

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV

**Wachstum und Ernährung von Kindern mit Robin
Sequenz nach Behandlung mit dem Tübinger
Therapiekonzept bis zum 15. Lebensmonat**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gerdes, Rieke Ina

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

Tag der Disputation: 15.09.2021

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Robin Sequenz.....	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Ätiologie.....	9
1.1.3 Assoziierte Syndrome.....	9
1.1.4 Klinik	10
1.1.5 Diagnostik.....	12
1.1.6 Therapiekonzepte	13
1.1.6.1 Tübinger Therapie Konzept.....	16
1.2 Ziel der Untersuchung	17
2 Material und Methoden	17
2.1 Ethikkommission	17
2.2 Studiendesign	17
2.3 Ein und Ausschlusskriterien der Patienten	18
2.4 Zielparameter	18
2.4.1 Primäre Zielparameter	18
2.4.2 Sekundäre Zielparameter	18
2.5 Datenerhebung	19
2.5.1 Polygraphie.....	19
2.5.2 Auswertungsparameter.....	19
2.6 Statistische Methoden	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Übersichtsgrafik	22
3.2 Beschreibung der Patientenkohorte	22
3.2.1 Gaumenspalte	23

3.2.2	Respiratorische Situation.....	24
3.2.3	Ernährung.....	25
3.2.4	Plattenbehandlung.....	26
3.2.5	Polygraphie.....	28
3.2.6	Gewichtsverläufe	30
3.2.6.1	Übersicht.....	30
3.2.6.2	Geburt	31
3.2.6.3	Initiale Plattenanpassung	33
3.2.6.4	NU4-9 und NU9-15	34
3.2.6.5	1. Follow-up.....	36
3.2.6.6	Palatoplastik.....	37
3.3	Korrelation der Gewichtsverläufe und der sekundären Zielparameter	38
3.3.1	Einfluss der initialen Plattenanpassung	38
3.3.2	Einfluss der Atemwegobstruktionen vor und nach initialer Plattenanpassung	42
3.3.3	Behandlungsjahr.....	45
3.3.4	Nahrungsart und Nahrungszusätze	46
3.3.5	Gestationsalter.....	47
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4	Diskussion	48
4.1	Gaumenspalte.....	50
4.2	Respiratorische Situation	50
4.3	Ernährung	53
4.4	Plattenbehandlung	54
4.5	Gewichtsverläufe.....	55
4.6	Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung.....	58
4.6.1	Einfluss der initialen Plattenanpassung	58
4.6.2	Einfluss der Atemwegobstruktionen vor und nach initialer Plattenanpassung	59
4.6.3	Behandlungsjahr, Nahrungsart und Gestationsalter	60
4.7	Limitationen.....	61

4.8	Schlussfolgerung.....	62
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis.....	65
7	Erklärung zum Eigenanteil	71
8	Publikation	73
9	Danksagung.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stammdaten	22
Tabelle 2: Art der Gaumenspalte.....	23
Tabelle 3: Art der Atemunterstützung.....	24
Tabelle 4: Atemwegszugang	24
Tabelle 5: Art der Nahrungsaufnahme	25
Tabelle 6: Art der Nahrung bei Entlassung.....	25
Tabelle 7: Plattentherapie.....	26
Tabelle 8: Aufenthaltsdauer zur initialen Plattenanpassung.....	27
Tabelle 9: Initiale Plattenanpassung.....	27
Tabelle 10: Polygraphie Befunde zur initialen Plattenanpassung ab 2003.....	28
Tabelle 11: MOAI-Werte zur initialen Plattenanpassung ab 2003	28
Tabelle 12: MOAI-Werte von Kindern mit einem Entlass-MOAI >5	29
Tabelle 13: Gesamtübersicht Gewichtswerte	30
Tabelle 14: Gesamtübersicht Körperlänge	30
Tabelle 15: Gesamtübersicht Kopfumfang	31
Tabelle 16: Gewichtswerte (Z-Score) Geburtsgewicht	32
Tabelle 17: Gewichtskategorien (Z-Score) Geburtsgewicht	32
Tabelle 18: Intrauterine Growth Restriction (IUGR).....	32
Tabelle 19: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score- Differenz) zur initialen Plattenanpassung	33
Tabelle 20: Gewichtskategorien (Z-Score) zur initialen Plattenanpassung	33
Tabelle 21: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score- Differenzen) NU4-9 und NU9-15	35
Tabelle 22: Gewichtskategorien (Z-Score) NU4-9 und NU9-15.....	35
Tabelle 23: Gewichtsverläufe N=108 Kinder	36
Tabelle 24: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score- Differenzen) zum 1. Follow-up.....	37
Tabelle 25: Gewichtskategorien (Z-Score) zum 1. Follow-up	37
Tabelle 26: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score- Differenzen) zum Zeitpunkt der Palatoplastik.....	37
Tabelle 27: Gewichtskategorien (Z-Score) zum Zeitpunkt der Palatoplastik	38

Tabelle 28: Z-Score-Differenzen zur initialen Plattenanpassung.....	39
Tabelle 29: Z-Score-Differenzen in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung.....	40
Tabelle 30: Z-Score-Differenzen und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung.....	42
Tabelle 31: Z-Score-Differenzen und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung.....	44
Tabelle 32: Z-Score-Differenzen und Behandlungsjahr.....	45
Tabelle 33: Z-Score-Differenzen und Behandlungsjahr N=108 Kinder.....	46
Tabelle 34: Z-Score-Differenzen und Nahrungsart.....	46
Tabelle 35 Z-Score-Differenzen und Nahrungszusatz.....	47
Tabelle 36: Z-Score-Differenzen und Gestationsalter	47

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersichtsgraphik.....	22
Abbildung 2: Morphologie der Gaumenspalte	23
Abbildung 3: Z-Score-Werte Gesamtübersicht der Gewichtswerte	31
Abbildung 4: Z-Score Geburtsgewicht.....	32
Abbildung 5: Z-Score 4-9 Monate.....	34
Abbildung 6: Z-Score 9-15 Monate.....	35
Abbildung 7: Z-Score zur Palatoplastik	38
Abbildung 8: Z-Score-Differenzen (Aufnahme zur initialen Plattenanpassung – Geburt) zur initialen Plattenanpassung	40
Abbildung 9: Z-Score-Differenzen (NU4-9-Geburt) zur initialen Plattenanpassung.....	41
Abbildung 10: Z-Score-Differenzen (NU9-15-Geburt) zur initialen Plattenanpassung.....	41
Abbildung 11: Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt) und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung	43
Abbildung 12: Z-Score-Differenzen (NU9-15 – Geburt) und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung	43
Abbildung 13: Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt) und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung	44
Abbildung 14: Z-Score-Differenzen (NU9-15 – Geburt) und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung	45

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computer-Tomographie
FFT	Feeding Facilitating Techniques
IQR	Interquartilbereich
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
MDO	Mandibular Distraction Osteogenesis
MOAI	Mixed Obstructive Apnea Index
NPA	Nasopharyngeal Airway
NRS	Noninvasiv Respiratory Support
1. Follow-up	Aufenthalt nach initialer Plattenanpassung
NU4-9	Nachuntersuchung zwischen dem 4. und 9. Lebensmonat
NU9-15	Nachuntersuchung zwischen dem 9. und 15. Lebensmonat
oAHI	obstructive Apnoe-Hypopnoe-Index
OSA	Obstructive Sleep Apnea
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PSG	Polysomnographie
RS	Robin Sequenz
SD	Standardabweichung
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SSW	Schwangerschaftswochen

TLA	Tongue-Lip-Adhesion
TPP	Tübinger Palate Plate
UAO	Upper Airway Obstruction

1 Einleitung

1.1 Robin Sequenz

1.1.1 Definition

Die Robin Sequenz (RS) ist eine kongenitale Fehlbildung, charakterisiert durch eine mandibuläre Mikro- und/oder Retrognathie, eine Glossoptose und eine Obstruktion der oberen Atemwege (upper airway obstruction, UAO). In bis zu 90% der Fälle liegt eine zumeist U-förmige Gaumenspalte vor (Maas and Poets, 2014, Dorise et al., 2019, Wiechers et al., 2021). Es existieren diverse Ansichten, welche Symptome erforderlich sein müssen, damit die Diagnose RS gestellt werden kann. Zumeist stellt die Gaumenspalte ein akzessorisches Diagnosekriterium dar, von manchen Autoren wird die Gaumenspalte jedoch auch als obligates Diagnosekriterium gewertet (Abel et al., 2012, Lee et al., 2019, van Lieshout et al., 2015). Die Prävalenz der RS beträgt 1:8500 bis 1:14000 (Vatlach et al., 2014, Wiechers et al., 2021). Im Jahr 2011 lag die Prävalenz in Deutschland bei ungefähr 1:8000 (Vatlach et al., 2014).

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie der RS ist aktuell ungeklärt. Eine gängige Theorie zur Pathogenese nimmt an, dass es durch eine hypoplastische Mandibula in der siebten bis elften Gestationswoche zur Glossoptose kommt, die den Verschluss des Gaumens vor der zehnten Gestationswoche verhindert (Demke et al., 2008, Evans et al., 2011). Bei der Embryogenese der Mandibula spielen diverse Transkriptionsfaktoren und Gene eine Rolle (Evans et al., 2011). Eine Beeinflussung des Mandibula-Wachstums konnte beispielsweise durch die „Hand“-Transkriptionsfaktoren festgestellt werden. Hierbei nimmt die mandibuläre Deformität mit abnehmender Dosis an sogenannten „Hand“-Transkriptionsfaktoren zu (Barbosa et al., 2007).

1.1.3 Assoziierte Syndrome

Die RS tritt sowohl, in bis zu 50% der Fälle, mit assoziierten Syndromen als auch isoliert auf. Das Stickler Syndrom und das 22q11.2 Deletions Syndrom gehören zu den häufigsten assoziierten Syndromen. Insgesamt sind über vierzig assoziierte Syndrome bekannt, darunter das Nager Syndrom und das

Cerebrocostomandiulare Syndrom (Cohen, 1999, Evans et al., 2011, Wiechers et al., 2021). Langanhaltende Fütterungsstörungen und schwere Atemstörungen wurden im Vergleich zu isolierten RS-Kindern häufiger bei syndromalen RS-Verläufen beobachtet. Neurologische Störungen stellten hierbei einen Risikofaktor für langanhaltende Fütterungsstörungen dar (Morice et al., 2018). Zudem liegt eine Assoziation zwischen syndromalen RS-Formen sowie neurologischen Störungen und der Mortalitätsrate bei Kindern mit RS vor. Die Mortalitätsrate bei Kindern mit RS liegt in etwa bei 10% (Logjes et al., 2018).

1.1.4 Klinik

Säuglinge mit einer RS fallen postnatal durch eine Obstruktion der oberen Atemwege und damit verbundener erhöhter Atemarbeit auf. Die vermehrte Atemarbeit resultiert zum Einen aus der Glossoptose, einer Verlagerung der Zunge in den Pharynx, die den Atemweg mechanisch blockiert, und zum Anderen aus der hypotonen Muskulatur des Laryngopharynx, die durch den Vorfall der Pharynxwände zur Verengung des pharyngealen Raumes führen kann. Zudem wurde ein inspiratorischer anterior-posteriorer Kollaps des Larynx beobachtet (Buchenau et al., 2017, Abadie et al., 2002). Die Atemprobleme können im Verlauf zu Hypoxämie, Hyperkapnie, Cor pulmonale, neuronalen Entwicklungsverzögerungen und sogar zum plötzlichen Versterben führen (Buchenau et al., 2017, Demke et al., 2008, Vatlach et al., 2014). Kognitive Defizite ungeklärter Ursache wurden im Rahmen einer RS beschrieben (Caouette-Laberge et al., 1994). Die kognitiven Defizite können primär durch eine kongenitale Störung oder sekundär, aufgrund der UAO und damit verbundener Hypoxämie und apnoebedingter Schlafstörungen, entstehen (Drescher et al., 2008). Die kognitiven Leistungen von Kindern mit einer isolierten RS, welche mittels Tübinger Palatal Plate (TPP) behandelt wurden, waren verglichen mit Kindern ohne RS, zwar vermindert, lagen jedoch noch im Referenzbereich. Es lagen unter frühzeitiger suffizienter Behandlung keine Anhaltspunkte für eine primäre kognitive Beeinträchtigung vor (Drescher et al., 2008).

Zusätzlich zur UAO treten in 50-100% der Fälle Ernährungsprobleme auf, die durch eine Saugschwäche, Refluxsymptomatik, Aspirationen oder häufiges

Erbrechen in Erscheinung treten können (Dorise et al., 2019, Wiechers et al., 2021). Fütterungsschwierigkeiten entstehen unter anderem durch eine gestörte Koordination des Saug- und Schluckaktes sowie der Ösophagus-Motilität (Morice et al., 2018, Wiechers et al., 2021). Zudem kann durch die Glossoptose beispielsweise die Brustwarze oder ein Sauger schwierig zu umfassen sein (Wiechers et al., 2021).

Beeinträchtigungen der Saugaktivität können auch durch den reduzierten intraoralen Druck, resultierend aus der Gaumenspalte, entstehen (Abadie et al., 2002, Wiechers et al., 2021). Dies stellt jedoch voraussichtlich keinen zentralen Grund für die Fütterungsproblematik dar, da Säuglinge mit Gaumenspalte, aber ohne RS, nicht dasselbe Maß an Ernährungsproblemen aufweisen (Abadie et al., 2002). Gedeihstörungen entstehen zum Einen durch die erschwerte orale Nahrungsaufnahme aufgrund der beschriebenen Fütterungsschwierigkeiten und zum Anderen aufgrund des höheren Energieverbrauchs durch die vermehrte Atemarbeit (Maas and Poets, 2014, Wiechers et al., 2021). In einer deutschlandweiten Erhebung erhielten bei Entlassung 20% der Säuglinge mit RS nach therapeutischer Behandlung mittels TPP eine hyperkalorische Nahrung (Maas and Poets, 2014). In bis zu 82% der Fälle mussten Kindern mit RS mittels Magensonde ernährt werden (Morice et al., 2018, Rathé et al., 2015, Abel et al., 2012, Daniel et al., 2013). Bis zu 91% der Kinder mit Fütterungsproblemen entwickeln im Verlauf Sprachprobleme (Dorise et al., 2019).

Elektromyographische Untersuchungen während des Flaschenfütterns legen eine neuronal bedingte Dyskoordination des Saug- und Schluckaktes nahe. Die durch das Elektromyogramm erfasste Aktivität des Musculus genioglossus für die orale Phase und des Musculus thyrohyoideus für die pharyngeale Phase des Saug- und Schluckaktes zeigte eine Synchronisation der Saug- und Schluckphase, ein unregelmäßiges Abwechseln der Phasen oder eine inaktive oder tonische Schluckphase. Ein unauffälliges Elektromyogramm der Saug- und Schluckphasen, gekennzeichnet durch die abwechselnde Aktivität der Muskulatur in der oralen und dann der pharyngealen Phase, war lediglich bei 20% der Säuglinge zu finden (Renault et al., 2000). Daneben gibt es Hinweise für eine neuronale Hirnstammdysfunktion, die den Saug- und Schluckreflex

betrifft. Zusätzlich wurde ein hypertoner Ösophagussphinkter, gestörte Ösophagusperistaltik und bei 2/3 der betroffenen Kinder eine hypotone Pharynx-Muskulatur beobachtet (Abadie et al., 2002, Baudon et al., 2002). Neurologische Störungen wurden als signifikanter Risikofaktor für eine langwierige Fütterungsstörung identifiziert. Der Ausprägungsgrad von Glossoptose oder Retrognathie beeinflussen die Fütterungsprobleme hingegen nicht signifikant (Morice et al., 2018).

1.1.5 Diagnostik

Um eine einheitliche Diagnostik der RS zu ermöglichen, wurde 2016 ein Clinical Consensus Report veröffentlicht (Breugem et al., 2016). Zum diagnostischen Vorgehen gehört die Untersuchung der Mikrognathie, der Glossoptose, der UAO aber auch der möglichen Gaumenspalte und der Detektion von Fütterungsproblemen. Die Mikrognathie kann durch zwei- und drei-dimensionale Bildgebung, wie die zwei-dimensionale Cephalometrie oder die drei-dimensionale Computer-Tomographie (CT), detektiert werden. Der standardmäßige Einsatz dieser Verfahren sollte auf Grund der Strahlenbelastung jedoch vermieden werden. Alternativ kann der Jaw-Index zur Objektivierung der Mikrognathie hilfreich sein. Der Jaw-Index berechnet sich aus dem Vorbiss x ($\text{Oberkieferdistanz}/\text{Unterkieferdistanz}$). Hierfür werden die Distanzen jeweils zwischen dem Tragi über dem Pogonion für den Unterkiefer und über den Subnasalraum für den Oberkiefer bestimmt. Auch zur Diagnostik der Glossoptose können unter anderem radiologische Bildgebungen, wie die Multidetektor-CT eingesetzt werden, belasten den Patienten jedoch durch die Strahlung. Zur Beurteilung des Pharynx kann eine Nasopharyngolaryngoskopie durchgeführt werden. Atemprobleme werden im ersten Schritt klinisch beobachtet. Als Symptome treten Unruhe, Aspirationen, Diaphoresen, Stertor oder Stridor, Apnoen sowie Fütterungsprobleme auf. Zur weiteren objektiven Diagnostik sollte bei Kindern mit RS postnatal eine Polygraphie oder Polysomnographie (PSG) durchgeführt werden, um die Ausprägung der UAO und des obstruktiven Schlaf-Apnoe Syndroms (OSA) darzustellen (Breugem et al., 2016). Der Mixed Obstructive Apnea Index (MOAI), mit dem die Anzahl der gemischten und obstruktiven Apnoen pro Stunde der totalen Schlafzeit erfasst

wird, dient zur Beurteilung der Schwere der respiratorischen Problematik. Die Untersuchung wird in der Regel in Rückenlage durchgeführt, wobei mindestens drei Stunden der Schlafzeit erfasst werden (Breugem et al., 2016, Buchenau et al., 2017). Zur Beschreibung der Gaumenspalte, wird die Spaltenlänge, -weite, -ausdehnung und -form ermittelt. Ernährungsevaluationen erfassen die Qualität und Dauer der Flaschenfütterung, die Wechselwirkung zwischen Atmung und Füttern sowie das Gedeihen des Säuglings, um Fütterungsprobleme zu objektivieren (Breugem et al., 2016). Mithilfe eines Elektromyogramms kann eine Dyskoordination zwischen Saug- und Schluckakt erfasst werden (Renault et al., 2000).

1.1.6 Therapiekonzepte

Es gibt eine Vielzahl an konventionellen und chirurgischen Methoden um die Symptome der RS, insbesondere die UAO, zu behandeln (Buchenau et al., 2017, Wiechers et al., 2021). Zur Objektivierung des Behandlungserfolges sollte vor und nach Therapiebeginn eine PSG durchgeführt werden (Buchenau et al., 2017). Nach einer europaweiten Befragung stellt die Bauchlage die am häufigsten angewendete Behandlungsform dar (van Lieshout et al., 2015). Durch eine von der Bauchlage ausgelöste gravitationsbedingte Vorwärtsbewegung der Mandibula und der Zunge kann theoretisch der pharyngeale Raum geweitet werden, wodurch es zu einer Atemerleichterung kommen kann (Hong et al., 2019, Mermans et al., 2018). Die Bauchlage ist allerdings mit einem mehr als zehnfach erhöhten Risiko für das Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) assoziiert (Buchenau et al., 2017). In einer Studie konnte eine nicht signifikante Verbesserung des obstruktiven Apnoe-Hypopnoe-Index (oAHI) in Bauchlage gezeigt werden, wobei sich der Grad der Verbesserung von Kind zu Kind unterschied und es zu keinem kompletten Sistieren der OSA kam (Hong et al., 2019). Der Bauchlagerung, als häufigste angewendete Behandlungsform, folgt der nasopharyngeale Atemweg (NPA), ein nasopharyngealer Tubus, welcher den Atemweg bis kurz über die Epiglottis sichert (van Lieshout et al., 2015, Abel et al., 2012) Bei der Behandlung mittels NPA konnte eine Verbesserung der PSG-Befunde gezeigt werden (Abel et al., 2012). Die durch den Tubus ausgelöste pharyngeale Stimulation kann jedoch zum Erbrechen führen, der Tubus kann

sich verschieben oder obstruieren (Leboulanger et al., 2010). Eine weitere konventionelle Methode ist der Noninvasive respiratory support (NRS). NRS, darunter die Continuous Positive Airway Pressure Beatmung (CPAP), verbessert die Atemprobleme der Kinder, indem die Atemmuskulatur entlastet wird und die zu verrichtende Atemarbeit gesenkt wird (Leboulanger et al., 2010).

In den letzten 25 Jahren konnte in Tübingen in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Pädiatern, Kieferorthopäden und Logopäden ein wenig invasives Therapiekonzept etabliert werden, die Tübinger Palatal Plate (TPP). Unter Behandlung mit der TPP kam es zur signifikanten Verbesserung des MOAI (Buchenau et al., 2007). Die TPP ist eine Gaumenplatte, die durch einen individuell angepassten velaren Sporn, welcher direkt über der Epiglottis endet, die Zunge und die Mandibula nach anterior verschiebt und hierdurch den pharyngealen Raum weitert (Buchenau et al., 2007, Wiechers et al., 2021). Die TPP wird durch extraorale Drähte („Bügel“) und Steristrips sowie einer intraoralen Haftcreme gegen Positionsveränderungen stabilisiert (Buchenau et al., 2007). Schon in den 1960er Jahren wurden Gaumenplatten als Therapieoption der RS verwendet. Damals wurde ebenfalls eine Art Sporn, bestehend aus einer Verlängerung der Gaumenplatte, verwendet, um die Zunge nach anterior zu verschieben (Pielou, 1967). Unter TPP-Behandlung kann ein mögliches Aufholwachstum der Mandibula durch knöchernerne Adaption an die durch die Platte induzierte Position erfolgen (Wiechers et al., 2019). Auch die Gedeihprobleme der Kinder verbessern sich unter TPP-Behandlung, wobei die Kinder zusätzlich zur TPP eine orofaziale Stimulationstherapie nach Castillo Morales erhielten (Maas and Poets, 2014, Wiechers et al., 2021). Diese konservative Behandlungsform wird vereinzelt auch bei Kindern mit RS und einem primär unauffälligen Schlaflaborbefund in Erwägung gezogen, da Obstruktionen postnatal erst verzögert auftreten können (Buchenau et al., 2017).

Zu den chirurgischen Verfahren gehören die Glossopexie, die mandibuläre Distraktions-Osteogenese (MDO), die Traktionsbehandlung des Unterkiefers mittels Drahtextension und die Tracheotomie. Bei der Glossopexie wird die Zunge mit der Unterlippe vernäht (Tongue-Lip-Adhesion (TLA)), wodurch die Zunge in einer anterioren Position gehalten wird (Bijnen et al., 2009). Eine

signifikante Gewichtszunahme in den 1,4 Jahren nach TLA konnte nicht beschrieben werden (Cozzi et al., 2008). Als Komplikationen werden Narbenbildung, Abszesse und Naht-Dehiscenzen angegeben (Bijnen et al., 2009, Mermans et al., 2018). Bei der MDO wird eine beidseitige Osteotomie der Mandibula-Äste durchgeführt, ein externer oder interner Fixateur angebracht und eine Distraction von ein bis zwei Millimeter pro Tag initiiert, bis eine Klasse III Okklusion erreicht wird. Nach erfolgreicher Behandlung wird der Fixateur entfernt (Collares et al., 2016, Konofaos et al., 2019). Diverse Komplikationen der MDO können auftreten und reichen von Infektionen und Vernarbungen bis zu Schädigungen des Nervus alveolaris inferior (Flores, 2014, Konofaos et al., 2019). Durch die MDO-Behandlung konnte eine Formveränderung der Gaumenspalte von einer U-förmigen Gaumenspalte zu einer V-förmigen Gaumenspalte beobachtet werden. Eine Palatoplastik kann bei V-förmiger Gaumenspalte schneller erfolgen (Collares et al., 2016).

Bei der Traktionsbehandlung des Unterkiefers mittels Drahtextension wird, mit einem fixierten Draht und Gewichten von 90-100 Gramm, ein Zug auf die Mandibula ausgeübt (Baciliero et al., 2011). Als Ultimo Ratio der Behandlung der UAO gilt die Tracheotomie. Die Dauer bis zur Dekannulation beträgt in der Regel mehr als zwei Jahre. Zu den frühen Komplikationen gehören Blutungen, die Trachealstenose und der Pneumothorax. Im Verlauf können zudem Sprachentwicklungsstörungen, Atemwegsinfektionen, Granulationen und Fisteln auftreten. Die Mortalität durch versehentliche Dekannulation und Verstopfungen der Trachealkanüle liegt bei 0,5-4% (Demke et al., 2008).

Zur Behandlung von schwerwiegenden Fütterungsproblemen kann vorübergehend eine Magensonde verwendet werden. Dies erfolgt in bis zu 82% der Fälle (Morice et al., 2018, Rathé et al., 2015, Abel et al., 2012, Daniel et al., 2013). Durch die Behandlung der UAO kann eine Besserung der Ernährungssituation erreicht werden. Mittels TPP-Behandlung konnte zum Beispiel die Sondenernährung von 66% beziehungsweise 84% auf 8% reduziert werden (Buchenau et al., 2017, Wiechers et al., 2019). Unterschiede in der Gewichtszunahme bei TPP-Behandlung wurden in zwei Zentren beschrieben, wobei die besseren Ergebnisse in einem dieser Zentren auf die Durchführung

einer Stimulationstherapie nach Castillo Morales mit Fütterungstraining und hochkalorischer Nahrung zusätzlich zur TTP-Therapie zurückgeführt wurden (Poets et al., 2017). Dagegen zeigte sich in einer longitudinalen Studie trotz hochkalorischer Nahrung und Fütterungstraining nach der feeding facilitating techniques (FFT) nach sechs Monaten weiterhin eine Mangelernährung der Säuglinge mit schwerer isolierter RS, die mittels NPA behandelt wurden (Marques et al., 2008). Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer ganzheitlichen Behandlung von Kindern mit RS. Hierbei stellt die Behandlung der Fütterungsproblematik zusätzlich zur Behandlung der UAO einen wichtigen Baustein dar, um Gedeihstörungen zu minimieren.

1.1.6.1 Tübinger Therapie Konzept

Das Tübinger Therapiekonzept zur Behandlung der Symptome von Kindern mit RS umfasst eine frühestmögliche Plattenanpassung, ein logopädisches Schluck- und Trinktraining mittels orofazialer Regulationstherapie nach Castillo Morales beziehungsweise Padovan und den operativen Verschluss der Gaumenspalte mit ca. zwölf Monaten (Buchenau, 2016, Wiechers et al., 2021). Bei der Plattenanpassung wird je nach Schweregrad der UAO und den anatomischen pharyngalen Verhältnissen des Kindes eine Sporn-, Ring-, Röhren- oder Flötenplatte, zum Teil auch eine logopädische Platte verwendet (Müller-Hagedorn et al., 2017).

Nach der initialen Aufnahme erfolgt eine Polygraphie, um die Schwere der Atemproblematik festzustellen. Folgend wird nach einem individuell angefertigten Oberkieferabdruck die Gaumenplatte aus einer Verbindung aus hartem und weichem Acryl erstellt. Der Ersteinsatz der Platte wird endoskopisch überprüft. Hierbei wird vor allem auf die Länge und den Winkel des velaren Sporns geachtet und dieser gegebenenfalls verändert. Die finale Platte wird mit einem Draht im Sporn verstärkt und es werden Haltebügel angebracht. Bei gutem Plattensitz und klinischer Besserung der Atemwegsobstruktion wird zur Therapiekontrolle frühestens nach 48 Stunden eine Polygraphie durchgeführt. Die Entlassung erfolgt nach dem Einlernen der Eltern in den täglichen Plattenwechsel und dem Erlernen der Fütterungstechniken mit einer Heimmonitorüberwachung zur Überwachung

der Sauerstoffsättigung während des Schlafes. Eine Polygraphie wird im ersten Lebensjahr alle drei Monate durchgeführt und erneut drei Monate nach dem Spaltenverschluss (Buchenau, 2016, Buchenau et al., 2017, Wiechers et al., 2021).

1.2 Ziel der Untersuchung

Die Behandlungsmethoden bei der RS reichen wie oben beschrieben von schweren operativen Eingriffen über konservative Methoden wie der Bauchlagerung bis zur Plattentherapie. Die obstruktiven Atembeschwerden und die Trinkprobleme können mittels Tübinger Gaumenplatte behandelt werden. Nicht zu vernachlässigen sind die Gedeihstörungen, welche ebenfalls als Symptome der RS auftreten. Nachfolgend soll daher mit einer retrospektiven Studie von 314 Kindern mit isolierter RS die Effekte des Tübinger Therapiekonzeptes auf den postnatalen Gewichtsverlauf untersucht werden. Des Weiteren sollen weitere Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung bis zum 15. Lebensmonat untersucht werden. Hierzu soll der Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung, der Einfluss des Schweregrades der oberen Atemwegsobstruktion, das Behandlungsjahr, die Nahrungsart beziehungsweise die Notwendigkeit von Nahrungszusätzen und das Gestationsalter in der Auswertung berücksichtigt werden.

2 Material und Methoden

Ein Teil des folgenden Material-und-Methoden-Teils wurde im Orphanet Journal of Rare Diseases im Jahr 2021 veröffentlicht (Wiechers et al., 2021).

2.1 Ethikkommission

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen mit der Projektnummer 435/2019BO2 am 03. Juli 2019 bewilligt. Ein ergänzender Antrag auf Erweiterung des Auswertungszeitraums bis zum Jahr 1998 wurde am 23. Oktober 2019 genehmigt.

2.2 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie zur objektiven Beschreibung der Gewichtsverläufe bis zum 15. Lebensmonat von Kindern mit isolierter RS, welche

im Zeitraum von 1998 bis 2019 im Universitätsklinikum Tübingen zur Plattenanpassung aufgenommen wurden. Des Weiteren sollen den Gewichtsverlauf beeinflussende Faktoren untersucht werden.

2.3 Ein und Ausschlusskriterien der Patienten

Es wurden Patienten mit isolierter RS, welche im Zeitraum von 1998 bis 2019 im Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden, eingeschlossen. Alle aufgenommenen Kinder mit isolierter RS werden als Gesamtkohorte beschrieben, wobei nur Kinder mit einer Plattenbehandlung oder einem Plattenbehandlungsversuch in die Auswertung der Gewichtsverläufe der Zielparameter eingeschlossen wurden.

2.4 Zielparameter

2.4.1 Primäre Zielparameter

Für die Auswertung der Gewichtsverläufe der Kinder, wurden Z-Score-Werte des Gewichtes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme und Entlassung zur initialen Plattenanpassung, der 1. stationären Wiederaufnahme (1. Follow-up), der Nachuntersuchungen im Alter von 4-9 beziehungsweise 9-15 Lebensmonaten (entspricht 121-274 bzw. 275-457 Lebenstagen) und zur Palatoplastik ermittelt. Hierbei gibt der Z-Score jeweils das Gewicht, den Kopfumfang und die Körpergröße des Kindes in Relation zu den Normalbereichen der jeweiligen Altersgruppe (Mittelwert und Standardabweichung) an, wobei +1 einem Wert entspricht, der eine Standardabweichung über dem Mittelwert liegt, und -0,5 einem Wert entspricht, der eine halbe Standardabweichung unter dem Mittelwert liegt (Mei and Grummer-Strawn, 2007).

2.4.2 Sekundäre Zielparameter

Um die Beeinflussung der Atemstörung und den Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung auf die Gewichtsentwicklung festzustellen, wurde eine mögliche Korrelation zwischen den Faktoren geprüft. Hierfür wurden die Ergebnisse der Polygraphie in einen „Normalbefund“, einen „geringgradig“, „mittelgradig“ und „hochgradig“ abnormen Befund in Abhängigkeit des MOAI-Wertes eingeteilt. Der Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung wurde in die

Gruppen Beginn der TTP Behandlung vor der 4. Lebenswoche, zwischen der 4. und 8. Lebenswoche und nach der 8. Lebenswoche eingeteilt. Weiterführend wurde eine Beeinflussung der Gewichtsverläufe durch die verwendete Nahrung, das Gestationsalter und das Behandlungsjahr überprüft.

2.5 Datenerhebung

Die Patientendaten wurden aus analogen, abteilungsinternen Erhebungsbögen für Kinder mit RS, aus den Patientenakten, sowie dem abteilungsinternen Patientendatenmanagementsystem Neodat® (Firma Paedsoft, Tübingen) und dem Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® (Cerner, North Kansas City, USA) erhoben. Die Berechnung der Z-Score-Werte erfolgte mit NdAuxio (Perzentilen)® (Firma Paedsoft, Tübingen). Die Wachstumsreferenzwerte nach Fenton und Kim (2013) dienen als Referenzpopulation (Fenton and Kim, 2013).

2.5.1 Polygraphie

Vor Beginn der Therapie sowie vor Entlassung nach initialer Plattenanpassung wurde bei den Patienten eine Polygraphie durchgeführt. Seit 2014 wurden den Patienten Polygraphien in dreimonatlichen Abständen bis zum Spaltenverschluss empfohlen (Buchenau, 2016). Bei der Polygraphie wurden, wie auch im Clinical Consensus Report von 2016 empfohlen, die Brust- und Bauchbewegungen sowie der orale und nasale Atemfluss der Kinder erfasst. Zusätzlich wurde die Sauerstoffsättigung- und der transkutane Kohlendioxidgehalt im Blut, die Herzfrequenz und die Bewegungen mittels Videoaufzeichnung im Schlaf dokumentiert (Breugem et al., 2016). Die Polygraphien wurden in Rückenlage begonnen und lediglich bei ausgeprägten Obstruktionen beziehungsweise mehr als drei SpO₂-Entsättigungen unter 60% in Bauchlage fortgeführt.

2.5.2 Auswertungsparameter

Die Auswertung der Polygraphien erfolgte erst seit 2003 nach einem standardisiertem Auswertungsprotokoll, deshalb wurden nur die Ergebnisse der Polygraphien ab diesem Zeitpunkt in der Auswertung berücksichtigt.

Da das Ausmaß der obstruktiven Apnoen das entscheidende Therapiekriterium bei der RS darstellt und diese im MOAI enthalten sind, wurde der MOAI-Wert zur

Überprüfung des Einflusses der Atemstörung auf den Gewichtsverlauf verwendet. Der MOAI-Wert berechnet sich aus den gemischten und obstruktiven Apnoen pro Stunde bezogen auf die Auswertungszeit. Letztere umfasste die aufgezeichnete Zeit abzüglich aller Wachphasen (Buchenau et al., 2007). Als ein Normalbefund wurde ein MOAI <1 definiert, ein geringgradig abnormer MOAI wurde als ein Wert von 1 bis 5 definiert, ein mittelgradig abnormer Befund umfasste MOAI-Werte von 5 bis 10 und ein hochgradig abnormer Befund wurde durch MOAI-Werte größer 10 definiert.

Eine Apnoe wurde definiert als ein Abfall der Amplitude des nasalen Atemflusses auf kleiner 20% im Vergleich zu den zwei letzten vorherigen Atemzügen, bei fehlender Mundatmung und einer Länge des Ereignisses von mindestens zwei Atemzyklen. Waren die Kriterien einer Apnoe erfüllt und lag zudem eine phasenverschobene Brust- und Bauchbewegung vor, wurde dies als obstruktive Apnoe definiert. Wurde hingegen keine Brust- oder Bauchbewegung festgestellt, so wurde das Ereignis als zentrale Apnoe definiert. Eine gemischte Apnoe enthielt Komponenten der obstruktiven und zentralen Apnoe (AmericanThoracicSociety, 1996, Buchenau et al., 2007).

2.6 Statistische Methoden

Die Berechnung der deskriptiven Statistik erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 25 und Microsoft Excel. Eine mögliche Normalverteilung der Daten wurde mit dem Shapiro Test geprüft. Konnte die Hypothese einer vorliegenden Normalverteilung (H_0) auf einem Signifikanzniveau von 5% nicht verworfen werden, wurden die Werte durch den Mittelwert und die Standardabweichung (SD) angegeben. Konnte die Hypothese einer vorliegenden Normalverteilung (H_0) hingegen verworfen werden, wurden sie durch den Median und den Interquartilbereich (IQR) angegeben. Bei Merkmalen, welche in einer Gruppe normalverteilt waren, in der Vergleichsgruppe jedoch nicht normalverteilt waren, wurde zur besseren Vergleichbarkeit in allen Gruppen der Median (IQR) angegeben. Zur Überprüfung der Hypothese, dass die Ergebnisse aller Gruppen ähnlich verteilt waren, wurde bei mehr als zwei unabhängigen, nicht normalverteilten Stichproben der Kruskal Wallis Test verwendet. Lagen hingegen

genau zwei unabhängige, nicht normalverteilte Stichproben vor, wurde der Mann-Whitney-Test angewandt. Bei einer vorliegenden Normalverteilung wurde die Hypothese mittels ANOVA Test überprüft. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von 5% verwendet, sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei $p < 0,05$ angenommen wurde. Zur Beziehungsermittlung zwischen quantitativen Variablen wurde bei nicht normalverteilten Stichproben die Rangkorrelation nach Spearman, bei vorliegender Normalverteilung die Korrelation nach Pearson durchgeführt.

3 Ergebnisse

Ein Teil der folgenden Ergebnisse und deren Diskussion sowie Limitationen wurden in einer ähnlichen Form, bei abgeänderten Einschlusskriterien und damit geringfügig veränderter Gesamtkohorte im Orphanet Journal of Rare Diseases im Jahr 2021 veröffentlicht (Wiechers et al., 2021). Die unterschiedlichen Einschlusskriterien werden in der Erklärung zum Eigenanteil erläutert.

3.1 Übersichtsgrafik

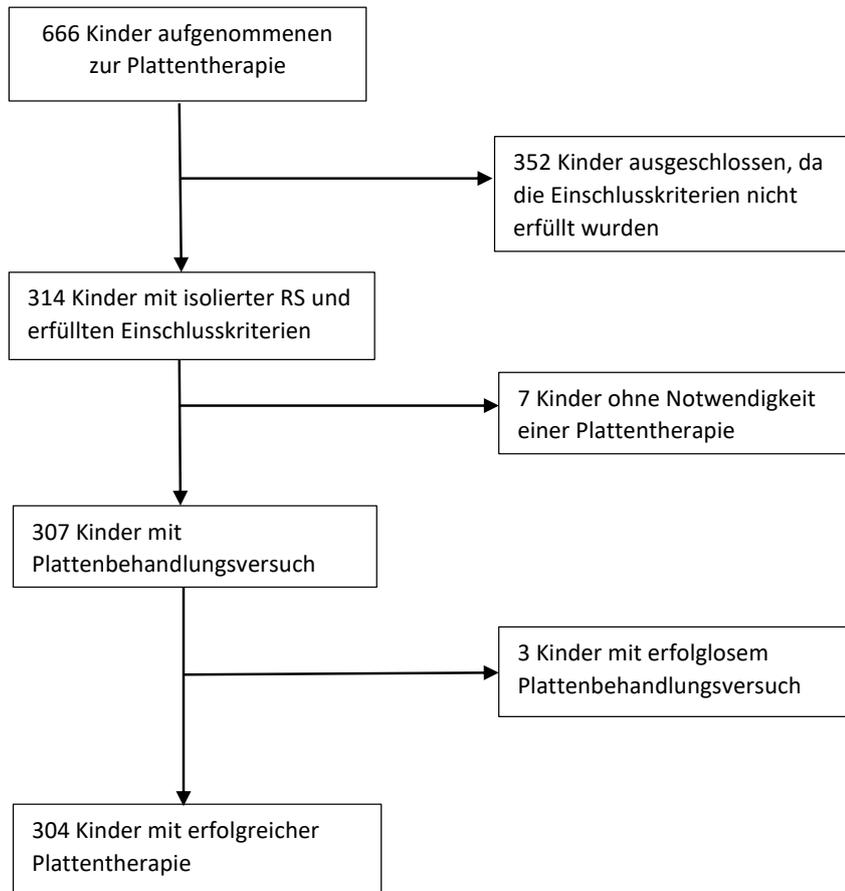


Abbildung 1: Übersichtsgrafik

3.2 Beschreibung der Patientenkohorte

Zwischen 1998 und 2019 wurden insgesamt 666 Kinder zur Plattentherapie in der Tübinger Universitätsklinik aufgenommen. Hiervon fand sich bei 314 der Kinder eine isolierte RS, so dass die Daten dieser Kinder in unserer Studie ausgewertet wurden. 166 Kinder (53%) mit RS waren weiblich. Das Gestationsalter lag im Median bei 39,1 Schwangerschaftswochen (SSW). Das Geburtsgewicht betrug im Median 3190g.

Tabelle 1: Stammdaten

	Gültig N (%)	Anzahl der Kinder und Kennwerte	
Geschlecht (weiblich)	314 (100%)	N (%)	166 (52,9)
Gestationsalter (SSW)	295 (93,9%)	Median (IQR)	39,1 (2,3)

Geburtsgewicht (g)	300 (95,5%)	Median (IQR)	3200 (813)
Geburtslänge (cm)	288 (91,7%)	Median (IQR)	50,0 (4,0)
Geburtskopfumfang (cm)	280 (89,2%)	Median (IQR)	34,5 (2,5)

SSW: Schwangerschaftswochen

3.2.1 Gaumenspalte

Bei 270 Kindern (86%) mit RS lag eine Gaumenspalte vor, wobei die Spalte des harten und weichen Gaumens mit 202 Kindern (75%) am häufigsten vorlag.

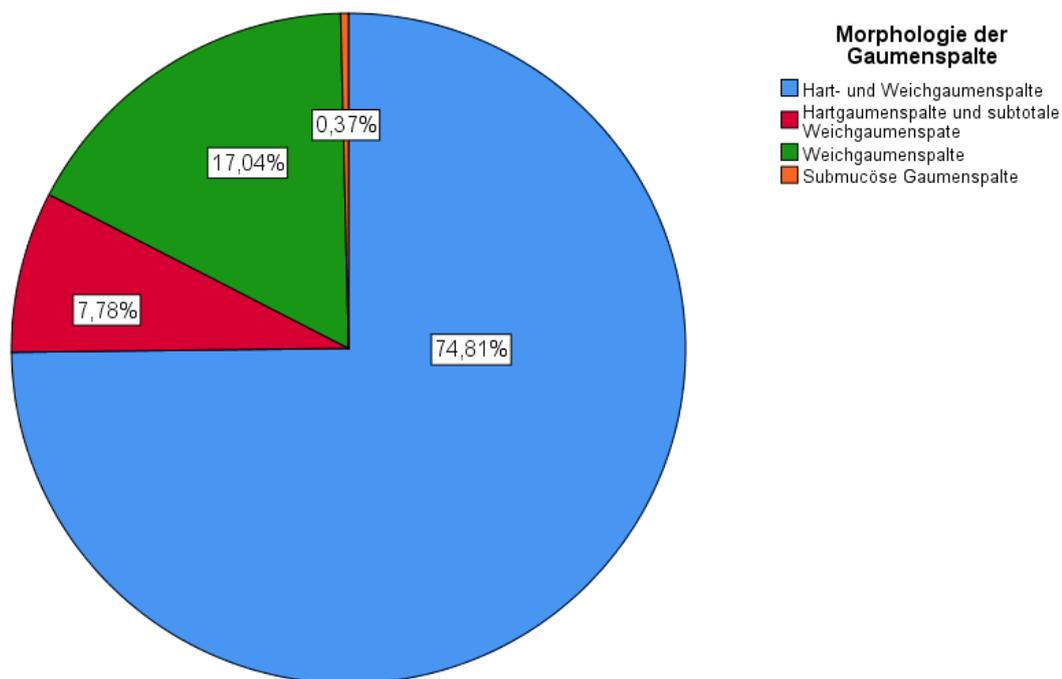


Abbildung 2: Morphologie der Gaumenspalte

Tabelle 2: Art der Gaumenspalte

Gaumenspalte	Gültig N (%)	Untergruppen	
		ja	nein
	314 (100%)	N (%)	270 (86)
		N (%)	44 (14)
Art der Gaumenspalte	270 (100%)	Hart- und Weichgaumenspalte	N (%) 202 (74,8)
		Hartgaumenspalte und subtotale Weichgaumenspalte	N (%) 21 (7,8)
		Weichgaumenspalte	N (%) 46 (17,0)
		Submucöse Gaumenspalte	N (%) 1 (0,4)

Von 213 Kindern (79%) mit Gaumenspalte war das OP-Datum der Palatoplastik bekannt, bei 17 Kindern (6%) war die Palatoplastik zum Zeitpunkt der Studie noch

nicht durchgeführt worden. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Palatoplastik lag bei 324 Tagen.

3.2.2 Respiratorische Situation

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur initialen Plattenanpassung benötigten 23 Kinder (7%) eine CPAP-Atemhilfe und 3 Kinder (1%) eine High-Flow-Unterstützung. 10 Kinder (3%) wurden intubiert und beatmet aufgenommen. Ein Tracheostoma war bei 2 Kindern sowohl bei der Aufnahme zur initialen Plattenanpassung als auch noch bei Entlassung vorhanden. Bei einem der zwei Kinder konnte 44 Tage nach der Entlassung zur initialen Plattenanpassung das Weaning begonnen werden; das Stoma wurde kurz danach verschlossen. Der Weaning-Zeitpunkt des 2. Kindes konnte retrospektiv nicht mehr ermittelt werden. Die Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Atemunterstützung konnte von 36 Kindern (11%) bei Aufnahme auf 2 Kinder (1%) bei Entlassung reduziert werden. Hiervon wurden bei Entlassung je 1x CPAP bzw. High-Flow eingesetzt. Sowohl das Kind mit High-Flow Unterstützung als auch 2 weitere Kinder erhielten eine Sauerstoffgabe bei Entlassung (1%). Zur Aufnahme waren 14 Kinder (5%) mit einem Rachentubus versorgt, wobei dieser bis zur Entlassung bei allen 14 Kindern entfernt werden konnte.

Tabelle 3: Art der Atemunterstützung

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Art der Atemunterstützung	Aufnahme	314 (100%)	Konventionelle Beatmung	N (%)	6 (1,9)
			Hochfrequenzbeatmung	N (%)	4 (1,3)
			CPAP	N (%)	23 (7,3)
			Nasaler High-Flow	N (%)	3 (1,0)
	Entlassung	314 (100%)	CPAP	N (%)	1 (0,3)
			Nasaler High-Flow	N (%)	1 (0,3)

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

Tabelle 4: Atemwegszugang

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Atemwegszugang	Aufnahme	314 (100%)	Rachentubus	N (%)	14 (4,5)
			Güdel tubus	N (%)	4 (1,3)

			Intratrachealer Tubus	N (%)	10 (3,2)
			Tracheostoma	N (%)	2 (0,6)
	Entlassung	314 (100%)	Tracheostoma	N (%)	2 (0,6)

3.2.3 Ernährung

Von 167 Kindern (53%), die eine Magensonde bei Aufnahme benötigt hatten, konnten bis zur Entlassung 132 Kinder (79%) auf eine vollständige orale Ernährung umgestellt werden. Bei 2 Kindern wurde die Magensonde durch eine perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) ersetzt und 4 Kinder erhielten während des 1. Aufenthaltes eine Magensonde. Weitere 3 Kinder hatten sowohl bei Aufnahme als auch bei Entlassung eine PEG-Sonde; 1 Kind erhielt während des Aufenthaltes eine Duodenalsonde.

Von 258 Kindern (82%) konnte die Nahrungsart zur Entlassung ausgewertet werden. 73 Kinder (28%) wurden im medianen Alter von 29 Tagen bei Entlassung ausschließlich mit Muttermilch ernährt, wobei bei 9,6% von diesen 73 Kindern eine kalorische Anreicherung der Muttermilch notwendig war. 78 Kinder (30%), die im medianen Alter von 32 Tagen entlassen wurden, erhielten zu jenem Zeitpunkt eine Kombination aus Muttermilch und Formulanahrung, hierbei war bei 21% dieser 78 Kinder eine kalorische Anreicherung notwendig. Insgesamt erhielten 23% aller 258 Kinder (N=60) einen Nahrungszusatz zur kalorischen Anreicherung der Nahrung.

Table 5: Art der Nahrungsaufnahme

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Art der Nahrungsaufnahme	Aufnahme 1. Aufenthalt	313 (99,7%)	Keine Sonde	N (%)	143 (45,7)
			Magensonde	N (%)	167 (53,4)
			PEG	N (%)	3 (1,0)
			Duodenalsonde	N (%)	0 (0)
	Entlassung 1. Aufenthalt	314 (100%)	Keine Sonde	N (%)	271 (86,3)
			Magensonde	N (%)	37 (11,8)
			PEG	N (%)	5 (1,6)
			Duodenalsonde	N (%)	1 (0,3)

PEG: Perkutane endoskopische Gastrostomie

Table 6: Art der Nahrung bei Entlassung

Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder
--------------	--------------	-------------------

Nahrungsart	Entlassung 1. Aufenthalt	258 (82,2%)	Muttermilch	N (%)	66 (25,6)
			Formula	N (%)	70 (27,1)
			Muttermilch + Formula	N (%)	62 (24,0)
			Muttermilch + Zusatz	N (%)	7 (2,7)
			Formula + Zusatz	N (%)	37 (14,3)
			Muttermilch + Formula + Zusatz	N (%)	16 (6,2)

3.2.4 Plattenbehandlung

Bei 304 Kindern (97%) wurde eine Plattenbehandlung durchgeführt, wovon bei 264 Kindern (84%) eine „konventionelle“ TPP angepasst wurde. Weitere 14 Kinder (4%) wurden mit einer modifizierten TPP versorgt, bei der am Sporn ein Ring, eine Röhre oder eine längere Röhre (sog. Flötenplatte) angebracht worden war. 10 Kinder (3%) wurden ohne Platte entlassen, wobei 7 Kinder aufgrund des klinischen und polygraphischen Befundes keine Platte benötigten und bei 3 Kindern die Plattentherapie abgebrochen wurde. Einmal führte eine zu starke Schleimbildung zur erfolglosen Plattentherapie, einmal sorgten starke Druckstellen zum Abbruch der Plattentherapie und einmal konnten die oberen Atemwege nicht durch die Platte offengehalten werden. Das letztgenannte Kind wurde mit einer CPAP-Atemhilfe entlassen.

Durch die Tübinger Therapie konnte eine Bauchlage als Behandlungsoption von 32 Kindern (10%) bei Aufnahme auf 2 Kinder (<1%; je einmal im Jahr 2001 und 2019) bei Entlassung reduziert werden. Es wurde über das erhöhte Risiko eines SIDS aufgeklärt und um die Gewöhnung an die Rückenlage gebeten.

Bei einem Kind wurde vor der 1. Aufnahme in Tübingen eine Glossopexie durchgeführt. Die Lösung der Glossopexie erfolgte in Tübingen noch während des 1. Aufenthaltes nach erfolgreichem Einsetzen einer TPP.

Tabelle 7: Plattentherapie

Art der Platte bei Entlassung	Gültig N (%)	Untergruppen	
			Anzahl der Kinder
	314 (100%)	Keine Platte	N (%) 10 (3,2)
		Logopädische Platte	N (%) 26 (8,3)
		Spornplatte	N (%) 264 (84,1)
		Ringplatte	N (%) 2 (0,6)
		Röhrenplatte	N (%) 10 (3,2)
		Flötenplatte	N (%) 2 (0,6)

Während des gesamten Auswertzeitraums betrug die stationäre Aufenthaltsdauer zur initialen Plattenanpassung im Median 18 Tage. Es konnte eine Reduktion dieser Aufenthaltsdauer von 22 Tagen (1998-2003) auf 16 Tage (2016-2019) festgestellt werden. Im Median wurde die Platte 3 Tage nach der Aufnahme eingesetzt, die Kinder waren zu diesem Zeitpunkt im Median 24 Tage alt.

Die Aufenthaltsdauer variierte je nach Plattenart. So lag die Aufenthaltsdauer bei einer konventionellen TPP im Median bei 19 Tagen, bei einer modifizierten Spornplatte (Ring-, Röhren- oder Flötenplatte) bei 43 Tagen und bei einer logopädischen Platte bei 8 Tagen.

15 Kinder hatten einen stationären Aufenthalt zur initialen Plattenanpassung von weniger als 5 Tagen. Bei 3 dieser 15 Kinder wurde der Plattenabdruck vor dem Aufenthalt zur Plattenanpassung angefertigt, 2 Kinder erhielten eine logopädische Platte und bei einem Kind entschieden sich die Eltern nach Anpassung der Spornplatte für die zuvor verwendete logopädische Platte, weshalb das Kind entlassen wurde. Bei den übrigen 9 Kindern konnte retrospektiv kein Grund für die kurze Aufenthaltsdauer festgestellt werden.

Tabelle 8: Aufenthaltsdauer zur initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)		Kennwerte	
Aufenthaltsdauer zur initialen Plattenanpassung in Tagen	1998-2019	307 (97,8%)	Median (IQR)	18 (15)	
	1998-2003	74 (24,1%)	Median (IQR)	22 (22)	
	2004-2009	81 (26,4%)	Median (IQR)	20 (18)	
	2010-2015	82 (26,7%)	Median (IQR)	18 (11)	
	2016-2019	70 (22,8%)	Median (IQR)	16 (11)	
Aufenthaltsdauer nach Plattenart in Tagen	Spornplatte	264 (86%)	Median (IQR)	19 (13)	
	Modifizierte Spornplatte	14 (4,5%)	Median (IQR)	43 (35)	
	Logopädische Platte	26 (8,5%)	Median (IQR)	8 (10)	
	Erfolgloser Plattenversuch	3 (1%)	Median (IQR)	23 (-)	

Tabelle 9: Initiale Plattenanpassung

	Gültig N (%)		Kennwerte	
Dauer Aufnahme bis Platteneinsatz in Tagen	286 (93,2%)	Median (IQR)	3 (2)	
Kindesalter bei Platteneinsatz in Tagen	286 (93,2%)	Median (IQR)	24 (44)	

3.2.5 Polygraphie

Zur Objektivierung der respiratorischen Veränderungen durch die Plattenbehandlung erfolgte eine Polygraphie vor und nach der Plattenanpassung. Ab 2003 erfolgte die Auswertung der Polygraphie nach einem standardisiertem Auswertungsprotokoll, weshalb die Ergebnisse der Polygraphie erst ab 2003 in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Von 2003 bis 2019 wurden 247 Kinder mit einer RS zur Plattenanpassung stationär in Tübingen aufgenommen. Bei 236 Kindern (96%) konnten Schlaflaborbefunde vor und nach der initialen Plattenanpassung ausgewertet werden. Ein mittel- beziehungsweise hochgradig abnormer Befund (MOAI >5) lag vor der Plattenanpassung bei 159 Kindern (67%) vor. Nach der Plattenanpassung konnte ein Normalbefund beziehungsweise ein geringgradig abnormer Befund bei 216 Kindern (92%) erreicht werden. MOAI-Werte vor und nach initialem Beginn der Plattenbehandlung konnten bei 212 Kindern (86%) ermittelt werden. Der MOAI-Wert verbesserte sich im Median von 9,9 auf 0,92.

Tabelle 10: Polygraphie Befunde zur initialen Plattenanpassung ab 2003

Gültig N (%)		Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Vor Plattenanpassung	236 (95,5%)	Normalbefund	N (%)	27 (11,4)
		Geringgradig abnormer Befund	N (%)	47 (19,9)
		Mittelgradig abnormer Befund	N (%)	54 (22,9)
		Hochgradig abnormer Befund	N (%)	105 (44,5)
		Verzicht aufgrund eines Tracheostomas oder Intubation	N (%)	3 (1,2)
Nach Plattenanpassung	236 (95,5%)	Normalbefund	N (%)	124 (52,5)
		Geringgradig abnormer Befund	N (%)	92 (39)
		Mittelgradig abnormer Befund	N (%)	15 (6,4)
		Hochgradig abnormer Befund	N (%)	3 (1,3)
		Verzicht aufgrund eines Tracheostomas oder Intubation	N (%)	2 (0,8)

Tabelle 11: MOAI-Werte zur initialen Plattenanpassung ab 2003

	Gültig N (%)	Kennwerte	
Vor Plattenanpassung	212 (85,8%)	Median (IQR)	9,90 (21,96)

Nach Plattenanpassung	212 (85,8%)	Median (IQR)	0,92 (1,68)
-----------------------	-------------	--------------	-------------

18 Kinder wurden mit einem MOAI größer 5 entlassen, wobei bei allen Kindern eine zumeist deutliche Verbesserung der Atemsituation festgestellt wurde. In der Kontroll-Polygraphie wiesen 10 der 18 Kinder einen Normalbefund und 6 Kinder einen geringgradigen abnormen Befund auf. Ein Kind wies beim 3. Aufenthalt 310 Tage nach initialer stationärer Aufnahme einen Normalbefund (MOAI 0,83) auf, bei einem weiteren Kind wurden im 3. und 4. Aufenthalt weitere Plattenänderungen vorgenommen, so dass erst ab dem 5. Aufenthalt, 126 Tage nach initialer stationärer Aufnahme, ein Normalbefund erreicht werden konnte (Tabelle 12).

Tabelle 12: MOAI-Werte von Kindern mit einem Entlass-MOAI >5

Kinder mit Entlass-MOAI >5	MOAI-Wert vor Plattenanpassung	MOAI-Wert nach Plattenanpassung	MOAI-Wert oder Befund der Kontroll-Polygraphie (2. Aufnahme)	Länge stationärer Aufenthalt zur initialen Plattenanpassung
Kind Nr. 1	15,63	5,04	0,12	20
Kind Nr. 2	44	5,19	<5 (geringgradig abnormer Befund)	19
Kind Nr. 3	79,83	5,2	0	22
Kind Nr. 4	17,75	5,23	0	9
Kind Nr. 5	18,44	5,38	1,98	23
Kind Nr. 6	12,56	5,6	6,06	52
Kind Nr. 7	9,28	5,6	1,82	11
Kind Nr. 8	49,5	6	0,13	15
Kind Nr. 9	25,85	6	0	64
Kind Nr. 10	19,33	6,75	0	20
Kind Nr. 11	31,22	6,96	15,37	31
Kind Nr. 12	10	7	<1 (Normalbefund)	23
Kind Nr. 13	52	6,96	<1 (Normalbefund)	21
Kind Nr. 14	43,94	7,12	2,06	38
Kind Nr. 15	38,33	9,4	3,37	41
Kind Nr. 16	80,5	11,7	0,11	15
Kind Nr. 17	26,89	12,21	4,16	36
Kind Nr. 18	20,05	18,3	0,75	24
Overall: Median (IQR)	26,37 (28,16)	6,38 (2,35)	0,75 (3,37)	22,5 (18,5)

3.2.6 Gewichtsverläufe

3.2.6.1 Übersicht

Es konnten insgesamt 1227 Gewichtswerte von den 314 Kindern mit isolierter RS zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten bzw. Zeiträumen während der ersten Lebensmonate in die Auswertung aufgenommen werden. Die Untersuchungszeitpunkte umfassten die Geburt, die Aufnahme und Entlassung zur initialen Plattenanpassung sowie die Nachuntersuchungen zwischen dem 4. und 9. Lebensmonat (NU4-9) sowie dem 9. und 15. Lebensmonat (NU9-15).

Von 242 Kindern (79%) konnte ein Gewichtswert zur 1. Nachuntersuchung nach erfolgter Plattenanpassung ermittelt werden. Diese Gewichtswerte haben wir unter der Bezeichnung 1. Follow-up zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der Palatoplastik konnte von 166 Kindern (62%) ein Gewicht in den Akten gefunden werden. Da das Kindesalter zur Palatoplastik, zur initialen Plattenanpassung und zur 1. Nachuntersuchung variierte, waren die Gewichtswerte vom 1. Follow-up und von der Palatoplastik teilweise in einem der bereits vorhandenen Kategorien NU4-9/NU9-15 enthalten.

Tabelle 13: Gesamtübersicht Gewichtswerte

	Gültig N (%)		Gewichte in kg	Z-Score- Werte	Alter in d (Median)
Geburtsgewicht	300 (95,5%)	Median (IQR)	3,2 (0,80)	-0,28 (1,18)	-
Aufnahme initiale Plattenanpassung	298 (97,1%)	Median (IQR)	3,45 (0,97)	-1,12 (1,46)	20
Entlassung initiale Plattenanpassung	298 (97,1%)	Median (IQR)	3,99 (1,12)	-1,17 (1,27)	44
NU4-9	198 (64,5%)	Median (IQR)	6,40 (1,44)	-0,99 (1,27)	167
NU9-15	133 (43,3%)	Median (IQR)	8,44 (1,69)	-0,49 (1,67)	329
1. Follow-up	242 (78,8%)	Median (IQR)	5,63 (1,64)	-1,08 (1,24)	120
Palatoplastik	166 (61,5%)	Median (IQR)	8,4 (2,0)	-0,51 (1,36)	324

Tabelle 14: Gesamtübersicht Körperlänge

	Gültig N (%)		Länge in cm	Z-Score- Werte	Alter in d (Median)
Geburt	288 (91,7%)	Median (IQR)	50 (4)	0,2 (1,35)	-
Aufnahme initiale Plattenanpassung	290 (94,5%)	Median (IQR)	52 (5)	-0,33 (1,45)	20

Entlassung initiale Plattenanpassung	290 (94,5%)	Median (IQR)	54 (5)	-0,39 (1,56)	44
NU4-9	147 (47,9%)	Median (IQR)	65 (6)	-0,17 (1,91)	167
NU9-15	99 (32,2%)	Median (IQR)	74 (6)	-0,16 (1,83)	329
1. Follow-up	192 (62,5%)	Median (IQR)	62 (7)	-0,12 (1,60)	120
Palatoplastik	118 (43,7%)	Median (IQR)	74 (7)	-0,01 (1,66)	324

Tabelle 15: Gesamtübersicht Kopfumfang

	Gültig N (%)		Kopfumfang in cm	Z-Score-Werte	Alter in d (Median)
Geburt	280 (89,2%)	Median (IQR)	34,5 (2,5)	0,17 (1,12)	-
Aufnahme initiale Plattenanpassung	290 (94,5%)	Median (IQR)	35,5 (2,9)	-0,17 (1,36)	20
Entlassung initiale Plattenanpassung	290 (94,5%)	Median (IQR)	37 (2,7)	-0,35 (1,33)	44
NU4-9	141 (45,9%)	Median (IQR)	42 (2,1)	-0,21 (1,56)	167
NU9-15	63 (20,5%)	Median (IQR)	45 (3,0)	-0,18 (1,90)	329
1. Follow-up	181 (59,0%)	Median (IQR)	40,5 (3,5)	-0,13 (1,57)	120
Palatoplastik	30 (11,1%)	Median (IQR)	44,3 (3,8)	-0,97 (2,14)	324

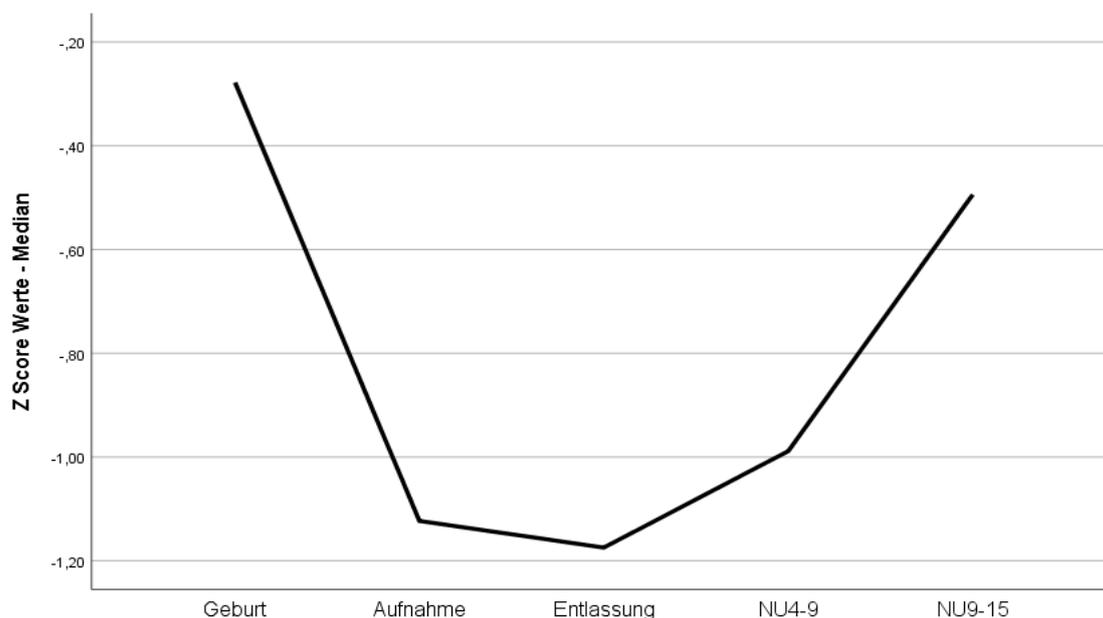


Abbildung 3: Z-Score-Werte Gesamtübersicht der Gewichtswerte

3.2.6.2 Geburt

Das Geburtsgewicht konnte von 300 Kindern (96%) aus den Akten erhoben werden und lag im Median bei 3,2kg, der Z-Score bei -0,28. Bei 7 Kindern (2%)

lag ein Z-Score kleiner -2 vor. Das Geburtsgewicht lag bei 289 Kindern (96%) zwischen einem Z-Score-Wert von -2 und 2. Eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) mit einem Z-Score $< -1,282$ ($< 10.$ Perzentile) wurde bei 35 Kindern (12%) festgestellt.

Tabella 16: Gewichtswerte (Z-Score) Geburtsgewicht

		Gültig N (%)	Kennwerte	
Z-Score	Geburtsgewicht	300 (95,5%)	Median (IQR)	-0,28 (1,18)

Tabella 17: Gewichtskategorien (Z-Score) Geburtsgewicht

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Z-Score	Geburtsgewicht	300 (95,5%)	< -2	N (%)	7 (2,3)
			-1 bis -2	N (%)	50 (16,7)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	216 (72)
			1 bis 2	N (%)	23 (7,7)
			> 2	N (%)	4 (1,3)

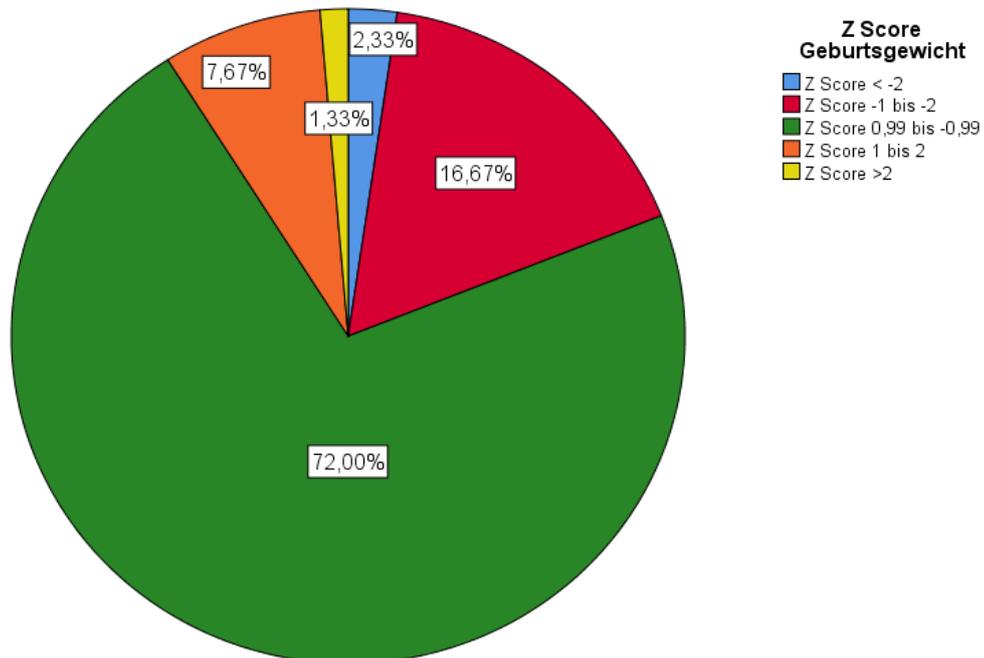


Abbildung 4: Z-Score Geburtsgewicht

Tabella 18: Intrauterine Growth Restriction (IUGR)

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
IUGR	Z-Score	300 (95,5%)	ja	N (%)	35 (11,7)

			nein	N (%)	265 (88,3)
--	--	--	------	-------	------------

Intrauterine Growth Restriction (IUGR) definiert durch einen Z-Score < -1,282 (< 10. Perzentile)

3.2.6.3 Initiale Plattenanpassung

Von 298 Kindern (97%) konnten Gewichtsdaten bei Aufnahme und Entlassung während des stationären Aufenthalts zur initialen Plattenanpassung erhoben werden. Das Alter der Kinder zum Aufnahmezeitpunkt bei initialer Plattenanpassung betrug im Median 20 Tage. Der Z-Score bei Aufnahme lag im Median bei -1,12, bei Entlassung bei -1,17. Im Vergleich des Z-Score-Wertes bei Aufnahme zum Geburtsgewicht erhöhte sich die Anzahl der Kinder mit einem Z-Score kleiner -2 um 16 % (54 von 298 Kindern).

Bei 243 Kinder (82%) befand sich das Aufnahmegewicht zwischen einem Z-Score-Wert von -2 und 2. Bei Entlassung hatten 56 Kinder (19%) einen Z-Score kleiner -2, dies sind 2 Kinder mehr als bei der Aufnahme.

Die Z-Score-Differenz von Aufnahme und Entlassung lag im Median bei -0,08.

Tabelle 19: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score-Differenz) zur initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Kennwerte	
Z-Score	Aufnahme	298 (97,1%)	Median (IQR)	-1,12 (1,46)
	Entlassung	298 (97,1%)	Median (IQR)	-1,17 (1,27)
Z-Score-Differenz	Entlassung – Aufnahme	298 (97,1%)	Median (IQR)	-0,08 (0,53)
	Aufnahme – Geburt	289 (94,1%)	Median (IQR)	-0,77 (0,88)
	Entlassung – Geburt	289 (94,1%)	Median (IQR)	-0,91 (0,71)

Tabelle 20: Gewichtskategorien (Z-Score) zur initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Z-Score	Aufnahme	298 (97,1%)	< -2	N (%)	54 (18,1)
			-1 bis -2	N (%)	108 (36,2)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	127 (42,6)
			1 bis 2	N (%)	8 (2,7)
			> 2	N (%)	1 (0,3)
	Entlassung	298 (97,1%)	< -2	N (%)	56 (18,8)
			-1 bis -2	N (%)	125 (41,9)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	116 (38,9)
			1 bis 2	N (%)	1 (0,3)

			> 2	N (%)	0 (0)
--	--	--	-----	-------	-------

3.2.6.4 NU4-9 und NU9-15

Von 198 Kindern (65%) konnte ein Gewicht zwischen dem 4. und 9. Monat erhoben werden. Im Median lag der Z-Score bei -0,99 und somit zwar um 0,76 niedriger als bei der Geburt, im Vergleich zur Entlassung nach der initialen Plattenanpassung (Z-Score -1,17) zeigte sich jedoch eine leicht positive Tendenz. 40 Kinder (20%) hatten einen Z-Score kleiner -2. 157 Kinder (79%) lagen zwischen einem Z-Score-Wert größer -2 und kleiner 2.

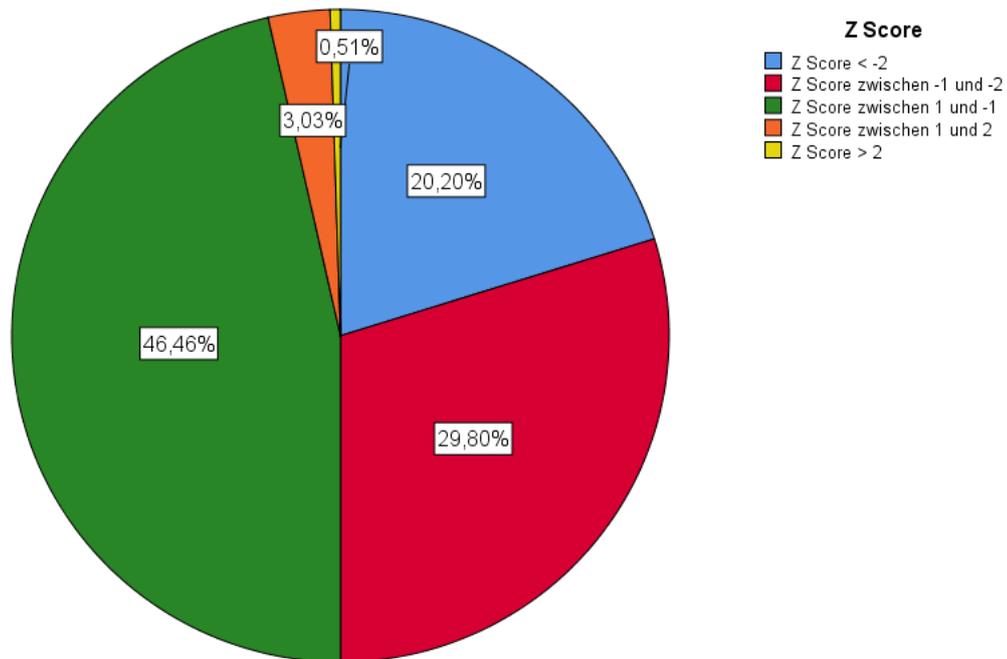


Abbildung 5: Z-Score 4-9 Monate

Zur NU9-15 konnten die Gewichtswerte von 133 Kindern (43%) erhoben werden. Im Median lag der Z-Score bei -0,49 und damit um 0,32 niedriger als zur Geburt. Insgesamt konnte eine Verbesserung der Z-Score-Werte von der NU4-9 (Z-Score -0,99) bis zur NU9-15 (Z-Score -0,49) festgestellt werden. Eine Verbesserung des medianen Z-Score-Wertes von 0,64 konnte von der Entlassung zur initialen Plattenanpassung bis zur NU9-15 festgestellt werden.

Bei 116 Kindern (87%) befand sich der Z-Score-Wert zur NU9-15 zwischen -2 und 2. 14 Kinder (11%) hatten einen Z-Score kleiner -2.

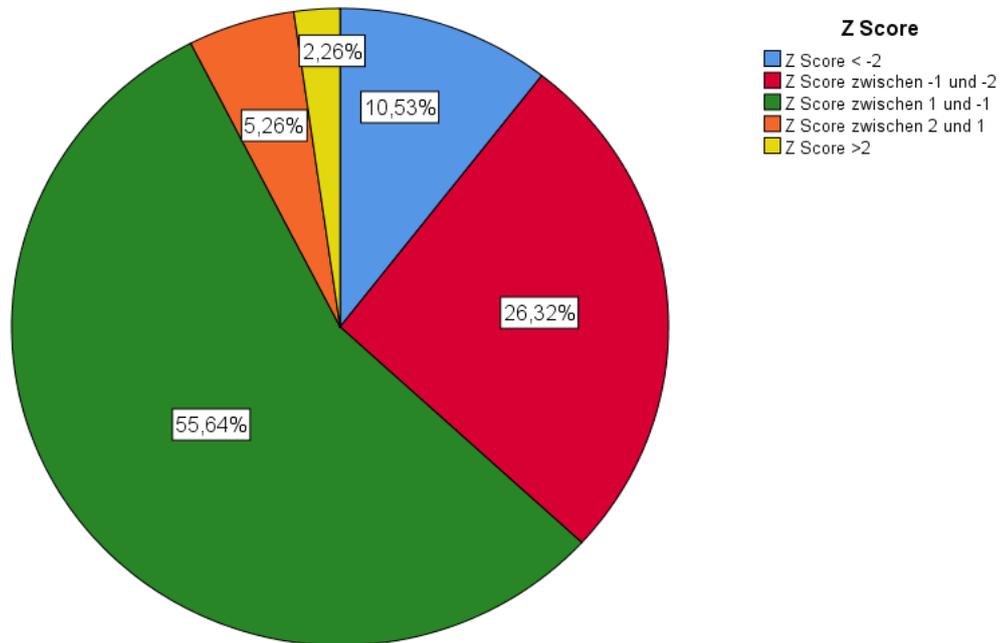


Abbildung 6: Z-Score 9-15 Monate

Tabelle 21: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichts differenzen (Z-Score-Differenzen) NU4-9 und NU9-15

		Gültig N (%)	Kennwerte	
Z-Score	4-9 Monate	198 (64,5%)	Median (IQR)	-0,99 (1,27)
	9-15 Monate	133 (43,3%)	Median (IQR)	-0,49 (1,67)
Z-Score-Differenzen	NU4-9 - Geburt	199 (64,5%)	Median (IQR)	-0,76 (1,33)
	NU9-15 - Geburt	133 (43,3%)	Median (IQR)	-0,32 (1,59)
	NU4-9 – Entlassung initiale Plattenanpassung	196 (63,8%)	Median (IQR)	0,13 (1,26)
	NU9-15 – Entlassung initiale Plattenanpassung	129 (42,0%)	Median (IQR)	0,64 (1,45)

Tabelle 22: Gewichtskategorien (Z-Score) NU4-9 und NU9-15

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Z-Score	4-9 Monate	198 (64,5%)	< -2	N (%)	40 (20,2)
			-1 bis -2	N (%)	59 (29,8)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	92 (46,5)
			1 bis 2	N (%)	6 (3,0)

	9-15 Monate	133 (43,3%)	> 2	N (%)	1 (0,5)
			< -2	N (%)	14 (10,5)
			-1 bis -2	N (%)	35 (26,3)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	74 (55,6)
			1 bis 2	N (%)	7 (5,3)
			> 2	N (%)	3 (2,3)

Von 108 Kindern konnte sowohl ein Gewicht zur NU4-9 als auch zur NU9-15 erhoben werden. Dies ermöglichte die Darstellung der Gewichtsverläufe bei gleichbleibender Größe der Patientenkohorte. Es konnte eine Verbesserung der Z-Score-Werte von 0,47 zwischen den Aufenthalten zur NU4-9 (Z-Score -0,84) und NU9-15 (Z-Score -0,45) festgestellt werden. 23 Kinder (21%) hatten zwischen dem 4. und 9. Monat einen Z-Score kleiner -2, diese Anzahl reduzierte sich zur NU9-15 auf 10 Kinder (9%).

Tabelle 23: Gewichtsverläufe N=108 Kinder

Kennwerte			
Z-Score	Geburtsgewicht	Median (IQR)	-0,2 (1,32)
	4-9 Monate	Median (IQR)	-0,84 (1,52)
	9-15 Monate	Median (IQR)	-0,45 (1,76)
Z-Score-Differenzen	NU9-15 – NU4-9	Median (IQR)	0,47 (0,84)
	NU4-9 - Geburt	Median (IQR)	-0,67 (1,38)
	NU9-15 - Geburt	Median (IQR)	-0,28 (1,61)

3.2.6.5 1. Follow-up

Von 242 Kindern (79%) konnte ein Gewicht im Verlauf nach dem Aufenthalt zur initialen Plattenanpassung ermittelt werden. Die Z-Score-Werte zum 1. Follow-up skizzieren den Gewichtsverlauf nach Entlassung von der initialen Plattenanpassung unter einem nicht stationärem Umfeld bis zur 1. Wiederaufnahme. Die stationäre Aufnahme zum 1. Follow-up nach initialer Plattenanpassung erfolgte im Median nach 79 Tagen. Die Kinder waren zum 1. Follow-up im Median 120 Tage alt. Der mediane Z-Score von 242 Kindern zum 1. Follow-up lag bei -1,08 und somit 0,08 höher als der Z-Score bei Entlassung nach initialer Plattenanpassung. Im Vergleich zu dem Z-Score des Geburtsgewichtes hatte sich der Z-Score zum 1. Follow-up um -0,82

verschlechtert. Bei 200 Kinder (83%) fand sich zum 1. Follow-up ein Z-Score-Wert zwischen -2 und 2, 42 Kinder (17%) hatten einen Z-Score-Wert kleiner -2.

Tabelle 24: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichtsdiﬀerenzen (Z-Score-Diﬀerenzen) zum 1. Follow-up

		Gültig N (%)	Kennwerte	
Z-Score	Aufnahme 1. Follow-up	242 (78,8%)	Median (IQR)	-1,08 (1,24)
Z-Score-Diﬀerenz	1. Follow-up – Entlassung initiale Plattenanpassung	242 (78,8%)	Median (IQR)	0,08 (1,04)
	1. Follow-up – Geburt	242 (78,8%)	Median (IQR)	-0,82 (1,25)

Tabelle 25: Gewichtskategorien (Z-Score) zum 1. Follow-up

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Z-Score	Aufnahme	242 (78,8%)	< -2	N (%)	42 (17,4)
			-1 bis -2	N (%)	90 (37,2)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	104 (43,0)
			1 bis 2	N (%)	6 (2,5)
			> 2	N (%)	0 (0)

3.2.6.6 Palatoplastik

Das Gewicht zum Zeitpunkt der Palatoplastik konnte für 166 Kinder (62%) ermittelt werden. Die Palatoplastik erfolgte im medianen Alter von 324 Tagen. Im Median lag der Z-Score bei -0,51. Im Vergleich zur Geburt ergab sich bis zur Palatoplastik eine Verschlechterung des Z-Scores von 0,28, im Vergleich zum Zeitpunkt der Entlassung nach initialer Plattenanpassung verbesserte sich der mediane Z-Score jedoch um 0,6. 20 Kinder (12%) hatten einen Z-Score kleiner -2. Es lagen 145 Kinder (87%) zwischen einem Z-Score-Wert größer -2 und kleiner 2.

Tabelle 26: Gewichtswerte (Z-Score) und Gewichtsdiﬀerenzen (Z-Score-Diﬀerenzen) zum Zeitpunkt der Palatoplastik

		Gültig N (%)	Kennwerte	
Z-Score	Palatoplastik	166 (61,5%)	Median (IQR)	-0,51 (1,36)
Z-Score-Diﬀerenz	Palatoplastik - Geburt	160 (59,3%)	Median (IQR)	-0,28 (1,46)
	Palatoplastik – Entlassung initiale Plattenanpassung	157 (58,1%)	Median (IQR)	0,6 (1,34)

Tabelle 27: Gewichtskategorien (Z-Score) zum Zeitpunkt der Palatoplastik

		Gültig N (%)	Untergruppen	Anzahl der Kinder	
Z-Score	Platoplastik	166 (61,5%)	< -2	N (%)	20 (12)
			-1 bis -2	N (%)	29 (17,5)
			-0,99 bis 0,99	N (%)	105 (63,3)
			1 bis 2	N (%)	11 (6,6)
			> 2	N (%)	1 (0,6)

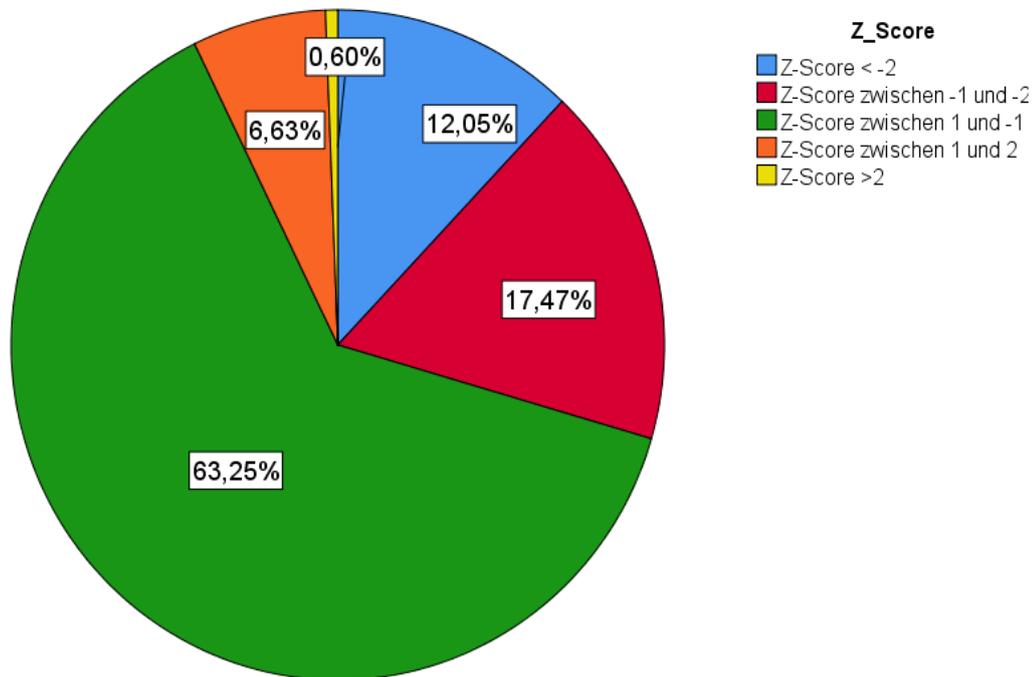


Abbildung 7: Z-Score zur Palatoplastik

3.3 Korrelation der Gewichtsverläufe und der sekundären Zielparameter

Um einen Einfluss der Zielparameter auf den postnatalen Gewichtverlauf darzustellen, wurde folgend mit den jeweiligen Z-Score-Differenzen (beispielsweise Z-Score Aufnahme – Z-Score Geburt) gerechnet.

3.3.1 Einfluss der initialen Plattenanpassung

Um einen möglichen Einfluss des Zeitpunktes der initialen Plattenanpassung auf den Gewichtverlauf zu untersuchen, wurden hierfür die Patienten anhand des

jeweiligen Zeitpunktes der initialen Plattenanpassung in 3 unterschiedliche Gruppen eingeteilt. Es wurden Kinder mit einer frühen initialen Plattenanpassung bis zum Alter von 4 Lebenswochen, mit einer Plattenanpassung zwischen der 4. und 8. Lebenswoche und mit einer Plattenanpassung nach der 8. Lebenswoche unterschieden. Die 3 Gruppen wurden im Folgenden mit den Gewichtsverläufen zur initialen Plattenanpassung, zur NU4-9 und NU9-15 korreliert.

Zum Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung bestand ein signifikanter Unterschied in der Z-Score-Differenz ($p < 0,001$) zwischen der Aufnahme zur initialen Plattenanpassung und der Geburt. Hierbei zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Alter des Kindes zur initialen Plattenanpassung und der Z-Score-Differenz ($r = -0,633$). Die Z-Score-Differenz bei einer initialen Plattenanpassung von > 8 Lebenswochen lag im Mittel bei $-1,43$, während sich die mediane Differenz bei einer frühen initialen Plattenanpassung innerhalb der ersten 4 Lebenswochen lediglich bei $-0,6$ befand.

Die Gewichtsverläufe in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung erwiesen sich in einer Untersuchung der Zeiträume NU4-9 und NU9-15 als nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

Tabelle 28: Z-Score-Differenzen zur initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (Aufnahme zur Plattenanpassung – Geburt)
Zeitpunkt der Plattenanpassung	< 4 Wochen	156 (57,1%)	-0,6 (0,62)
	4-8 Wochen	56 (20,5%)	-1,08 (0,74)
	> 8 Wochen	61 (22,3%)	-1,43 (1,1)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und Plattenanpassung	p	0,0001
Korrelation	Spearman	Koeffizient	-0,633

Gültig N (Prozent): 273 (92%); Angaben in Median (IQR)

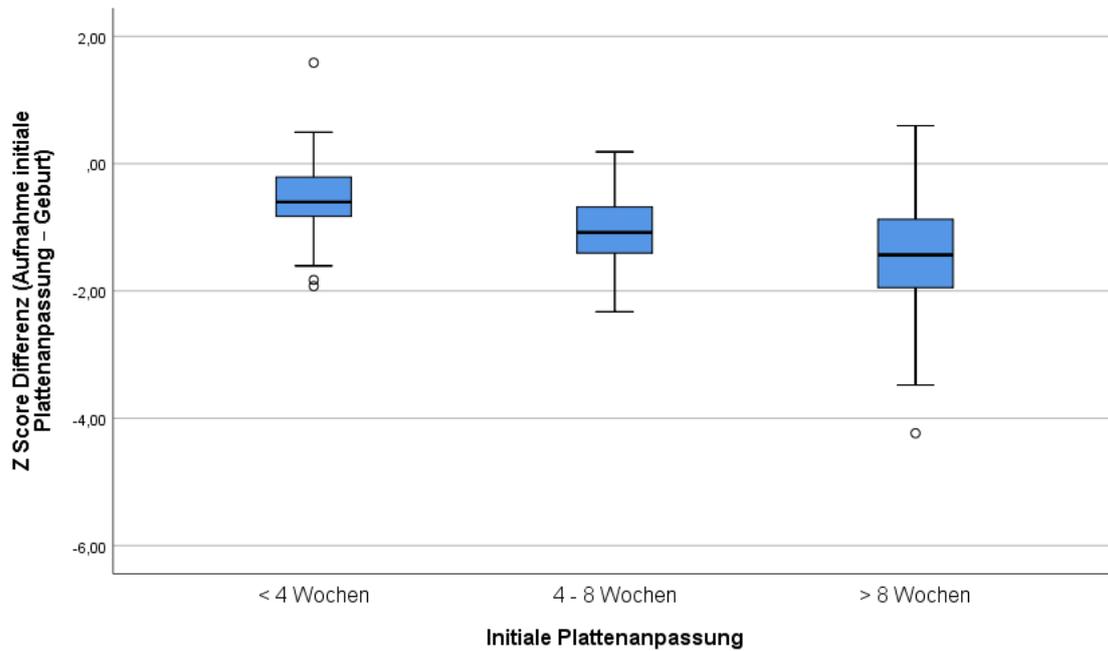


Abbildung 8: Z-Score-Differenzen (Aufnahme zur initialen Plattenanpassung – Geburt) zur initialen Plattenanpassung

Tabelle 29: Z-Score-Differenzen in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Zeitpunkt der Plattenanpassung	< 4 Wochen	115 (60%)	-0,81 (1,38)	70 (54,3%)	-0,30 (1,36)
	4-8 Wochen	37 (19,3%)	-0,84 (1,55)	28 (21,7%)	-0,09 (1,69)
	> 8 Wochen	40 (20,8%)	-0,75 (1,24)	31 (24,0%)	-0,69 (1,79)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und Plattenanpassung	P	0,856	p	0,772

Gültig N (Prozent): NU4-9: 192 (97%); NU9-15: 129 (97%); Angaben in Median (IQR)

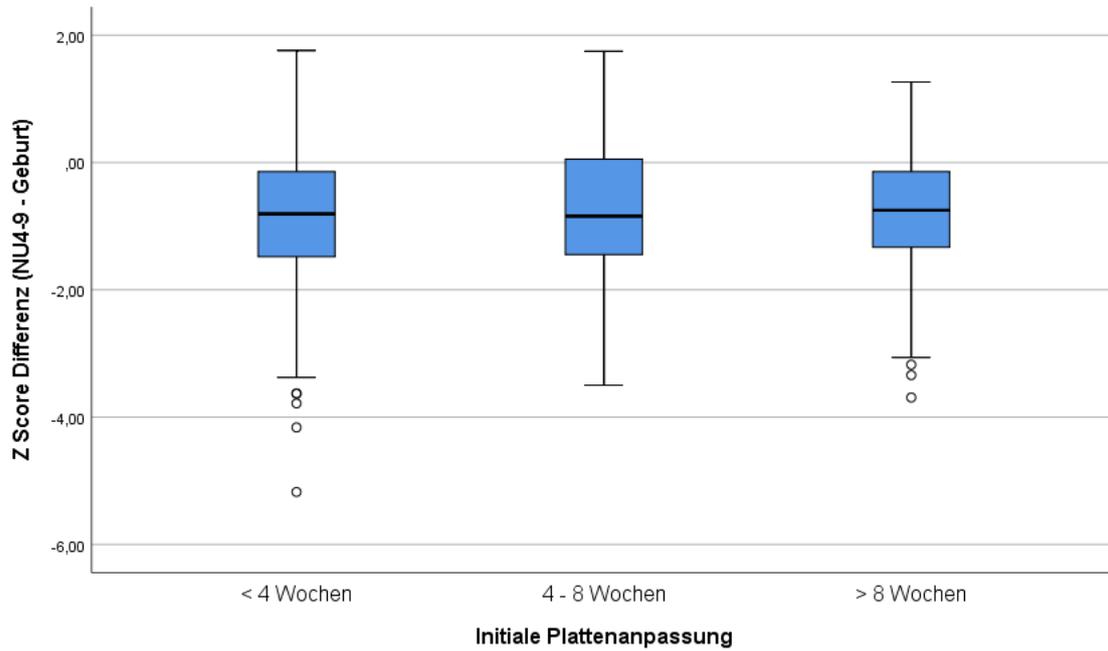


Abbildung 9: Z-Score-Differenzen (NU4-9-Geburt) zur initialen Plattenanpassung

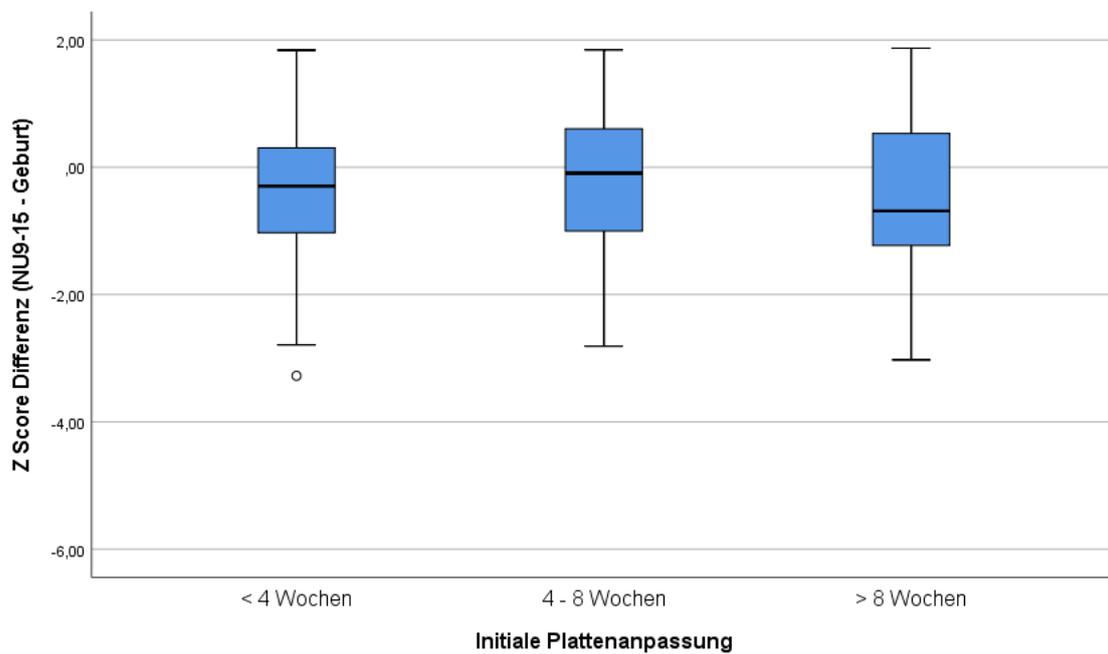


Abbildung 10: Z-Score-Differenzen (NU9-15-Geburt) zur initialen Plattenanpassung

3.3.2 Einfluss der Atemwegsobstruktionen vor und nach initialer Plattenanpassung

Um den Einfluss des Schweregrads der Atemwegsobstruktionen auf den Gewichtsverlauf der Kinder festzustellen, überprüften wir, ob Kinder mit ausgeprägten Atemwegsobstruktionen schlechtere Gewichtsverläufe zur NU4-9 bzw. NU9-15 hatten als Kinder mit geringen Atemwegsobstruktionen. Hierfür untersuchten wir die Korrelationen zwischen den MOAI-Befunden vor und nach der initialen Plattenanpassung und den Differenzen der Z-Scores (Gewichtsverläufen).

Der Einfluss der MOAI-Werte bei der initialen Plattenanpassung auf den weiteren Gewichtsverlauf war sowohl vor als auch nach der Plattenanpassung nicht signifikant ($p > 0,05$).

Hochgradig abnorme MOAI-Werte ($MOAI > 10$) vor der Plattenanpassung hatten keinen negativen Einfluss auf die Z-Score-Differenzen im 4.-9. und 9.-15. Monatsintervall. So waren die Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt und NU9-15 – Geburt) von Kindern mit einem normwertigen MOAI-Wert ($MOAI < 1$) vor initialer Plattenanpassung mit -0,77 zur NU4-9 und -0,15 zur NU9-15 nur geringfügig niedriger als die Z-Score-Differenzen der Kinder mit einem hochgradig abnormen Befund (-0,97 und -0,31).

Tabelle 30: Z-Score-Differenzen und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
MOAI-Befunde	Normalbefund	16 (8,9%)	-0,77 (1,17)	14 (11,1%)	-0,15 (1,19)
	Geringgradig abnormer Befund	37 (20,6%)	-0,52 (1,45)	20 (15,9%)	-0,26 (1,58)
	Mittelgradig abnormer Befund	45 (25%)	-0,75 (1,23)	31 (24,6%)	-0,40 (2,15)
	Hochgradig abnormer Befund	82 (45,6%)	-0,97 (1,26)	61 (48,4%)	-0,31 (1,37)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und MOAI-Befund	p	0,589	p	0,791

Gültig N (Prozent): NU4-9: 180 (90,9%); NU9-15: 126 (94,7%); Angaben in Median (IQR)

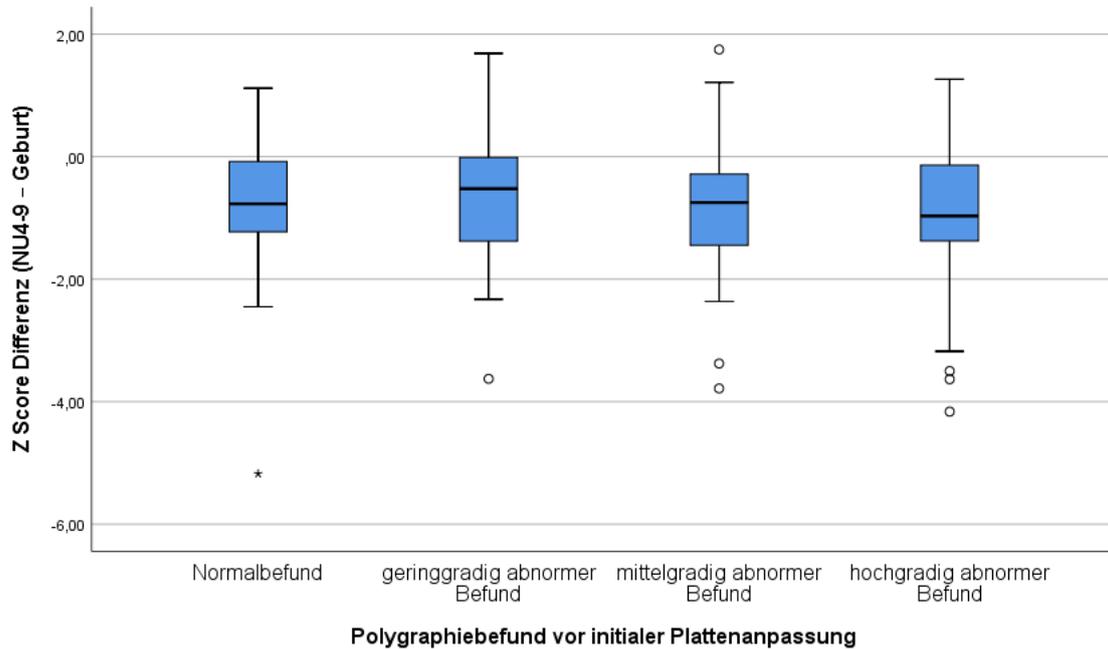


Abbildung 11: Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt) und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung

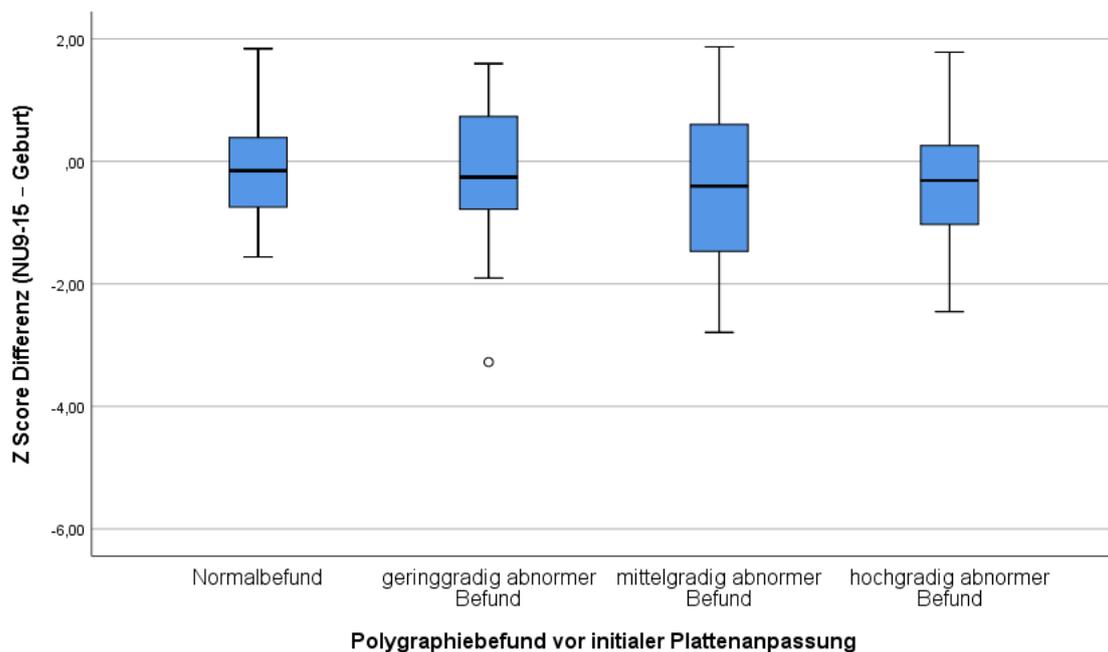


Abbildung 12: Z-Score-Differenzen (NU9-15 – Geburt) und MOAI-Werte vor der initialen Plattenanpassung

Auch die MOAI-Befunde nach der Plattenanpassung hatten auf die Gewichtsverläufe der Kinder bis zur NU4-9 bzw. NU9-15 keinen signifikanten

Einfluss. Die Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt und NU9-15 – Geburt) bei einem normwertigen MOAI-Wert waren zur NU4-9 und NU9-15 nur geringfügig besser als die Z-Score-Differenzen von Kindern mit einem geringgradig (MOAI 1-5) oder mittelgradig abnormen Befund (MOAI 5-10) (Tabelle 31).

Zwar war die Z-Score-Differenz von Kindern mit einem hochgradig abnormen Befund nach erfolgter initialer Plattenanpassung zur NU9-15 besser als diejenige eines Normalbefundes, dies bedingte sich jedoch durch die sehr geringe Fallzahl (N=2) der Kohorte.

Tabelle 31: Z-Score-Differenzen und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
MOAI-Befunde	Normalbefund	91 (50,6%)	-0,68 (1,32)	68 (55,3%)	-0,26 (1,28)
	Geringgradig abnormer Befund	73 (40,6%)	-0,73 (1,43)	46 (37,4%)	-0,46 (1,63)
	Mittelgradig abnormer Befund	13 (7,2%)	-1,07 (2,01)	7 (5,7%)	-1,06 (1,75)
	Hochgradig abnormer Befund	3 (1,7%)	-1,20 (-)	2 (1,6%)	-0,11 (-)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und MOAI-Befund	p	0,599	p	0,217

Gültig N (Prozent): NU4-9: 180 (90,9%); NU9-15: 123 (92,5%); Angaben in Median (IQR)

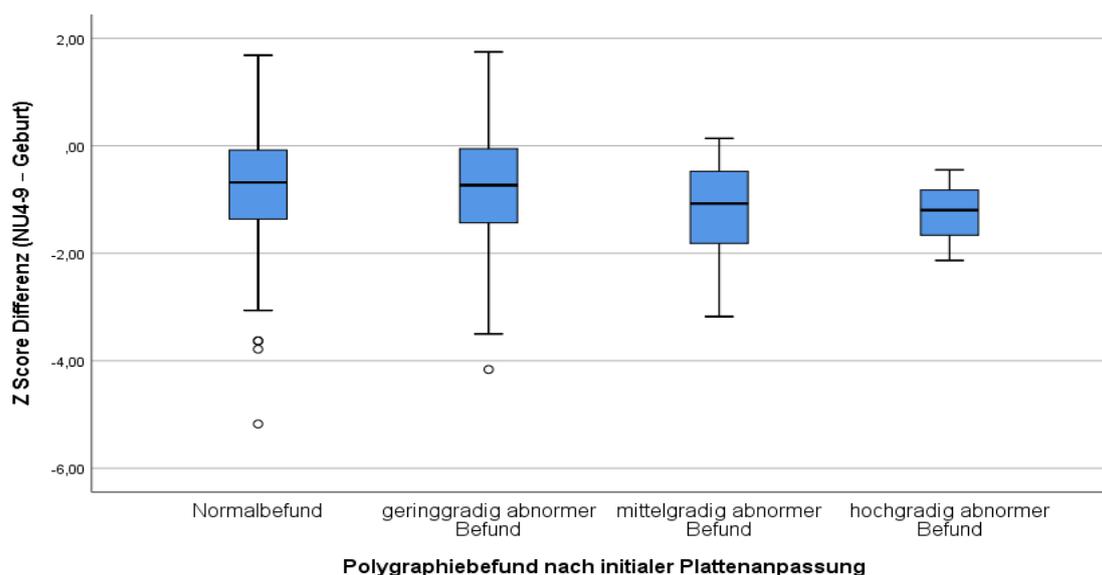


Abbildung 13: Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt) und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung

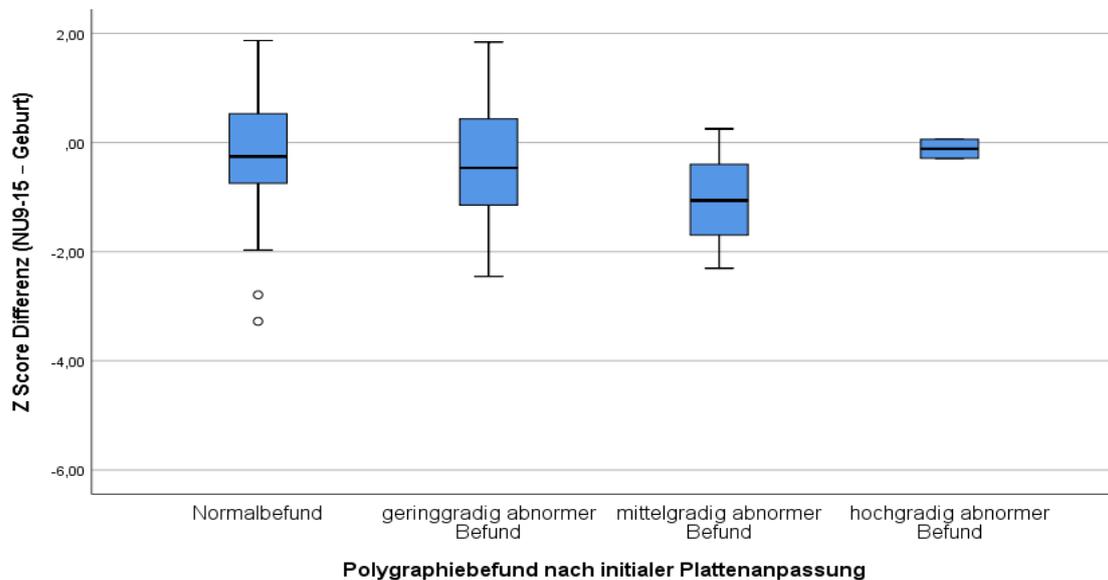


Abbildung 14: Z-Score-Differenzen (NU9-15 – Geburt) und MOAI-Werte nach der initialen Plattenanpassung

3.3.3 Behandlungsjahr

Der Effekt des Behandlungsjahres auf den Gewichtsverlauf war zur NU9-15 signifikant ($p=0,002$). Es bestand eine positive Korrelation zwischen späteren Behandlungsjahren (2013-2019) und einer besseren Gewichtsentwicklung ($r=0,147$ zur NU4-9; $r=0,189$ zur NU9-15).

Tabelle 32: Z-Score-Differenzen und Behandlungsjahr

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Jahrgang	1998 - 2005	40 (20,2%)	-1,03 (1,49)	11 (8,3%)	-1,41 (2,20)
	2006 - 2012	68 (34,3%)	-0,92 (1,38)	51 (38,3%)	-0,40 (1,21)
	2013 - 2019	90 (45,5%)	-0,55 (1,26)	71 (53,4%)	-0,15 (1,50)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und Jahrgang	p	0,158	p	0,002
Korrelation	Spearman	Koeffizient	0,147	Koeffizient	0,189

Gültig N (Prozent): NU4-9: 198 (100%); NU9-15: 133 (100%); Angaben in Median (IQR)

Bei den 108 Kindern, welche sowohl ein Gewicht zur NU4-9 als auch zur NU9-15 hatten, konnte ein signifikant positiver Effekt der späteren Behandlungsjahre

(2013-2019) sowohl im 4.-9. als auch im 9.-15. Monatsintervall festgestellt werden ($p=0,013$; $p<0,001$).

Tabelle 33: Z-Score-Differenzen und Behandlungsjahr $N=108$ Kinder

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Jahrgang	1998 - 2005	7 (6,5%)	-1,88 (1,91)	7 (6,5%)	-2,44 (1,88)
	2006 - 2012	40 (37,0%)	-0,71 (1,27)	40 (37,0%)	-0,28 (1,44)
	2013 - 2019	61 (56,5%)	-0,53 (1,26)	61 (56,5%)	-0,13 (1,57)
Kruskal-Wallis-Test / ANOVA	Gewichtsverlauf und Jahrgang	p	0,013	p	0,001
Korrelation	Spearman/Pearson	Koeffizient	0,211	Koeffizient	0,246

Gültig N (Prozent): 108 (100%); Angaben in Median (IQR)

3.3.4 Nahrungsart und Nahrungszusätze

Die Nahrungsart hatte keinen signifikanten Einfluss auf die postnatalen Gewichtsverläufe ($p>0,05$). Hierbei wurde die Nahrungsart in Muttermilch, Formula und Muttermilch mit Formula, jeweils mit oder ohne Nahrungszusatz unterschieden. Nahrungszusätze hatten zur NU9-15 einen geringfügig signifikanten Einfluss auf den Gewichtsverlauf der Kinder ($p=0,043$), hierbei hatten Kinder mit Nahrungszusätzen leicht schlechtere Z-Score-Differenzen.

Tabelle 34: Z-Score-Differenzen und Nahrungsart

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Nahrungsart	Muttermilch	40 (24,4%)	-0,88 (1,84)	30 (28,6%)	-0,31 (1,33)
	Formula	42 (25,6%)	-0,54 (1,49)	31 (29,5%)	-0,17 (2,08)
	Muttermilch + Formula	42 (25,6%)	-0,72 (1,28)	21 (20%)	-0,27 (1,43)
	Muttermilch + Zusatz	5 (3,0%)	-1,21 (2,07)	3 (2,86%)	-0,70 (-)
	Formula + Zusatz	23 (14,0%)	-1,10 (1,20)	15 (14,3%)	-0,83 (2,08)
	Muttermilch + Formula + Zusatz	12 (7,3%)	-1,14 (1,24)	5 (4,76%)	-0,77 (1,50)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und Nahrungsart	p	0,256	p	0,405

Gültig N (Prozent): NU4-9: 164 (82,8%); NU9-15: 105 (78,9%); Angaben in Median (IQR)

Tabelle 35 Z-Score-Differenzen und Nahrungszusatz

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Nahrungszusatz	Ja	40 (24,4%)	-1,12 (1,19)	23 (21,9%)	-0,77 (1,80)
	Nein	124 (75,6%)	-0,68 (1,42)	82 (78,1%)	-0,28 (1,65)
Mann-Whitney-Test	Gewichtsverlauf und Nahrungsart	p	0,055	p	0,043

Gültig N (Prozent): NU4-9: 164 (82,8%); NU9-15: 105 (78,9%); Angaben in Median (IQR)

3.3.5 Gestationsalter

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem höheren Gestationsalter und einem besseren Gewichtsverlauf festgestellt werden ($p=0,003$ NU4-9; $p=0,049$ NU9-15). So wiesen Kinder mit einem Gestationsalter > 40 SSW mit -0,40 zur NU4-9 und -0,11 zur NU9-15 bessere Z-Score-Differenzen (NU4-9 – Geburt und NU9-15 – Geburt) als Kinder mit einem Gestationsalter von 37-40 SSW auf (-0,78 und -0,31).

Tabelle 36: Z-Score-Differenzen und Gestationsalter

		Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU4-9 – Geburt)	Gültig N (%)	Z-Score-Differenz (NU9-15 – Geburt)
Gestationsalter	< 37 SSW	32 (16,8%)	-1,18 (1,71)	20 (15,4%)	-0,80 (1,61)
	37 – 40 SSW	110 (57,6%)	-0,78 (1,3)	78 (60,0%)	-0,31 (1,63)
	> 40 SSW	49 (25,7%)	-0,40 (1,21)	32 (24,6%)	-0,11 (1,50)
Kruskal-Wallis-Test	Gewichtsverlauf und Gestationsalter	p	0,003	p	0,049
Korrelation	Spearman	Koeffizient	0,249	Koeffizient	0,191

Gültig N (Prozent): NU4-9: 191 (96,5%); NU9-15: 130 (97,7%); Angaben in Median (IQR)

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach initialer postnataler Verschlechterung der Z-Score-Werte zwischen Geburt und initialer stationärer Aufnahme konnte bis zur Kontrolluntersuchung mit 9-15 Monaten eine Gewichtsverbesserung festgestellt werden. Die Z-Score-Werte waren mit -0,49 zur NU9-15 zwar schlechter als Vergleichswerte bei Geburt (-0,28), jedoch deutlich besser als bei Entlassung nach initialer Plattenanpassung (-1,17). Diese Gewichtsverbesserung konnte trotz der bei der überwiegenden

Mehrzahl der Kinder durchgeführten Entfernung der Magensonden erreicht werden. Schon während des ersten stationären Aufenthaltes konnten bei 79% der Kinder die Magensonden vor Entlassung entfernt werden. Es konnte ein signifikanter Effekt des Zeitpunkts der Plattenanpassung auf die Z-Score-Differenzen zwischen Aufnahme zur initialen Plattenanpassung und Geburt festgestellt werden. Eine Aufnahme des Kindes kurz nach Geburt zur Plattenanpassung war mit besseren Z-Score-Differenzen (Aufnahme – Geburt) assoziiert. Das Alter bei initialer Plattenanpassung hatte jedoch keinen Effekt mehr auf die Gewichte bei NU4-9 und NU9-15, dies deutet auf ein Aufholwachstum auch nach einer spät erfolgten Plattenanpassung hin.

Ebenfalls konnte ein signifikanter Effekt des Behandlungsjahres auf die Z-Score-Differenzen zur NU9-15 festgestellt werden. Hierbei wiesen Kinder in späteren Behandlungsjahren bessere Z-Score-Differenzen (NU9-15 – Geburt) auf. Dies und die Reduktion der Aufenthaltsdauer von 1998 bis 2019 bei der initialen Plattenanpassung deuten auf zunehmende Erfahrung und eine Optimierung der Abläufe der Plattenanpassung hin.

Zudem konnte mit dem Tübinger Therapiekonzept eine deutliche Verbesserung der respiratorischen Situation erreicht werden. Die Notwendigkeit einer Atemhilfe konnte von 11% bei Aufnahme auf weniger als 1% bei Entlassung reduziert werden. Nach der Plattenanpassung konnte in 92% ein Normalbefund beziehungsweise ein nur noch geringgradig abnormer Befund erreicht werden. Vor der initialen Plattenanpassung lag in 67% der Fälle ein mittelgradig beziehungsweise ein hochgradig abnormer Befund vor.

4 Diskussion

Aktuell gibt es kein konsentiertes bzw. standardisiertes Management der Atemwegsobstruktionen von Kindern mit RS, weshalb Patienten mit RS weltweit weiterhin unterschiedlich behandelt werden. Prinzipiell wird eine Behandlung in einem multidisziplinären Team aus Pädiatern, Mund- Kiefer- Gesichtschirurgen, Genetikern, Ergotherapeuten und Ernährungswissenschaftlern empfohlen (Cote et al., 2015, van Lieshout et al., 2015). Zusätzlich wird von einigen

Arbeitsgruppen die Behandlung durch Kieferorthopäden und Logopäden empfohlen (Müller-Hagedorn et al., 2017, Poets et al., 2019, Wiechers et al., 2021). Insbesondere die invasiven Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel die Tracheotomie, sind mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet (Carr et al., 2001, Demke et al., 2008, Mahadevan et al., 2007). Zudem treten Komplikationen bei einer invasiven Behandlung, wie zum Beispiel Wundinfektionen oder Narbenbildung bei der TLA oder MDO auf (Konofaos et al., 2019, Mermans et al., 2018). Da die Bauchlagerung das Risiko für einen SIDS erhöht, sollte von der Bauchlage als dauerhafte Therapie abgesehen werden (Vatlach et al., 2014).

Die Tübinger Plattentherapie ist eine wenig invasive, jedoch effiziente Methode zur Behandlung der RS und weist ein geringes Komplikationsrisiko auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Druckstellen, welche durch das Abschleifen der Platte behoben werden können (Poets et al., 2019). Die TPP zur Therapie der RS wurde in Tübingen und allmählich auch in weiteren Zentren innerhalb und außerhalb Deutschlands eingesetzt (Butow et al., 2016, Ho et al., 2019, Maas and Poets, 2014, Poets et al., 2017, Vatlach et al., 2014).

Bereits nachgewiesen wurde, dass die obstruktive Atemproblematik durch die interdisziplinär entwickelte TPP effektiv behandelt werden kann (Buchenau et al., 2007). Ebenfalls zeigte sich in einigen Studien eine Verbesserung der Fütterungsproblematik durch die Tübinger Gaumenplatte. Hierbei konnte zumeist das Entfernen der Magensonde und größtenteils eine orale Nahrungsaufnahme bis zur Entlassung erreicht werden (Buchenau et al., 2017, Poets et al., 2017).

Die Ursache der Gedeihstörung von Kindern mit RS liegt in der erschwerten Atemarbeit mit daraus resultierendem erhöhtem Energiebedarf (Cote et al., 2015, Wiechers et al., 2021). Des Weiteren beeinflussen auch andere Faktoren die Gedeih- und Fütterungsprobleme der Kinder. Durch die Glossoptose kann beispielsweise die Brustwarze oder ein Sauger schwierig zu erfassen sein (Wiechers et al., 2021).

Im Vergleich zu Kindern mit einer isolierten Gaumenspalte zeigten 34 Kinder mit einer milden RS und Gaumenspalte ohne invasive Behandlungsnotwendigkeit der Atemwegsobstruktion mit 2 Monaten ein signifikant niedrigeres Gewicht als

die Vergleichsgruppe mit lediglich isolierter Gaumenspalte. Im Alter von 12 Monaten konnte jedoch kein signifikanter Gewichtsunterschied mehr festgestellt werden (Wan et al., 2014).

Um Einflüsse auf den Gewichtsverlauf durch das Tübinger Therapiekonzept, wie den Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung und der Ausprägung der oberen Atemwegsobstruktion zu untersuchen, haben wir in der vorliegenden Studie die Gewichtsverläufe von 314 Kindern mit isolierter RS bis zum 15. Lebensmonat ausgewertet.

4.1 Gaumenspalte

In unserer Patientenkohorte wiesen 86% der Kinder eine Gaumenspalte auf. Am häufigsten wurde mit ca. 75% (N=202) eine Gaumenspalte des harten und des weichen Gaumens festgestellt. Eine isolierte Weichgaumenspalte trat in 17% (N=46) auf. Dies lag im Bereich der Literaturangaben für Gaumenspalten im Zusammenhang mit einer RS von 75-90% (Cote et al., 2015, Li et al., 2017). Weitere Literaturangaben zum Auftreten einer Gaumenspalte im Rahmen einer RS liegen bei 95% bzw. 100% (Karempelis et al., 2020, Mermans et al., 2018). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der Palatoplastik lag in unserer Kohorte bei 324 Tagen. In der retrospektiven Studie von Lou et al., in welcher 41 Kinder mittels MDO behandelt wurden, wurde die Palatoplastik ebenfalls in einem Alter von 10,6 Monaten (entspricht in etwa 323 Tagen) durchgeführt (Luo et al., 2018). Im Gegensatz hierzu wurde die Palatoplastik in einer Studie über 7 RS-Kinder unter NRS-Therapie in einem durchschnittlichen Alter von 14,6 Monaten (entspricht in etwa 444 Tagen) durchgeführt (Leboulanger et al., 2010).

4.2 Respiratorische Situation

In unserer Patientenkohorte wurde die Einteilung der Schweregrade der Atemwegsobstruktionen anhand der Polygraphiebefunde objektiviert.

Vor der initialen Plattenanpassung lag in 45% der Fälle ein hochgradig abnormer Befund (MOAI-Wert >10) und zu 23% ein mittelgradig abnormer Befund (MOAI-Wert 5-10) vor. Ein geringgradig abnormer Befund war bei 20% (MOAI-Wert 1-5) und ein Normalbefund bei 11% (MOAI-Wert <1) der Fälle gegeben. Im Gegensatz hierzu lag der Anteil eines ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe

Syndroms (OSAS) in einer retrospektiven Studie von 39 Kindern mit isolierter und syndromaler RS bei 74,4%, während lediglich 25,6% ein mildes oder mittelgradiges OSAS aufwiesen. Hier wurde jedoch zur Einteilung des Schweregrads der Apnoe Hypopnoe Index (AHI) verwendet, welcher neben obstruktiven Apnoen auch zentrale Apnoen und Hypopnoen in die Auswertung mit einbezieht (Daniel et al., 2013). In einer weiteren Studie, in welcher 82% der Kinder mit einer moderaten oder ausgeprägten UAO erfolgreich mittels NPA behandelt wurden, wiesen 74% der Kinder mit RS eine moderate oder ausgeprägte UAO auf, wobei dies durch mindestens 3 Enttächtigungen unter 85% (moderate UAO) oder unter 80% (ausgeprägte UAO) definiert war. 26% der Kinder wiesen mit mindestens 3 Enttächtigungen unter 90% eine leichte UAO auf (Abel et al., 2012).

Nach Behandlung mittels Tübinger Therapiekonzept inklusive des Beginns der Gaumenplattentherapie lag zu 53% ein Normalbefund und zu 39% ein geringgradig abnormer Befund vor. Lediglich in 6% wurde vor Entlassung ein mittelgradiges beziehungsweise in 1% ein ausgeprägtes OSAS gefunden. Der MOAI-Wert verbesserte sich im Median von 9,9 auf 0,9. In einer retrospektiven Studie von Mermans et al. konnten prä- und postoperative Werte nach einer TLA-Behandlung ausgewertet werden. Hierbei lag bei 8 Kindern eine Verbesserung des AHI im Mittel um 12,3 Punkte auf einen postoperativen Wert von 15,4 vor (Mermans et al., 2018). Des Weiteren konnte in einer longitudinalen Studie eine AHI-Verbesserung von 15,2 auf 2,8 nach TLA in einem durchschnittlichen Alter von 43 Tagen festgestellt werden (Khansa et al., 2017). In der Literatur wurden AHI-Verbesserungen nach MDO von beispielsweise 31 auf 5,2 beziehungsweise von 27,7 auf 1,5 gefunden (Fahradyan et al., 2019, Khansa et al., 2017). Mittels Bauchlagerung konnte eine nicht signifikante Verbesserung der oAHI-Werte von 16 auf 14 gezeigt werden (Hong et al., 2019). Weitere Ergebnisse zu Polygraphiebefunden zur Objektivierung der Bauchlagerung als Therapieoption konnten eine oAHI-Verbesserung von 21,9 auf 5,1 zeigen, wobei bei 2 von 3 Kindern ein OSA erhalten blieb (Kimple et al., 2014). In der retrospektiven Studie von Ehsan et al. konnte unter konservativer Behandlung mit Supportive Care und

Sauerstoffgabe eine oAHI-Verbesserung von initial 13,5 im Alter von < 3 Monaten auf 5,2 im Alter von 6 bis 12 Monaten festgestellt werden (Ehsan et al., 2019).

Auch wenn unter anderen Therapieoptionen ebenfalls eine Verbesserung der Polygraphiebefunde erreicht wurde, konnte in unserer Patientenkohorte bereits eine Verbesserung der Atemwegssituation noch während des 1. Aufenthaltes gezeigt werden. Hierbei lag das mediane Alter zur Entlassung bei 44 Tagen. Die Verbesserung der Atemwegssituation nach MDO von 31 auf 5,2 in der retrospektiven Multicenter-Studie von Fahradyan et al. wurde im Mittel erst 54 Tage nach der OP erreicht (Fahradyan et al., 2019). Ebenso wurde die Follow-up Polysomnographie in einer weiteren longitudinalen Studie erst mit einem durchschnittlichen Alter von 83 Tagen (initiale Polysomnographie erfolgte im durchschnittlichen Alter von 21 Tagen, MDO im Alter von 42 Tagen) durchgeführt (Khansa et al., 2017). Zudem ist die TPP-Therapie weniger invasiv als die MDO oder TLA und stellt im Vergleich zu einer Bauchlagerungstherapie eine geringere Gefahr für das SIDS dar.

Bei 16/18 der von uns behandelten RS-Kinder, welche mit einem MOAI-Wert >5 entlassen wurden, konnte im folgenden Aufenthalt ein Normalbefund oder nur noch ein geringgradig abnormer Befund gefunden werden. Lediglich bei 2 Kindern konnte der Normalbefund erst im 3. beziehungsweise im 5. Aufenthalt erreicht werden.

Angaben in der Literatur indizierten eine notwendige Tracheotomierate von 10-15% (Cote et al., 2015). In einem Review wurde eine Tracheotomierate von 9,4% für Kinder mit isolierter und teilweise syndromaler RS nach der TLA und 4,0% für Kinder nach MDO beschrieben (Almajed et al., 2017). In einem weiteren Review wurde sogar eine Tracheotomierate von 21,7% für Kinder mit isolierter RS sowie Kindern mit RS plus weiteren Anomalien beschrieben (Smith and Senders, 2006). In unserer Patientenkohorte war bei keinem der nicht-syndromalen Kinder mit RS nach der Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept eine Tracheotomie notwendig. 2 Kinder kamen jedoch bereits mit Tracheostoma zur Aufnahme. Bei einem der zwei Kinder konnte 44 Tage nach der Entlassung zur initialen Plattenanpassung das Weaning begonnen werden. Der weitere Verlauf

der Tracheotomieentwöhnung des 2. Kindes konnte retrospektiv nicht mehr ermittelt werden.

9% der hier inkludierten Kinder mit RS (N=28) benötigten initial zur Sicherung der Atemwege einen Rachen-, Güdel- oder intratrachealen Tubus, 8% (N=26) erhielten eine Atemunterstützung mittels High-Flow oder CPAP-Therapie. Nach der Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept war lediglich noch bei weniger als 1% der Kinder (N=2) eine Atemhilfe mittels High-Flow oder CPAP notwendig.

4.3 Ernährung

Zusätzlich zur Sicherung der Atemwege steht eine Verbesserung der Ernährungssituation im Fokus des Tübinger Therapiekonzepts. So konnten 86% der Kinder (N=271) nach Plattenanpassung, Trinktraining und logopädischer Behandlung mit einer vollständigen oralen Nahrungsaufnahme entlassen werden; 12% (N=37) benötigten nach Entlassung weiterhin eine Magensonde, 2% (N=5) eine PEG und 0,3% (N=1) eine Duodenalsonde. Folglich mussten bei Entlassung nur noch 14% der Patienten mittels Sonde ernährt werden. Im Vergleich hierzu mussten bei Daniel et al. unter vorrangiger CPAP-Therapie, alternativ Bauchlagerung, MDO und NPA 80% der Kinder bei Entlassung per Sonde ernährt werden (Daniel et al., 2013). In einer retrospektiven Studie wurden nach TLA-Behandlung zur Entlassung 61% der Kinder vollständig oder teilweise über eine Magensonde ernährt (Mermans et al., 2018). Bei Rathé et al. benötigten ca. 70% der Kinder mit isolierter RS bei konservativer und/oder chirurgischer Behandlung eine Magensonde (Rathé et al., 2015). In einer weiteren retrospektiven Studie hatten 70% von 69 Kindern mit isolierter oder syndromaler RS eine Magensonde oder eine Gastrotomie. Die UAO dieser Kinder wurde stadial mittels Bauchlagerung (N=42), NPA (N=16), Glossopexie (N=2), CPAP (N=1) oder Tracheotomie (N=8) behandelt (Glynn et al., 2011). Bei der Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzeptes kann somit im Vergleich zu anderen Therapiemethoden die Magensonde in vielen Fällen frühzeitig entfernt werden.

Die Art der Entlassnahrung konnte für 82% (N=258) der Fälle ausgewertet werden. 28% (N=73) der Kinder konnten ausschließlich mit Muttermilch ernährt werden, 30% (N=78) erhielten Muttermilch und Formula und 41% (N=107) ausschließlich Formula. 23% (N=60) erhielten eine kalorische Nahrungsanreicherung.

Unsere Ergebnisse sind vergleichbar zu den Ergebnissen aus einer retrospektiven Studie mit 49 Kindern mit chirurgischer (TLA und MDO) und konservativer Intervention, wobei hier keine Angaben zu einer kalorischen Anreicherung der Nahrung gemacht wurden. Es erhielten 23% Muttermilch, 40% Formula und 38% eine Kombination aus beidem (Dorise et al., 2019).

Aufgrund der mangelnden Datenlage der Entlassnahrung von Kindern mit RS insbesondere bezogen auf eine Ernährung mittels Muttermilch, folgt ein Vergleich der vorliegenden Studienkohorte mit Untersuchungen an Kindern mit isolierter oder syndromaler Gaumenspalte oder Lippen- und Gaumenspalte.

In einer retrospektiven Studie von 2010 bis 2015 erhielten lediglich 29,5% der Kinder mit isolierter oder syndromaler Gaumenspalte oder Lippen- und Gaumenspalte Muttermilch (Gottschlich et al., 2018). In unserer Patientenkohorte konnten 58% teilweise oder vollständig mit Muttermilch ernährt werden. Im Gegensatz zur Studie von Gottschlich et al. umfasste unsere Kohorte jedoch nur isolierte RS-Kinder und nur 86 % hatten eine Gaumenspalte. In einer weiteren retrospektiven Studie mit Kindern mit einer isolierten Lippen- und Gaumenspalte erhielten sogar 70,8% Kinder nach früher operativer Intervention Muttermilch (Burianova et al., 2017).

4.4 Plattenbehandlung

Von 314 Kindern mit einer isolierten RS wurden 304 Kinder in unserer retrospektiven Studie mit einer Gaumenplatte behandelt. In 84% (N= 264) konnten die Atemobstruktionen mittels konventioneller Spornplatte erfolgreich behandelt werden, wobei bei einem Kind zusätzlich zur Spornplatte eine High-Flow-Unterstützung notwendig war. In 4% (N=14) reichte eine einfache Spornplatte zur Atemwegssicherung nicht aus, sodass eine modifizierte Spornplatte angepasst wurde. Hierfür wurde in je 2 Fällen (1%) eine Ring- und

Flötenplatte und in 10 Fällen (3%) eine Röhrenplatte angefertigt. In 8% (N=26) wurde lediglich eine logopädische Platte eingesetzt. 3% der Kinder (N=10) wurden ohne TPP nach Hause entlassen, da diese in 7 Fällen nicht notwendig und eine Behandlung mit einer Gaumenplatte in 3 Fällen aufgrund von Druckstellen, ausgeprägter Schleimbildung oder einem insuffizienten Offenhalten des Atemweges durch die Platte, nicht möglich war.

Die mediane Aufenthaltsdauer während des initialen Aufenthalts zur Plattenanpassung konnte von 1998 bis 2019 von 22 Tagen auf 16 Tage verkürzt werden. Dies lässt auf eine stetige Optimierung der Plattenherstellung und Anpassung sowie auf zunehmende Erfahrung mit diesem Behandlungskonzept schließen. Im gesamten Zeitraum von 1998 bis 2019 betrug die mediane Aufenthaltsdauer zur initialen Plattenanpassung 18 Tage. Im Gegensatz hierzu konnten in der Literatur deutlich längere Aufenthalte, z.B. von 40 Tagen für die TLA, gefunden werden (Mermans et al., 2018). Lee et al. beschrieben eine mittlere Aufenthaltsdauer von 64 Tagen, hier wurden 16 der 89 Patienten chirurgisch (MDO, TLA, Tracheotomie) und die restlichen Kinder konservativ mittels Lagerung oder nasopharyngealem Tubus behandelt (Lee et al., 2019). Bei erfolgreicher NPA-Behandlung bei Patienten mit einer moderaten oder schweren UAO konnte eine Aufenthaltsdauer von 10 Tagen nach dem NPA-Einsatz erreicht werden (Abel et al., 2012). In einer weiteren Studie wurden von 44 Kindern mit RS 20% (9 Kinder) mittels CPAP behandelt, 9% (4 Kinder) wurden tracheotomiert und 70% (31 Kinder) mittels Bauchlagerung behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer unter CPAP-Therapie betrug 1 Monat und unter Tracheotomie 2 Monate (Amaddeo et al., 2016).

4.5 Gewichtsverläufe

Um den Einfluss des Tübinger Therapiekonzepts auf den Gewichtsverlauf festzustellen, wurden die Gewichte bei Geburt, Aufnahme und Entlassung zur initialen Plattenanpassung, zum 1. Follow-up und zur NU4-9 sowie NU9-15 untersucht. Die Zeitpunkte zur Bestimmung der anthropometrischen Parameter sind mit denen anderer Studien vergleichbar. So wurden in der Literatur unter anderem Gewichtsmessungen bei Geburt und Entlassung (Dorise et al., 2019),

bei Geburt, Entlassung und im Alter von 12 Monaten (Daniel et al., 2013) und bei Geburt, Aufnahme zur Glossopexie, Aufnahme zur Lösung der Glossopexie und einer Nachkontrolle mit ungefähr 5,5 Jahren gefunden (Cozzi et al., 2008).

Das Geburtsgewicht unserer Patientenkohorte lag bei 3,2kg. Dies lag im Bereich anderer publizierter Studienkohorten (Daniel et al., 2013, Dorise et al., 2019, Mermans et al., 2018, Paes et al., 2017, van Lieshout et al., 2014). In unserer Kohorte lag der Z-Score zur Geburt bei -0,28, bei Dorise et al. bei 0,21 (Dorise et al., 2019).

In unserer Kohorte lag bei 12% eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem Z-Score $< -1,282$ vor, während in einer retrospektiven Studie aus Australien eine IUGR mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile in 16% der Fälle gefunden wurde (Dorise et al., 2019). Da in einer Normalbevölkerung bei bis zu 10% der Schwangerschaften eine IUGR zu erwarten ist, liegt die IUGR in unserer Kohorte innerhalb der zu erwartenden Verteilung, was dafür spricht, dass unsere Kinder mit isolierter RS postnatal in der im Median 39. SSW größtenteils eutroph waren (Alkalay et al., 1998). Kinder mit syndromaler RS zeigten mit -1,1 deutlich schlechtere SDS-Werte bei Geburt als die Kinder der vorliegenden Untersuchung mit isolierter RS (Z-Score -0,28) (Müller-Hagedorn et al., 2017).

In einer retrospektiven Studie, in welcher bei Kindern mit isolierter RS (N=49) chirurgisch (N=11, TLA und MDO) oder konservativ (N=38) behandelt wurde, wurde wie auch in der von uns beschriebenen Kohorte von Kindern mit isolierter RS eine deutliche Z-Score-Differenz zwischen Geburt und Entlassung gefunden (Dorise et al., 2019). Von der Geburt bis zur Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zur Plattenanpassung ist der Z-Score in unserer Kohorte um 0,91 gesunken. Im Vergleich zu einem Z-Score-Wert zur Entlassung von -2,01 im medianen Alter von 52 Tagen der 11 RS-Kinder mit einer chirurgischen Intervention (MDO und TLA) stellt der Z-Score-Wert unserer Patientenkohorte mit -1,17 bei Entlassung im medianen Alter von 44 Tagen ein positiveres Ergebnis dar (Dorise et al., 2019) und ist ähnlich dem von Dorise et al. ermitteltem

Wert von -0,94 für die 38 RS-Kinder in ihrer Studie, die ohne chirurgische Intervention blieben (Dorise et al., 2019).

Auch in einer weiteren Studie mit 48 syndromalen und nicht syndromalen Kindern mit RS, behandelt mittels TLA, wurde eine Verschlechterung der Perzentile zwischen Geburt (ca. 40. Perzentile) und Glossopexie (ca. 10. Perzentile) festgestellt (Cozzi et al., 2008).

Der prozentuale Anteil der Kinder mit einem Z-Score ≤ -1 lag mit 54% (N=162) bei Aufnahme und 61% (N=181) bei Entlassung im Bereich des von Dorise et al. gefundenem Ergebnisses von 57% (Dorise et al., 2019).

Von 79% der von uns beschriebene Kinder mit RS konnte im Median 79 Tage nach Entlassung ein weiteres Gewicht im Verlauf ausgewertet werden (1. Follow-up). Der Z-Score lag zu diesem Zeitpunkt bei -1,08 und damit nah am Ergebnis bei Entlassung (-1,17), somit konnte auch bei überwiegend oraler Ernährung ohne Teilsondierung keine Gewichtsabnahme nach Entlassung beobachtet werden.

Eine Verbesserung des Z-Scores konnte zur NU4-9 und NU9-15 auf -0,99 und -0,49 festgestellt werden. Der Z-Score von -0,99 zur NU4-9 im medianen Alter von 167 Tagen (5,5 Monaten) lag niedriger als der Perzentilenwert in einer retrospektiven Studie von 2014 bis 2016 mit 41 Kindern und ausgeprägter RS (Luo et al., 2018). Die hier beschriebenen Kinder mit RS hatten zum Zeitpunkt der Distraktorentfernung (MDO) ein mittleres Alter von 6,1 Monaten und ein Gewicht auf der 28,3 Perzentile, dies entspricht in etwa einem Z-Score von -0,58 (Luo et al., 2018). In deren retrospektiver Studie waren jedoch keine Polygraphiebefunde zur Einteilung des Schweregrades angegeben. Hier wurden stattdessen RS-Verläufe mit klinischen Atmungs- oder Fütterungsbeschwerden als schweres RS klassifiziert (Luo et al., 2018).

Der Z-Score-Wert in unserer Patientenkohorte von -0,49 im Alter von 9-15 Monaten war vergleichbar mit den Daten aus einer retrospektiven Studie mit 39 Kindern mit RS, behandelt vorrangig mittels CPAP, alternativ Bauchlagerung, NPA oder MDO, welche im Alter von 12 Monaten auf der 32. Perzentile lagen.

Dies entspricht in etwa einem Z-Score-Wert von -0,47 (Daniel et al., 2013). Ebenfalls lag das Gewicht zur NU9-15 mit 8,44kg im Alter von 329 Tagen (10,8 Monaten) im Rahmen der in der Literatur gefundenen Werte von 7,63kg im Alter von 9,7 Monaten (Mermans et al., 2018).

Zur NU4-9 war der Z-Score-Wert um -0,76 und zur NU9-15 um -0,32 niedriger als bei der Geburt. Von 108 Kindern konnte sowohl zur NU4-9 als auch zur NU9-15 ein Gewicht aus den Akten ausgewertet werden. Hier ergab sich eine Verbesserung des Z-Scores vom 4.-9. zum 9.-15. Monatsintervall um 0,47.

Der Z-Score-Wert zur Palatoplastik in einem Alter von 324 Tagen (10,7 Monaten) lag in unserer Kohorte bei -0,51 und damit etwas niedriger als zur Palatoplastik in einem medianen Alter von 10,6 Monaten in der retrospektiven Studie zur MDO von Luo et al. (42. Perzentile, d.h. Z-Score von -0,2) (Luo et al., 2018).

4.6 Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung

4.6.1 Einfluss der initialen Plattenanpassung

Um den Einfluss verschiedener Faktoren auf den Gewichtsverlauf bis zu einem Alter von 15 Monaten darzustellen, wurde jeweils die Z-Score-Differenz (beispielsweise Z-Score Aufnahme – Z-Score Geburt) berechnet.

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Z-Score-Differenzen zur initialen Aufnahme zur Plattenanpassung, in Abhängigkeit des postnatalen Alters festgestellt werden ($p < 0,001$). Hierbei hatten Kinder einen besseren Gewichtsverlauf, bei denen die initiale Plattenanpassung früher erfolgte ($r = -0,633$).

Dieser signifikante Unterschied war zur NU4-9 und NU9-15 nicht mehr nachweisbar ($p > 0,05$). Die Z-Score-Differenzen zur NU4-9 und NU9-15 waren annähernd gleich, unabhängig davon, ob die Platte früh oder spät eingesetzt wurde. Somit fand sich auch bei einem späteren Zeitpunkt der initialen Plattenanpassung eine gute Gewichtsentwicklung, sodass diese Kinder im Alter von 9-15 Monaten einen ähnlichen Z-Score-Wert wie Kinder mit einer frühen Plattenanpassung aufwiesen.

4.6.2 Einfluss der Atemwegsobstruktionen vor und nach initialer Plattenanpassung

Im Hinblick auf den Schweregrad der oberen Atemwegsobstruktionen vor bzw. nach der initialen Plattenanpassung unterschieden sich die Z-Score-Differenzen nicht im Alter von 4-9 und 9-15 Monaten ($p > 0,05$). In der Literatur wurden unter anderem Atemwegsobstruktionen als eine mögliche Ursache für eine schlechtere Gewichtsentwicklung bei Kindern mit RS beschrieben (Daniel et al., 2013, Wiechers et al., 2021). Unsere Daten zeigen jedoch, dass Kinder mit initial schweren Atemwegsobstruktionen und dementsprechend hochgradig abnormem Polygraphiebefund nach Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept eine ähnlich gute Gewichtsentwicklung zur NU4-9 und NU9-15 aufwiesen, wie Kinder mit initial leichten Atemwegsobstruktionen. Erklärbar ist dies dadurch, dass nach initialer Plattenanpassung die Polygraphien zur Entlassung bei 92% (N=216) der Kinder einen Normalbefund oder einen geringfügig abnormen Befund aufwiesen. Nach Plattenanpassung gab es lediglich drei Kinder mit einem hochgradig abnormen Befund, welcher durch weitere Plattenanpassungen verbessert wurde. Folglich wiesen sowohl Kinder mit einer ausgeprägten als auch mit einer leichtgradigen Atemwegsobstruktion ein ähnlich gutes MOAI-Ergebnis nach der Plattenanpassung auf, sodass eine ähnliche Gewichtsentwicklung möglich war.

Die unterschiedlichen Schweregrade der Atemwegsobstruktion vor der initialen Plattenanpassung spielten für die langfristige Gewichtsentwicklung eine untergeordnete Rolle. Vermutlich kann dies durch die früh erfolgte Plattenanpassung erklärt werden. Unsere Daten zeigen, dass die Tübinger Plattentherapie gleichermaßen Kinder mit geringen als auch mit ausgeprägten Atemobstruktionen behandeln kann und letztere nach Plattenanpassung ähnlich gut gedeihen wie Kinder mit nur leichten Atemwegsobstruktionen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer Studie von Daniel et al., welche keine Beeinflussung der Gewichtsperzentilen durch den ursprünglichen Schweregrad der OSA im Alter von 12 Monaten feststellte (Daniel et al., 2013).

4.6.3 Behandlungsjahr, Nahrungsart und Gestationsalter

Des Weiteren wurde der Einfluss der Entlassnahrung beziehungsweise der hochkalorischen Zusätze auf den Gewichtsverlauf überprüft. Hier konnte je nach Entlassnahrung kein signifikanter Unterschied in den Z-Score-Werten im Alter von 4-9 und 9-15 Monaten festgestellt werden ($p > 0,05$). Trotz der geringfügig schlechteren Z-Score-Werten von Kindern mit Nahrungszusätzen, lässt sich aus dem fehlenden signifikantem Einfluss zur NU4-9 ($p > 0,05$) und der lediglich leichten Signifikanz zur NU9-15 ($p = 0,043$) schließen, dass durch den kalorischen Nahrungszusatz bei diesen Kindern eine ähnliche Gewichtsentwicklung erreicht werden kann. Eine standardisierte Ernährungsberatung für Kinder mit einer RS wäre empfehlenswert (Dorise et al., 2019).

Zudem wurde ein signifikanter Einfluss des Gestationsalters auf das Gewicht zur NU4-9 und NU9-15 festgestellt ($p < 0,05$), wobei die Signifikanz und die Korrelation zur NU9-15 abnahmen ($p < 0,05$). Die Frühgeborenenrate lag in unserer Kohorte mit 17% (49 Kindern) über der Rate in der Allgemeinbevölkerung (6-11%) (Morice et al., 2018).

Es konnte ein schwach linearer Zusammenhang ($< 0,5$) zwischen dem Behandlungsjahr und dem Gewichtsverlauf der Kinder festgestellt werden. Der Unterschied im Z-Score bezüglich des Behandlungsjahres war zur NU9-15 signifikant ($p = 0,002$). Spätere Behandlungsjahrgänge hatten hierbei einen besseren Gewichtsverlauf. Dies könnte durch die stetige Optimierung des Tübinger Therapiekonzeptes erklärt werden. Allerdings könnte hier der unter „Limitationen“ besprochene Selektionsbias eine Rolle spielen. Da zur NU4-9 und NU9-15 aufgrund des Datenverlustes bis zum 15. Lebensmonat unterschiedliche Patienten betrachtet wurden, kam es zur NU4-9 und NU9-15 zu unterschiedlichen prozentualen Verteilungen der Behandlungsjahrgruppen. Zur NU9-15 fanden sich lediglich 8% aller NU9-15 Kinder in den Behandlungsjahrgängen 1998 bis 2005, während es 20% aller NU4-9 Kinder waren. Diese ungleiche prozentuale Verteilung kann zu dem signifikanten Ergebnis im 9.-15. Monatsintervall und der fehlenden Signifikanz im 4.-9. Monatsintervall geführt haben.

4.7 Limitationen

Die vorliegende Studie wurde als eine retrospektive und monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Hierdurch ergaben sich Einschränkungen in der Datenerhebung.

Insbesondere bei der Gewichtserhebung zu den späteren Messzeitpunkten bestand ein erheblicher Datenverlust. Während zur initialen Plattenanpassung das Gewicht von 97% der Kinder ermittelt werden konnte, waren es zur NU9-15 lediglich noch 43%. Dies lässt sich vor allem dadurch erklären, dass bei der initialen Plattenanpassung von 307 Kindern anthropometrische Parameter erhoben wurden und ein Datenverlust hier nur durch vereinzelt fehlende Dokumentation von Gewichtswerten zustande kam, während es sich bei der NU9-15 um einen Zeitraum handelte, indem nicht alle Kinder zu einer Follow-up Untersuchung gesehen wurden. In einigen Fällen wurde zudem zu den Follow-up Untersuchungen kein Gewicht erhoben bzw. dokumentiert. Die von uns gewählten Zeiträume enthielten jedoch trotzdem die größtmögliche Anzahl an Follow-up Untersuchungen mit den dementsprechenden Gewichtsangaben, sodass ein Ausblick auf die Gewichtsentwicklung mit ca. ½ (NU4-9) und 1 Jahr (NU9-15) ermöglicht wurde.

Durch den beschriebenen Datenverlust der longitudinalen Gewichtsdaten sind Selektionsbias möglich.

Die vorliegende Studie bietet die Möglichkeit des Generierens von Hypothesen und stellt keine Kausalitäten dar.

Wir nehmen an, dass Kinder mit komplizierten RS-Verläufen vor allem in den ersten Behandlungsjahren mehr Follow-up Untersuchungen erhalten haben und damit mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zur NU9-15 vertreten waren, als Kinder mit einem unkomplizierten Verlauf. Der Z-Score des Aufnahmegewichtes zur initialen Plattenanpassung der Kinder, welche zur NU9-15 erschienen waren, lag jedoch bei -1,17 und ist damit vergleichbar mit dem Z-Score zur Aufnahme der Gesamtpopulation von -1,12.

Da erst ab 2003 ein standardisiertes Auswertungsprotokoll der Polygraphien verwendet wurde, waren erst ab 2003 auswertbare MOAI-Befunde vorhanden. Dementsprechend haben wir uns dazu entschieden, die Befunde ab 2003 mit in die Auswertung einzubeziehen.

Die Datenerhebung erfolgte unter anderem durch das Auslesen von Daten aus dem abteilungsinternen Patientendatenmanagementsystem Neodat® (Firma Paedsoft, Tübingen) in eine Excel-Tabelle, wodurch Übertragungsfehler minimiert wurden. Aufgrund der Zusammentragung der Datensätze durch zwei Personen können trotz intensiver Absprachen Abweichungen in der Vorgehensweise und damit entstandene Fehler nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt für Mess- und Dokumentationsfehler.

Durch den langen Zeitraum dieser Beobachtungsstudie und der geographischen Patientenverteilung innerhalb und teilweise sogar außerhalb Deutschlands konnte trotz des monozentrischen Designs eine große Studienkohorte ermittelt werden. Mit der großen Anzahl der Patienten lässt sich die Bedeutung der Studie begründen, da sowohl Basisdaten als auch longitudinale Daten bezüglich einer seltenen Erkrankung und ihrer Therapie beschrieben wurden.

4.8 Schlussfolgerung

Zusammenfassend stellt die Tübinger Plattentherapie eine wenig invasive, jedoch effiziente Methode zur Behandlung der RS mit einem geringen Komplikationsrisiko dar. Es konnte in unserer Patientenkohorte im Gegensatz zu einigen anderen Therapiemethoden eine deutliche Verbesserung der Atemwegssituation noch während des ersten Aufenthaltes gezeigt werden. Ebenfalls konnte in unserer Kohorte eine zumeist kürzere Dauer des Therapieaufenthaltes als bei anderen Therapiemethoden festgestellt werden. Unter dem Tübinger Therapiekonzept konnte eine Gewichtsverbesserung von der initialen Plattenanpassung bis zur NU9-15 trotz überwiegender Entfernung der Magensonden erreicht werden. Eine früh erfolgte Plattenanpassung stellte einen günstigen prognostischen Faktor für die Gewichtsentwicklung dar.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden 314 Patienten mit einer isolierten RS, welche im Zeitraum von 1998 bis 2019 zur Plattenbehandlung ins Universitätsklinikum Tübingen kamen, eingeschlossen. Zur Überprüfung einer möglichen Beeinflussung der Gewichtsentwicklung durch das Tübinger Therapiekonzept, insbesondere im Hinblick auf den Zeitpunkt des Einsatzes der Platte und den Schweregrad der initialen Polygraphiebefunde, wurden Gewichtsverläufe (Z-Score-Differenzen) bis zum 15. Lebensmonat ermittelt. Insbesondere zur Geburt, zur Aufnahme und Entlassung der initialen Plattenanpassung, zum 1. Follow-up, zu den Nachuntersuchungen NU4-9 und NU9-15 sowie zur Palatoplastik wurden Z-Score-Werte berechnet. Zusätzlich wurde der Einfluss des Tübinger Therapiekonzeptes auf die Notwendigkeit einer Sondenernährung zum Zeitpunkt der Entlassung geprüft.

Bei 307 Kindern wurde ein Plattenbehandlungsversuch durchgeführt, wobei dieser lediglich in 1% der Fälle (3 Kinder) aufgrund von Druckstellen, ausgeprägter Schleimbildung oder einem insuffizienten Offenhalten des Atemweges durch die Platte erfolglos blieb. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle (84%) konnte mit einer konventionellen TPP behandelt werden.

Bei 53% der beschriebenen Kinder mit RS musste die Nahrung initial vollständig oder teilweise sondiert werden. Die Fütterungsschwierigkeiten konnten durch das Tübinger Therapiekonzept, bestehend aus einer Plattenanpassung, Trinktraining und Logopädie, deutlich verbessert werden. Dementsprechend konnten 86% der Kinder mit vollständiger oraler Nahrungsaufnahme und ohne Magensonde entlassen werden. Auch bei der Gewichtsentwicklung bis zum 15. Lebensmonat konnte eine Verbesserung in den Gewichtsverläufen festgestellt werden. Es wurde eine Verschlechterung der Gewichtszunahme von Geburt bis zur Aufnahme zur initialen Plattenanpassung (Z-Score -0,28 und -1,12) und nachfolgend eine Verbesserung dieser Zunahme zwischen Entlassung von der initialen Plattenanpassung bis zur NU9-15 (Z-Score -1,17 und -0,49) festgestellt. Zur NU4-9 lag der Z-Score-Wert um 0,76 und zur NU9-15 um 0,32 niedriger als zur Geburt.

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Z-Score-Differenzen zur initialen Aufnahme zur Plattenanpassung, in Abhängigkeit vom postnatalen Alter festgestellt werden ($p < 0,001$). Hierbei zeigten Kinder einen besseren Gewichtsverlauf, je früher die initiale Plattenanpassung postnatal erfolgte ($r = -0,633$). Eine früh erfolgte Plattenanpassung stellt demnach einen wichtigen prognostischen Faktor für die Gewichtsentwicklung nach Entlassung dar. Allerdings konnte bei Kindern mit einer spät erfolgten Plattenanpassung bis zur NU9-15 kein signifikanter Unterschied mehr im Gewicht zu Kindern mit früh erfolgter Plattenanpassung festgestellt werden. Dies zeigt, dass selbst bei einem späteren Therapiebeginn ein Aufholwachstum bis zum Ende des ersten Lebensjahres erreicht werden konnte.

Es konnte kein Einfluss des initialen Polygraphiebefundes auf die langfristige Gewichtsentwicklung festgestellt werden. Dies ist dadurch erklärbar, dass nach der Plattenanpassung die MOAI-Werte bei 92% der Kinder einen normalen oder nur geringfügig abnormen Befund zeigten und dementsprechend der potentielle Einfluss einer erhöhten Atemarbeit auf die Gewichtsentwicklung bei der Mehrheit der Kinder reduziert werden konnte. Diese Daten legen nahe, dass RS-Kinder sowohl mit leichten als auch mit ausgeprägtem OSAS erfolgreich mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt werden können.

Zusammenfassend konnte durch das Tübinger Therapiekonzept eine Gewichtsverbesserung von der initialen Plattenanpassung bis zur NU9-15 trotz überwiegender Entfernung der Magensonden erreicht werden. Dabei ist das Konzept wenig invasiv, komplikationsarm und im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten konnte zumeist eine kürzere Dauer des Therapieaufenthaltes festgestellt werden. Die Studie konnte eine früh erfolgte Plattenanpassung als einen wichtigen prognostischen Faktor für die Gewichtsentwicklung ermitteln.

Aufgrund des retrospektiven Designs handelt es sich um eine hypothesengenerierende Arbeit. Zur abschließenden Klärung eines Einflusses des Zeitpunkts der Plattenanpassung sowie von Atemwegsobstruktionen ist ein prospektives Studiendesign wünschenswert.

6 Literaturverzeichnis

- ABADIE, V., MORISSEAU-DURAND, M. P., BEYLER, C., MANACH, Y. & COULY, G. 2002. Brainstem dysfunction: a possible neuroembryological pathogenesis of isolated Pierre Robin sequence. *Eur J Pediatr*, 161, 275-80.
- ABEL, F., BAJAJ, Y., WYATT, M. & WALLIS, C. 2012. The successful use of the nasopharyngeal airway in Pierre Robin sequence: an 11-year experience. *Arch Dis Child*, 97, 331-4.
- ALKALAY, A. L., JR, J. M. G. & POMERANCE, J. J. 1998. Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 18,2, 142-51.
- ALMAJED, A., VIEZEL-MATHIEU, A., GILARDINO, M. S., FLORES, R. L., THOLPADY, S. S. & COTE, A. 2017. Outcome Following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants With Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *Cleft Palate Craniofac J*, 54, 32-42.
- AMADDEO, A., ABADIE, V., CHALOUHI, C., KADLUB, N., FRAPIN, A., LAPILLONNE, A., LEBOULANGER, N., GARABEDIAN, E. N., PICARD, A. & FAUROUX, B. 2016. Continuous Positive Airway Pressure for Upper Airway Obstruction in Infants with Pierre Robin Sequence. *Plast Reconstr Surg*, 137, 609-12.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY 1996. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 866-78.
- BACILIERO, U., SPANIO DI SPILIMBERGO, S., RIGA, M. & PADULA, E. 2011. Respiratory distress in Pierre Robin sequence: an experience with mandible traction by wires. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40, 464-70.
- BARBOSA, A. C., FUNATO, N., CHAPMAN, S., MCKEE, M. D., RICHARDSON, J. A., OLSON, E. N. & YANAGISAWA, H. 2007. Hand transcription factors cooperatively regulate development of the distal midline mesenchyme. *Dev Biol*, 310, 154-68.
- BAUDON, J. J., RENAULT, F., GOUTET, J. M., FLORES-GUEVARA, R., SOUPRE, V., GOLD, F. & VAZQUEZ, M. P. 2002. Motor dysfunction of the upper digestive tract in Pierre Robin sequence as assessed by sucking-swallowing electromyography and esophageal manometry. *J Pediatr*, 140, 719-23.
- BIJNEN, C. L., DON GRIOT, P. J., MULDER, W. J., HAUMANN, T. J. & VAN HAGEN, A. J. 2009. Tongue-lip adhesion in the treatment of Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*, 20, 315-20.
- BREUGEM, C. C., EVANS, K. N., POETS, C. F., SURI, S., PICARD, A., FILIP, C., PAES, E. C., MEHENDALE, F. V., SAAL, H. M., BASART, H., MURTHY, J., JOOSTEN, K. F., SPELEMAN, L., COLLARES, M. V., VAN DEN BOOGAARD, M. J., MURADIN, M., ANDERSSON, M. E., KOGO, M., FARLIE, P. G., DON GRIOT, P., MOSSEY, P. A., SLATOR, R., ABADIE, V. & HONG, P. 2016. Best Practices for the Diagnosis and

- Evaluation of Infants With Robin Sequence: A Clinical Consensus Report. *JAMA Pediatr*, 170, 894-902.
- BUCHENAU, W. 2016. Therapie der oberen Atemwegsobstruktion bei Säuglingen mit Pierre Robin Sequence.
- BUCHENAU, W., URSCHITZ, M. S., SAUTERMEISTER, J., BACHER, M., HERBERTS, T., ARAND, J. & POETS, C. F. 2007. A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence. *J Pediatr*, 151, 145-9.
- BUCHENAU, W., WENZEL, S., BACHER, M., MULLER-HAGEDORN, S., ARAND, J. & POETS, C. F. 2017. Functional treatment of airway obstruction and feeding problems in infants with Robin sequence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102, F142-F146.
- BURIANOVA, I., KULIHOVA, K., VITKOVA, V. & JANOTA, J. 2017. Breastfeeding After Early Repair of Cleft Lip in Newborns With Cleft Lip or Cleft Lip and Palate in a Baby-Friendly Designated Hospital. *J Hum Lact*, 33, 504-508.
- BUTOW, K. W., NAIDOO, S., ZWAHLEN, R. A. & MORKEL, J. A. 2016. Pierre Robin sequence: Subdivision, data, theories, and treatment - Part 4: Recommended management and treatment of Pierre Robin sequence and its application. *Ann Maxillofac Surg*, 6, 44-9.
- CAOQUETTE-LABERGE, L., BAYET, B. & LAROCQUE, Y. 1994. The Pierre Robin sequence review of 125 cases and evolution of treatment modalities. *Plast Reconstr Surg*, 93, 934-42.
- CARR, M. M., POJE, C. P., KINGSTON, L., KIELMA, D. & HEARD, C. 2001. Complications in Pediatric Tracheostomies.
- COHEN, M. M. 1999. Robin Sequences and Complexes: Causal Heterogeneity and Pathogenetic/Phenotypic Variability. *American Journal of Medical Genetics*, 84, 311-315.
- COLLARES, M. V., DUARTE, D. W., SOBRAL, D. S., PORTINHO, C. P., FALLER, G. J. & FRAGA, M. M. 2016. Neonatal Mandibular Distraction Osteogenesis Reduces Cleft Palate Width and Lengthens Soft Palate, Influencing Palatoplasty in Patients With Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*, 27, 1267-72.
- COTE, A., FANOUS, A., ALMAJED, A. & LACROIX, Y. 2015. Pierre Robin sequence: review of diagnostic and treatment challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79, 451-64.
- COZZI, F., TOTONELLI, G., FREDIANI, S., ZANI, A., SPAGNOL, L. & COZZI, D. A. 2008. The effect of glossopexy on weight velocity in infants with Pierre Robin syndrome. *J Pediatr Surg*, 43, 296-8.
- DANIEL, M., BAILEY, S., WALKER, K., HENSLEY, R., KOL-CASTRO, C., BADAWI, N., CHENG, A. & WATERS, K. 2013. Airway, feeding and growth in infants with Robin sequence and sleep apnoea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 77, 499-503.
- DEMKE, J., BASSIM, M., PATEL, M. R., DEAN, S., RAHBAR, R., VAN AALST, J. A. & DRAKE, A. 2008. Parental perceptions and morbidity: tracheostomy and Pierre Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 72, 1509-16.

- DORISE, B., TRIVEDI, A., GALEA, C., WALKER, K. & MEHTA, B. 2019. Feeding practices and growth of infants with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 118, 11-14.
- DRESCHER, F. D., JOTZO, M., GOELZ, R., MEYER, T. D., BACHER, M. & POETS, C. F. 2008. Cognitive and psychosocial development of children with Pierre Robin sequence. *Acta Paediatr*, 97, 653-6.
- EHSAN, Z., KURIAN, C., WEAVER, K. N., PAN, B. S., HUANG, G., HOSSAIN, M. M. & SIMAKAJORNBOON, N. 2019. Longitudinal Sleep Outcomes in Neonates With Pierre Robin Sequence Treated Conservatively. *J Clin Sleep Med*, 15, 477-482.
- EVANS, K. N., SIE, K. C., HOPPER, R. A., GLASS, R. P., HING, A. V. & CUNNINGHAM, M. L. 2011. Robin sequence: from diagnosis to development of an effective management plan. *Pediatrics*, 127, 936-48.
- FAHRADYAN, A., AZADGOLI, B., TSUHA, M., URATA, M. M. & FRANCIS, S. H. 2019. A Single Lab Test to Aid Pierre Robin Sequence Severity Diagnosis. *Cleft Palate Craniofac J*, 56, 298-306.
- FENTON, T. R. & KIM, J. H. 2013. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*.
- FLORES, R. L. 2014. Neonatal mandibular distraction osteogenesis. *Semin Plast Surg*, 28, 199-206.
- GLYNN, F., FITZGERALD, D., EARLEY, M. J. & ROWLEY, H. 2011. Pierre Robin sequence: an institutional experience in the multidisciplinary management of airway, feeding and serous otitis media challenges. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 75, 1152-5.
- GOTTSCHLICH, M. M., MAYES, T., ALLGEIER, C., JAMES, L., KHOURY, J., PAN, B. & VAN AALST, J. A. 2018. A Retrospective Study Identifying Breast Milk Feeding Disparities in Infants with Cleft Palate. *J Acad Nutr Diet*, 118, 2154-2161.
- HO, A. C., WONG, R. W., CHEUNG, T., NG, D. K., SIU, K. K. & FUNG, S. C. 2019. Orthodontic plate for management of obstructive sleep apnoea in infants with Pierre Robin sequence: experience and protocol in Hong Kong. *J Orthod*, 46, 367-373.
- HONG, H., WEE, C. P., HAYNES, K., URATA, M., HAMMOUDEH, J. & WARD, S. L. D. 2019. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea in Prone Versus Nonprone Body Positioning With Polysomnography in Infants With Robin Sequence *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 7.
- KAREMPELIS, P., HAGEN, M., MORRELL, N. & ROBY, B. B. 2020. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 131, 109842.
- KHANSA, I., HALL, C., MADHOUN, L. L., SPLAINGARD, M., BAYLIS, A., KIRSCHNER, R. E. & PEARSON, G. D. 2017. Airway and Feeding Outcomes of Mandibular Distraction, Tongue-Lip Adhesion, and Conservative Management in Pierre Robin Sequence: A Prospective Study. *Plast Reconstr Surg*, 139, 975e-983e.
- KIMPLE, A. J., BALDASSARI, C. M., COHEN, A. P., LANDRY, A. & ISHMAN, S. L. 2014. Polysomnographic results of prone versus supine positioning in micrognathia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78, 2056-9.

- KONOFAOS, P., PUENTE-ESPEL, J., ASKANDAR, S. & WALLACE, R. D. 2019. Mid-Term Outcome of Mandibular Distraction Osteogenesis in Pierre Robin Sequence. *J Craniofac Surg*.
- LEBOULANGER, N., PICARD, A., SOUPRE, V., AUBERTIN, G., DENOYELLE, F., GALLIANI, E., ROGER, G., GARABEDIAN, E. N. & FAUROUX, B. 2010. Physiologic and clinical benefits of noninvasive ventilation in infants with Pierre Robin sequence. *Pediatrics*, 126, e1056-63.
- LEE, M., HO, E. S. & FORREST, C. R. 2019. Pierre Robin Sequence: Cost-Analysis and Qualitative Assessment of 89 Patients at the Hospital for Sick Children. *Plast Surg (Oakv)*, 27, 14-21.
- LI, W. Y., POON, A., COURTEMANCHE, D., VERCHERE, C., ROBERTSON, S., BUCEVSKA, M., MALIC, C. & ARNEJA, J. S. 2017. Airway Management in Pierre Robin Sequence: The Vancouver Classification. *Plast Surg (Oakv)*, 25, 14-20.
- LOGJES, R. J. H., HAASNOOT, M., LEMMERS, P. M. A., NICOLAIJE, M. F. A., VAN DEN BOOGAARD, M. H., MINK VAN DER MOLEN, A. B. & BREUGEM, C. C. 2018. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr*, 177, 781-789.
- LUO, D., CHEN, Y., WANG, H., LI, T., FAN, L., WENLI, W., JIAYU, L. & JIANSUO, H. 2018. The Effect of Mandibular Distraction Osteogenesis on Weight Velocity in Infants With Severe Pierre Robin Syndrome. *J Craniofac Surg*, 29, 1851-1854.
- MAAS, C. & POETS, C. F. 2014. Initial treatment and early weight gain of children with Robin Sequence in Germany: a prospective epidemiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99, F491-4.
- MAHADEVAN, M., BARBER, C., SALKELD, L., DOUGLAS, G. & MILLS, N. 2007. Pediatric tracheotomy: 17 year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71, 1829-35.
- MARQUES, I. L., BETTIOL, H., DE SOUZA, L., BARBIERI, M. A. & BACHEGA, M. I. 2008. Longitudinal study of the growth of infants with isolated Robin sequence considered being severe cases. *Acta Paediatr*, 97, 371-5.
- MEI, Z. & GRUMMER-STRAWN, L. M. 2007. Standard deviation of anthropometric Z-scores as a data quality assessment tool using the 2006 WHO growth standards: a cross country analysis. *Bull World Health Organ*, 85, 441-8.
- MERMANS, J. F., LISSENBERG-WITTE, B. I., VAN GOGH, C. D. L., BROERS, C. J. M., VAN HAGEN, J. M., STRIJERS, R. L. M. & DON GRIOT, J. P. W. 2018. Tongue Lip Adhesion in the Treatment of Robin Sequence: Respiratory, Feeding, and Surgical Outcomes. *J Craniofac Surg*, 29, 2327-2333.
- MORICE, A., SOUPRE, V., MITANCHEZ, D., RENAULT, F., FAUROUX, B., MARLIN, S., LEBOULANGER, N., KADLUB, N., VAZQUEZ, M. P., PICARD, A. & ABADIE, V. 2018. Severity of Retrognathia and Glossoptosis Does Not Predict Respiratory and Feeding Disorders in Pierre Robin Sequence. *Front Pediatr*, 6, 351.
- MÜLLER-HAGEDORN, S., BUCHENAU, W., ARAND, J., BACHER, M. & POETS, C. F. 2017. Treatment of infants with Syndromic Robin

- sequence with modified palatal plates: a minimally invasive treatment option. *Head Face Med*, 13, 4.
- PAES, E. C., DE VRIES, I. A. C., PENRIS, W. M., HANNY, K. H., LAVRIJSEN, S. W., VAN LEERDAM, E. K., RADEMAKER, M. M., VELDHOFEN, E. S., EIJKEMANS, R., KON, M. & BREUGEM, C. C. 2017. Growth and prevalence of feeding difficulties in children with Robin sequence: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*, 21, 2063-2076.
- PIELOU, W. D. 1967. Non-surgical Management of Pierre Robin Syndrome. *Arch. Dis. Childh.*
- POETS, C. F., KOOS, B., REINERT, S. & WIECHERS, C. 2019. The Tübingen palatal plate approach to Robin sequence: Summary of current evidence. *J Craniomaxillofac Surg*, 47, 1699-1705.
- POETS, C. F., MAAS, C., BUCHENAU, W., ARAND, J., VIERZIG, A., BRAUMANN, B. & MULLER-HAGEDORN, S. 2017. Multicenter study on the effectiveness of the pre-epiglottic baton plate for airway obstruction and feeding problems in Robin sequence. *Orphanet J Rare Dis*, 12, 46.
- RATHÉ, M., RAYYAN, M., SCHOENAERS, J., DORMAAR, J. T., BREULS, M., VERDONCK, A., DEVRIENDT, K., POORTEN, V. V. & HENS, G. 2015. Pierre Robin sequence: Management of respiratory and feeding complications during the first year of life in a tertiary referral centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79, 1206-12.
- RENAULT, F., FLORES-GUEVARA, R., SOUPRE, V., VAZQUEZ, M. P. & BAUDON, J. J. 2000. Neurophysiological brainstem investigations in isolated Pierre Robin sequence. *Early Human Development* 58, 141-52.
- SMITH, M. C. & SENDERS, C. W. 2006. Prognosis of airway obstruction and feeding difficulty in the Robin sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70, 319-24.
- VAN LIESHOUT, M. J., JOOSTEN, K. F., HOEVE, H. L., MATHIJSSSEN, I. M., KOUDSTAAL, M. J. & WOLVIUS, E. B. 2014. Unravelling Robin sequence: considerations of diagnosis and treatment. *Laryngoscope*, 124, E203-9.
- VAN LIESHOUT, M. J., JOOSTEN, K. F., MATHIJSSSEN, I. M., KOUDSTAAL, M. J., HOEVE, H. L., VAN DER SCHROEFF, M. P. & WOLVIUS, E. B. 2015. Robin sequence: A European survey on current practice patterns. *J Craniomaxillofac Surg*, 43, 1626-31.
- VATLACH, S., MAAS, C. & POETS, C. F. 2014. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9.
- WAN, T., WANG, G. & YANG, Y. 2014. The nutrition status of mild form Pierre Robin sequence before cleft palate repair: an analysis of 34 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 118, 43-6.
- WIECHERS, C., BUCHENAU, W., ARAND, J., OERTEL, A. F., PETERS, K., MULLER-HAGEDORN, S., KOOS, B. & POETS, C. F. 2019. Mandibular growth in infants with Robin sequence treated with the Tübingen palatal plate. *Head Face Med*, 15, 17.
- WIECHERS, C., IFFLANDER, R., GERDES, R., CIUFFOLOTTI, M., ARAND, J., WEISE, C., PETERS, K., GRANDKE, B., REINERT, S., KOOS, B. & POETS, C. F. 2021. Retrospective study on growth in infants with

isolated Robin sequence treated with the Tuebingen Palate Plate.
Orphanet J Rare Dis, 16, 338.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung Kinderheilkunde IV unter Betreuung von Professor Dr. C. F. Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. C. F. Poets, Ärztlicher Direktor der Abteilung Kinderheilkunde IV, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen in Zusammenarbeit mit Dr. Cornelia Wiechers, Oberärztin der Abteilung Kinderheilkunde IV, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Die Datenerhebungen wurden von mir in Zusammenarbeit mit Cand. Med. Melissa Ciuffolotti durchgeführt.

Die Eintragungen der Kindesdaten von 1998 bis 2002 in das Patientendatenmanagementsystem Neodat® (Firma Paedsoft, Tübingen) erfolgte durch mich, von 2003 bis 2019 durch Cand. Med. Melissa Ciuffolotti. Das Auslesen der Kindesdaten aus dem Patientendatenmanagementsystem Neodat® (Firma Paedsoft, Tübingen) in Excel-Tabellen erfolgte durch Herrn Dr. Jörg Arand. Die ergänzende Datenerhebung, Strukturierung und Bearbeitung der Excel-Tabellen zur Erstellung einer gemeinsam verwendeten Basisdaten- und Aufenthaltstabelle erfolgten in Zusammenarbeit mit Cand. Med. Melissa Ciuffolotti. Die Erstellung weiterer themenspezifischer Tabellen erfolgte auf der Grundlage der Basisdaten- und Aufenthaltstabellen durch mich.

Die gesamte statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Kohorten in der Doktorarbeit und in der Publikation unterscheiden sich auf Grund unterschiedlicher Einschlusskriterien um 7 Kinder. Für die Doktorarbeit wurde eine Kohorte von 314 Personen und in der Publikation eine Kohorte von

307 Personen zur Berechnung des Ergebnisteils verwendet, da in der Doktorarbeit unter anderem Kinder mit Daten bis einschließlich 15 Monaten und in der Publikation Kinder mit Daten bis einschließlich 12 Monaten eingeschlossen wurden. Zusätzlich wurde rückwirkend bei einem Kind die RS als syndromale RS-Form eingeteilt und dadurch im Paper ausgeschlossen.

Tübingen, den 31.05.2023

8 Publikation

Wiechers, C., Ifflander, R., Gerdes, R., Ciuffolotti, M., Arand, J., Weise, C., Peters, K., Grandke, B., Reinert, S., Koos, B. & Poets, C. F. 2021.

Retrospective study on growth in infants with isolated Robin sequence treated with the Tuebingen Palate Plate. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 338.

9 Danksagung

Mein Dank gilt allen Personen, welche mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Cornelia Wiechers für die intensive und hervorragende Betreuung, die Beantwortung zahlreicher Fragen und die außerordentliche Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich Herrn Professor Dr. C. F. Poets für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit danken.

Ein ganz spezieller Dank gilt meiner Mutter für die liebevolle, fürsorgliche und uneingeschränkte Unterstützung, ohne die das Studium und die Dissertation nicht möglich gewesen wären.