten Studie von Marinescu et al.⁵³ konnte bei 50 Patienten kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Entwicklungsretardierung und der Größe der Deletion gefunden werden.

2.5.2.6.2 Vergleich der Sozialquotienten

Sozialquotienten von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom mit einfachen Deletionen und unbalanzierten Translokationen (n=47):
normaler SQ: 75-125

SQ	Anzahl der Kinder mit einfacher Deletion	Anzahl der Kinder mit unbalanzierter Translokation
5-15	2	4
15-25	6	3
25-35	10	1
35-45	7	1
45-55	8	1
55-65	4	1
65-75	2	1
75-85	8	0
>85	0	0

Tabelle 9

nach Wilkins et al. 1980, 97

Die von den von Wilkins et al. untersuchten Kindern erreichten Sozialquotienten zeigen eine große Variationsbreite von 6 bis 85. Der durchschnittliche SQ betrug 42. Kinder mit unbalanzierten Translokationen hatten durchschnittlich einen SQ von 28 bei einer Variationsbreite von 6-67. Probanden mit einfachen Deletionen erreichten hingegen durchschnittlich einen SQ von 45 bei einer Variationsbreite von 15-85. Der normale SQ für gesunde Kinder beträgt 75-125. Kinder mit einfachen Deletionen können also durchaus normale Sozialquotienten erreichen.

2.5.2.6.3 Einfluß des Förderungsbeginns

Sowohl der Sozialquotient, als auch der Intelligenzquotient der Kinder lassen sich offensichtlich durch einen möglichst frühen Beginn der speziellen Fördermaßnahmen positiv beeinflussen. Für Kinder mit Down Syndrom wurde die positive Auswirkung der Frühförderung auf die Entwicklung schon vor ca. 150 Jahren beschrieben und gilt heute für dieses Syndrom als gesichert.^{27,68} Vergleichbare Ergebnisse fand man bei Kindern mit 5p- Syndrom.^{62,78,97}

Wie nachfolgende Untersuchung von Wilkins et al. belegen konnte, zeigen Kinder, die eine frühe Förderung erhalten haben, d.h. Beginn der Fördermaßnahmen vor dem vollendeten ersten Lebensjahr, eine bessere Entwicklung als Kinder, bei denen zu einem späteren Zeitpunkt mit der Förderung begonnen wurde. Sie erreichen durchschnittlich höhere Sozialquotienten und ein höheres Maß an Selbständigkeit.⁹⁷

2.5.2.6.4 Korrelation zwischen Förderungsbeginn und Sozialquotient (SQ)

n= 41

Alter bei Beginn der Förderung	Zahl der Kinder	SQ Variationsbreite	SQ Mittelwert
0-1 Jahr	9	32-85	64
1-3 Jahre	14	26-80	50
>3 Jahre	18	9-76	36

Tabelle 10

nach Wilkins et al., 1980, 97

2.5.2.3. Selbständigkeit

2.5.2.6.5 Ergebnisse von drei neuen Studien im Vergleich

1. Dr. Sarimski vom Kinderzentrum München befragte 1995/96 22 Eltern von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom, 9 Jungen und 13 Mädchen. 11 Kinder waren älter als 5 Jahre und 11 jünger. Das mittlere Alter betrug 5,6 Jahre (sd= 3,0 Jahre).⁷⁸

2. 1995 befragte Dr. Carlin 105 betroffene Familien.¹⁵ Die Altersspanne reicht von 2 Monaten bis zu 30 Jahren. Altersverteilung: 50% jünger als 6 Jahre, 22% zwischen 6 und 15 Jahren und 28% älter als 15 Jahre. Geschlechtsverteilung: 31 Jungen, 54 Mädchen

3. Der deutsche *Cri-du-chat Verein* befragte 1996 38 Familien.²³ Die Kinder waren zwischen einem und 31 Jahren alt. 39% der Kinder waren unter 6 Jahren, 48% zwischen 6 und 15 Jahren und 13% älter als 15 Jahre. Geschlechtsverteilung: 14 Jungen, 24 Mädchen

Da die Eltern vieler jüngerer Kinder sich an der Umfrage beteiligten, gibt es Hochrechnungen, wie viel Prozent eine Fähigkeit *erwartungsgemäß* erlangen werden.

Fähigkeit	Dr.Sarimski	CdC Verein	Dr. Carlin
Laufen		58% aller Kinder können frei laufen. Mit 4J. läuft ca. die Hälfte der Kinder. Hochrechnung: fast 100% werden z.T.sehr spät laufen lernen.	60% der Kinder über 18 Monate können bereits laufen. Erwartungsgemäß werden es alle erlernen.
Essen & Trinken	11/22, davon 3<5J., essen mit Löffel bzw. Gabel. 15/22, davon 5<5J., trinken alleine aus einer Tasse.		
Sauberkeit	3/22, alle über 5J. gehen alleine zur Toilette. 1 Kind >5J. wäscht sich alleine.	Kontinenz: Urin/ Stuhl tags: 39/32%, Tag und Nacht: 13% Hochrechnung: Urin/ Stuhl tags: 68/55% Tag und Nacht: 38%	< als ein Drittel sind Tag&Nacht „sauber“. Toilettentraining war erst nach dem Laufen- lernen erfolgreich.
Anziehen	5/22, davon 1<5J. (mit etwas Hilfe)	5/38 können sich alleine anziehen. Hochrechnung:20-25%	<20% können sich unbeaufsichtigt anziehen.

Tabelle 11

2.5.2.6.6 Selbständigkeit der eigenen Patienten

Die von mir beschriebenen 7 Patienten erlernten mit Ausnahme von JS, der im Alter von zwei Jahren verstarb, alle das freie Laufen. Das Gangbild blieb lange breitbasig, einige haben leichte Gleichgewichtsstörungen. Von den drei Patienten über 10 Jahren erlangte ein junger Mann, UK, vollständige Kontinenz, das Mädchen MG ist „fast immer trocken“ und das 16-jährige Mädchen

AH wird gewandelt. Mit einer Ausnahme beginnen die Patienten spätestens im Kindergartenalter, selbständig zu essen und aus einem Becher zu trinken. Zwei der älteren Patienten essen bei Tisch mit Messer und Gabel. 5 Patienten können Kleidungsstücke evtl. mit etwas Hilfe an- und ausziehen. Insbesondere Knöpfe, Reißverschlüsse o.ä. bereiten Schwierigkeiten. Betroffene Eltern älterer Kinder berichten weiterhin, daß ihr Sohn oder ihre Tochter bei einfachen Tätigkeiten im Haus, wie beispielsweise Tischdecken, Abtrocknen oder Waschmaschine ausräumen, mithelfen kann.

2.5.2.7 Kommunikative Fähigkeiten - Sprachentwicklung

Die Entwicklung der aktiven Sprache ist bei allen Patienten mit Cri-du-chat Syndrom verzögert. Meist besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen verbalen und nonverbalen Fähigkeiten zur Kommunikation. Im Heim lebende Kinder zeigten deutlich weniger Interesse an ihrer Umwelt und machen oft keine Versuche, Kontakt aufzunehmen, zu kommunizieren oder ihre Bedürfnisse mitzuteilen. Fast keiner der 13 in Heimen lebenden Patienten zwischen 12 und 55 Jahren, über die Breg et al. 1970 berichtete, war in der Lage zu kommunizieren. Nur einer kannte ein paar Worte.^{12,74} Neuere Studien und Umfragen zeigten jedoch, daß viele Kinder bei entsprechender logopädischer Förderung Worte und einfache Sätze sprechen lernen können.^{12,74,97,98} Auch wenn die Patienten keine aktive Sprache entwickeln, können sie dennoch zum größten Teil mittels Zeichen, Gesten oder Bildtafeln kommunizieren, Fragen beantworten, ihre Wünsche oder Erlebnisse mitteilen.^{78,97} Das Sprachverständnis auch von komplexen Sätzen und Aufforderungen ist häufig sehr viel besser als man aufgrund der geringen aktiven Sprache annehmen würde.^{20,22}

Dr. Sarimski beschreibt bei einigen der 1995/96 von ihm untersuchten Kindern eine zurückgebliebene Lautentwicklung. So konnten viele der 11 jüngeren Kinder zwar Kehllaute, Vokale, Konsonanten und Doppelsilben bilden, aber nur 2 von 11 kombinierten die unterschiedlichen Silben. Von den 11 älteren Kindern bildeten 6 regelmäßig Doppelsilben. Bei zwei Kindern gaben die Eltern an, daß die sprachlichen Äußerungen viele Echolalien enthielten und oft nicht zum Thema des Dialogs paßten. 4 der 11 älteren Kinder sangen oder summten Lieder und einfache Melodien. 18 von 22 Kindern schlugen auf Instrumenten oder Gegenständen, um Klänge zu erzeugen. 8 der jüngeren Kinder und alle älteren hören Musik mit deutlicher Freude. Etwa die Hälfte der Kinder bewegt sich dazu rhythmisch.⁷⁸

Tabelle 12 (s.S.34) vergleicht die Ergebnisse von vier Studien bzw. Umfragen zur Sprachentwicklung betroffener Kinder.

Tabelle 13 (s.S.34) faßt die nicht-sprachlichen Ausdrucksformen zur Aufmerksamkeitssuche, Wunschäußerung und positiven Interaktion von 22 von *Dr. Sarimski* erfaßten Kindern zusammen (11 Kinder unter 5 Jahre, 11 Kinder über 5 Jahre).

2.5.2.7.1 Sprachentwicklung der eigenen Patienten

Von den 7 eigenen Patienten spricht die 12-jährige MG in ganzen Sätzen und hat ein umfangreiches Vokabular. Der 5-jährige ML hat ein etwa 200 Worte umfassendes Vokabular und bildet Ein- und Zweiwortsätze. Die anderen Patienten sprechen nur einige Worte oder verfügen über keine aktive Sprache. Sie verständigen sich mit Symbolen, Gebärden, Zeigen, usw..

2.5.2.7.2 Ergebnisse von 4 Studien im Vergleich

Umfrage	Zeichen	Worte	Sätze
<i>Wilkins et al.</i>	11/65 Kindern erlernten eine vereinfachte Zeichensprache	35/65 sprechen, 24 davon nur einzelne Worte, 11 Kinder (davon 3<10J.) kennen über 100 Worte.	11/65 bilden Sätze mit 3 oder mehr Worten.
<i>Dr. Carlin</i>	80% benutzen Zeichen. Eine Frau kennt 120 und benutzt regelmäßig 45. Meistens wird das erste Zeichen vor dem 3. Lebensjahr gelernt.	15% sprechen 1-2 Worte.	
<i>Dr. Sarimski</i>	Mehr als die Hälfte benutzt einfache Zeichen und Gesten zum Kommunizieren.	10/22, davon 5< 5J., sprechen aktiv. 7 können nur einzelne Gegenstände benennen, 3 kennen viele Worte.	3 Kinder >5J. (2/11) sprechen in Sätzen: je 1 Kind in Zweiwort-, Dreiwort- und vollständigen Sätzen.
<i>CdC Verein</i>	53% benutzen Zeichen.	61% kennen mindestens ein Wort, 32% mehrere. Die meisten lernen ihr erstes Wort vor dem 5. Lebensjahr	11% (hochgerechnet 30%) sprechen in einfachen Sätzen. 4/38 singen Lieder.

Tabelle 12

2.5.2.7.3 Positive Kommunikationsformen (Dr. Sarimski 1996)⁷⁸

Kommunikationsform	Patienten < 5 J. n= 11	Patienten > 5 J. n=11
<u>Aufmerksamkeitsform</u>		
-streckt Arme aus, um hochgenommen zu werden	9	10
-nähert sich einer anderen Person, um Aufmerksamkeit zu bekommen	9	11
<u>Wunschäußerung</u>		
-zeigt auf Bild oder Objekt	6	6
-berührt ein Objekt und blickt dann zu einer Person	8	9
-benutzt eine Geste	5	8
-schiebt eine Person irgendwo hin	3	9
-lächelt, wenn es etwas möchte	7	8
-übergibt Objekt, das mit Problemlösung zusammenhängt	1	9
<u>Positive Interaktion</u>		
-zeigt ein Objekt nach Aufforderung	9	8
-übergibt ein Objekt unaufgefordert	9	11
-winkt, wenn jemand den Raum verläßt	9	7
-küßt oder schmust als Ausdruck von Zuneigung	9	11
-lächelt eine Person an, um sie zu beruhigen	4	8

Tabelle 13

2.5.2.8 Verhalten

Verhaltensauffälligkeiten verursachen bei älteren Kindern zunehmend Komplikationen, die ihren Alltag und das Familienleben entscheidend erschweren. Häufig zeigen sie hyperaktives oder aggressives Verhalten, Selbststimulation oder autistische Verhaltenszüge. Diese Verhaltensauffälligkeiten scheinen mit zunehmendem Alter der Kinder zuzunehmen.^{13,15,23,78,97}

Die im folgenden beschriebenen Verhaltensauffälligkeiten fanden sich alle auch bei unseren Patienten, mit Ausnahme des früh verstorbenen JS.

2.5.2.8.1 *Hyperaktivität und Konzentrationsstörungen*

Hyperaktivität ist ein in bei 50-79% der Fälle auftretendes Problem. Die Kinder sind ständig in Bewegung, können nicht lange stillsitzen und sind nur für kurze Zeitspannen in der Lage sich zu konzentrieren. Die Lernprozesse und Fortschritte im Kindergarten oder in der Schule werden dadurch negativ beeinflusst. Nicht klar abzugrenzen ist das Problem der Hyperaktivität von einer eventuell unabhängig davon bestehenden Aufmerksamkeitsstörung.^{23,62,97}

Von dem 22 von Dr. Sarimski befragten Eltern bezeichneten 17 ihre Kinder als „zappelig und ständig in Bewegung“. 3 der 11 jüngeren und 8 der 11 älteren Kinder machten „ziellooses Durcheinander“.⁷⁸

2.5.2.8.2 *Aggressivität*

Die betroffene Kinder haben häufig eine verminderte Frustrationstoleranz und fangen, da sie einen Konflikt nicht verbal austragen können, schnell an um sich zu schlagen, zu treten oder zu beißen. Möglicherweise spielt dabei auch das herabgesetzte Schmerzempfinden und ihre Art der Körperwahrnehmung eine Rolle. Die aufkommenden Aggressionen können sich sowohl gegen die eigene Person als auch gegen andere, meist jedoch gegen Objekte richten. Wegen ihrer schlecht ausgeprägten Feinmotorik sind die Kinder zu vielen Tätigkeiten nicht in der Lage bzw. erleben Mißerfolge, was eine ständige Ursache für Frustrationen ist. Auch zur Kontaktaufnahme greifen sie wegen fehlender verbaler Möglichkeiten manchmal auf Beißen und Kneifen zurück oder ziehen andere an den Haaren. Diese lebhaften Kinder benötigen eine ständige Beaufsichtigung, besonders wenn fremde Personen dabei sind.^{15,23,58,62,78}

2.5.2.8.3 *Stereotypien und Fixierung*

Selbstverletzendes, stereotypes und selbststimulierendes Verhalten tritt bei ca. 90% der Individuen zumindest zeitweise auf. Häufig berichtet wird über stundenlanges Kopfschlagen gegen die Wand, Kratzen oder Saugen an der Haut, Handwedeln, rhythmisches Körperschaukeln oder Beharren auf einer Tätigkeit, z.B. stundenlanges Drehen von Objekten oder Blätter in Katalogen.^{15,23,58,62,97} Die von Dr. Sarimski befragten Eltern berichteten zu mehr als 50% über ein hartnäckiges Bestehen auf Gewohnheiten bei ihren Kindern. Hin- und Herrennen und Armeschleudern trat bei 7 der 22 untersuchten Kindern auf. Unübliche oder fixierte Interessen kamen bei 2 der unter 6-jährigen und bei 5 von 11 älteren Kindern vor.⁷⁸ Wie viele Eltern berichten, kann ein Abweichen von bekannten Strukturen, vom gewohnten Tagesablauf oder Schulweg bei ihren Kindern starke Stimmungsschwankungen, Aggressivität, Unruhe oder ähnliches Verhalten auslösen. Häufig sind die Betroffenen phasenweise auf bestimmte Objekte fixiert, die ihnen Ruhe und Sicherheit vermitteln. Dies kann beispielsweise eine Puppe, ein Katalog oder ein Koffer sein, den sie immer bei sich haben müssen, da sonst ihr Verhalten nur schwer zu kontrollieren ist. UK war zeitweise sehr stark auf eine gelbe Plastikschiene fixiert, die immer mitgenommen werden mußte. MGs Mutter berichtet, daß die ganze Familie immer nach ihrer 12-jährigen Tochter organisiert werden müsse. Der Alltag müsse immer gleich ablaufen und klar strukturiert sein, damit das Mädchen „nicht ausflippe“. „MG könne sehr stur sein, nerve so lange, bis sie ihr Ziel erreicht habe und wisse oft abends noch, was sie morgens wollte“.

2.5.2.8.4 Schlafverhalten

Die meisten Kinder zeigen in einem bestimmten Alter, abhängig von der Jahreszeit oder auch eine permanente Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Sie haben häufig Durchschlaf- aber auch Einschlafprobleme. Die Kinder sind nachts stundenlang wach. Einige schlagen mit dem Kopf gegen die Wand, kratzen sich blutig oder schreien und bereiten damit der ganzen Familie schlaflose Nächte.^{58,78,97} Einen unregelmäßigem Schlafrhythmus fand Dr. Sarimski bei 9 der 22 untersuchten Kindern. 7 von 22 (31,8 %) hatten Einschlafprobleme, 6 davon fast jeden Abend. 12 von 22 (54,5%) litten unter Durchschlafstörungen, davon wachten 7 Kinder mindestens zweimal pro Nacht auf. Sie brauchen dann in der Regel über 20 Minuten bis sie wieder einschliefen. 13 Kinder, davon 5 unter und 8 über 5 Jahre, schrien in der Nacht oder waren sehr unruhig.⁷⁸

2.5.2.8.5 Eßverhalten

Bei der Befragung von 22 Eltern fand Dr. Sarimski, daß 31,8% der Kinder weniger essen als in ihrem jeweiligen Alter üblich. Die Hälfte trinkt auch weniger als üblich. Viele versuchen auch andere Dinge als Lebensmittel zu essen.⁷⁸ Das Eßverhalten der Kinder mit Cri-du-chat Syndrom wird insgesamt als sehr wählerisch bezeichnet. Viele Kinder akzeptieren nur pürierte Nahrung. Fast alle bevorzugen weiche Nahrung, die wenig gekaut werden muß. Die oben beschriebene Patientin AH war bis zu ihrem 7. Lebensjahr ausschließlich auf flüssige Flaschennahrung fixiert und mußte in schwierigen Phasen sogar über eine Sonde ernährt werden.

Eltern berichten, daß die Kinder während dem Essen nicht still sitzen können, herumzappeln, das Essen ungekaut herunterschlingen, mit der Hand ins Essen greifen und es herumwerfen.

2.5.2.8.6 Zufriedenheit und Liebesfähigkeit

In einer Veröffentlichung der Selbsthilfegruppe werden die Kinder als überdurchschnittlich zufrieden und glücklich beschrieben, die oft herzlich lachen, sehr anhänglich und liebesbedürftig sind. Eltern erwähnten immer wieder eine starke Zuneigung zu Geschwistern und enge Bindung an die Familie. Dr. Sarimski fand in seiner Studie, daß fast alle Kinder ihre Zuneigung durch Schmusen oder Küssen zum Ausdruck bringen. Knapp 25% der von ihm untersuchten Patienten war oft übermäßig glücklich, nur 3 von 22 oft elend oder unglücklich und 7 der 22 Kinder oft übermäßig ängstlich.^{58,78} Unsere Patientin KM ist sehr liebesbedürftig und schmust gerne, AD schmust gerne mit Bekannten und UK hängt sehr an seinen Geschwistern

2.5.2.8.7 Autistische Verhaltenszüge

Einige Eltern schildern autistische Verhaltensmerkmale ihrer Kinder, wie beispielsweise seltene Blickkontakte, Unnahbarkeit und isoliertes Verhalten „wie in einer eigenen Welt“. Manche Kinder sind Fremden gegenüber distanzlos und gebrauchen eine unübliche Gestik oder Mimik. Viele Kinder haben „autistische Phasen“, insgesamt verhalten Patienten mit Cri-du-chat Syndrom sich jedoch sehr sozial und sind gut in ihre Familien eingegliedert.

2.5.2.8.8 Stimmungsschwankungen

Ohne erkennbaren Grund zeigen die Kinder häufig wechselnde Stimmungslagen von überschwenglichem Glück zu unvorhersehbaren Temperamentsausbrüchen, Wut- oder Schreianfällen.

2.5.2.8.9 Auslösende Faktoren

Als Auslöser für besondere Verhaltensweisen wie Autoaggressivität oder Hyperaktivität spielen bei einem Teil der Kinder Aufregung, Frustration, laute Geräusche oder Reizüberflutung, z.B. beim Autofahren oder Fernsehen, eine Rolle. Fehlt den Kindern der Überblick über ein Geschehen oder sind ihnen keine klaren Grenzen gesetzt, sind sie nur schwer zu lenken und zeigen verstärkt autoaggressives Verhalten. Etwa 20% der Kinder zeigen aber auch unabhängig davon Verhaltensauffälligkeiten. Dr. Sarimski stellte fest, daß diese 20%

ihre Umwelt wenig beobachteten, eine geringe Konzentrationsspanne hatten und leicht irritabel waren. Sie erschienen insgesamt sehr zurückgezogen und hielten wenig Blickkontakt.⁵⁸

2.5.3 Therapie

Ein allgemeingültiges Therapieschema für Patienten mit Cri-du-chat Syndrom gibt es nicht, jedoch ist heute bekannt, daß die Prognose für ein betroffenes Neugeborenes nicht so düster ist, wie man lange Zeit glaubte. Bei entsprechender Förderung und mit Hilfe eines liebevollen Elternhauses erreichten einige Patienten ganz erstaunliche Leistungen.^{12,78,97} Generell unterscheidet sich die Therapie der Wahl nicht von der, die ein ansonsten gesundes Kind bei gleichen gesundheitlichen Beschwerden erhält.

2.5.3.1 Medikamente

Die am häufigsten regelmäßig verabreichten Medikamente sind Psychopharmaka und Antikonvulsiva. Wenige hatten Erfolg mit Thioridazin, Buspiron oder Clonidin. Die von Dr. Carlin untersuchten Kinder nahmen zu 10% Beruhigungsmittel zur Verhaltenskontrolle. In der deutschen CdC Selbsthilfegruppe lag der Einsatz von Psychopharmaka etwas niedriger, dafür wurde über den Einsatz von homöopathischen Mitteln und Bachblüten bei Verhaltensstörungen berichtet. Weiterhin erhalten die Kinder bei Bedarf, selten auch regelmäßig, Abführmittel und aufgrund der bestehenden Infektneigung häufig Antibiotika.^{15,23} Unsere Patienten benötigen insgesamt wenig Medikamente. UK erhält Aulept[®] zur Harmonisierung, JS bekam Chemotherapeutika zur Behandlung des Neuroblastoms, AH nimmt Bachblüten und war vorübergehend mit Atosil[®] eingestellt.

2.5.3.2 Hilfsmittel

Etwa die Hälfte (37%²³ - 60%¹⁵) der Kinder benutzt bzw. benutzte ein Hilfsmittel zur Fortbewegung. Von den 38 Kindern der deutschen Selbsthilfegruppe benötigen 16% zumindest zeitweise einen Rollstuhl. Eine Brille tragen 11%²³-20%¹⁵. Weiterhin erwähnt wird der Gebrauch von Hörgeräten. Auf dem Jahrestreffen des Fördervereins 1996 berichteten Eltern über positive Erfahrungen mit Bettgurten bei bestehenden Schlafstörungen. Die Kinder nahmen den Gurt gut an, vermutlich weil er ihnen Sicherheit und Geborgenheit vermitteln könne. Von unseren Patienten haben 2 einen Bettgurt, 3 tragen Einlagen und jeweils einer/eine orthopädische Schuhe, eine Brille und einen fahrbaren Therapiestuhl.

2.5.3.3 Operationen

60-70% der Kinder benötigen mindesten eine Operation, manche werden mehrfach operiert. Am häufigsten erwähnt werden Bruch-, Hodenoperationen, Zahn-, Polypenexstirpationen und Schieloperationen.^{15,23} Folgende chirurgischen Eingriffe wurden bei unseren Patienten durchgeführt: Entfernung einer Ohrfistel, Leistenhernienoperation, Zahnextraktion, Schieloperation, Korrektur einer Equinovarusstellung der Füße und zwei Laparotomien mit nachfolgender ausgedehnter Bauchoperation bei metastasierendem Neuroblastom.

2.5.3.4 Verhaltenstherapie

Für die häufig auftretenden Tendenzen zu Hyperaktivität, aggressivem Verhalten und Stereotypien wurden spezielle Verhaltensmodifizierungsprogramme entwickelt.^{13,97} Der Erfolg dieser Programme muß jedoch erst noch in Follow-up Studien bewiesen werden. Versuche, die Verhaltensauffälligkeiten medikamentös zu beeinflussen, waren bisher nicht zufriedenstellend. Betroffene Familien sind sich einig, daß ihre Kinder klare Grenzen und Strukturen brauchen und ihre Eltern bzw. Betreuer als Respektperson betrachten müssen. Zwei Mütter berichten über gute Erfahrungen mit der Festhaltetherapie, bei der sie gelernt hätten, ihre Kinder in jeder Situation notfalls auch gegen deren Willen, festzuhalten.

Die von Dr. Carlin befragten Eltern berichteten, daß Ablenkung, Unterbrechen, sofortige Belohnung und strenges Bestehen auf Regeln die erfolgreichsten Methoden zur Verhaltensbeeinflussung seien.^{15,23,97}

2.5.3.5 Frühförderung und Therapieformen

Die psychomotorische Retardierung der Patienten läßt sich zwar nicht vermeiden oder therapieren, jedoch kann die frühe Intervention mit einem den Bedürfnissen des Kindes angepaßten Frühförderprogramm das Ausmaß der Behinderung deutlich reduzieren. Bereits im Säuglingsalter kann der pathologische Muskeltonus mit verschiedenen krankengymnastischen Therapieformen, z.B. nach Bobath oder Vojta korrigiert oder drohender Fehlhaltung mit gezielten Bewegungsübungen entgegengewirkt werden.

Viele Meilensteine der Entwicklung können durch intensives Training auch von Kindern mit 5p- Syndrom erreicht werden, wenn auch zu einem späteren Zeitpunkt.

Neben den verschiedenen Formen der Ergotherapie werden an Therapieformen adaptive Spieltherapie, seltener auch Musiktherapie, therapeutisches Reiten und Schwimmen erwähnt. Bei einigen Kindern wurde versucht, Mundmotorik, Lippen- und Zungenfunktion mit orofazialer Regulationstherapie nach Castillo Morales zu verbessern. Die Anwendung einer Gaumenplatte nach Castillo Morales hat sich bei Kindern mit Down Syndrom bei ähnlichen Beschwerden bewährt. Sie kann die Mund- und Zungenfunktion erheblich verbessern und erleichtert dadurch sowohl die Sprachentwicklung als auch das Kauen und Schlucken. Eine Gaumenplatte ist nur in Verbindung mit orofazialer Therapie sinnvoll. Bei Kindern mit Cri-du-chat Syndrom gibt es erst wenig Erfahrung mit dem Einsatz von Gaumenplatten.^{15,23,78,97}

Betroffene Eltern propagieren, eine so früh wie möglich beginnende logopädische Therapie, deren Inhalte sowohl die Sprachanbahnung als auch das Erlernen von Gebärden und anderen nicht-lautsprachlichen Kommunikationsmöglichkeiten sein sollten. Die Lautierung der Kinder wird, nach Meinung der Eltern, durch den Einsatz von Gebärden nicht behindert, sondern begünstigt. Voraussetzung für das Erlernen einer Kommunikationsform ist ein vorhandenes Ja/Nein Verständnis. Da die sprachliche Entwicklung nicht vorhersehbar ist, ist es wichtig den Kindern rechtzeitig alternative Kommunikationsformen anzubieten. Neben der lautsprachlichen Kommunikation gibt es weitere Möglichkeit der Verständigung:

- Gebärdensprache (z.B. Macaton)
- modifizierte, vereinfachte Gebärdensprache für Geistigbehinderte
- Benutzung von Körperteilen (Hände, Augen, Füße)
- Bildtafeln und Symbolsammlungen
- Sprachcomputer

2.5.3.5.1 Einrichtungen (Kindergärten, Schulen und Werkstätten)

Gute Erfahrungen machten die betroffenen Familien mit dem Besuch von integrativen Kindergärten oder anderen, den Bedürfnissen der Kinder entsprechenden vorschulischen Einrichtungen. Dort werden sie im Idealfall von speziell ausgebildeten Erziehern, Heilpädagogen oder Beschäftigungstherapeuten betreut und mit einer Kombination aus Gymnastik, Beschäftigungs- und Sprachtherapie gefördert. Die älteren Kinder besuchen in der Regel Schulen für Geistigbehinderte oder vergleichbare Sonderschulen. Ziel des Unterrichts ist vor allem das Erlernen von lebenspraktischen Dingen, um den Kindern ein höchstmögliches Maß an Selbständigkeit zu geben. Drei ältere Patienten der deutschen Selbsthilfegruppe arbeiten in Beschützenden Werkstätten oder Fördergruppen für ein geringes Entgelt. Mit evtl. einer Ausnahme benötigen sie aber weiterhin eine Betreuung für Schwerstbehinderte. Dr. Carlin berichtete, daß 2/3 der über 18- jährigen irgendeine Art von berufsbildendem Training erhielten. Weniger als 5% bekamen eine Vergütung für ihre Arbeit.^{15,23,78}

2.5.3.6 Vorsorgecheckliste

Jedes Kind mit Cri-du-chat Syndrom sollte selbstverständlich an den Vorsorgeuntersuchungen U1 – U9 teilnehmen und die vorgeschriebenen Impfungen in voller Dosis erhalten.

Wegen der häufig auftretenden Schwerhörigkeiten kann empfohlen werden, das Kind in den ersten 6 Monaten bei einem Hals-Nasen-Ohren Arzt vorzustellen, um eine schwerwiegende Hörbehinderung auszuschließen bzw. rechtzeitig ein Hörgerät anzupassen.

Das prophylaktische Einsetzen eines Paukenröhrchens sollte bereits nach der ersten Mittelohrentzündung erwogen werden, da Patienten mit Cri-du-chat Syndrom zu Mittelohrbelüftungsstörungen neigen.

Bei Verdacht auf Fehlsichtigkeit oder vorsorglich im Kleinkindalter kann das Kind einem Augenarzt vorgestellt werden.

Ebenfalls im Kleinkindalter ist die Vorstellung bei einem Sprachtherapeuten anzuraten um die bisherige Sprachentwicklung und das weitere therapeutische Vorgehen (Sprachanbahnung, Gebärdensprache, o.ä.) zu besprechen.

Wegen der ausgesprochenen Neigung zu Karies kann empfohlen werden, vorsorglich bis etwa zum 16. Lebensjahr Fluorid zu geben und von Anfang an auf eine gute Mundhygiene zu achten. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen von einem im Umgang mit behinderten Kindern erfahrenen Zahnarzt sind empfehlenswert, aber oft schwer durchzuführen, da die Kinder im Mundbereich sehr empfindlich sind oder den Mund erst gar nicht aufmachen. Unter Umständen sind Zahnextraktionen oder korrigierende Operationen in Narkose notwendig.

2.5.4 Genetik

Das Cri-du-chat Syndrom wird durch eine Deletion des kurzen Armes bzw. eines Teiles des kurzen Armes des Chromosom 5 verursacht. Es wird diskutiert, daß es sich um ein „contiguous gene syndrome“ handelt, d.h. daß es durch den Verlust einzelner benachbarter Gene zu dem Gesamtbild des Syndroms kommt. Die Variabilität im klinischen Bild wird durch die Größe und die Lokalisation erklärt, die zu einem Fehlen oder Vorhandensein entsprechender Gene führt.

Die kritische „Cri-du-chat Region“ wird dem Bereich 5p15.2 zugeordnet,^{21,38,96} während der katzenähnliche Schrei durch den Verlust eines Gens weiter distal (15.3) verursacht werden soll.^{18,38,52} Die verzögerte sprachliche Entwicklung wird auf den Verlust eines distalen Abschnitts von 15.3 zurückgeführt. Möglicherweise spielt dabei die Deletion des auf diesem Abschnitt gelegenen DAT1-Gens eine Rolle.¹⁸ DAT1 ist ein Typ 1 Dopamin-Transportprotein, das in verschiedenen Regionen des Mittelhirns exprimiert wird. Das Gen bzw. die Gene für die Entwicklung und Physiologie des Larynx werden in einem Abschnitt im proximalen Teil von 5p15.3 und distalen Teil von 5p15.2 vermutet. Zwei weitere Regionen auf dem Abschnitt 5p15.2, sollen die facialis Dysmorphien verursachen^{18,38,52} (siehe Abb. 5).

Bei etwa 85% der Patienten handelt es sich um terminale de novo Deletionen.⁴² Bei unseren Patienten handelt es sich in 6 von 11 Fällen um de novo Deletionen.

Die von Wilkins et al. 1983 beschriebene negative Korrelation zwischen der Größe der Deletion und dem Intelligenzquotienten⁹⁸ hat sich in anderen Studien nicht bestätigt.^{18,53} Bei den seltenen interstitiellen Deletionen wird kontrovers diskutiert, ob die Größe des Segments mit dem Grad der geistigen und körperlichen Behinderung korreliert.^{18,61,98} Marinescu et al.⁵³ fanden bei Untersuchungen mittels in-situ Hybridisierung keine Korrelation zwischen der Größe der Deletion und dem Ausmaß der psychomotorischen Retardierung. Sie folgern deshalb, daß allein aus der Größe der Deletion keine prognostischen Schlüsse gezogen werden können. Die Autoren weisen darauf hin, daß die meisten vorhergehenden Untersuchungen ausschließlich auf konventionellen Chromosomenanalysen beruhen, so daß das Deletionsausmaß wesentlich schlechter zu beurteilen war.

In einer von der gleichen Untersuchungsgruppe⁵² erst kürzlich publizierten molekular/zytogenetischen Untersuchung von 110 Patienten wurde in 108 Fällen die konventionelle

Chromosomenanalyse bestätigt. Bei 7 Patienten ergab sich jedoch eine unterschiedliche Interpretation: 4 Patienten hatten eine interstitielle Deletion, 1 Patient hatte eine unbalanzierte Translokation, bei 2 Patienten konnte mit FISH keine Deletion nachgewiesen werden. Da Patienten mit interstitiellen Deletionen anscheinend einen milderen Phänotyp haben, könnte der Nachweis des Vorhandenseins oder Fehlens der distalen terminalen 5p Region für die Prognose wichtig sein. Das Aufdecken einer unbalanzierten Translokation mit Nachweis einer kryptischen Translokation bei einem der Eltern ist wiederum entscheidend für das Wiederholungsrisiko.

Bei 10-15% der Patienten finden sich unbalanzierte Translokationen, die maternalen als auch paternalen Ursprungs sein können.⁴² Diese Patienten sind zumeist schwerer betroffen als Patienten mit einer reinen Deletion, da sie neben der 5p- Deletion noch partielle Aneuploidien der mitbeteiligten Chromosomen aufweisen.^{62,98}

De novo Translokationen, 5p- Mosaik und andere Aberrationen sind selten.^{47,62} Unser Patient JS hatte eine unbalanzierte Translokation 5/22 [Karyotyp: 45 XY, -5,-22, +t (p14.3 qter:p12-qter)]. Er hatte ein sehr schwer ausgeprägtes Krankheitsbild und verstarb mit 2 Jahren an einem Neuroblastom. Einen Zusammenhang zwischen der 5p- Deletion und dem Neuroblastom können wir nicht sehen.

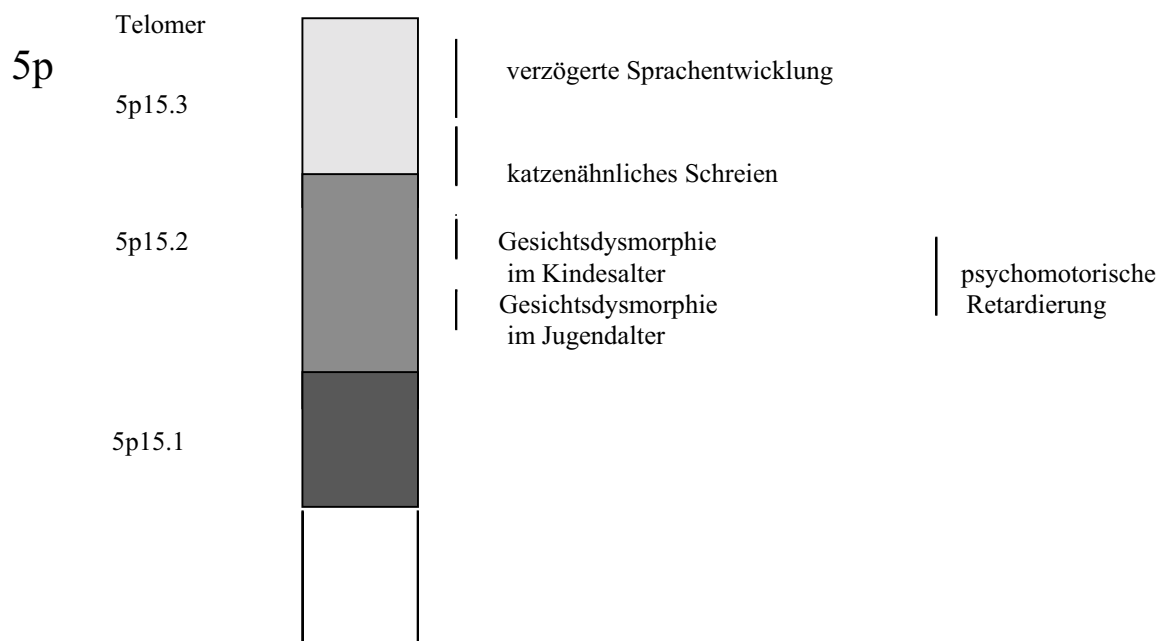


Abbildung 5

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

- 40 Gonzalez CH, Capelozzi VL, Wajntal A** (1981) Brief clinical report: Pathologic findings in the Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Am J Med Genet* 9:183-87
- 41 Gordon RR, Cook P** (1968) Facial appearance in the cri-du-chat syndrome. *Dev Med Child Neurol* 10:69-76
- 42 Gorlin RC, Cohen MM, Levin LS** (1990) *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd edn. Oxford University Press, Oxford
- 43 Hecht F** (1981) Letter to the editor: Who will survive with trisomy 13 or 18? A call for cases 10 years old or above. *American Journal of Medical Genetics* 10:417-418
- 44 Helali N, Iafolla AK, Kahler SG, Qumsiyeh MB** (1996) A case of duplication of 13q32-qter and deletion of 18p11.32-pter with mild phenotype: Patau syndrome and duplication of 13q revisited. *Med Genet* 33:600-602
- 45 Johnson VP, Altherr MR, BlakeJM, Keppen LD** (1994) FISH detection of Wolf-Hirschhorn syndrome: Exclusion of D4F26 as critical site. *Am J Med Genet* 52:70-74
- 46 Johnson VP, Mulder RD, Hosen R** (1976) The Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Clin Genet* 10:104-12
- 47 Kushnick T, Lamb AN, Rao KW** (1984) Familial 5p- syndrome *Clin Genet* 43:472-76
- 48 Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialette J, Seringe P Boeswillwald M, Turpin R** (1963) Trois cas de deletion partielle du bras corte du chromosome 5. *CR Acad Sci(D)* (Paris) 257:3098-3102
- 49 Lindemann-Kusse MC, Van Haeringen A, Hoorweg-Nijman JJG, Brunner HG** (1996) Cytogenetic abnormalities in two new patients with Pitt-Rogers-Danks phenotype. *Am J Med Genet* 66:104-12
- 50 Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presman EB, Gurevich DB** (1980) The Wolf-Hirschhorn syndrome. *Clin Genet* 17:375-84
- 51 Magenis RE, Hecht F, Milham S** (1968) Trisomy 13 (D₁) syndrome: studies on parental age, sex ratio, and survival. *Pediatrics* 73, 222-228
- 52 Marinescu RC, Johnson EI, Grady D, Chen XN, Overhauser J** (1999) FISH analysis of terminal deletions in patients diagnosed with cri-du-chat syndrome. *Clin Genet* 56(4):282-88
- 53 Marinescu RC, Johnson EI, Dykens EM, Hodapp RM, Overhauser J** (1999) No relationship between the size and the level of developmental delay in cri-du-chat syndrome. *Am J Med Genet* 86(1):66-70
- 54 Martinez JE, Tuck-Muller CM, Superneau D, Wertelecki W** (1993) Fertility and the cri-du-chat syndrome-Case report. *Clin Genet* 43:212-14
- 55 Matsuoka R et al** (1985) Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *American Journal of Medical Genetics* 14: 65
- 56 Mazo Del J, Abrisqueta JA, Perez-Castillo A, Aller V, Lucas MAM, Torres De ML, Martin MJ** (1978) Partial deletion of 4p16 band in a ring chromosome and Wolf Syndrome. *Hum Genet* 44:105-8
- 57 McKeown C, Read AP, Dodge A, Stecko O, Mercer A, Harris R** (1987) Wolf-Hirschhorn locus is distal to DAS10 on short arm of chromosome 4. *J Med Genet* 24:410-12
- 58 Meierdicks U** (1995) Gemeinsam stark werden: Eltern von Kindern mit Cri-du-chat Syndrom organisieren sich, Eltern-Selbsthilfe/ Eltern-Kompetenz, Kindernetzwerk e.V. *Aschaffenburg, Das Band* 1:24-25
- 59 Mirale ED, Mahowald MB** (1988) Withholding nutrition from seriously ill newborn infants: a parent's perspective. *The Journal of Pediatrics* Vol. 113, No. 2:262-264
- 60 Morano I, Ohashi H, Tsukahara M, Tonoki H, 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 einnigen 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 trisomy 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, Magenis 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