

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung IV: Kinderheilkunde
(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische
Intensivmedizin)

**Validierung des Jaw Index zur Bestimmung einer
Mikrognathie und 3D-Darstellung des Gesichtsprofils
bei gesunden Reifgeborenen und Kindern mit Robin
Sequenz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sowula, Julian Jerzy

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 19.09.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	7
1.1 Definition	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Geschichte	8
1.4 Ätiologie	8
1.5 Klinik	9
1.5.1 Leitsymptome der RS	9
1.5.2 Vorkommen der Gaumenspalte	11
1.5.3 Probleme bei der Nahrungsaufnahme	11
1.5.4 Klinische Einteilungsmöglichkeiten	12
1.6 Diagnostik	13
1.6.1 Mikrognathie	14
1.6.2 Glossoptose	17
1.6.3 Obere Atemwegobstruktion	17
1.6.4 Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme	17
1.7 Therapiemöglichkeiten für Kinder mit Robin Sequenz	18
1.7.1 Bauchlagerung	18
1.7.2 Nasopharyngealtubus	19
1.7.3 Continuous positive airway pressure (CPAP)	19
1.7.4 Labioglossopexie	19
1.7.5 Mandibuläre Distraktionsosteogenese	20
1.7.6 Tracheotomie	20
1.7.7 Tübinger Therapiekonzept	21
1.8 Ziel der Studie	23
2 Material und Methoden	24
2.1 Genehmigung der Ethikkommission	24
2.2 Studiendesign	24

2.3	Studienpopulation	24
2.4	Rekrutierung der gesunden Neugeborenen	24
2.5	Studienablauf	24
2.6	Studienbedingte Untersuchungen	25
2.6.1	Bestimmung des manuellen Jaw Index	25
2.6.2	Bestimmung von Gewicht, Kopfumfang und Körpergröße	26
2.6.3	Erstellen einer 3-D Oberflächenfotografie	26
2.6.4	Auswertung der 3D Messungen	28
2.7	Statistische Auswertung	38
3	Ergebnisse	39
3.1	Studienteilnehmer	39
3.1.1	Säuglinge mit RS	39
3.1.2	Gesunde Kontrollgruppe	39
3.1.3	Geburtswerte	39
3.2	Messungen	40
3.3	Messergebnisse	46
3.3.1	Entwicklung des Jaw Index innerhalb der Gruppen	46
3.3.2	Catch-up Growth der Kinder mit RS	53
3.3.3	ANB`-Winkel im Verlauf des ersten Lebensjahres	57
3.3.4	Gesichtsprofil der Kontroll- und RS-Gruppe	59
3.3.5	Der Einfluss der Tübinger Plattentherapie auf den OAI	62
3.3.6	Gewichtsverlauf der Probanden	64
3.3.7	Inter-Observer-Reliabilität der digitalen Messung	67
3.3.8	Inter-Observer-Reliabilität der manuellen Messung	68
3.3.9	Vergleich der manuellen mit der digitalen Jaw Index Messung	68
3.3.10	Zustand der Probanden während der manuellen Messung	70
4	Diskussion	72
4.1	Aufholwachstum des Unterkiefers	73
4.2	Vergleich des manuellen und digitalen Jaw Index	79
4.3	Inter-Observer-Reliabilität des digitalen und manuellen Jaw Index	80
4.4	Reduktion der obstruktiven Schlafapnoe	80
4.5	Gewichtsverlauf der Kinder mit RS	83

4.6	Diskussion der Methoden	84
4.7	Limitationen und Stärken der Studie	86
5	Zusammenfassung	90
6	Literaturverzeichnis	93
7	Erklärung zum Eigenanteil	103
8	Danksagung	104

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Frontale Ansicht zur Berechnung des Jaw Index (Maxillärer und mandibulärer Kieferbogen) TraL= linkes Tragion, Sn= Subnasalpunkt, Pog´= Pogonion, TraR= rechtes Tragion.....	15
Abbildung 2 Laterale Ansicht zur Berechnung des Jaw Index (Maxillo-mandibuläre Distanz) ; Sn= Subnasalpunkt, Pog´= Pogonion.....	15
Abbildung 3 ANB` - Winkel eines gesunden Neugeborenen	16
Abbildung 4 Messgeräte zur manuellen Jaw Index Messung (Reifenprofiliefenmesser und Maßband).....	25
Abbildung 5 3dMD-Fotogerät in der Neonatologie zur Erstellung der Fotografie im Liegen	27
Abbildung 6 3dMD-Fotogerät in der Kieferorthopädie für ältere Kinder im Sitzen	28
Abbildung 7 Verwendete Landmarken Teil 1: Vorderansicht eines Probanden der Kontrollgruppe mit beschrifteten Landmarken	31
Abbildung 8 Verwendete Landmarken Teil 2 Profilansicht eines Probanden der Kontrollgruppe mit beschrifteten Landmarken	32
Abbildung 9 Messung der maxillo-mandibulären Distanz mithilfe der Software Onyx Ceph in Bezug zur Ebene durch das Hautnasion N`, hier in Schwarz die Distanz Pog`-Sn.....	33
Abbildung 10 Berechnung der maxillo-mandibulären Distanz mithilfe des Programms Onyx Ceph Vorderansicht, Gelbe Ebene: Ebene durch das Hautnasion, Grüne Ebene: Frankfurter Horizontale.....	34
Abbildung 11 Distanz Pog´-Subnasalpunkt (zur Berechnung des Jaw Index)..	34
Abbildung 12 Messung des maxillären und mandibulären Kieferbogens mittels 3dMD, Profilansicht.....	35
Abbildung 13 Messung des mandibulären und maxillären Kieferbogens mittels 3dMD, Vorderansicht	36
Abbildung 14 ANB´ - Winkel eines Neugeborenen mit RS	37
Abbildung 15 Flow-Chart zur Erstellung der 3D Aufnahmen der RS-Gruppe...	41
Abbildung 16 Flow-Chart zur Erstellung der 3D Aufnahmen der Kontrollgruppe	42

Abbildung 17 Entwicklung des Gesichtsprofils eines Kontrollkindes im Alter von 0 Monaten (obere Reihe), 6 Monaten (mittlere Reihe) und 12 Monaten (untere Reihe) 60

Abbildung 18 Entwicklung des Gesichtsprofils eines RS-Kindes im Alter von 0 Monaten (obere Reihe), 6 Monaten (mittlere Reihe) und 12 Monaten (untere Reihe) 61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht der verwendeten Landmarken 29

Tabelle 2 Geburtsdaten der Gruppe der Kinder mit RS und der Kontrollgruppe 40

Tabelle 3 Anzahl der Messungen der Kinder mit RS 43

Tabelle 4 Anzahl der Messungen der Kontrollgruppe 44

Tabelle 5 Digitaler Jaw Index im Verlauf (in mm) 44

Tabelle 6 Übersicht der Daten für die erste und letzten Messung innerhalb der Gruppen 45

Tabelle 7 Manueller Jaw Index im Gruppenvergleich (jeweils in mm) 46

Tabelle 8 Digitaler Jaw Index im Vergleich der Gruppen (jeweils in mm) 47

Tabelle 9 Differenz zwischen der ersten und letzten manuellen Messung innerhalb der Gruppen (in mm) 48

Tabelle 10 Differenz zwischen der ersten und letzten manuellen Messung innerhalb der Gruppen 48

Tabelle 11 Differenz der manuellen Messungen (in mm) 48

Tabelle 12 Differenz der manuellen Messungen in mm 48

Tabelle 13 Veränderung der Ränge innerhalb der Gruppen bei der manuellen Messung 49

Tabelle 14 Wilcoxon-Test für die Differenzen der manuellen Messung 49

Tabelle 15 Differenzen zwischen der ersten und letzten manuellen Messung innerhalb der Gruppen (in mm) 50

Tabelle 16 Differenzen zwischen der ersten und letzten digitalen Jaw Index Messung (in mm) 50

Tabelle 17 Differenz zwischen der ersten und letzten digitalen Messung innerhalb der Gruppen (in mm) 51

Tabelle 18 Statistische Testung der Differenzen zwischen der ersten und letzten digitalen Messung (in mm).....	51
Tabelle 19 Vergleich der Kontrollgruppe mit der RS-Gruppe (digitale Messung) (in mm).....	52
Tabelle 20 Ränge der manuellen ersten und letzten Messung im Vergleich der Gruppen	53
Tabelle 21 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der Ränge der manuellen ersten und letzten Messung.....	53
Tabelle 22 Vergleich des manuell gemessenen Jaw Index zwischen den Gruppen	54
Tabelle 23 t-Test für den digital gemessenen Unterschied der Differenz zwischen den Gruppen	54
Tabelle 24 Vergleich des digital gemessenen Jaw Index zwischen den Gruppen	55
Tabelle 25 Mixed-Model Analyse des Jaw Index (in mm).....	56
Tabelle 26 ANB-Winkel der ersten und letzten Messung innerhalb der Gruppen	57
Tabelle 27 t-Test der gemessenen Unterschiede zwischen den Gruppen (ANB`-Winkel).....	57
Tabelle 28 Mixed-Model Analyse des ANB-Winkels.....	58
Tabelle 29 Auswirkung der Therapie auf den OAI/h.....	62
Tabelle 30 t-Test der Differenz des OAI/h prä-/posttherapeutisch.....	63
Tabelle 31 Vergleich des OAI/h vor und unmittelbar nach Therapiebeginn.....	63
Tabelle 32 Verlauf des OAI/h vor und mit Plattentherapie.....	64
Tabelle 33 Übersicht des Gewichts und SDS-Wertes bei erster und letzter Messung	65
Tabelle 34 Veränderungen des SDS-Wertes zwischen der ersten und letzten Messung	66
Tabelle 35 Gewichtsverlauf der RS-Gruppe	66
Tabelle 36 Gewichtsverlauf der Kontrollkinder	67
Tabelle 37 Differenz des digitalen Jaw Index zwischen zwei unterschiedlichen Untersuchern (in mm)	67

Tabelle 38 Differenz der manuellen Messung bei zwei unterschiedlichen Untersuchern (in mm)	68
Tabelle 39 Vergleich der manuellen und digitalen Jaw Index Messung (in mm)	68
Tabelle 40 Vergleich der manuellen und digitalen Jaw Index Messung	69
Tabelle 41 Differenz zwischen der manuellen und digitalen Jaw Index Messung (in mm).....	69
Tabelle 42 Statistische Testung der Differenz zwischen manueller und digitaler Jaw Index Messung mittels t-Test (in mm)	69
Tabelle 43 Differenzen der Jaw Index Anteile zwischen manueller und digitaler Messung (in mm)	70
Tabelle 44 Probandenzustand während der manuellen Messung.....	71

Abkürzungsverzeichnis

RS – Robin Sequenz

MDO - Mandibuläre Distraktionsosteogenese

OSAS – obstruktives Schlafapnoesyndrom

OAI – obstructive apnoe index

CT – Computertomographie

MRT – Magnetresonanztomographie

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Pierre Robin Sequenz oder besser Robin Sequenz (RS) definiert sich durch das Vorhandensein der Leitsymptome eines zu kleinen, meist nach hinten verlagerten Unterkiefers (Mikrognathie) und einem Zurückfallen der Zunge in den Rachen (Glossoptose). Diese führen zu einer oberen Atemwegsobstruktion als dem 3. Leitsymptom (Breugem et al., 2016, Robin, 1923). In 80-90 % der Fälle liegt zusätzlich eine Gaumenspalte vor, diese muss zur Diagnosestellung allerdings nicht zwingend vorhanden sein (Poets et al., 2019). In der Regel wird sie nur als fakultativ auftretendes Zusatzmerkmal angesehen (Breugem et al., 2016, Gomez et al., 2018).

Die RS kann isoliert oder (in bis zu 50%) mit einem Syndrom assoziiert auftreten. Am häufigsten assoziiert ist die syndromale Form der RS mit dem Stickler Syndrom (Karempelis et al., 2020, Izumi et al., 2012, Evans et al., 2006).

Insgesamt findet man 34 mit RS assoziierte Syndrome in der Online Mendelian Inheritance in Man, Mendelian Inheritance in Humans database (OMIM) (Giudice et al., 2018). Die Mikrognathie als Symptom ist in mehr als 100 Syndromen beschrieben (Evans et al., 2011).

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der RS variiert in der Literatur zwischen 1: 5600 (Paes et al., 2015) und 1:14:000 (Printzlau and Andersen, 2004). Für Deutschland wurde eine Inzidenz von ca. 1:8500 berichtet (Vatlach et al., 2014, Maas and Poets, 2014).

Die Mortalität von Kindern mit RS variiert in der Literatur zwischen 0% und 26 % (Logjes et al., 2018b, Caouette-Laberge et al., 1994, Costa et al., 2014) und betrifft vor allem solche mit syndromaler RS oder neurologischen Anomalien (0% bzw. 2% bei isolierter, 15 % bei syndromaler RS (Logjes et al., 2018b, Costa et al., 2014). In den letzten Jahrzehnten ist die Mortalität dank verbesserter Diagnostik, neonataler Versorgung, Monitoring und neuen Therapieansätzen deutlich gesunken (Costa et al., 2014).

1.3 Geschichte

Zuerst beschrieben wurde das Auftreten von Mikrognathie, Gaumenspalten und Atemwegsbeschränkungen im 19. und Anfang des 20. Jahrhundert von St. Hilaire, Fairbain und Shukowsky (St-Hilaire and Buchbinder, 2000). Namensgebend war jedoch der Pariser Zahnarzt Pierre Robin, der im Jahre 1923 den Zusammenhang zwischen Mikrognathie, Atemwegsobstruktionen und Glossoptose vermerkte (Robin, 1923). 1934 ergänzte er noch die Gaumenspalte zu seiner Beschreibung (Robin, 1934). Robin berichtete von Wachstumsstörungen und teils letalen respiratorischen Komplikationen, die durch die Mikrognathie und Glossoptose ausgelöst wurden (Robin, 1934).

1.4 Ätiologie

Die Ätiologie der RS ist bis heute nicht vollständig geklärt. Die isoliert auftretende RS unterscheidet sich von der syndromalen Form in ihrer Ätiologie (Giudice et al., 2018, Cote et al., 2015, Jakobsen et al., 2006, Basart et al., 2015). Einige Autoren gehen von einer multifaktoriellen Krankheitsentstehung aus (Shprintzen, 1992, Schubert et al., 2005, Basart et al., 2015).

Bei der Entstehung der isolierten RS wird ein hereditärer Einfluss vermutet. Bei 13-27% der Patienten konnten innerhalb der Familie Auffälligkeiten im Sinne einer Gaumen- oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beobachtet werden (Carroll et al., 1971, Gomez-Ospina and Bernstein, 2016). Es wird vermutet, dass bestimmte Mutationen von Genen oder Transkriptionsfaktoren einen Einfluss auf die Entstehung der RS haben können. Hier sind beispielhaft SOX-9, SOX-11, KCNJ2 oder BMPR1B zu nennen. Diese sind am molekularen Signalweg der Entwicklung des Unterkiefers beteiligt. Veränderungen dieser Transkriptionsfaktoren oder Gene könnten mit der Ätiologie der isolierten RS in Zusammenhang stehen (Benko et al., 2009, Jakobsen et al., 2007, Yang et al., 2017, Huang et al., 2016, Giudice et al., 2018, Basart et al., 2015, Logjes et al., 2018a). Ob diese genetischen Veränderungen kausal zur Entstehung der RS beitragen, ist jedoch noch unklar (Giudice et al., 2018, Basart et al., 2015).

Die syndromale RS geht häufig mit der Mutation bestimmter Gene einher (Giudice et al., 2018, Basart et al., 2015). Das Stickler-Syndrom, welches am

häufigsten mit der RS assoziiert ist, weist beispielweise Mutationen in den COL-Genen (COL2A1, COL9A1, COL11A1 oder COL11A2) auf (Snead and Yates, 1999, Basart et al., 2015, Logjes et al., 2018a).

Die Pathogenese der RS ist ebenfalls unklar. Drei verschiedene Haupttheorien werden diskutiert. Hierbei werden intrinsische, extrinsische und neuromuskuläre Einflüsse vermutet (Giudice et al., 2018, Cote et al., 2015, Basart et al., 2015, Logjes et al., 2018b). Eine dieser Theorien beinhaltet die Vermutung, dass sich primär eine mandibuläre Hypoplasie zwischen der 7. bis 11. Gestationswoche entwickelt und dann die RS-typische Problematik auslöst (Rathé et al., 2015, Logjes et al., 2018a). Die zweite Theorie besagt, dass primär eine neuromuskuläre Störung der Zungen-, Rachen- und Gaumenmuskulatur vorliegt, welche dann den fehlenden Gaumenverschluss und die Mikrognathie bedingt. Diese könnte durch eine Störung im Hirnstamm ausgelöst sein (Abadie et al., 2002, Logjes et al., 2018b). Die dritte Theorie vermutet eine intrauterine Kompression des Unterkiefers, welche ein reguläres Unterkieferwachstum verhindert. Diese Kompression könnte dabei beispielweise durch ein Oligohydramnion oder uterine Anomalien bewirkt werden. Diese Theorie wird insbesondere für die isolierte Form der RS angenommen (Bütow et al., 2016, Basart et al., 2015, Logjes et al., 2018b).

1.5 Klinik

1.5.1 Leitsymptome der RS

Neugeborene mit RS haben eine auffallende Gesichtsmorphologie. Als eines der Definitionskriterien ist die Mikrognathie beschrieben (Giudice et al., 2018, Breugem et al., 2016, Evans et al., 2011, Robin, 1923). Das Kinn dieser Neugeborenen ist kleiner, weiter zurückversetzt und teilweise auch in der Breite reduziert. Insgesamt erscheinen auch die knöchernen Strukturen des Ober- und Unterkiefers in ihrer Länge und Höhe verkleinert. Das beobachtete Wachstumsmuster des Unterkiefers stellt sich eher vertikal dar, verbunden mit einer rückwärts gerichteten Rotation (Breugem et al., 2016). Bisher gibt es keine standardisierten Kriterien zur Diagnosestellung, Monitoring oder Charakterisierung der Mikrognathie (Giudice et al., 2018, Wiechers et al., 2019).

Das zweite Leitsymptom der RS ist die Glossoptose (Robin, 1923, Giudice et al., 2018, Breugem et al., 2016). Sie ist definiert durch das Zurückfallen der Zungenbasis in Richtung Hypo- oder Oropharynx (Giudice et al., 2018). Während der Inspiration verkleinert die zurückfallende Zunge den pharyngealen Raum (Mackay, 2011).

Das dritte Leitsymptom der Neugeborenen mit RS ist die obere Atemwegsobstruktion (Robin, 1923, Giudice et al., 2018, Breugem et al., 2016). Unbehandelt können diese Atemwegsobstruktionen zu schwerwiegenden Folgen wie Asphyxie, Hypoxie, respiratorischem Versagen oder Cor pulmonale führen. Im schlimmsten Fall kann dies im Tod der Kinder resultieren (Evans et al., 2011). Als Ursachen der Atemwegsobstruktionen werden unter anderem die Mikrognathie und die Glossoptose angesehen (Robin, 1994). Die Ausprägung der Glossoptose und dementsprechend der Atemeinschränkung variiert hierbei von Kind zu Kind. In schweren Fällen haben die Kinder einen inspiratorischen Stridor mit erhöhter Atemarbeit bis hin zu Episoden mit Apnoe und Zyanose (Breugem et al., 2016). Als weitere Ursachen der Atemwegsobstruktionen werden zudem ein schnelleres Zungenwachstum im Vergleich zum Kieferwachstum, ein Prolaps der Zunge in die bei 90% bereits vorhandene Gaumenspalte, Defizite der willkürlichen Zungenmuskulatur oder ein während des Schluckens und Einatmens entstehender Unterdruck diskutiert (Mallory and Paradise, 1979). Die schweren Atemwegsobstruktionen zeigen sich vor allem an inspiratorischen Erstickungsgeräuschen der Kinder während des Atmens. Zudem lassen sich suprasternale und sternale Einziehungen beobachten (Mackay, 2011). In milderen Fällen fallen die Atemwegsobstruktionen tagsüber im Wachzustand oder während des Schreiens der Kinder nicht auf, sondern nur während des Schlafs oder bei der Nahrungsaufnahme (Mackay, 2011). Die Auffälligkeiten während des Schlafs zeigen sich überwiegend in einem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) (Breugem et al., 2016). Schnarchgeräusche, welche ein Hauptsymptom der obstruktiven Atemwegsobstruktionen im Kindesalter sind, können bei Säuglingen mit RS fehlen und schließen eine Atemwegsobstruktion nicht aus (Anderson et al., 2011a).

Ein OSAS kann mittels einer Polygraphie bzw. Polysomnographie und dem dabei ermittelten obstructive apnea index (OAI) quantifiziert werden. Dieser beschreibt die Summe der obstruktiven Episoden pro Stunde während des Schlafs (Wiechers et al., 2019, Muzumdar and Arens, 2013, Poets et al., 2019, Berry et al., 2012). Atemeinschränkungen im Sinne eines OSAS stellen beim Neugeborenen ein großes gesundheitliches Risiko dar und können Folgeschäden bewirken, so z.B. Gedeihstörungen, kardiovaskuläre und metabolische Komplikationen sowie orthostatische Dysregulationen (Spicuzza et al., 2009, Blechner and Williamson, 2016). Zudem wurden Verhaltensauffälligkeiten, neurokognitive Entwicklungsstörungen und ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Kindstod beschrieben (Katz et al., 2012, Muzumdar and Arens, 2013, Monahan and Redline, 2011).

1.5.2 Vorkommen der Gaumenspalte

Bei Neugeborenen mit RS ist in 80-90 % der Fälle eine Gaumenspalte vorhanden (Poets et al., 2019). Sie präsentiert sich häufig U-förmig (Cohen et al., 2017, Hanson and Smith, 1975, Printzlau and Andersen, 2004). Form, Größe und Ausmaß der Gaumenspalte können einen Einfluss auf die Schwere der oberen Atemwegsobstruktion, der Zungenentwicklung und der Nahrungsaufnahme haben. Zudem kann die Sprachentwicklung durch die Gaumenspalte beeinflusst werden (Giudice et al., 2018, Randall et al., 2000).

1.5.3 Probleme bei der Nahrungsaufnahme

Neugeborene mit RS fallen insbesondere in den ersten Lebensmonaten häufig durch Probleme mit der Nahrungsaufnahme auf, die ebenfalls einen Einfluss auf die weitere Entwicklung haben können (Buchenau et al., 2007). Trink- bzw. Ernährungsstörungen werden bei bis zu 96% der Neugeborenen mit RS beobachtet. Hier sind Schluck- und Saugprobleme, Erbrechen, Reflux, Sättigungsabfälle während der Nahrungsaufnahme und nahrungsbedingte Apnoen beschrieben (Rathé et al., 2015). Die Ursache der erschwerten Nahrungsaufnahme liegt oft in der Mikrognathie und der Glossoptose. Sie kann aber auch durch einen gastro-ösophagealen Reflux oder neurologische Störungen beeinträchtigt sein. Auch Dysfunktionen des Hirnstamms und eine

daraus resultierende Störung der Ösophagusperistaltik sind als Ursache beschrieben (Rathé et al., 2015). Zusätzlich weisen Neugeborene mit RS, insbesondere bei Vorhandensein einer Gaumenspalte, eine Saugschwäche auf. Dadurch haben die Kinder Schwierigkeiten, den für das Saugen notwendigen negativen intraoralen Druck aufzubauen und zu halten (Miller, 2011). All diese Faktoren können den koordinierten Ablauf von Atmung, Saugen und Schlucken, der zur suffizienten Nahrungsaufnahme notwendig ist, beeinflussen (Paes et al., 2017).

Aufgrund der Trinkschwierigkeiten werden unter anderem spezielle Sauger eingesetzt. Dennoch ist in vielen Fällen eine Teilsondierung der Nahrung über eine Magensonde notwendig. Ein Stillen von Kindern mit RS ist in der Regel nicht möglich (Elliott et al., 1995, Rathé et al., 2015, Meyer et al., 2008, Paes et al., 2017). Resultierend aus der erschwerten Nahrungsaufnahme und der erhöhten Atemarbeit werden bei den Kindern Gedeihstörungen beobachtet. Daher zeigen Säuglinge mit RS im Verlauf des ersten Lebensjahres zumeist ein perzentilenflüchtiges Wachstum, insbesondere wenn die obere Atemwegsobstruktion nicht suffizient behandelt wurde (Mackay, 2011, Evans et al., 2011, Daniel et al., 2013, Wiechers et al., 2021).

1.5.4 Klinische Einteilungsmöglichkeiten

Es gibt verschiedene Einteilungen für den Schweregrad der RS. Die klinische Einteilung von Caouette-Laberge beleuchtet insbesondere die Beatmungs- und Ernährungssituation. Je nach Schweregrad werden Magensonden und oder Atemhilfen notwendig (Caouette-Laberge et al., 1994, Villani et al., 2002).

Grad 1: keine Atemprobleme bei Bauchlagerung, Ernährung ohne Sonde mit der Flasche möglich

Grad 2: keine Atemprobleme bei Bauchlagerung, Ernährung problembehaftet mit häufigem Einsatz einer Magensonde

Grad 3: schwere Atemstörungen bis hin zur notwendigen endotrachealen Intubation, eine Magensonde ist zur Ernährung essenziell (Caouette-Laberge et al., 1994).

Eine aktuellere klinische Einteilung liefert die Vancouver Klassifikation. Hierbei werden Neugeborene mit RS in vier Schweregrade unterteilt (Li et al., 2017).

Grad 0: Oberkiefer-Unterkiefer Distanz (Maxillo-Mandibuläre Distanz = MMD) von unter 10mm, mild ausgeprägte Glossoptose, keine Probleme bei der Nahrungsaufnahme, keine bestehenden Komorbiditäten der Atemwege (Laryngomalazie, Tracheomalazie, Bronchomalazie), keine Atemproblematik unter Bauchlagerung.

Grad 1: MMD unter 10 mm, moderat bis stark ausgeprägte Glossoptose, Probleme bei der Nahrungsaufnahme mit möglicher Notwendigkeit einer Magensonde, keine bestehende Komorbidität der Atemwege, Sättigungsabfälle trotz Bauchlagerung.

Grad 2: MMD über 10 mm, moderate oder stark ausgeprägte Glossoptose, Probleme bei der Nahrungsaufnahme mit der Notwendigkeit einer Magensonde, Sättigungsabfälle trotz Bauchlagerung, bestehende Komorbiditäten der Atemwege.

Grad 3: schwerste Ausprägung der Sequenz, MMD über 10mm, starke Ausprägung der Glossoptose, erhebliche Probleme der Nahrungsaufnahme mit der Notwendigkeit einer Magensonde, Sättigungsabfälle trotz Bauchlagerung, bestehende Komorbidität der Atemwege

1.6 Diagnostik

Es besteht im Moment keine standardisierte Diagnostik bei Kindern mit RS. Während des ersten internationalen Robin Sequenz Meetings in Utrecht mit 145 Teilnehmern aus 24 Ländern wurde über einheitliche Maßgaben für die Diagnostik und Therapie diskutiert und im Anschluss veröffentlicht (Breugem et al., 2016).

Wünschenswert wäre ebenfalls eine Erhöhung der aktuell bei 7-26% liegenden pränatalen Detektionsrate von Kindern mit RS, um bereits pränatal eine differenzierte Beratung der Eltern zu ermöglichen und die Geburt in einem spezialisierten Zentrum mit anschließendem Beginn einer optimalen Therapie zu ermöglichen (Vatlach et al., 2014, Lind et al., 2015, Holder-Espinasse et al., 2001,

Maarse et al., 2010). Aktuelle Studien zeigen hierbei, dass die pränatale Diagnose einer Mikrognathie oder Glossoptose mittels MRT oder Ultraschall prädiktiv für eine Robin Sequenz sein kann (Rogers-Vizena et al., 2016, Kooiman et al., 2018).

1.6.1 Mikrognathie

Die Einschätzung der Ausprägung der Mikrognathie ist wichtig für die Therapiewahl und hat daher eine direkte Konsequenz für die betroffenen Neugeborenen. Leider gibt es in dieser Hinsicht noch keinen Konsens darüber, welche Methode zur Diagnostik, Charakterisierung und Monitoring der Mikrognathie verwendet werden soll (Breugem et al., 2016). Eine Möglichkeit zur Messung der Mikrognathie ist der Jaw Index. Es handelt sich hierbei um eine nicht invasive und schnell durchführbare Messmethode zur Bestimmung der Unterkieferrücklage bei Neugeborenen. Höhere Werte hierfür bedeuten eine kleinere Mandibula und eine größere Unterkieferrücklage (van der Haven et al., 1997).

Der Jaw Index setzt sich aus drei unterschiedlichen Messwerten zusammen. Diese sind der maxilläre Kieferbogen, der mandibuläre Kieferbogen und die maxillo-mandibuläre Distanz in sagittaler Relation. Der maxilläre Kieferbogen wird vom linken Tragion über den Subnasalpunkt zum rechten Tragion in Millimetern gemessen. Der mandibuläre Kieferbogen wird vom linken Tragion über das Pogonion zum rechten Tragion gemessen. Beide Kieferbögen werden mit einem Maßband bestimmt (vgl. Abbildung 1) (van der Haven et al., 1997). Die Messung dauert nur wenige Sekunden.

Die Maxillo-mandibuläre Distanz ist als Abstand zwischen dem anteriorsten Punkt der Maxilla und dem anteriorsten Punkt der Mandibula definiert. Dieser Abstand wird mit einem Reifenprofiliefenmesser in Millimetern bestimmt (vgl. Abbildung 2). Der Jaw Index berechnet sich dann aus der Maxillo-mandibulären Distanz (O) multipliziert mit dem Quotienten aus maxillärem (U) und mandibulären Kieferbogen (L): $\text{Jaw Index} = O * \left(\frac{U}{L}\right)$ (van der Haven et al., 1997).

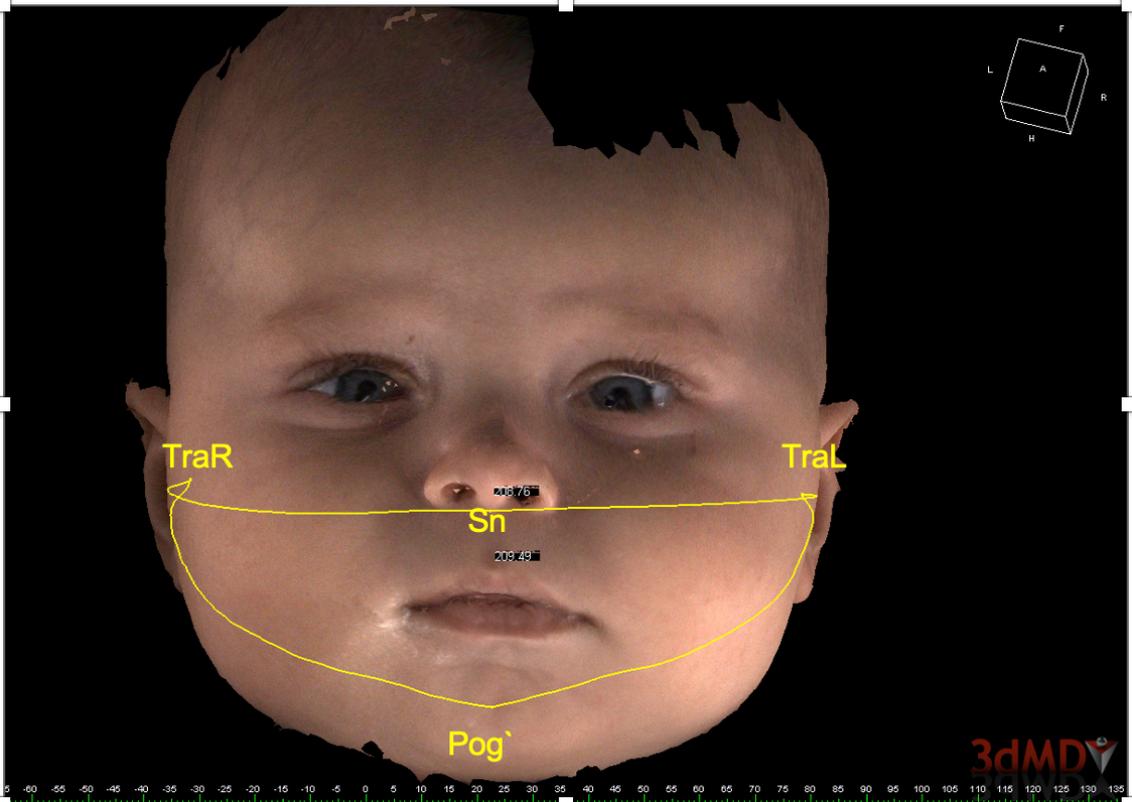


Abbildung 1 Frontale Ansicht zur Berechnung des Jaw Index (Maxillärer und mandibulärer Kieferbogen)
 TraL= linkes Tragion, Sn= Subnasalpunkt, Pog'= Pogonion, TraR= rechtes Tragion

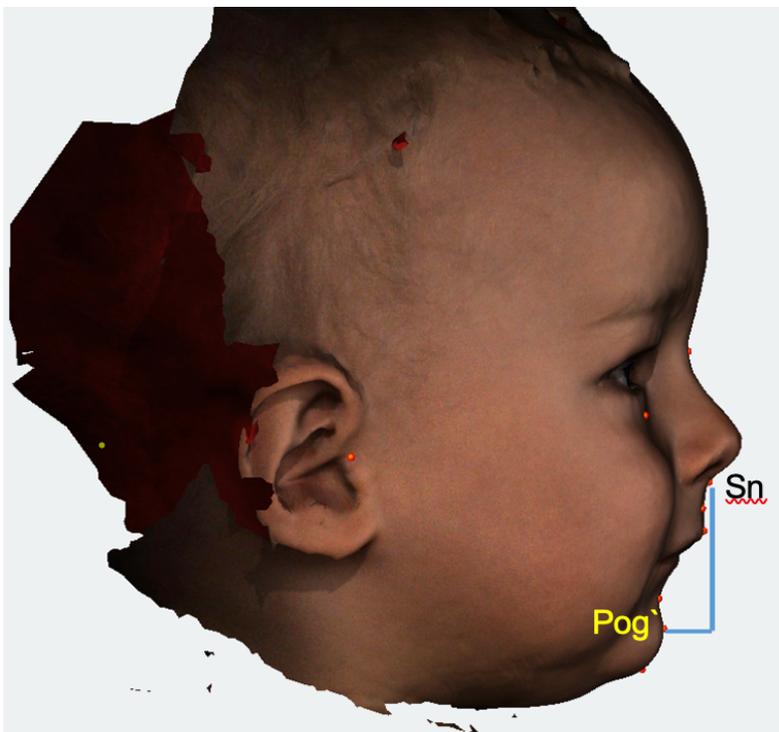


Abbildung 2 Laterale Ansicht zur Berechnung des Jaw Index (Maxillo-mandibuläre Distanz) ;
 Sn= Subnasalpunkt, Pog'= Pogonion

Eine weitere Möglichkeit, die Unterkieferrücklage zu beurteilen, ist der ANB-Winkel. Er wird in cephalometrischen Analysen häufig eingesetzt und beschreibt die Lage der Maxilla in Relation zur Mandibula in der Sagittalebene. Durch diesen lassen sich das Wachstum des Unterkiefers und die Veränderungen des Gesichtsprofils feststellen. Er setzt sich aus drei anatomischen Landmarken zusammen. Diese sind der A-Punkt, der B-Punkt und das Nasion. Der A-Punkt ist als anteriorster Punkt der Maxilla definiert. Das Nasion ist der anteriorste Punkt der Sutura nasofrontalis. Der B-Punkt beschreibt den anteriorsten Punkt der Mandibula (Steiner, 1953, Di Blasio et al., 2017). In der Analyse der vorliegenden Arbeit wurde das Weichteilkorrelat des ANB-Winkels verwendet. Dieser ist der ANB'-Winkel, welcher die Weichteillandmarken über den Knochenpunkten des ANB-Winkels darstellt. Er besteht aus dem A'-Punkt und dem Hautnasion N'. Der A'-Punkt ist als der am weitesten dorsal gelegener Punkt in der Konkavität der Oberlippe definiert. Das Hautnasion N' ist als der am weitesten dorsal gelegene Punkt der Einziehung des Weichteilprofils an der Nasenwurzel definiert. Der Weichteilpunkt B' ist der am weitesten dorsal gelegene Punkt in der Konkavität der Unterlippe.

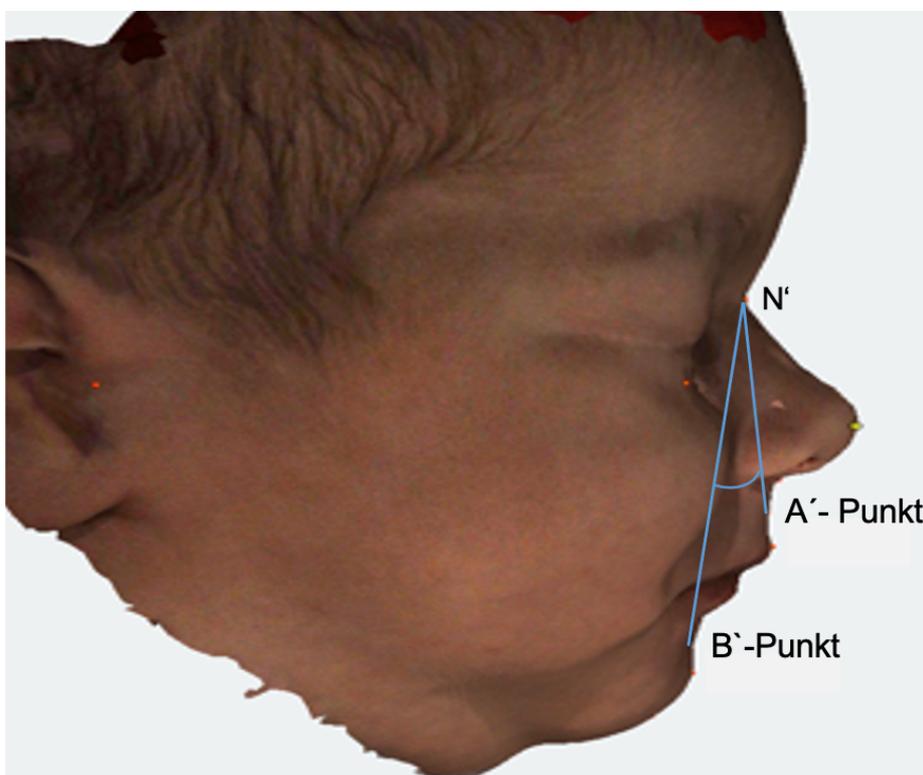


Abbildung 3 ANB'-Winkel eines gesunden Neugeborenen ; N' = Hautnasion

Zur Bestimmung der Unterkieferrücklage bei Kindern mit Robin Sequenz können neben dem Jaw Index und dem ANB-Winkel noch weitere Messparameter eingesetzt werden. So werden in einigen Studien auch konventionelle Bildgebungsmethoden wie Röntgenbilder, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Zudem wurden zur Bestimmung der Unterkieferrücklage und Gesichtsmorphologie auch laterale Cephalogramme, Gipsabdrücke sowie zwei- und dreidimensionale Bilder erstellt und ausgewertet (Wiechers et al., 2019, Suri et al., 2010, Matsuda et al., 2006, Eriksen et al., 2006, Salerno et al., 2014, Daskalogiannakis et al., 2001).

1.6.2 Glossoptose

Die klinische Untersuchung zeigt bei Kindern mit RS eine nach hinten verlagerte Zunge, die sich eventuell in der Gaumenspalte befindet. Zur Einschätzung der Glossoptose kann die Position der Zunge endoskopisch beurteilt werden. Zur Einschätzung des endoskopischen Befundes kann die Einteilung nach Sher et al verwendet werden (Breugem et al., 2016, Sher et al., 1986).

1.6.3 Obere Atemwegsobstruktion

Die Einschätzung der Atmung sollte bei Kindern mit RS direkt nach der Geburt erfolgen. Neugeborene mit RS, die eine Atemwegsobstruktion haben, zeigen dies klinisch unter anderem durch einen Stridor. Sie sind unruhig, haben eine angestrengte und erschwerte Atmung und obstruktive Apnoeepisoden. Sie können jedoch auch klinisch inapparent erscheinen (Breugem et al., 2016, Anderson et al., 2011b). Es gibt keinen akzeptierten Standard zur Einschätzung der Atemprobleme bei Kindern mit RS, jedoch wird eine Schlaflaboruntersuchung (Polysomnographie bzw. Polygraphie) empfohlen. Hiermit lassen sich Hinweise für obere Atemwegsobstruktionen und Veränderungen der transkutanen CO₂-Werte simultan erfassen (Breugem et al., 2016).

1.6.4 Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme

Ebenfalls ist die Einschätzung der Trink- und Schluckschwierigkeiten der Neugeborenen mit RS sinnvoll. Hierbei sollte durch professionell geschultes medizinisches Personal wie Logopäden oder Kinderkrankenpflegende eine Einschätzung der Qualität und Dauer der Nahrungsaufnahme vorgenommen

werden. Zusätzlich sollte der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Atmung und der Verlauf der Entwicklung des Gewichts und der Größe beobachtet werden. Neben der klinischen Beurteilung gibt es auch unterschiedliche diagnostische Möglichkeiten zur Einschätzung der Ernährungsproblematik, beispielweise durch den Einsatz von Endoskopien, Elektromyographien, radiologischer Darstellung des Schluckaktes oder ösophagealen Manometrien. Jedoch herrscht kein Konsens über eine Standarddiagnostik bzw. deren jeweilige Notwendigkeit (Breugem et al., 2016).

1.7 Therapiemöglichkeiten für Kinder mit Robin Sequenz

Die Therapie der Kinder mit RS variiert deutlich zwischen verschiedenen konservativen und operativen Behandlungsansätzen. Aktuell gibt es jedoch noch keine international standardisierte Therapie. Die unterschiedlichen Therapieansätze sind sehr länderspezifisch und hängen von den jeweiligen Erfahrungswerten der behandelnden Ärzte ab (Breugem et al., 2016, Evans et al., 2011). Es wird in der Regel empfohlen, zunächst konservative Therapiemaßnahmen zu bevorzugen (Evans et al., 2011, Giudice et al., 2018).

1.7.1 Bauchlagerung

Die erste therapeutische Maßnahme bei Neugeborenen mit RS ist häufig die Bauchlagerung (Cote et al., 2015, Evans et al., 2011, Scott et al., 2012). In der Theorie soll die Wirkung der Schwerkraft auf den Unterkiefer und die Zunge den eingeschränkten Platz im Bereich des Rachens vergrößern und damit die Atemwegobstruktionen mildern (Poets and Bacher, 2011, Cote et al., 2015, Kukkola et al., 2021). Allerdings ist die Bauchlagerung mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Kindstod assoziiert und kann daher nicht den Eltern für zuhause empfohlen werden. Zusätzlich wird die Obstruktion durch die Bauchlagerung zwar vielleicht leicht gebessert, meist aber nicht vollständig beseitigt (Poets and Bacher, 2011, Kukkola et al., 2021, Jullien, 2021, Colvin et al., 2014).

1.7.2 Nasopharyngealtubus

Bei ausbleibendem Erfolg der Bauchlagerung ist eine alternative Therapiemöglichkeit das Einsetzen eines Nasopharyngealtubus. Dieser wird durch die Nase im distalen Teil des Oropharynx positioniert. Er soll die Glossoptose überbrücken und dazu bis unmittelbar vor die Epiglottis reichen. Dies kann endoskopisch überprüft werden. Das proximale Ende des Tubus wird fixiert (Evans et al., 2011). Mögliche Komplikation der Therapie mit dem Nasopharyngealtubus bestehen im Risiko der Verstopfung des Tubus mit Sekreten und der Aspiration von Mageninhalten. Zudem wird das Unterkieferwachstums nicht gefördert und das Trinkverhalten kaum gebessert (Poets and Bacher, 2011, Evans et al., 2011).

1.7.3 Continuous positive airway pressure (CPAP)

Die CPAP-Unterstützung kann bei Neugeborenen mit RS als überbrückende Maßnahme eingesetzt werden. Durch die Therapie mit CPAP wird ein Kollabieren der Atemwege verhindert und die Atemarbeit erleichtert (Pinto and Sharma, 2021). Bei der Therapie mit CPAP gibt es nur wenig Studien, die eine erfolgreiche Langzeitbehandlung dokumentieren (Cote et al., 2015). Als Nebenwirkungen sind Verletzungen der Nase und der Haut zu nennen, insbesondere bei längerer Anwendungsdauer (Chowdhury et al., 2012). Zudem kann es, zumindest nach langjähriger Therapie, durch den Maskendruck auf das Gesicht zu einer Mittelgesichtshypoplasie kommen (Li et al., 2000).

1.7.4 Labioglossopexie

Bei der Labioglossopexie handelt es sich um ein operatives Therapieverfahren, bei dem der vordere Teil der Zunge an der Unterlippe fixiert wird. Dadurch wird die Zunge nach vorne verlagert (Denny et al., 2004, Fujii et al., 2015). Neuere Techniken beinhalten das Freilegen des Musculus genioglossus (Abramowicz et al., 2012). Durch diese Methode soll ein Zurückfallen der Zunge verhindert und die Atemwegsobstruktion verringert werden (Papoff et al., 2013). Negativ ist jedoch zu erwähnen, dass die Glossopexie einige mögliche Komplikationen aufweist. Es sind Wundinfektionen, Lazerationen an der Zunge, Verletzungen des Wharton-Ganges, Aspirationspneumonien und Nahtdehiszenzen

beschrieben (Bütow et al., 2009, Papoff et al., 2013, Fujii et al., 2015). Chirurgische Komplikationen traten bei der Glossopexie nach einer amerikanischen Studie in über 50% der Fälle auf (Greathouse et al., 2016).

1.7.5 Mandibuläre Distractionsosteogenese

Die mandibuläre Distractionsosteogenese (MDO) besteht aus einer bilateralen Osteotomie und dem Platzieren von Distraktoren am Unterkiefer. Diese Distraktoren werden entweder extern oder intern angebracht. Die internen Distraktoren werden direkt durch einen Schnitt im Mundbereich oder am Nacken in den Knochen eingesetzt. Nach dem Platzieren ragt ein kleiner Stab hinter dem Ohr, unter dem Kinn oder durch den Mund heraus. Durch diesen Stab werden die knöchernen Segmente distrahiert. Die externen Distraktoren verlaufen komplett außerhalb des Gesichts und werden mithilfe von Stäben oder Stiften, die durch die Haut verlaufen, im Knochen befestigt. Dadurch soll der Unterkiefer verlängert und die obere Atemwegsobstruktion verringert werden. Der pharyngeale Raum soll durch den Eingriff ebenfalls vergrößert werden (Evans et al., 2011, Paes et al., 2013, Breugem et al., 2021). Da es sich bei dieser Therapieoption um ein sehr invasives chirurgisches Verfahren handelt sind zahlreiche Komplikationen beschrieben. Es wurden Narbenbildungen, Infektionen an der Distraktorstelle, persistierende Schädigungen des Nervus alveolaris inferior, Zahnknospenschäden und in seltenen Fällen Kiefergelenksankylosen beobachtet. Zudem traten in einigen Studien Fütterungs- und Wachstumsprobleme nach der Distraction auf. Bei den meisten Distraktoren ist zudem eine zweite Operation zur Entfernung des Osteosynthesematerials notwendig (Ow and Cheung, 2009, Flores et al., 2014, Rogers et al., 2011, Poets and Bacher, 2011, von Bremen et al., 2008, Breugem et al., 2021, Murage et al., 2014).

1.7.6 Tracheotomie

Die Tracheotomie gilt als ultima ratio, wenn alle anderen Therapien keinen Erfolg gezeigt haben (Evans et al., 2011, Cote et al., 2015, Giudice et al., 2018, Evans et al., 2006). Sie hat eine erhebliche Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Es sind Verstopfungen der Kanüle, Infektionen, Fistelbildungen, Blutungen, Tracheale

Stenosen, Auftreten von Pneumothoraces und Todesfälle beschrieben (Cascone et al., 2014, Carr et al., 2001, Kremer et al., 2002). Die Tracheotomie hat zudem keinen positiven Einfluss auf die ursächlichen anatomischen Problematiken der Robin Sequenz und stellt einen hohen Aufwand für die Familien und die Pflegekräfte dar (Evans et al., 2006).

1.7.7 Tübinger Therapiekonzept

Vor mehr als 25 Jahren wurde in Tübingen ein interdisziplinäres, wenig invasives Therapiekonzept zusammen von Neonatologen, Kieferorthopäden, Kieferchirurgen, Schlafmedizinern und Pflegenden entwickelt (Poets et al., 2019). Das Tübinger Therapiekonzept beinhaltet die Anfertigung einer individuellen kieferorthopädischen Apparatur, intensives Fütterungstraining und orofaziale Stimulationstherapie nach Castillo-Morales® (Naros et al., 2021, Poets et al., 2019, Poets and Bacher, 2011, Limbrock et al., 1993).

Dieser ganzheitliche Therapieansatz umfasst unter anderem die Beseitigung der Atemwegsenge durch eine Gaumenplatte mit velarem Sporn. Dieser Sporn hat eine variable Länge und endet kurz vor der Epiglottis (Poets et al., 2019). Zur Herstellung der Spornplatte erhalten die betreffenden Kinder einen digitalen Scan des Mundraumes, anschließend erfolgt der Druck eines Prototyps durch einen 3D Drucker (Xepapadeas et al., 2020). Die endgültige Platte wird manuell hergestellt. Nach dem Einsetzen der Platte wird die Lage endoskopisch kontrolliert (Poets et al., 2019, Wiechers et al., 2019). Durch den Einsatz der Platte wird die weit hinten liegende Zunge nach vorne verlagert und die Epiglottis aufgerichtet. Dies bewirkt eine Vergrößerung des Rachenraums (Poets et al., 2019, Wiechers et al., 2019). Falls in dieser Zeit Druckstellen durch die Platte entstehen sollten, wird die Platte nochmal angepasst. Im weiteren Verlauf bilden sich in aller Regel keine Druckstellen mehr aus. Die Eltern werden bei der Therapie direkt involviert. Sie erlernen das Einsetzen und Reinigen der Platte sowie das Erkennen von Druckstellen (Poets et al., 2019). Der Klinikaufenthalt zur Anpassung einer Tübinger Spornplatte inklusive Trinktraining und Entfernung der zuvor häufig notwendigen Magensonde dauert bei Kindern mit isolierter RS ca. 2-3 Wochen (Wiechers et al., 2021).

Der klinische Erfolg der Platte wird mithilfe einer Polygraphie überprüft. Die Anwendung der Tübinger Spornplatte verringert die obere Atemwegsobstruktion. Dies zeigt sich unter anderem in einem verringerten OAI (Buchenau et al., 2007, Naros et al., 2021, Wiechers et al., 2019, Poets et al., 2017, Poets et al., 2019). Die Polygraphie wird direkt vor Beginn der Therapie, sowie mit gut passender Tübinger Spornplatte durchgeführt. Hierbei wird ein OAI unter 3/h akzeptiert, bei Vorliegen eines höheren OAI erfolgt eine Plattenanpassung. Nach 3 und 6 Monaten erfolgen erneute Polygraphien. Nach Harmonisierung des Gesichtsprofils und bei unauffälligen Schlaflaborergebnissen kann die Therapie mit der Tübinger Spornplatte in der Regel nach 6-8 Monaten beendet werden (Poets et al., 2019).

Die Therapie mit der Spornplatte bewirkt zudem eine Reduktion der Probleme bei der Nahrungsaufnahme. So sank beispielweise der Anteil der Kinder mit RS, die eine Magensonde zur Nahrungsaufnahme benötigten, unter der Therapie mit der Tübinger Spornplatte von 55.1 % auf 13.7 % signifikant ab (Wiechers et al., 2019, Poets et al., 2017, Wiechers et al., 2021).

Ebenfalls kann bei den klinischen Untersuchungen regelhaft ein Aufholwachstum des Unterkiefers im ersten Lebensjahr gesehen werden. Dies konnte auch anhand der Daten einer retrospektiven Studie der Tübinger Arbeitsgruppe gezeigt werden und soll nun in dieser prospektiven Studie objektiv untersucht werden (Wiechers et al., 2019).

1.8 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie bestand darin, das Unterkieferwachstums von Kindern mit RS unter Anwendung des Tübinger Therapiekonzepts mit dem einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Hierfür erfolgte die Bestimmung des Jaw Index und des ANB`-Winkels im Verlauf des ersten Lebensjahres. Die Bestimmung des Jaw Index erfolgte manuell und zusätzlich digital durch das Erstellen von 3D-Fotografien. Zudem sollten die Reliabilität und Replizierbarkeit des Jaw Index bestimmt werden.

Folgende Hypothesen sollten mithilfe der Studie geklärt werden:

- Das Gesichtsprofil in der 3D-Darstellung, d.h. der Jaw Index und der ANB`-Winkel, unterscheiden sich signifikant zwischen gesunden Kindern und solchen mit RS.
- Der Unterkiefer bei Kindern mit RS zeigt nach Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept ein partielles bzw. vollständiges Aufholwachstum (Catch-up Growth) d.h. der Jaw Index und der ANB`-Winkel verringern sich im Verlauf des ersten Lebensjahres signifikant im Vergleich zu den Werten gesunder Kontrollen.
- Der Jaw Index ist sowohl manuell als auch digital gut reproduzierbar und zeigt keine relevanten Unterschiede bei Messung durch verschiedene Untersucher.
- Die subjektive manuelle Jaw Index Messung ist valide. Dies lässt sich durch die digitale Bestimmung des Jaw Index anhand objektiver digitaler 3D-Aufnahmen bestätigen.

2 Material und Methoden

2.1 Genehmigung der Ethikkommission

Die folgende Studie wurde durch die Ethikkommission geprüft und zugelassen (Projektnummer 738/2015BO1).

2.2 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive Beobachtungsstudie mit einer Dauer von 31 Monaten. Der Rekrutierungsbeginn der gesunden Neugeborenen startete im Dezember 2018. Die letzte klinische Messung der gesunden Neugeborenen erfolgte im September 2020.

In der Gruppe der Neugeborenen mit RS startete die Rekrutierung im April 2018. Die letzte klinische Messung erfolgte im November 2020.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Neugeborenen mit einer isolierten Robin Sequenz, die in der Neonatologie in Tübingen stationär aufgenommen und behandelt wurden. Eine Voraussetzung zum Einschluss in die Studie war eine Therapiedauer mit dem Tübinger Therapiekonzept von mindestens vier Wochen.

Als Kontrollgruppe dienten gesunde, reife Neugeborene, die in der Universitätsfrauenklinik in Tübingen zwischen dem 07.12.2018 und 27.09.2019 geboren wurden. Innerhalb der Kontrollgruppe galten Chromosomenanomalien und kindliche Fehlbildungen als Ausschlusskriterium.

2.4 Rekrutierung der gesunden Neugeborenen

Die Rekrutierung der Kinder mit RS erfolgte während ihres stationären Aufenthalts in der Abteilung der Neonatologie des Tübinger Universitätsklinikums auf den Stationen Neo 2 und 3. Die Rekrutierung der gesunden Neugeborenen erfolgte postnatal auf den neonatologischen Stationen Neo 1-3 und den geburtshilflichen Stationen GEB 1-3 des Tübinger Universitätsklinikums.

2.5 Studienablauf

Nach der Zustimmung der Eltern wurde der Jaw Index bestimmt. Anschließend wurde bei den Probanden eine 3-D Oberflächenfotografie im Liegen bzw. ab dem

sechsten Lebensmonat im Sitzen auf dem elterlichen Schoss erstellt. Diese Untersuchungen wurden bei Kindern mit RS bei jedem stationären Aufenthalt (Polygraphie, Plattenneuanpassungen, etc.) in der Neonatologie des Tübinger Universitätsklinikums wiederholt.

Da diese Untersuchungen in der Regel jeden dritten Monat nach der ersten Entlassung mit initialer Spornplattenanpassung geplant waren, sollte die Kontrollgruppe ebenfalls im Abstand von jeweils drei Monaten im ersten Lebensjahr an Folgemessungen teilnehmen.

2.6 Studienbedingte Untersuchungen

2.6.1 Bestimmung des manuellen Jaw Index

Zur Bestimmung des manuellen Jaw Index wurden die auf Abbildung 4 abgebildeten Messgeräte verwendet. Mithilfe des Maßbandes wurde der maxilläre (U) und mandibuläre Kieferbogen (L) abgemessen. Der umgebaute Reifenprofiliefenmesser wurde zur Bestimmung der maxillo-mandibulären Distanz verwendet (O) (siehe Abbildung 2). Die Messung dauerte nur ein paar Sekunden. Zur Überprüfung der Inter- und Intra-reliabilität wurden die Messwerte von zwei unterschiedlichen Untersuchern jeweils dreimal bestimmt. Von den drei bestimmten Werten wurde der Mittelwert als gemessener Wert bestimmt.



Abbildung 4 Messgeräte zur manuellen Jaw Index Messung (Reifenprofiliefenmesser und Maßband)

2.6.2 Bestimmung von Gewicht, Kopfumfang und Körpergröße

Bei jedem Kind wurden bei den Messungen zusätzlich Kopfumfang, Gewicht und die Körpergröße bestimmt.

Das Gewicht wurde mithilfe einer Waage in der Neonatologie im Universitätsklinikum Tübingen bestimmt. Kopfumfang und Körpergröße wurden mit einem herkömmlichen Maßband bestimmt. Alternativ wurden Werte von U-Untersuchungen als Messwerte akzeptiert, die in einem Abstand von maximal einer Woche zum Messzeitpunkt lagen.

2.6.3 Erstellen einer 3-D Oberflächenfotografie

Nach der manuellen Bestimmung des Jaw Index wurde von den Probanden eine 3-D Oberflächenfotografie erstellt. Diese wurde mithilfe eines 3D stereophotogrammetrischen Kamerasystems (3dMDhead.t System, 3dMD LLC, Atlanta, GA) aufgenommen. Das System bestand aus zwei modularen Einheiten mit jeweils 6 synchronisierten Videokameras.

Die 3D-Fotografie war für die Studienteilnehmer nicht invasiv und nicht belastend. Eine Aufnahme dauerte ungefähr 10 Sekunden, die Vorbereitung und Positionierung des Kindes ca. 2-3 Minuten. Die Daten wurden in einem angeschlossenen Computer als kurze Videosequenz gespeichert. Jede Sekunde der Videosequenz bestand aus sechs einzelnen zweidimensionalen Stereobildern. Aus diesen wurde mithilfe eines Algorithmus ein dreidimensionales Computermodell berechnet. Die dadurch erstellten Aufnahmen wurden im Anschluss durch Stereophotogrammetrie so umgewandelt, dass sie die anatomische Form eines menschlichen Gesichts abbilden.

Für Neugeborene und Säuglinge im Alter von bis zu sechs Monaten wurden die Oberflächenfotografien in der Neonatologie erstellt. Das hierfür verwendete Gerät wurde speziell für eine Fotografie in Rückenlage durch 3dMD in London für die Neonatologie Tübingen konturiert. Das zu untersuchende Kind wurde zum Erstellen der Fotografien zunächst in einer festgelegten Distanz von ca. 90 cm zum 3D-Scanner in Rückenlage in ein bewegliches Babybett gelegt. Nun musste das Babybett so ausgerichtet werden, dass sich das Gesicht des Kindes im

Zentrum der sechs zweidimensionalen Stereobilder befand. Anschließend konnte die Aufnahme gestartet werden (siehe Abbildung 5).



Abbildung 5 3dMD-Fotogerät in der Neonatologie zur Erstellung der Fotografie im Liegen

Bei älteren Säuglingen wurden die Aufnahmen mit dem größeren 3D-Kamerasystem in der Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Tübingen erstellt. Dieses bestand aus drei modularen Einheiten mit insgesamt neun Kameras. Für die Aufnahme saßen die Kinder auf dem Schoß der Eltern. Das Kind wurde nun wieder so in Position gebracht, dass sich das Gesicht im Zentrum der neun zweidimensionalen Stereobilder befand (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6 3dMD-Fotogerät in der Kieferorthopädie für ältere Kinder im Sitzen

2.6.4 Auswertung der 3D Messungen

Mit Hilfe der Auswertungssoftware Onyx Ceph (Image Instruments GmbH, Chemnitz Deutschland) und 3D Vultus (Software advice, INC, Austin Texas, USA) wurden manuell mehrere anthropometrische Landmarken auf den 3D-Fotografien zur Gesichtsprofilvermessung eingetragen und ausgewertet.

Die Landmarken zur Berechnung des Jaw Index, des ANB-Winkels und somit der Unterkieferrücklage sind im Folgenden aufgelistet (siehe auch Abbildungen 7-10):

Tabelle 1 Übersicht der verwendeten Landmarken

Landmarke	Abkürzung	Verwendete Definition in Onyx Ceph
Hautnasion	N'	Scheitelpunkt der Weichteilconvexität zwischen Stirn und Nase; am weitesten dorsal gelegener Punkt der Einziehung des Weichteilprofils an der Nasenwurzel
Weichteilpogonion	Pog'	Am weitesten ventral gelegener Punkt des Weichteilkinns; Anlagepunkt einer Tangente vom Weichteilnasion (N') an das Kinn
Subnasale	Sn	Weichteilpunkt am Schnittpunkt des Nasensteges mit dem Lippenweiß der Oberlippe bzw. Ansatzpunkt der Oberlippe am Nasensteg
Sulcus labialis superior A-Punkt'	SS	Am weitesten dorsal gelegener Punkt in der Konkavität der Oberlippe
Sulcus labialis inferior B-Punkt'	Sm	Scheitelpunkt der Weichteilkontur zwischen Labrale inferius und Weichteilpogonion. Am weitesten dorsal gelegener Punkt in der Konkavität der Unterlippe
Porion rechts/links	Pr/Pl	Rechter/linker Gehöreingang, oberster Punkt des rechten/linken Gehörganges
Tragion rechts	TraR	Punkt am Oberrand d. rechten Ohrdeckelknorpels an dem dieser in die Ohrbasis übergeht

Tragion links	TraL	Punkt am Oberrand des linken Ohrdeckelknorpels an dem dieser in die Ohrbasis übergeht
Rechter Orbitalpunkt	OR	Etwa eine Lidspaltbreite unter der geradeaus blickenden Pupille des rechten Auges gelegener Punkt
Linker Orbitalpunkt	OL	Etwa eine Lidspaltbreite unter der geradeaus blickenden Pupille des linken Auges gelegener Punkt
Labrale superior	LS	Stärkste Vorwölbung der Oberlippe: Grenze des Oberlippenrots: Anlagepunkt einer Tangente von Weichteilnasion(N') an die Oberlippe

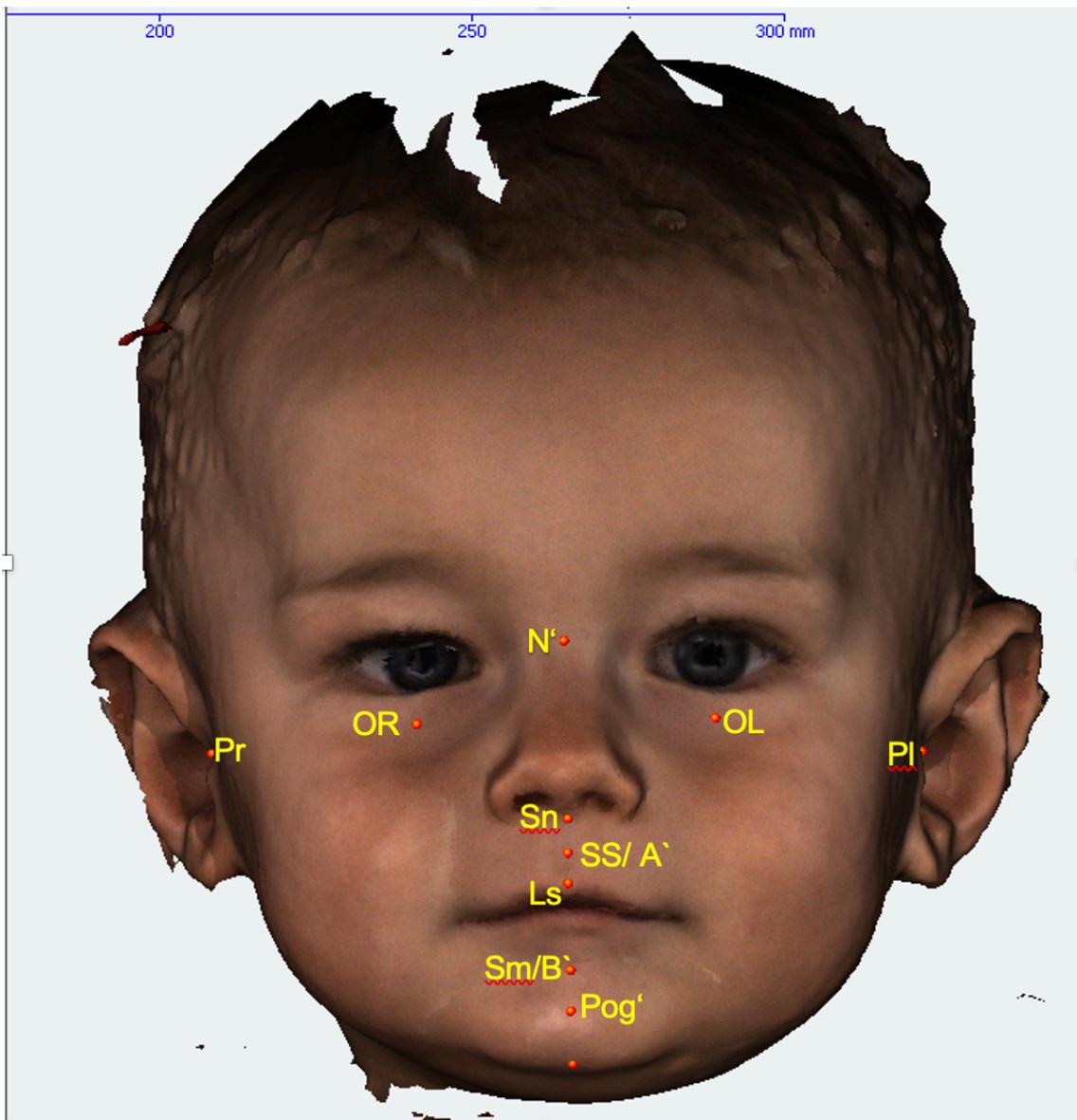


Abbildung 7 Verwendete Landmarken Teil 1: Vorderansicht eines Probanden der Kontrollgruppe mit beschrifteten Landmarken ; N`= Hautnasion, OR= rechter Orbitalpunkt ; OL= linker Orbitalpunkt ; Pl = Porion links, Pr= Porion rechts, Sn= Subnasalpunkt, A`/SS = A`-Punkt / Sulcus labialis superior, LS= Labrale superior, Sm/B`= Sulcus labialis inferior/ B`-Punkt, Pog`= Weichteilpogonion,

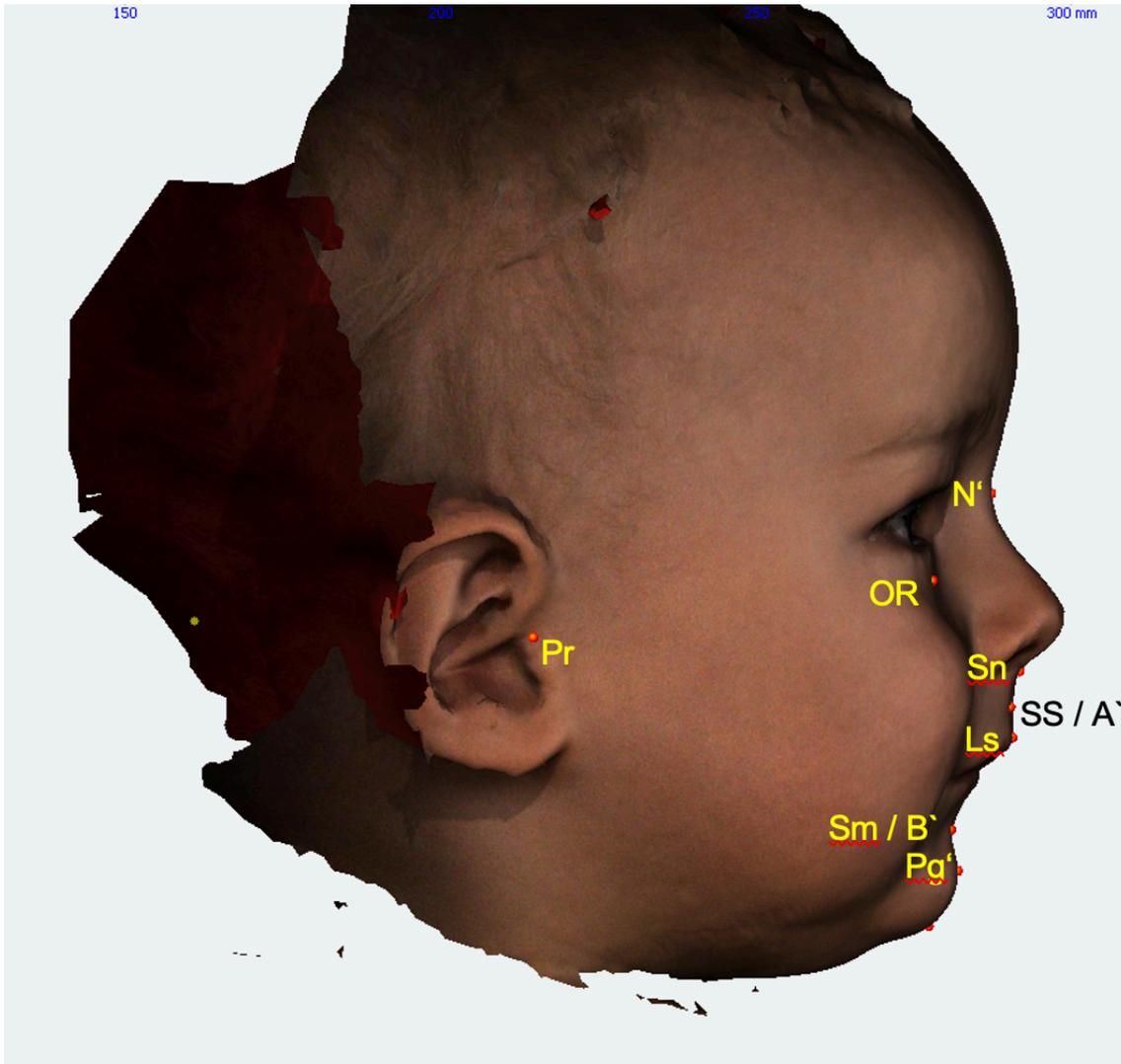


Abbildung 8 Verwendete Landmarken Teil 2 Profilsicht eines Probanden der Kontrollgruppe mit beschrifteten Landmarken; N`= Hautnasion, OR = rechter Orbitalpunkt, Sn= Subnasalpunkt, SS/A` = Sulcus labialis superior/ A`-Punkt, LS= Sulcus labialis superior, Sm/B` = Sulcus labialis inferior/ B`Punkt, Pog= Weichteilpognion, Pr= Porion rechts

Der Jaw Index wurde mithilfe der 3D-Oberflächenphotographien digital bestimmt. Zur Messung der maxillo-mandibulären Distanz in sagittaler Relation wurde ein programmierter Algorithmus der Firma OnyxCeph (Image Instruments GmbH, Chemnitz Deutschland) verwendet. Zur Erstellung des Algorithmus diente eine individuell von der Arbeitsgruppe erstellte Analyse. Als Bezugspunkt des dreidimensionalen Koordinatensystems diente die Frankfurter Horizontale. Diese ist definiert als eine Ebene vom Unterrand der Orbita (Orbitalpunkt) zum Oberrand des Porus acusticus externus (Porion) (Lehmann et al., 2012) (siehe

Abbildung 9). Um Messungengenauigkeiten zu reduzieren, wurde eine Ebene zwischen dem rechten und linken Porion und den beiden Orbitalpunkten erstellt (siehe Abbildung 10, grüne Ebene). Senkrecht zur Frankfurter Horizontalen wurde zudem eine Ebene durch das Hautnasion (N') programmiert (siehe Abbildung 10, gelbe Ebene). Die maxillo-mandibuläre Distanz in sagittaler Relation ist als Distanz zwischen dem anteriorsten Punkt der Maxilla und dem anteriorsten Punkt der Mandibula definiert (van der Haven et al., 1997). In dieser Studie wurden für die beiden Punkte die beiden anteriorsten Landmarken des Weichteilgewebes, das Weichteilpogonion (Pog') und der Subnasalpunkt (Sn), verwendet. Die Abstände dieser beider Landmarken zu der Ebene durch das Hautnasion wurden addiert und ergaben den Wert der maxillo-mandibulären Distanz in sagittaler Relation.

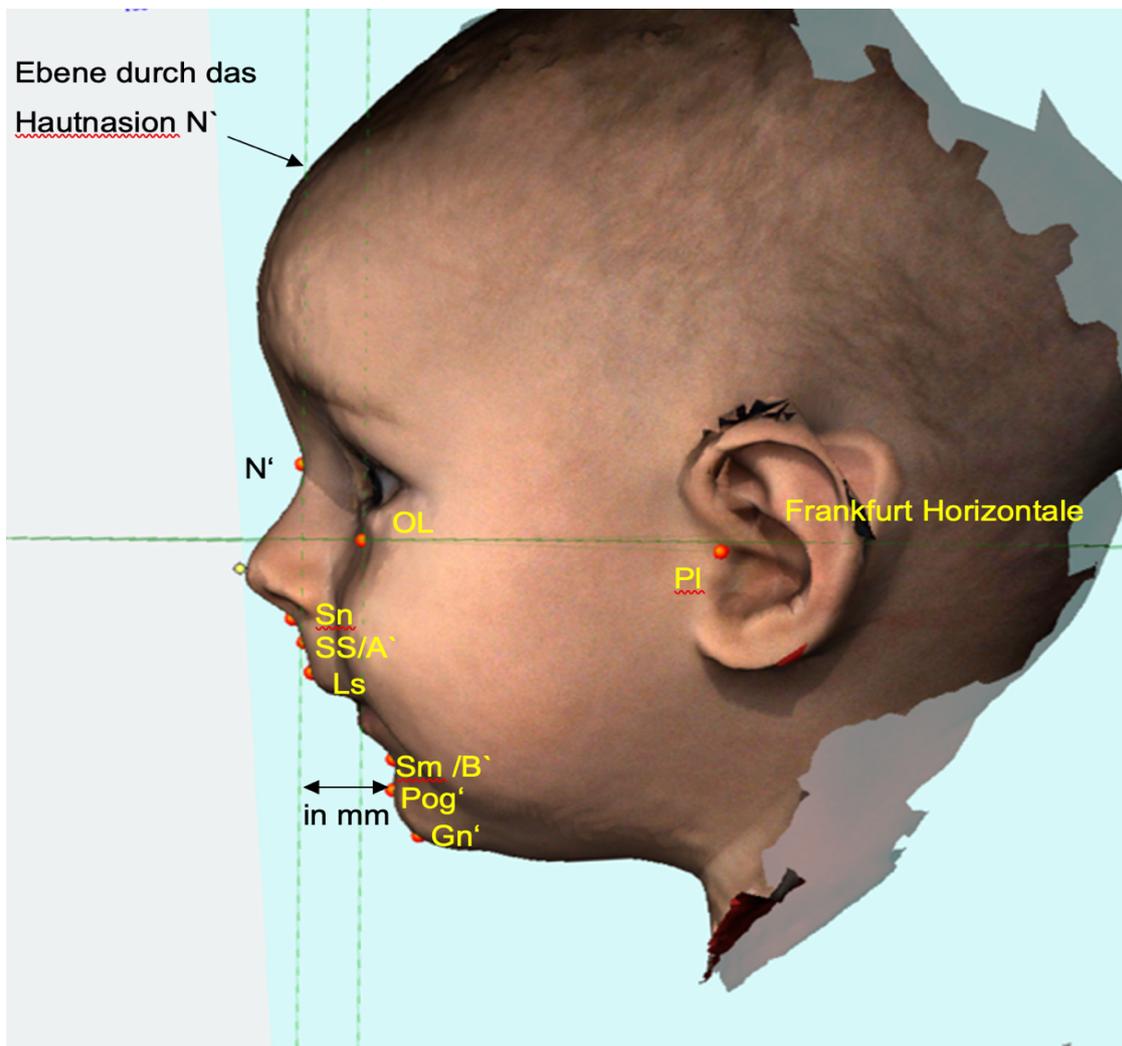


Abbildung 9 Messung der maxillo-mandibulären Distanz mithilfe der Software Onyx Ceph in Bezug zur Ebene durch das Hautnasion N' , hier in Schwarz die Distanz Weichteilpogonion (Pog')-Subnasalpunkt (Sn); weitere Landmarken: N' = Hautnasion, OL =linker Orbitalpunkt, Sn = Subnasalpunkt, SS/A' = Sulcus labialis superior/ A'Punkt, Sm = Sulcus labialis inferior/B'Punkt,

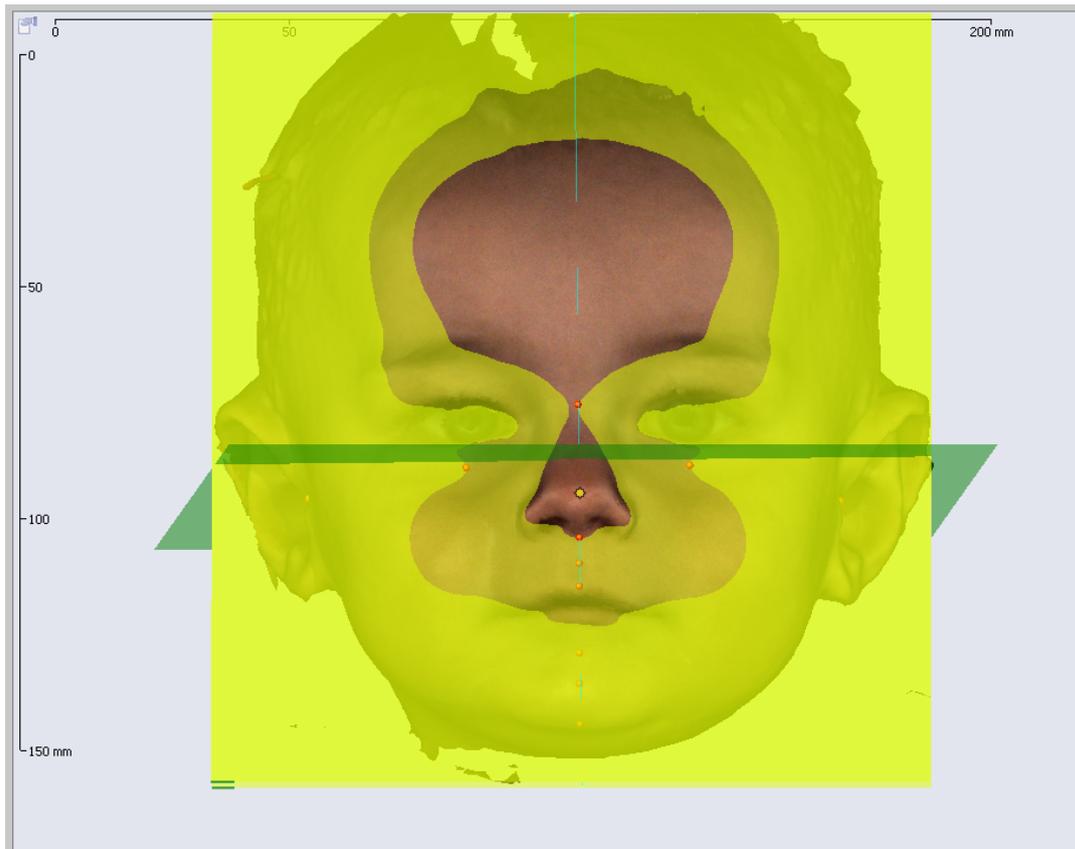


Abbildung 10 Berechnung der maxillo-mandibulären Distanz mithilfe des Programms Onyx Ceph Vorderansicht, Gelbe Ebene: Ebene durch das Hautnasion, Grüne Ebene: Frankfurter Horizontale

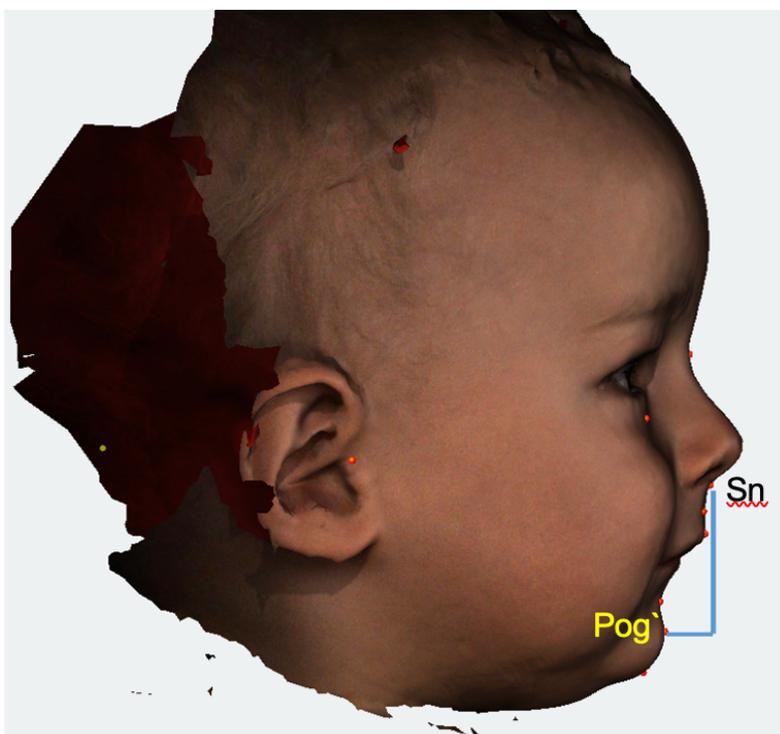


Abbildung 11 Distanz Weichteilpogonion (Pog') - Subnasalpunkt (Sn) (zur Berechnung des Jaw Index)

Die topographischen Messungen des maxillären und mandibulären Kieferbogens wurden mithilfe der Software von 3DMd (3D Vultus, Software advice, INC, Austin Texas, USA) bestimmt. Dies diente zur Validierung der manuell erhobenen Messergebnisse, die mit dem Maßband durchgeführt wurden.

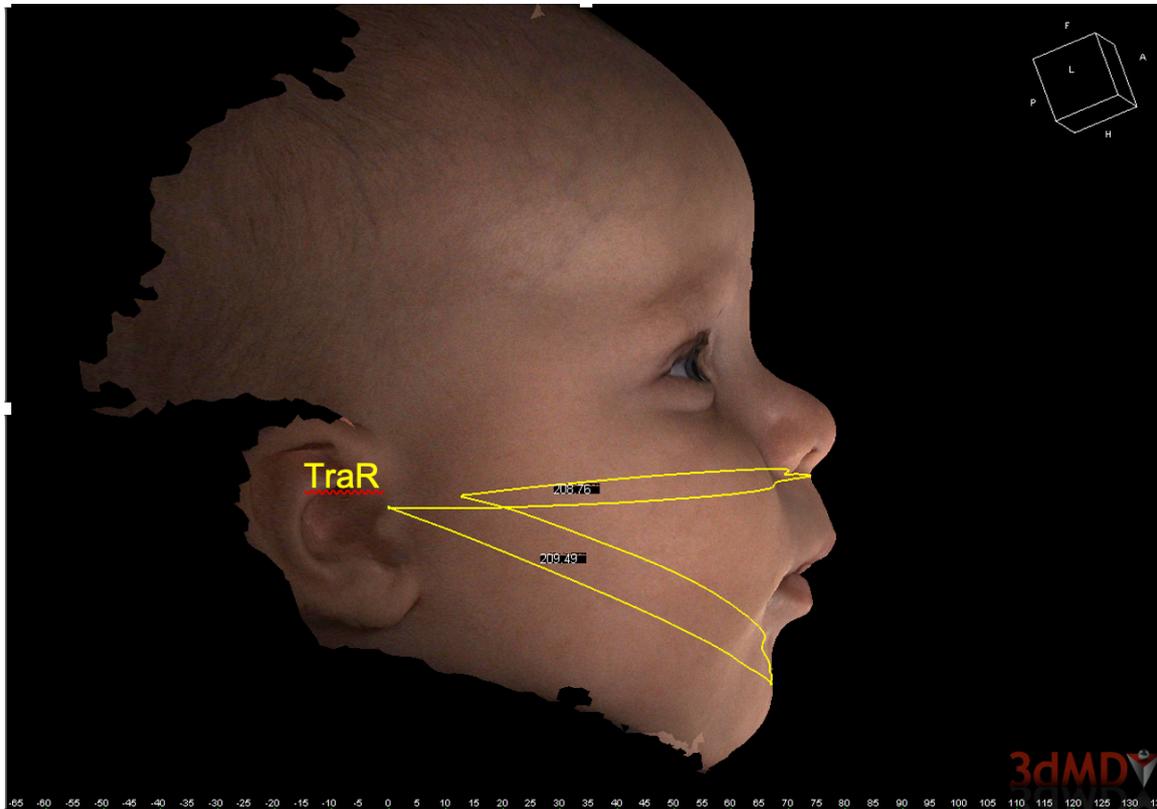


Abbildung 12 Messung des maxillären und mandibulären Kieferbogens mittels 3dMD, Profilansicht ;
TraR= Tragion rechts

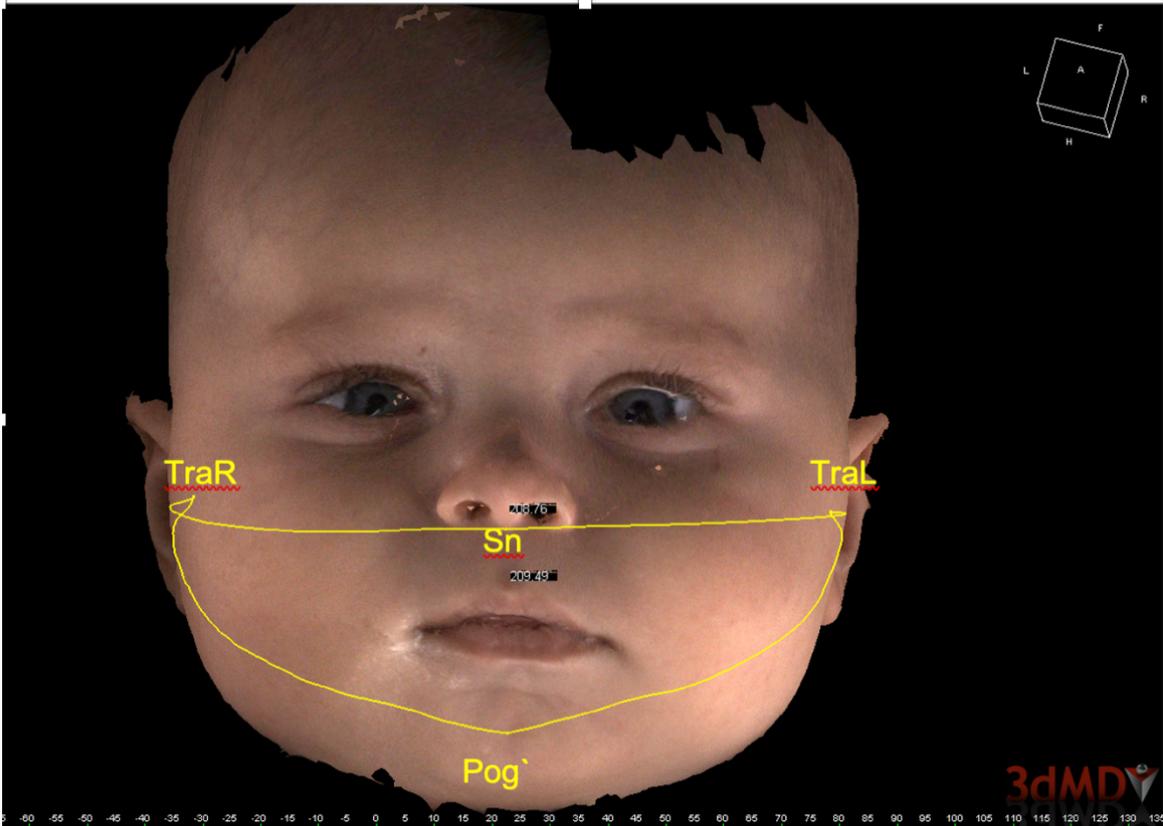


Abbildung 13 Messung des mandibulären und maxillären Kieferbogens mittels 3dMD, Vorderansicht; Sn =Subnasalpunkt, TraR= Tragion rechts, TraL= Tragion links, Pog` = Weichteilpogonion

Zur Berechnung des ANB`-Winkels wurden ebenfalls die 3D-Oberflächenfotografien verwendet. Die Analyse erfolgte mithilfe des Programms Onyx-Ceph (Image Instruments). Auf den Fotografien wurden die Punkte Hautnasion N`, A-Punkt` und B-Punkt` eingetragen und der Winkel zwischen diesen berechnet (siehe Abbildung 14).

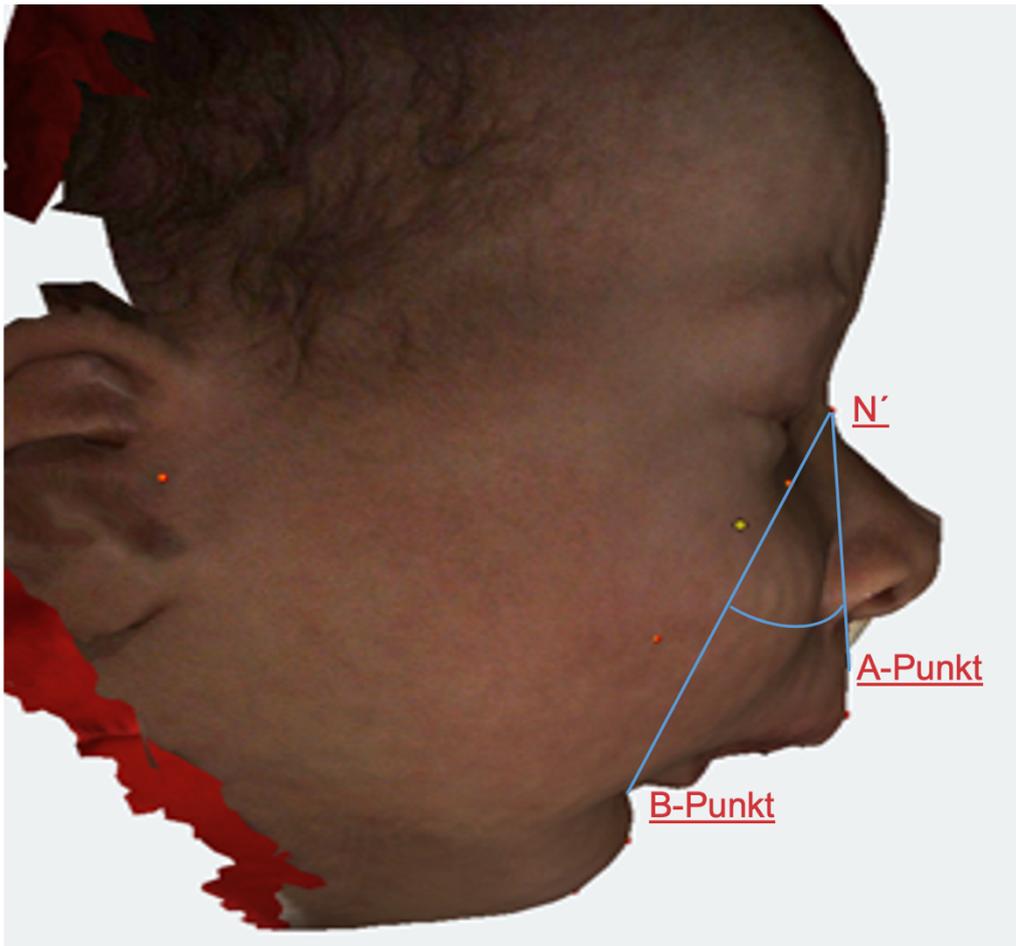


Abbildung 14 ANB'- Winkel eines Neugeborenen mit RS, N' = Hautnasion

Die 3D-Auswertungen wurden in Kooperation mit dem ärztlichen Direktor der Poliklinik für Kieferorthopädie des Universitätsklinikums Tübingen Prof. Dr. Koos vorgenommen.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS (IBM, Chicago, Ill, Version 27). Normalverteilungen wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft. Deskriptiv wurden der Mittelwert, der Median, das Minimum und Maximum, sowie die 25. und 75. Perzentile angegeben. Kategoriale Variablen wurden in Prozent angegeben. Für den Vergleich der Mittelwerte bei normalverteilten Differenzen zweier Gruppen/Messmethoden wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Zum Vergleich zweier Messzeitpunkte innerhalb einer Gruppe wurde der T-Test für abhängige Stichproben verwendet. Falls die Daten nicht normalverteilt waren, wurden für Vergleiche unabhängiger Stichproben der Mann-Whitney-U Test und für abhängige Stichproben der Wilcoxon-Test verwendet. Für die statistische Berechnung des Verlaufs des Jaw Index und des ANB`-Winkels wurden Mixed-Model-Analysen erstellt. Die Diagnose RS wurde in die Modelle implementiert, um den Einfluss der Diagnose auf potenziell unterschiedliche Verlaufskurven für beiden Gruppen zu untersuchen. Als feststehende Parameter wurden das Intercept, das postnatale Alter (in Monaten) und die Diagnose eingefügt. Die Probanden wurden in den Diagnosegruppen eingeordnet und als Zufallseffekt einbezogen. Der Jaw Index bzw. ANB`-Winkel Trend stellten in diesen Modellen die abhängige Variable da. Die Signifikanz wurde anhand von 95 %-Konfidenzintervallen bestimmt und mit Hilfe einer Bootstrap-Methode mit 1000 Iterationen berechnet. Das Mixed-Model wurde mithilfe des Programms JMP (Version 16.0, Cary, NC, US) berechnet. Für die gesamten statistischen Testungen wurde $p < 0,05$ als Signifikanzniveau festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte im Zeitraum von Mai 2018 bis November 2019.

3.1.1 Säuglinge mit RS

In diesem Zeitraum wurden 20 Neugeborene mit isolierter Robin Sequenz im Universitätsklinikum in Tübingen aufgenommen. In 19 von 20 Fällen entschieden sich die Familien der Neugeborenen für die Teilnahme an der Studie (95%), von den 19 RS- Säuglingen waren 10 männlich (53%). Alle Probanden wiesen eine Gaumenspalte auf. Das mediane Alter bei Aufnahme betrug 19 Tage (13-36). Ein Neugeborenes mit RS wurde im Universitätsklinikum geboren. Der erste Krankenhausaufenthalt dauerte im Median 14 Tage (13-29). Fünf Neugeborene wurden bei Aufnahme respiratorisch unterstützt (1x invasive Beatmung, 3x CPAP binasal, 1x CPAP über einen nasopharyngealen Tubus). Alle Probanden wurden mit einer Tübinger Gaumenplatte behandelt. Zwei benötigten eine modifizierte Variante, bei der eine kurze Röhre am Sporn angebracht war. Nach Einsetzen der Platte war keine respiratorische Unterstützung mehr notwendig. Im Median betrug die Tragedauer der Tübinger Spornplatte 179 Tage (131-211).

3.1.2 Gesunde Kontrollgruppe

Für die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe wurden insgesamt 321 Elternpaare von gesunden Neugeborenen angesprochen. Von diesen entschieden sich 33 für die Teilnahme an der Studie (10%). Von den 33 gesunden Kontrollkindern kamen 32 im Verlauf des ersten Lebensjahres zu Kontrollmessungen (97%). Das Kontrollkind ohne weitere Verlaufsmessungen im ersten Lebensjahr wurde von der Analyse ausgeschlossen. Es bestand ein Verhältnis von 17 männlichen zu 15 weiblichen Probanden (53%/47%).

3.1.3 Geburtswerte

Für alle Probanden wurde das Gewicht und dessen SDS-Wert bestimmt. SDS bezeichnet den Standard Deviation Score. Dieser wurde mithilfe des Programmes Perccalc® (Paedsoft, Tübingen, Deutschland) berechnet. Als

Referenz dienten hierbei die Normwerte der World Health Organization (WHO). Das Geburtsgewicht und entsprechend der SDS-Wert des Gewichts war in der Gruppe der Kinder mit RS niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe.

In der folgenden Tabelle sind die Geburtsdaten der teilnehmenden Probanden dargestellt. Die Daten sind auf die Gruppen RS-Kinder und Kontrollgruppe unterteilt.

Tabelle 2 Geburtsdaten der Gruppe der Kinder mit RS und der Kontrollgruppe

Charakteristika	Alle Patienten n= 51	Kinder mit RS n=19	Kontrollgruppe n =32
Weiblich (W in %)	24 (47%)	9 (47%)	14 (47%)
Gewicht	3320 (3058-3558)	3120 (2820-3580)	3380 (3130-3525)
Gewicht SDS	-0,1 (-0,5 – 0,4)	-0,4 (-0,9 – 0,4)	0,0 (-0,3 – 0,4)
Gestationsalter	39,4 (38,5-40,3)	38,9 (38,1-40,0)	39,9 (38,9 – 40,4)

Alle kategorialen Werte sind in Prozent angegeben. Die restlichen Werte sind als Median (Interquartilabstand) angegeben.

3.2 Messungen

Insgesamt wurden 229 manuelle Jaw Index Messungen durchgeführt. Digital wurden 228 3D-Aufnahmen erstellt. Eine Digital-Aufnahme ließ sich aufgrund technischer Probleme nicht erstellen.

Von den 228 3D-Aufnahmen wurden 21 aufgrund schlechter Qualität (weit offener Mund bei der Aufnahme, technisch schlechte Qualität) ausgeschlossen. Es konnten 229 manuelle und 207 3D-Messungen ausgewertet werden. Jede manuelle und digitale Messung wurde zur späteren Bestimmung der Inter-Observer-Reliabilität noch von einer zweiten Messperson vermessen. Im Folgenden sind Flow-Charts zur Erstellung der 3D Bilder dargestellt.

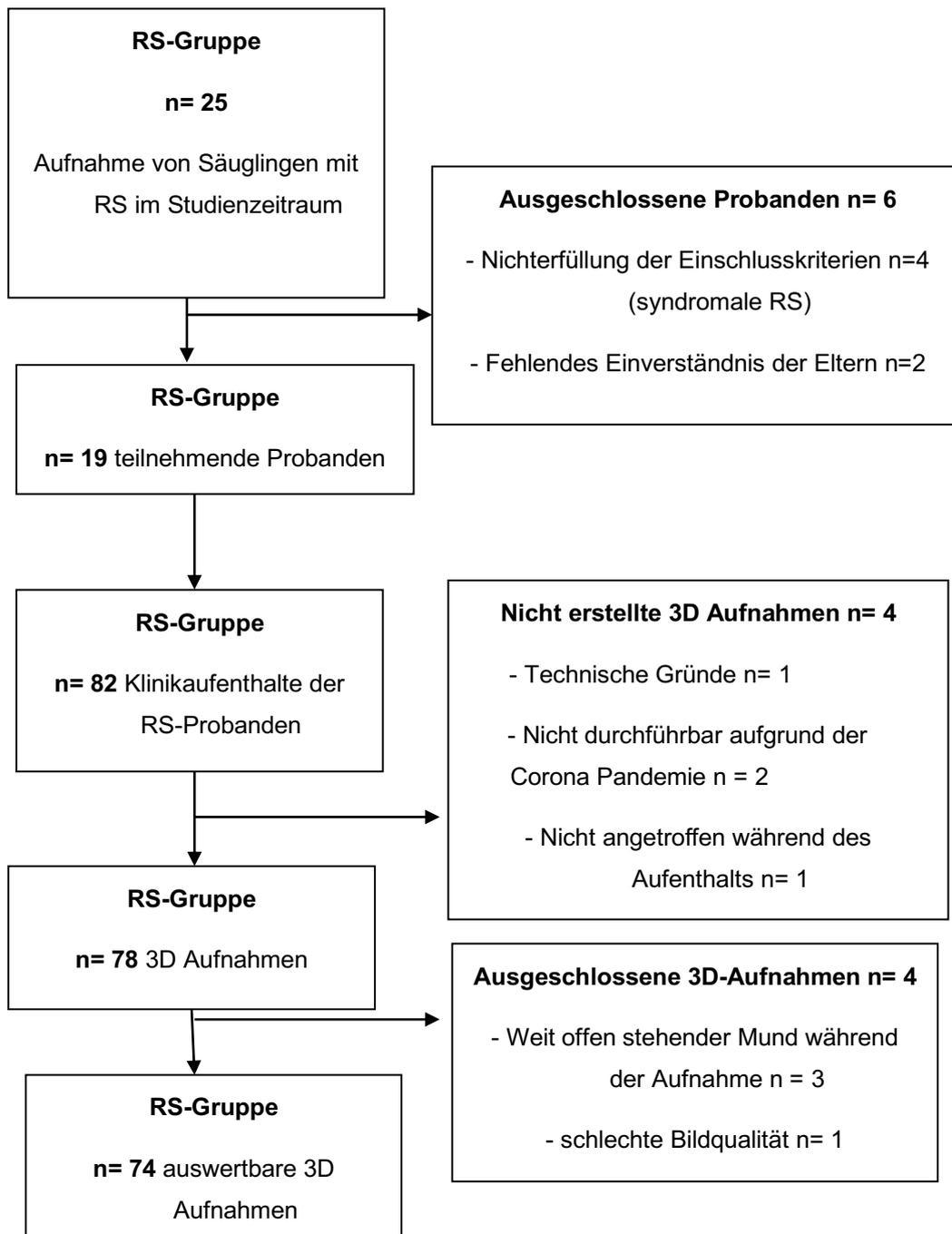


Abbildung 15 Flow-Chart zur Erstellung der 3D Aufnahmen der RS-Gruppe

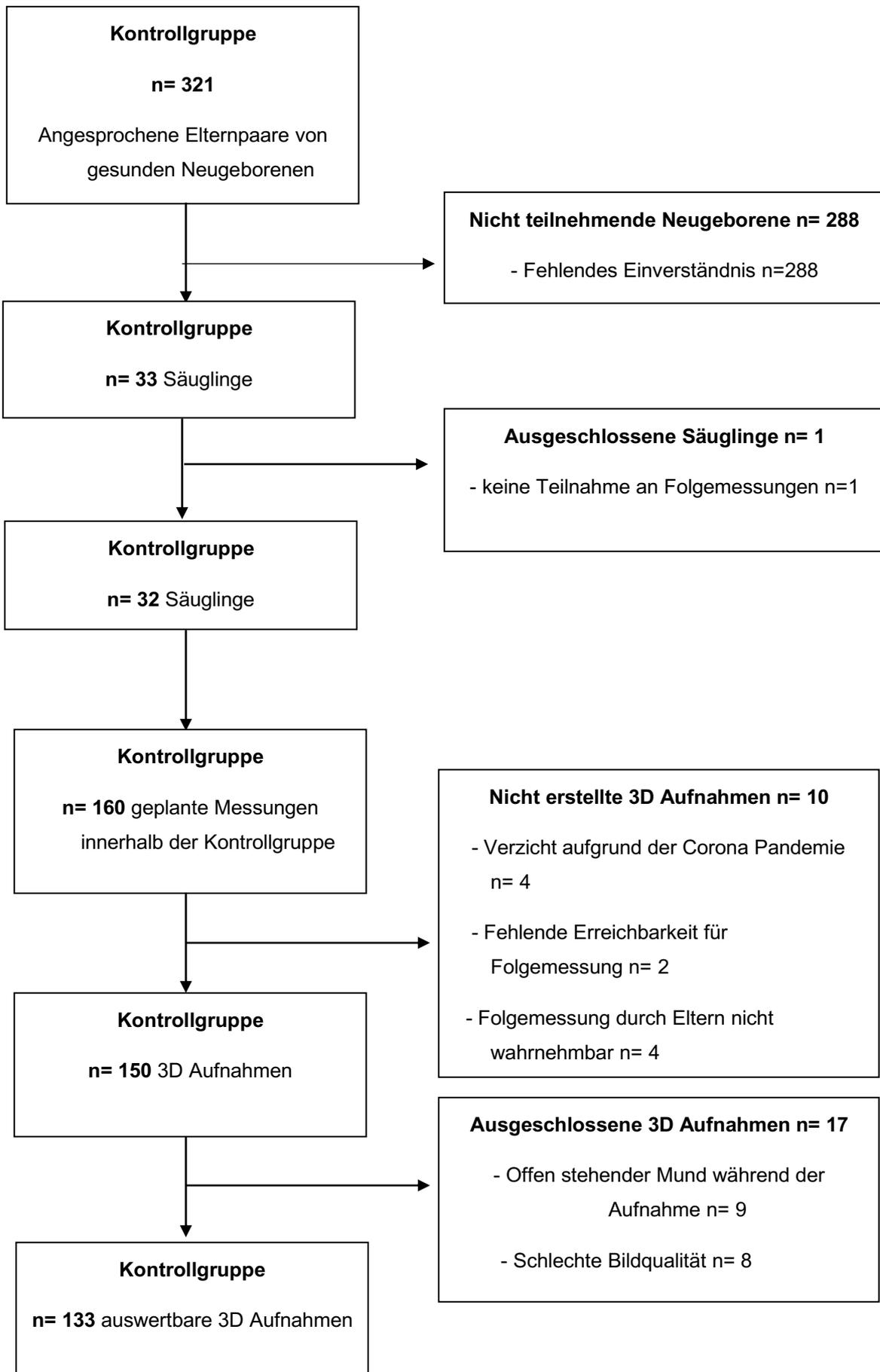


Abbildung 16 Flow-Chart zur Erstellung der 3D Aufnahmen der Kontrollgruppe

Die Anzahl der Messungen von Kindern mit RS variierten, da nicht jedes gleich viele stationäre Aufenthalte bzw. Kontrolluntersuchungen hatte. Zudem hatte auch die räumliche Distanz zwischen dem Wohnort der Kinder und der Klinik einen Einfluss auf die Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte. Auch bei der Kontrollgruppe erhielt nicht jeder Säugling wie geplant fünf Messungen im ersten Lebensjahr. Gründe hierfür waren vor allem der Verzicht auf Kontrolltermine aufgrund der Covid-19 Pandemie, Urlaub der Eltern oder Krankheiten der Probanden. Innerhalb der RS-Gruppe gab es Probanden mit bis zu sechs Messungen. Ein Kind hatte nur zwei Messungen. In der Kontrollgruppe hatten die Probanden maximal fünf Messungen.

Die folgenden Tabellen zeigen die Anzahl der Messungen je Proband in der RS- und Kontrollgruppe.

Tabelle 3 Anzahl der Messungen der Kinder mit RS

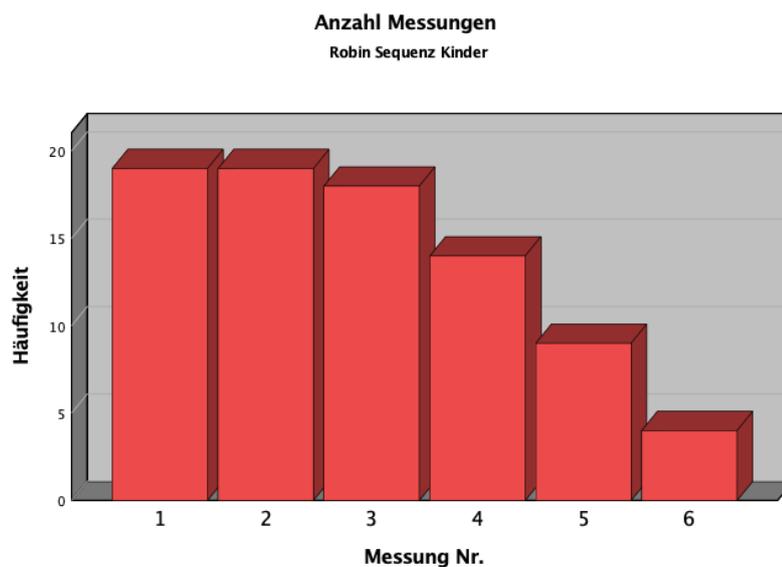
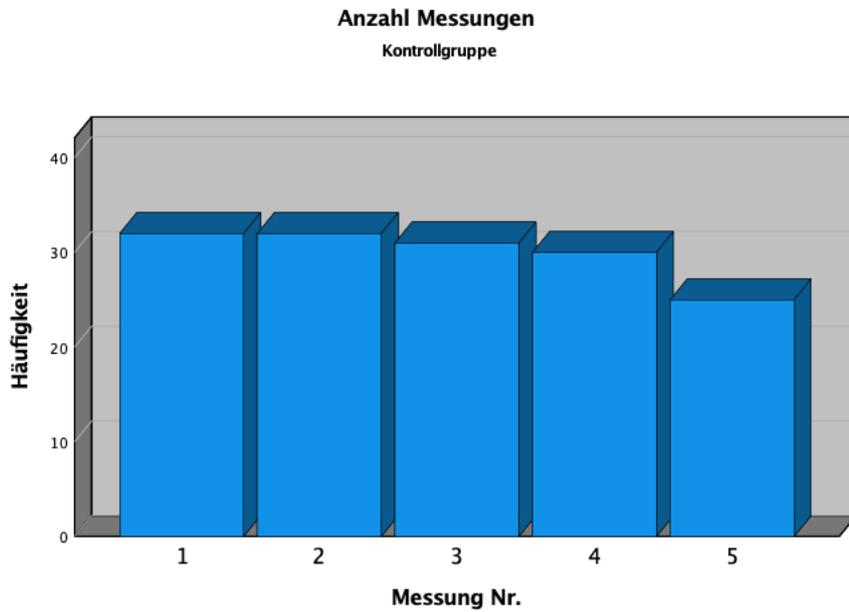
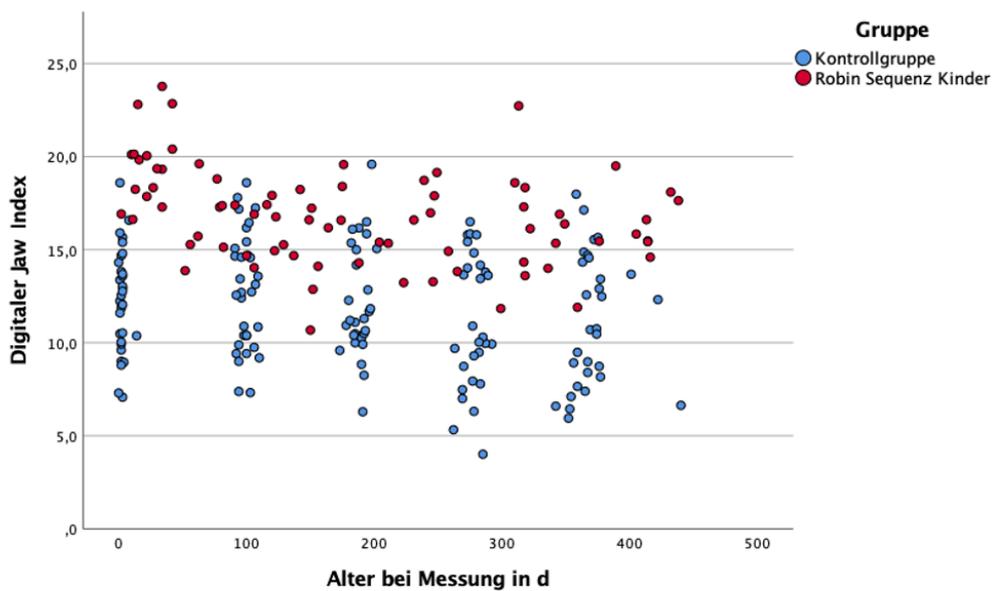


Tabelle 4 Anzahl der Messungen der Kontrollgruppe



Das Alter der Kinder variierte in der RS-Gruppe aufgrund des unterschiedlichen Alters bei Erstaufnahme bzw. den Kontrolluntersuchungen deutlich stärker als in der Kontrollgruppe, deren 3- Monatskontrolluntersuchungen sehr regelmäßig ab Geburt stattfinden konnten. Exemplarisch ist dies in Tabelle 5 sichtbar.

Tabelle 5 Digitaler Jaw Index im Verlauf (in mm)



Aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Messungen je Proband innerhalb der Gruppen und der vorhandenen Unregelmäßigkeit innerhalb der RS-Gruppe wurde zur Auswertung zusätzlich ein Vergleich der jeweiligen ersten und letzten Messung der Probanden vorgenommen. In der folgenden Tabelle sind die Alters- und Gewichtsdaten für die erste und letzte Messung dargestellt.

Tabelle 6 Übersicht der Daten für die erste und letzten Messung innerhalb der Gruppen

Gruppe	Kinder mit RS		Kontrollgruppe	
Messung	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung
Anzahl	N=19	N=19	N=32	N=32
Alter in d	27 (13 - 42)	376 (299 - 416)	2 (2 - 3)	367 (355 - 376)
Gewicht in g	3530 (3140-3907)	9330 (8000-10000)	3380 (3130-3538)	9400 (8570-10575)
Gewicht SDS	- 0,8 (-1,5 - -0,4)	- 0,1 (-0,9 - 0,6)	0,0 (-0,3 – 0,4)	0,1 (-0,4 - 1,1)

Die Werte sind als Median (Interquartilabstand) angegeben.

Die erste Messung wurde bei den Kindern mit RS im Median 27 Tage nach Geburt durchgeführt. Innerhalb der gesunden Kontrollgruppe konnte die erste Messung in der Regel innerhalb der ersten zwei Tage nach Geburt durchgeführt werden, da alle Probanden im Universitätsklinikum geboren wurden. Das Körpergewicht lag bei den Säuglingen mit RS aufgrund ihres höheren Alters bei der ersten Messung höher als das der Säuglinge der Kontrollgruppe. Der SDS-Wert der Kontrollgruppe lag jedoch bei der ersten und letzten Messung höher als in der Gruppe der Kinder mit RS (jeweils Median, -0,8 /0,0 bzw. -0,1/0,1). In beiden Gruppen fand ein Anstieg des SDS-Wertes zwischen der ersten und letzten Messung statt.

Die letzte Messung bei den Kontrollkindern wurde im Median nach 367 Tagen durchgeführt. Im Vergleich hierzu wurde die letzte Messung der Kinder mit RS nach 376 Tagen erstellt. Der Termin der letzten Messungen war in den Gruppen demnach sehr ähnlich, jedoch mit höherem Interquartilabstand der RS-Gruppe.

3.3 Messergebnisse

3.3.1 Entwicklung des Jaw Index innerhalb der Gruppen

Das Hauptziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob es bei Neugeborenen mit isolierter RS zu einer Reduktion der Unterkieferrücklage kommt, wenn sie mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt werden. Zudem sollte untersucht werden, ob im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein partielles oder vollständiges mandibuläres Aufholwachstum stattfindet.

Zunächst wurde hierfür überprüft, wie sich der Jaw Index innerhalb der Gruppen im Laufe des ersten Lebensjahres verändert hatte. Hierfür wurden die ersten und die letzten Messungen verglichen. Die Veränderungen wurden sowohl für die manuelle als auch die digitale Messung erfasst.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der manuellen Jaw Index Messung im Gruppenvergleich.

Tabelle 7 Manueller Jaw Index im Gruppenvergleich (jeweils in mm)

Gruppe	RS-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung
Manueller Jaw Index	n=19	n=19	n=32	n=32
Median (Interquartilabstand)	15,1 (12,5-17,3)	6,5 (5,4-7,3)	6,3 (5,7-7,8)	4,3 (3,7-5,5)
Mittelwert	15,0	6,5	6,8	4,6

Die Kinder mit RS wiesen in der ersten manuellen Messung einen deutlich höheren Jaw Index auf als die Kontrollkinder (15,0 mm / 6,8 mm, jeweils Mittelwert). In der letzten Messung war der Jaw Index in beiden Gruppen

niedriger. Der Jaw Index der Kinder mit RS war nach ungefähr einem Jahr immer noch größer als der Index der Kontrollgruppe (6,5mm / 4,6mm). Die Differenz zwischen den Gruppen hatte sich verringert. Die relative Reduktion des ursprünglichen Jaw Index Wertes betrug bei der RS-Gruppe 56% und bei der Kontrollgruppe 31%.

Die digitale Jaw Index Messung zeigte ebenfalls Veränderungen innerhalb des ersten Lebensjahres. Die Werte der ersten und letzten Messung der digitalen Messung sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 8 Digitaler Jaw Index im Vergleich der Gruppen (jeweils in mm)

Gruppe	Kontrollgruppe		RS-Gruppe	
	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung
Digitaler Jaw Index	n=28	n=28	n=17	n=17
Median (Interquartilabstand)	12,3 (10,0 – 14,2)	10,7 (8,3-13,9)	19,3 (17,6-20,1)	15,8 (14,3-18,0)
Mittelwert	12,0	11,1	19,3	15,9

Die Anzahl der digitalen Jaw Index Messungen war sowohl in der ersten als auch letzten Messung geringer als in der manuellen Messung. Dies lag an technischen Mängeln der Bilder oder einem sehr weit offen stehenden Mund des Probanden auf den Fotografien. Insgesamt konnten für 17 Kinder mit RS und 28 Kontrollkinder die erste und letzte digitale Messung ausgewertet werden.

Auch digital gemessen fiel innerhalb der ersten Messung ein höherer Jaw Index in der RS-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf (19,3mm/12,0mm). Bis zur letzten Messung verringerten sich in beiden Gruppen die Jaw-Indizes (15,9mm/11,1mm). Wie in der manuellen Messung wurde auch digital die Differenz zwischen den beiden Gruppen geringer. In der digitalen Messung betrug die prozentuale Reduktion des Jaw Index 18% innerhalb der RS-Gruppe und 8% innerhalb der Kontrollgruppe.

Zur Testung der Reduktion des Jaw Index innerhalb der Gruppen wurden die Differenzen zwischen der ersten und letzten Messung innerhalb der Gruppen berechnet. Diese wurde mit einem Wilcoxon-Test für die manuelle Messung und einem T-Test für abhängige Gruppen für die digitale Messung durchgeführt.

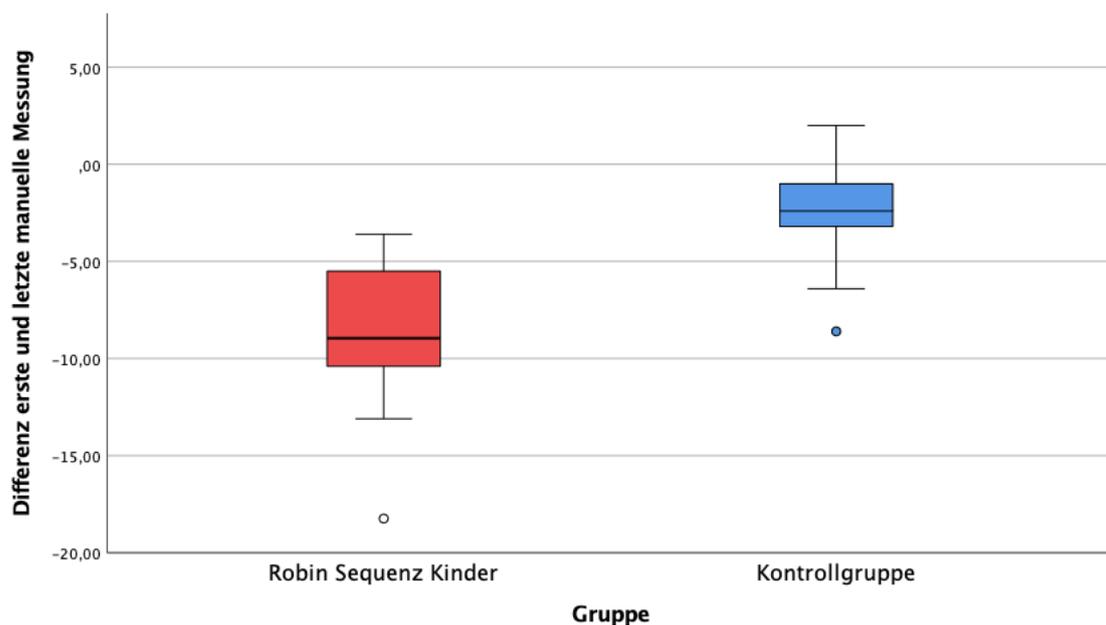
Für die manuelle Messung konnten folgende Werte erfasst werden.

Tabelle 9 Differenz zwischen der ersten und letzten manuellen Messung innerhalb der Gruppen (in mm)

Gruppe	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kontrollgruppe	32	-2,3	2,2	,4
Robin Sequenz Kinder	19	-8,5	3,5	,8

Die Kontrollgruppe wies eine mittlere Differenz von 2,3 mm im Vergleich zwischen der ersten und letzten manuellen Messung auf, in der Gruppe der Kinder mit RS betrug dieser Wert 8,5 mm.

Tabelle 11 Differenz der manuellen Messungen (in mm)



Die Box Plot Darstellung zeigt die größere Veränderung innerhalb der Gruppe der Kinder mit RS. Aufgrund der nicht normalverteilten Differenzen der manuellen Messung wurde der Wilcoxon-Test angewandt.

Tabelle 13 Veränderung der Ränge innerhalb der Gruppen bei der manuellen Messung

		Ränge		
Gruppe		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Kontrollgruppe	Negative Ränge	27 ^a	18,5	500
	Positive Ränge	5 ^b	5,6	28
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	32		
Robin Sequenz Kinder	Negative Ränge	19 ^a	10	190
	Positive Ränge	0 ^b	0	0
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	19		

a. Letzte manuelle Messung < Erste manuelle Messung

b. Letzte manuelle Messung > Erste manuelle Messung

c. Letzte manuelle Messung = Erste manuelle Messung

Hierbei fiel auf, dass in der Kontrollgruppe der Großteil der Verläufe negativ war. Nur 5 von 32 Verläufen hatten einen steigenden Jaw Index zwischen der ersten und letzten Messung. In der Gruppe der Kinder mit RS wies kein Proband einen steigenden Jaw Index im Vergleich zwischen der ersten und letzten Messung auf.

Tabelle 14 Wilcoxon-Test für die Differenzen der manuellen Messung

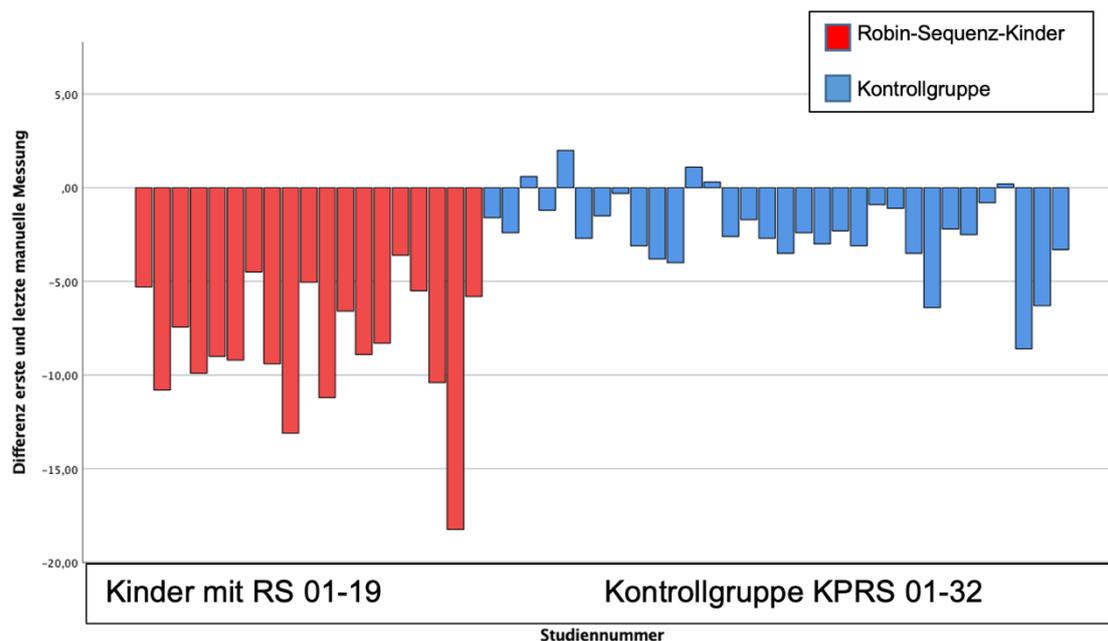
Gruppe		Vergleich der ersten und letzten manuellen Messung
Kontrollgruppe	Z	-4,414 ^b
	Asymp. Sig. (2-seitig)	<,001
Robin Sequenz Kinder	Z	-3,823 ^b
	Asymp. Sig. (2-seitig)	<,001

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

In der statistischen Testung der Ränge wiesen beide Gruppen eine signifikante Tendenz zur Reduktion des Jaw Index auf (jeweils $p < 0,001$). Es ist somit davon auszugehen, dass sich in beiden Gruppen der Jaw Index zwischen der ersten und letzten Messung signifikant verringerte.

Tabelle 15 Differenzen zwischen der ersten und letzten manuellen Messung innerhalb der Gruppen (in mm)



Graphisch lässt sich ebenfalls erkennen, dass die Differenzen zwischen der ersten und letzten Messung in der Gruppe der Kinder mit RS manuell gemessen eine größere Differenz aufwiesen als in der Kontrollgruppe.

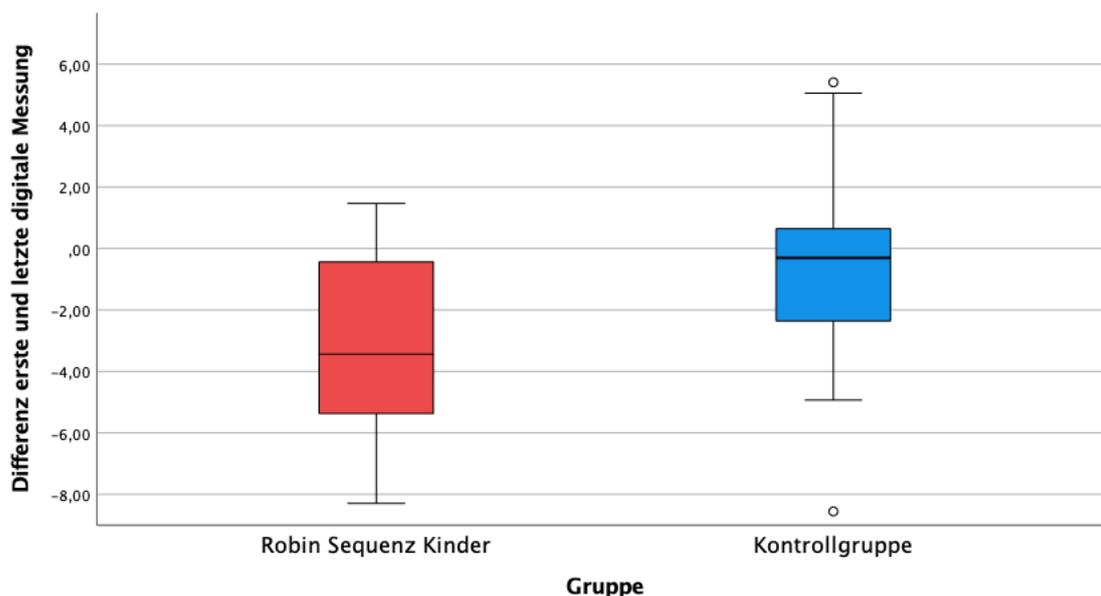
Die Differenz zwischen der ersten und letzten digitalen Jaw Index Messung wurde ebenfalls erfasst und statistisch auf Signifikanz überprüft. Aufgrund der normalverteilten Daten erfolgte die Testung mithilfe eines t-Testes für abhängige Stichproben.

Tabelle 16 Differenzen zwischen der ersten und letzten digitalen Jaw Index Messung (in mm)

Statistik bei einer Stichprobe				
Gruppe	N	Mittelwert	Std.- Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kontrollgruppe	28	1,0	3,4	,6
Robin Sequenz Kinder	17	3,4	3,2	,8

Die Kontrollgruppe wies im Mittel eine Differenz von -1,0 mm zwischen der ersten und letzten digitalen Messung auf. In der Gruppe der Kinder mit RS betrug dieser Wert -3,4 mm.

Tabelle 17 Differenz zwischen der ersten und letzten digitalen Messung innerhalb der Gruppen (in mm)



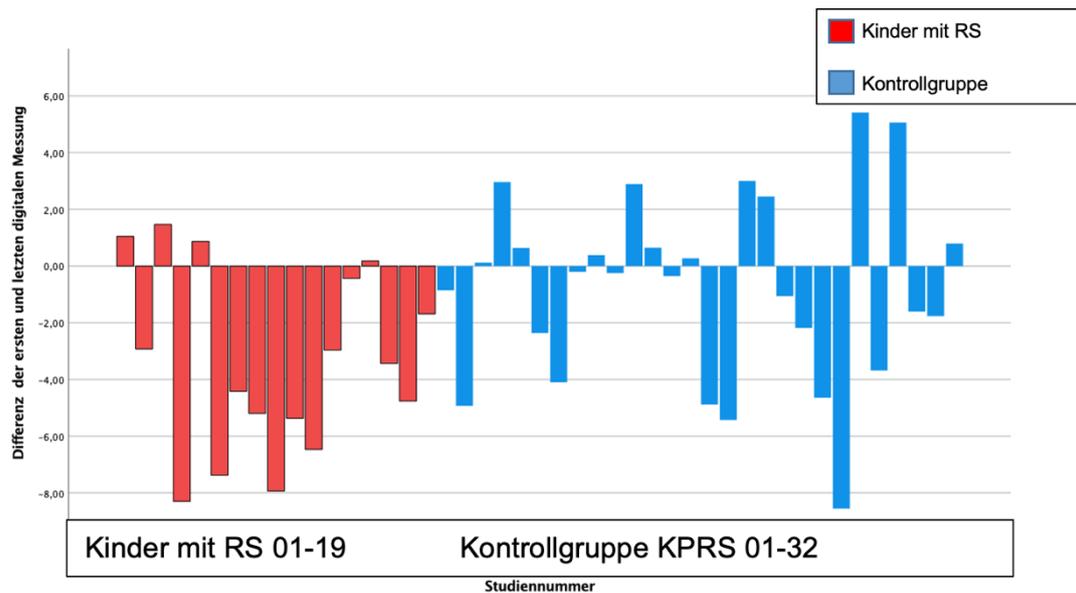
Die statistische Überprüfung der Differenzen mittels t-Test ergab für die Kontrollgruppe ein Signifikanzniveau von $p=0,135$. Die Differenz innerhalb der Gruppe der Kinder mit RS wies ein Signifikanzniveau von $p<0,001$ auf. Es bestand somit eine signifikante Reduktion des Jaw Index zwischen der ersten und letzten Messung innerhalb der Gruppe der Kinder mit RS. In der Kontrollgruppe fand keine signifikante Reduktion des Jaw Index statt (Tabelle 17).

Tabelle 18 Statistische Testung der Differenzen zwischen der ersten und letzten digitalen Messung (in mm)

Test bei einer Stichprobe							
Testwert = 0							
Gruppe	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz		
					Unterer Wert	Oberer Wert	
Kontrollgruppe	1,5	27	,135	1,0	-,3	2,3	
Robin Sequenz Kinder	4,3	16	<,001	3,4	1,7	5,1	

Graphisch ließ sich erkennen, dass in der digitalen Jaw Index Messung 11 von 32 Verläufen innerhalb der Gruppe der Kontrollkinder positiv waren. Dies bedeutete, dass sich der Jaw Index bei 11 Kindern im Vergleich der ersten zur letzten Messung vergrößert hat. In der Gruppe der Kinder mit RS waren 4 Verläufe positiv (Tabelle 18).

Tabelle 19 Vergleich der Kontrollgruppe mit der RS-Gruppe (digitale Messung) (in mm)



Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sowohl in der manuellen als auch der digitalen Messung eine signifikante Reduktion des Jaw Index in der RS-Gruppe stattfand. Die Kontrollgruppe wies nur in der manuellen Messung eine signifikante Reduktion auf. Digital gemessen bestand eine nicht-signifikante Reduktion des Jaw Index.

3.3.2 Catch-up Growth der Kinder mit RS

Zur Beurteilung, ob ein partielles oder vollständiges Aufholwachstum stattgefunden hatte, wurde die Differenz für die jeweiligen Gruppen zwischen der ersten und letzten Messung betrachtet und verglichen.

Die Kontrollgruppe wies in der manuellen Messung eine mittlere Differenz von -2,3 mm, die RS-Gruppe eine Differenz von -8,5 mm zwischen der ersten und letzten Messung auf. Dies ergab eine Differenz von 6,2 mm mehr Wachstum im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Da die manuell gemessene Differenz zwischen der ersten und letzten Messung nicht normalverteilt war, wurde sie statistisch mit dem Mann-Whitney-U Test überprüft. Hierbei ergaben sich folgende Werte.

Tabelle 20 Ränge der manuellen ersten und letzten Messung im Vergleich der Gruppen

		Ränge		
	Gruppe	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Differenz erste und letzte manuelle Messung	Kontrollgruppe	32	34,8	1113
	Robin Sequenz Kinder	19	11,2	213
	Gesamt	51		

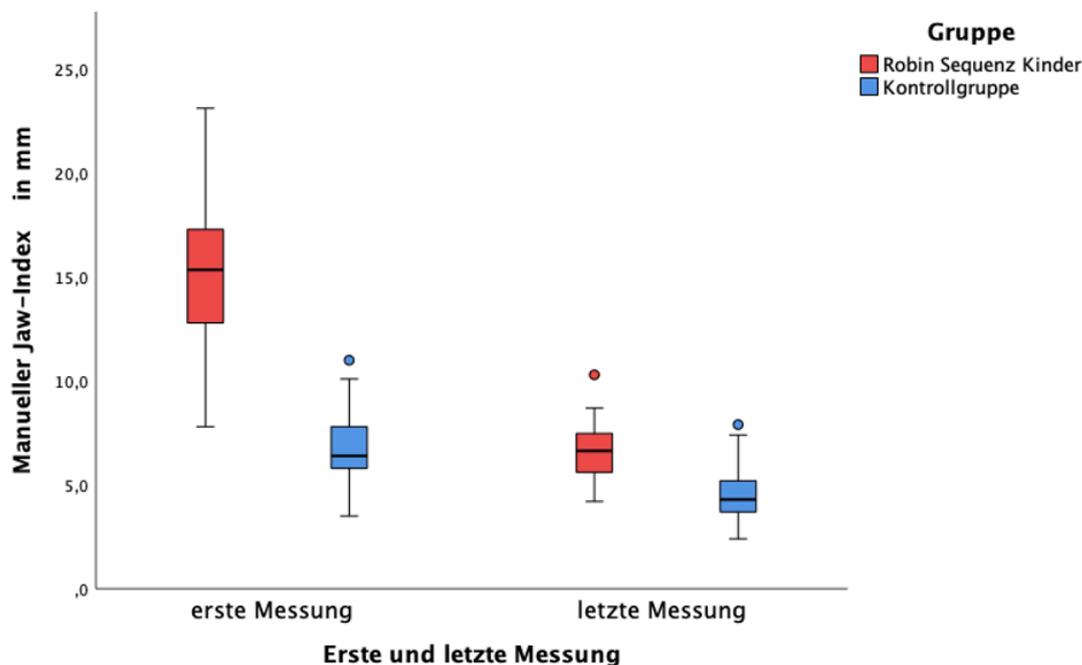
Tabelle 21 Mann-Whitney-U Test zum Vergleich der Ränge der manuellen ersten und letzten Messung

Teststatistiken^a	
Differenz erste und letzte manuelle Messung	
Mann-Whitney-U-Test	23,0
Wilcoxon-W	213,0
Z	-5,475
Asymp. Sig. (2-seitig)	<,001

a. Gruppenvariable: Gruppe

Die statistische Testung mit dem Mann-Whitney U Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Rängen der Kontrollgruppe und der Gruppe der Kinder mit RS ($p < 0,001$). Man konnte in der manuellen Messung von einem signifikanten Aufholwachstum ausgehen.

Tabelle 22 Vergleich des manuell gemessenen Jaw Index zwischen den Gruppen



In der graphischen Darstellung ließ sich eine deutliche Annäherung des Boxplots der Gruppe der Kinder mit RS an den der Kontrollgruppe erkennen.

Im Vergleich der Differenzen zwischen der ersten und letzten digitalen Messung innerhalb der Gruppen konnte eine Differenz von -1,0 mm innerhalb der Kontrollgruppe und -3,4 mm innerhalb der RS-Gruppe festgestellt werden. Es resultierte folglich eine um 2,4 mm größere Differenz zwischen der ersten und letzten Messung in der RS-Gruppe als in der Kontrollgruppe.

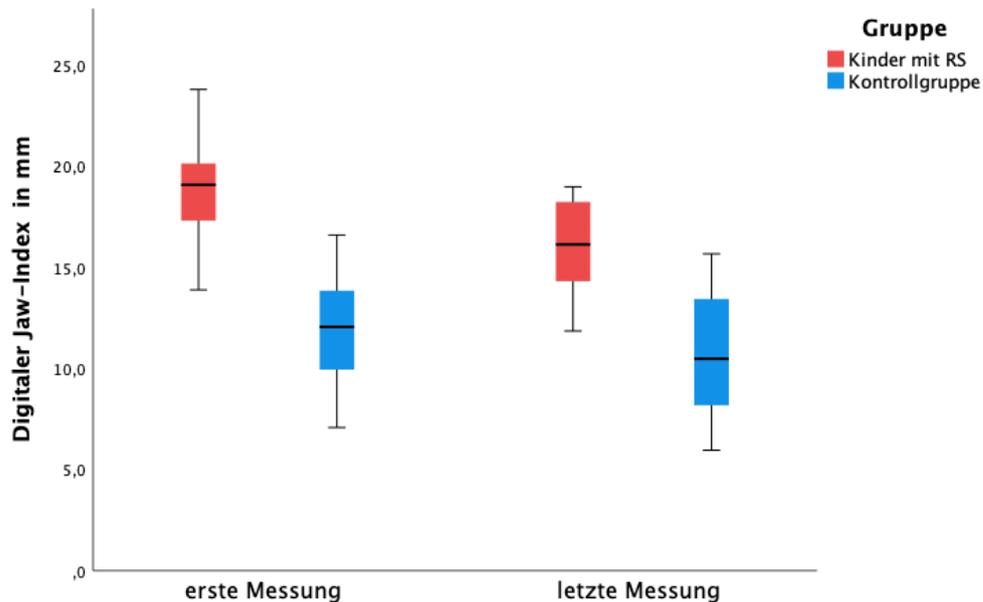
Tabelle 23 t-Test für den digital gemessenen Unterschied der Differenz zwischen den Gruppen

Test bei unabhängigen Stichproben									
	Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit					95% Konfidenzintervall der Differenz	
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	Unterer Wert	Oberer Wert
Varianzen sind gleich	,047	,830	-2,37	43	,022	-2,4	1,0	-4,5	-,4
Varianzen sind nicht gleich			-2,40	35,0	,022	-2,4	1,0	-4,5	-,4

Die statistische Testung dieser Differenz zwischen den Gruppen erfolgte mithilfe eines T-Testes für unabhängige Stichproben. Es zeigte sich auch in der digitalen Messung ein signifikanter Unterschied zwischen den Differenzen der Gruppen

($p=0,02$) (Tabelle 22). Die Reduktion des Jaw Index in der RS-Gruppe war somit nach einem Jahr signifikant stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe.

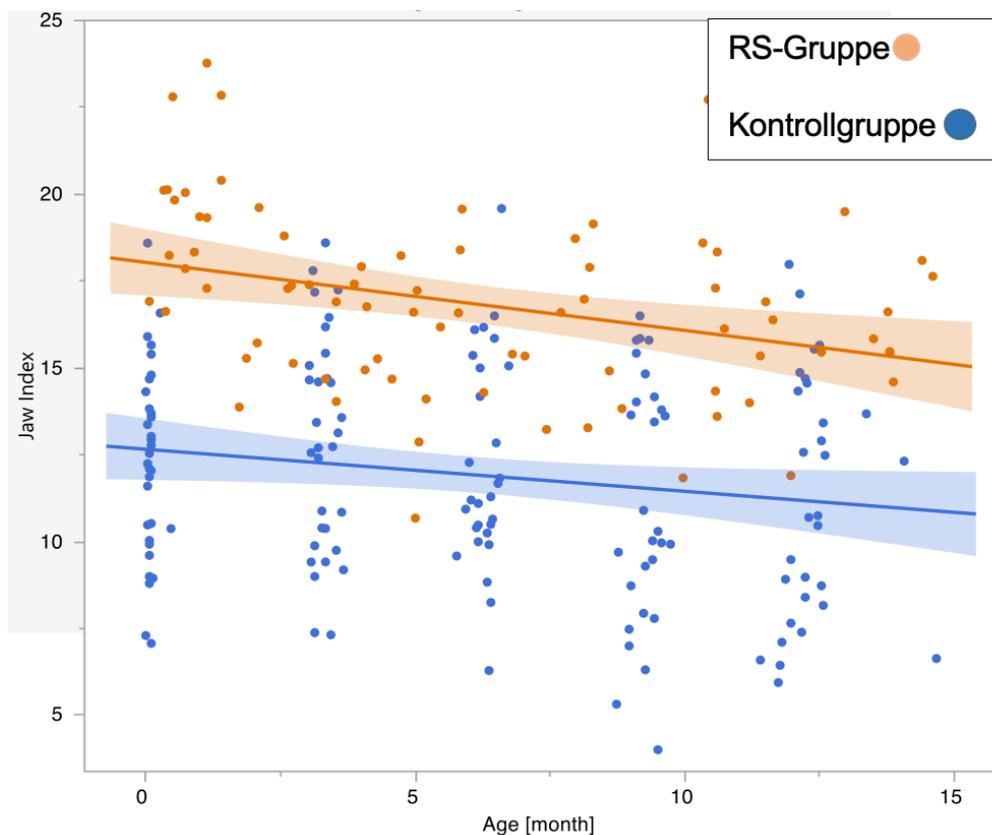
Tabelle 24 Vergleich des digital gemessenen Jaw Index zwischen den Gruppen



Graphisch ließ sich eine Annäherung des Boxplots der RS-Gruppe an den der Kontrollgruppe erkennen.

Für die Klärung der Frage, ob auch im gesamten Verlauf ein partielles oder vollständiges Aufholwachstum bestand, wurde eine Mixed-Model-Analyse durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Jaw Index in beiden Gruppen im Verlauf des ersten Lebensjahres kleiner wurde ($-0,18$, $p<0,001$). Die Diagnose der isolierten RS, die als Variable implementiert wurde, hatte im Modell knapp keinen signifikanten Einfluss auf die Reduktion des Jaw Index ($p=0,054$). Die folgende Tabelle zeigt die Kalkulationen (95% KI) der Mixed-Model-Analyse für den Jaw Index. Der Unterschied zwischen den Gruppen wurde mit steigendem Alter der Probanden kleiner.

Tabelle 25 Mixed-Model Analyse des Jaw Index (in mm)



Jaw-Index	model		
	coefficient	(95% CI)	p-value
Intercept	15.2	(14.4 to 16.0)	<.001
Age [month]	-0.18	(-0.25 to 0.1)	<.001
Diagnosis (ref: RS)	-2.5	(-3.2 to -1.8)	<.001
Diagnosis x time [month-4.30]	0.07	(0.0 to 0.14)	.054

Der Jaw Index von Neugeborenen mit isolierter RS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt werden, wurde bei digitaler Messung im Verlauf signifikant geringer und näherte sich dem Wert der gesunden Kontrollgruppe an.

3.3.3 ANB`-Winkel im Verlauf des ersten Lebensjahres

Mithilfe des ANB`-Winkels kann die Unterkieferrücklage ebenfalls bewertet werden. Ein niedrigerer Wert des ANB`-Winkels bedeutet eine geringere Unterkieferrücklage. Wie beim Jaw Index wurde zunächst die erste und letzte Messung verglichen. Innerhalb der RS-Gruppe fand eine signifikante Reduktion des ANB`-Winkels von 22 ° auf 15° statt (Median, $p < 0,001$). In der Kontrollgruppe reduzierte sich der ANB`-Winkel von 15,8° auf 12,3° (Median, $p < 0,001$).

Tabelle 26 ANB-Winkel der ersten und letzten Messung innerhalb der Gruppen

Gruppe	RS-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung
ANB`-Winkel	n=17	n=17	n=28	n= 28
Median (Interquartilabstand)	22.0 (18.0-25.7)	15.0 (13.8-16.8)	15.8 (13.1 -17.0)	12.3 (10.3-15.7)
Mittelwert	22.1	15.0	15.5	12.6

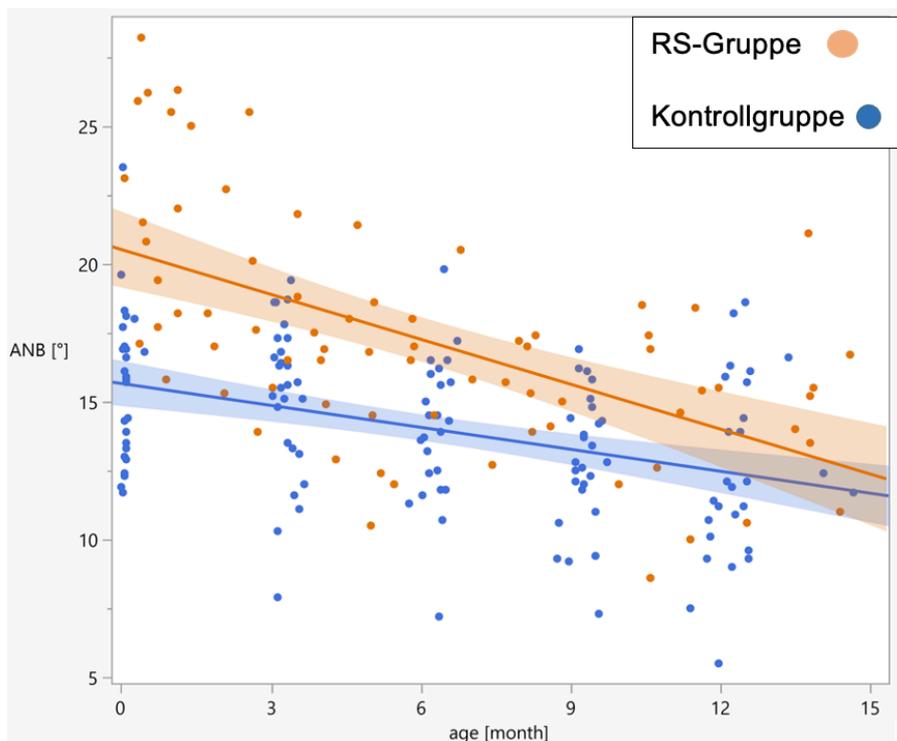
Die Differenzen zwischen der ersten und letzten Messung des ANB`-Winkels innerhalb der Gruppen wiesen Unterschiede auf. Die Mittelwerte wiesen eine Differenz von $-7,1^\circ$ innerhalb der RS-Gruppe und $-2,8^\circ$ innerhalb der Kontrollgruppe auf. Demnach konnte eine um $4,3^\circ$ größere Differenz zwischen der ersten und letzten Messung in der RS-Gruppe als in der Kontrollgruppe beobachtet werden.

Tabelle 27 t-Test der gemessenen Unterschiede zwischen den Gruppen (ANB`-Winkel)

	Test bei unabhängigen Stichproben								
	Levene-Test der Varianzgleichheit			t-Test für die Mittelwertgleichheit					
	F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Varianzen sind gleich	,922	,342	-3,389	43	,002	-4,3	1,3	-6,8	-1,7
Varianzen sind nicht gleich			-3,163	27.06	,004	-4,3	1,3	-7,0	-1,5

Die statistische Testung dieser Differenz zwischen den Gruppen erfolgte mithilfe eines t-Testes für unabhängige Stichproben. Es zeigte sich auch in der Messung des ANB`-Winkels ein signifikanter Unterschied zwischen den Differenzen der Gruppen ($p=0,002$) (Tabelle 25). Die Reduktion des ANB`-Winkels in der RS-Gruppe war nach ungefähr einem Jahr signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dies spricht für ein Aufholwachstum. Für den ANB`-Winkel wurde ebenfalls eine Mixed-Model-Analyse erstellt. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse (95% KI) der Analyse für den ANB`-Winkel.

Tabelle 28 Mixed-Model Analyse des ANB-Winkels



ANB'	model	
	coefficient (95% CI)	p-value
Intercept	18.0 (17.2 to 18.9)	<.001
Diagnosis (ref: RS)	-1.7 (-2.4 to -1.0)	<.001
Age [month]	-0.40 (-0.48 to -0.32)	<.001
Diagnosis x age [month-6.12]	0.11 (0.04 to 0.19)	.002

Abbreviations: RS= Robin sequence

Der ANB`-Winkel verringerte sich um $-0,4^\circ$ pro Monat in beiden Gruppen ($p < 0,001$). Die Diagnose RS wurde als Variable für die Mixed-Model-Analyse des ANB`-Winkels impliziert. Die Diagnose hatte einen signifikanten Einfluss ($p = 0,002$) auf die Reduktion des ANB`-Winkels. Eine deutliche Annäherung der Gerade der RS-Gruppe an die der Kontrollgruppe wurde beobachtet. Der ANB`-Wert sank im Verlauf somit signifikant stärker bei Kindern mit RS als in der Kontrollgruppe. Die Analyse des ANB`-Winkels zeigt, dass es ein Aufholwachstum des Unterkiefers in der RS-Gruppe gibt.

3.3.4 Gesichtprofil der Kontroll- und RS-Gruppe

Für 32 gesunde Neugeborene und 19 Neugeborene mit RS konnten Verlaufsmessungen im ersten Lebensjahr erstellt werden. Dadurch konnte die Entwicklung des individuellen Gesichtspröfils für diese Probanden beobachtet werden. Im Folgenden ist wird exemplarisch die Entwicklung des Gesichtspröfils eines Kontrollkindes und eines Kindes mit RS dargestellt. Die Aufnahmen erfolgten nach null, sechs und 12 Monaten. Es ließ sich erkennen, dass sich das Gesichtspröfil zwischen den Neugeborenen zunächst deutlich unterschied. Die letzte Kontrolle in Abbildung 21 zeigt, dass die Unterkieferrücklage des RS-Säuglings im Verlauf des ersten Lebensjahres deutlich zurückging.

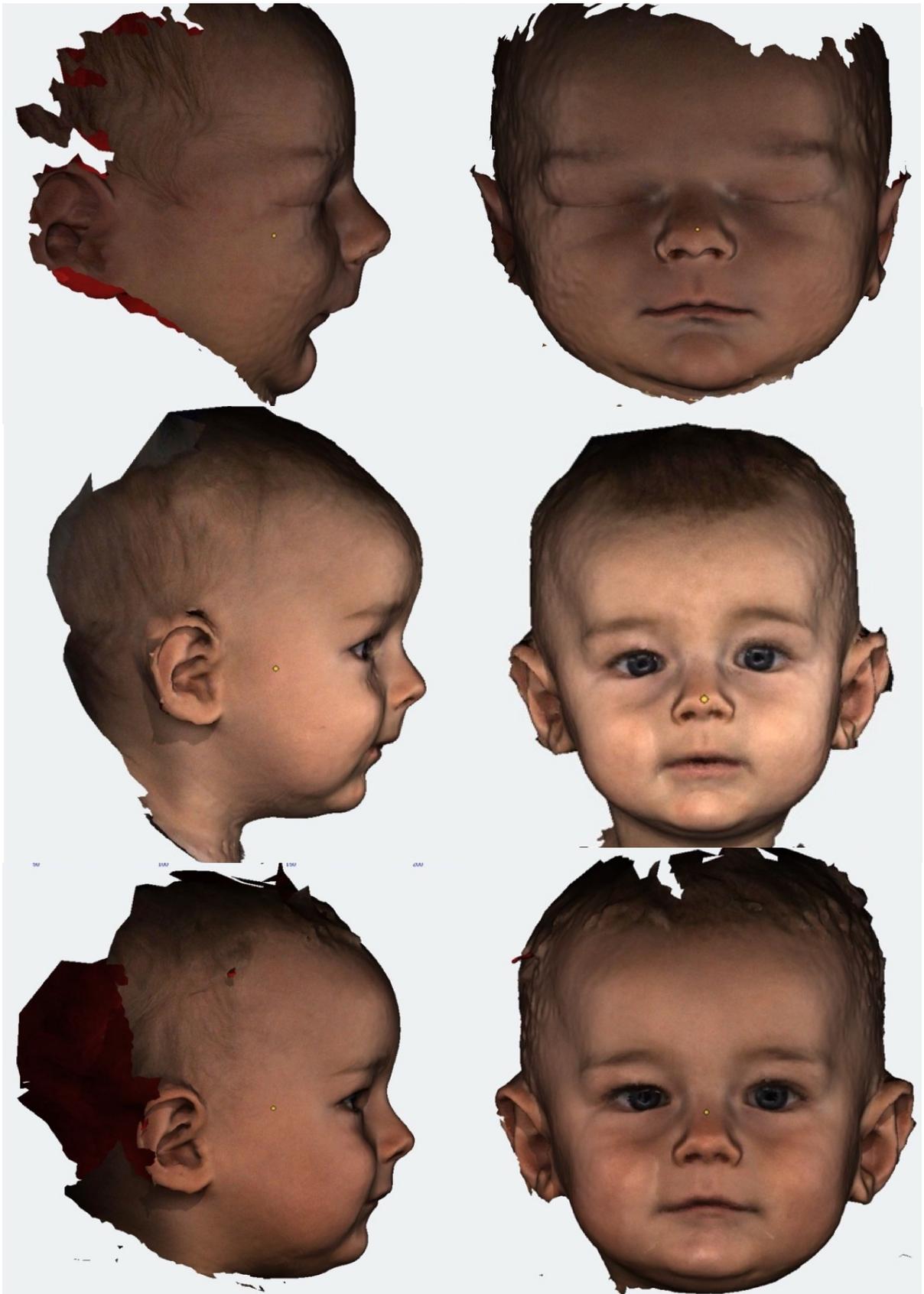


Abbildung 17 Entwicklung des Gesichtsprofils eines Kontrollkindes im Alter von 0 Monaten (obere Reihe), 6 Monaten (mittlere Reihe) und 12 Monaten (untere Reihe)

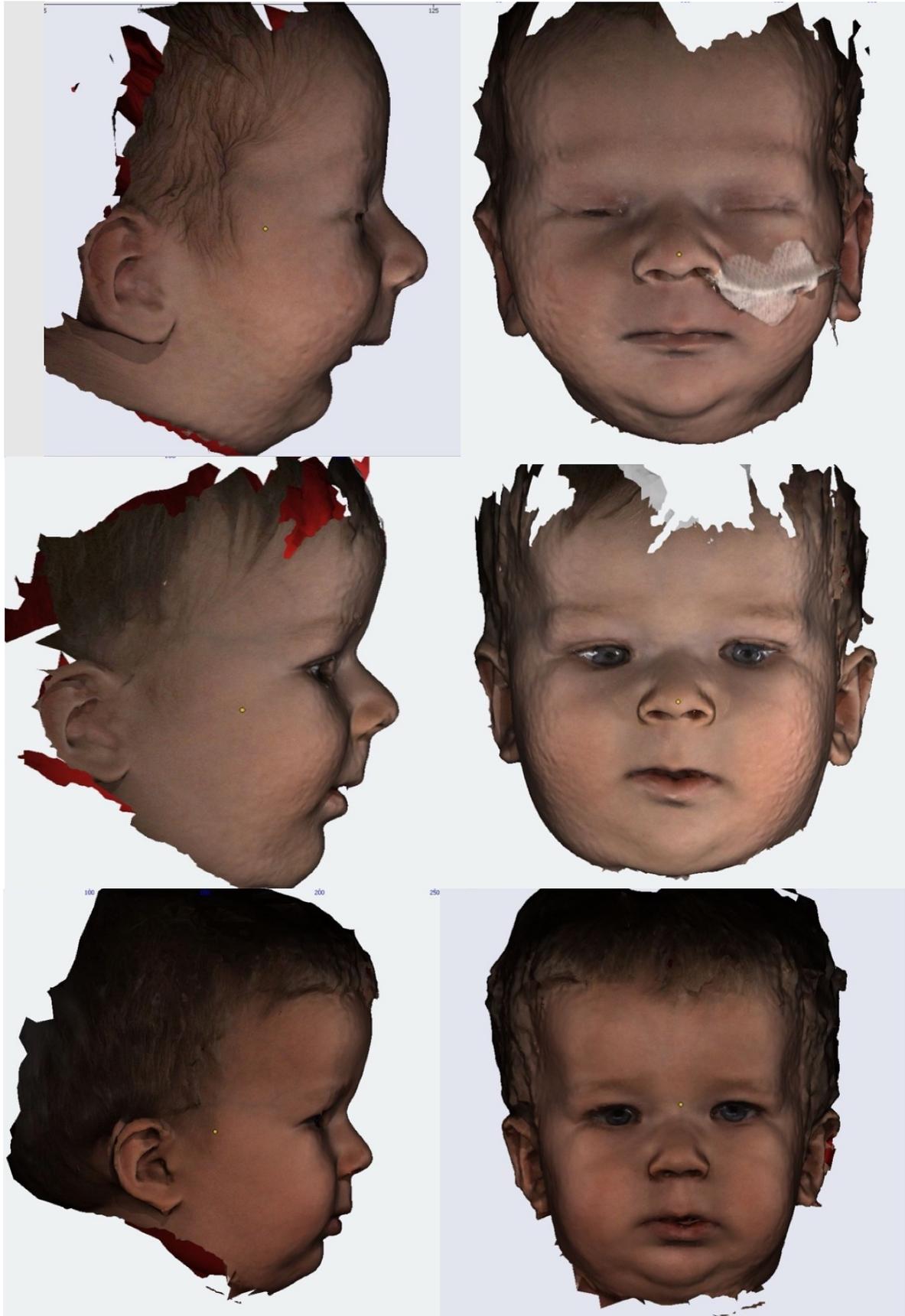


Abbildung 18 Entwicklung des Gesichtsprofils eines RS-Kindes im Alter von 0 Monaten (obere Reihe), 6 Monaten (mittlere Reihe) und 12 Monaten (untere Reihe)

3.3.5 Der Einfluss der Tübinger Plattentherapie auf den OAI

Im Rahmen der Plattenerstellung und -anpassungen wurden Polysomnographien bei den Säuglingen mit RS durchgeführt. Anhand der erfassten Werte ließ sich überprüfen, ob die Therapie mit der Tübinger Spornplatte einen Einfluss auf die schlafbezogene obere Atemwegsobstruktion hatte. Bei einem Patienten musste die Polysomnographie aufgrund seines schlechten klinischen Zustands abgebrochen werden. Die bei diesem Säugling durchgeführte Polysomnographie war zunächst nur in Bauchlage möglich. Anschließend musste die Untersuchung aufgrund ausgeprägter Dyspnoe unterbrochen und eine CPAP-Therapie initiiert werden. Ein Säugling war intubiert und beatmet, daher konnte bei ihm keine Polysomnographie vor Beginn der Plattentherapie durchgeführt werden. Diese beiden Probanden wurden aufgrund ihrer respiratorischen Schwierigkeiten mit einem fiktiven OAI von 30/h in die Berechnungen einbezogen.

In folgender Tabelle sind die Werte für den OAI/h der Kinder mit RS vor und unmittelbar nach Beginn der Plattentherapie aufgeführt.

Tabelle 29 Auswirkung der Therapie auf den OAI/h

Messung	Vor Beginn der Therapie	1 Woche nach Beginn der Therapie
OAI/h	n=19	n=19
Median (Interquartilabstand)	15,2/h (6,8-30,0)	1,4/h (0,7-2,1)
Mittelwert	21,4/h	1,8/h

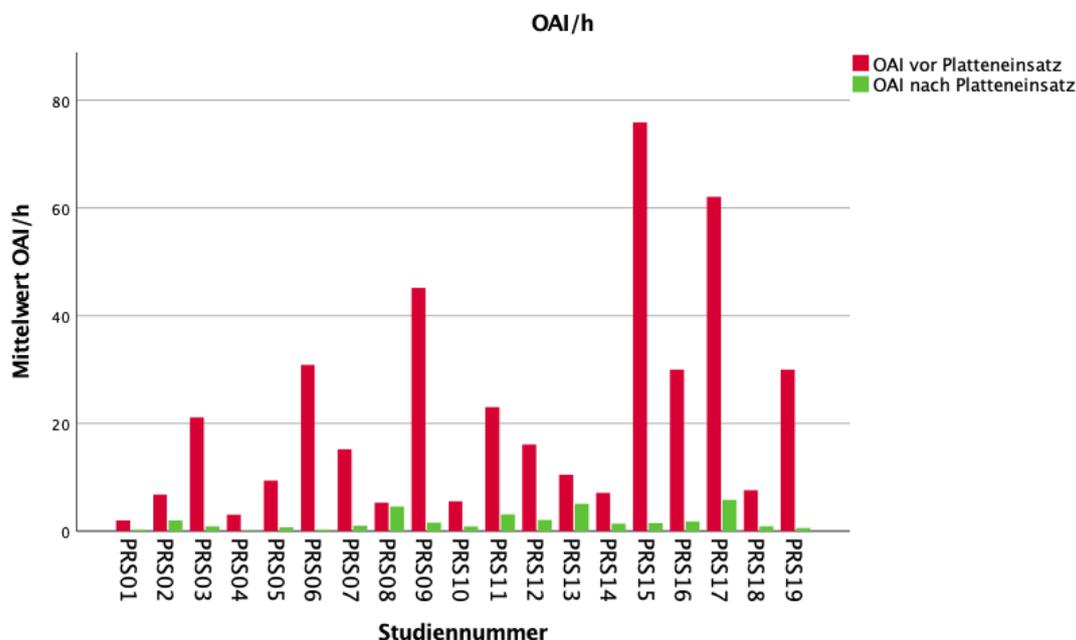
Es konnte eine deutliche Reduktion des OAI unmittelbar nach Therapiebeginn ermittelt werden. Der Mittelwert verringerte sich von 21,4/h auf 1,8/h. Die Differenz zwischen dem prä- und posttherapeutischen OAI betrug im Mittel 19,6/h. Die statistische Testung erfolgte mithilfe eines t-Tests. Dieser ergab ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Die Tübinger Plattentherapie bewirkte somit unmittelbar nach Therapiebeginn eine signifikante Reduktion des OAI.

Tabelle 30 t-Test der Differenz des OAI/h prä-/posttherapeutisch

Differenz des MOAI/h	Testwert = 0					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer Wert	Oberer Wert
	4,223	18	<,001	19,6	9,8	29,3

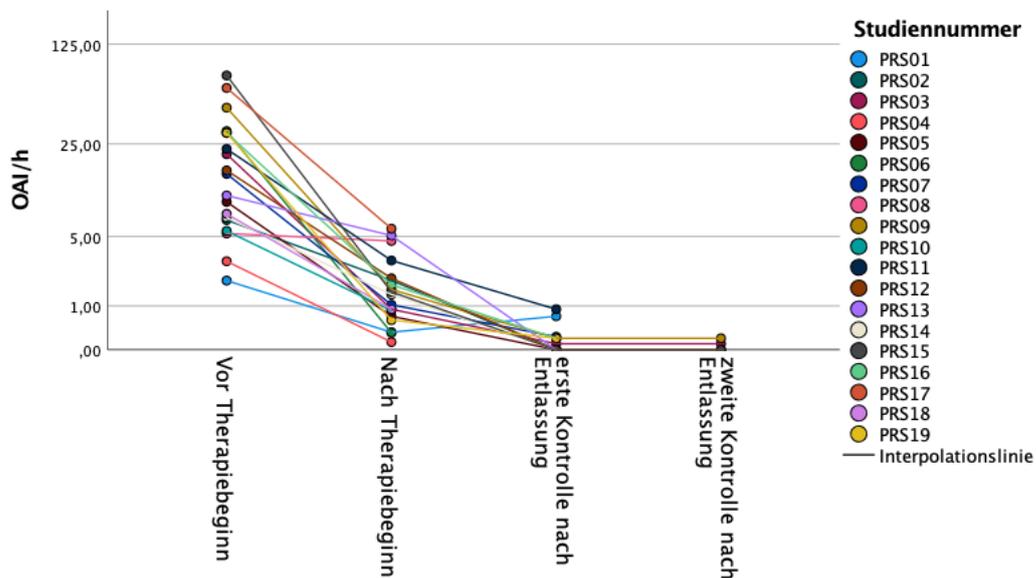
In Tabelle 30 ist die unmittelbare Reduktion des OAI/h nach Beginn der Plattentherapie zu erkennen.

Tabelle 31 Vergleich des OAI/h vor und unmittelbar nach Therapiebeginn



In den weiteren Schlaflaboruntersuchungen der Kinder mit RS, die zur Verlaufskontrolle oder Plattenanpassungen durchgeführt wurden, zeigte sich, dass die obere Atemwegobstruktion auch längerfristig reduziert blieb (Tabelle 31). Ab der zweiten Schlaflaborkontrolle wurde bei keinem Kind ein höherer Wert als 0,9/h gemessen.

Tabelle 32 Verlauf des OAI/h vor und mit Plattentherapie



3.3.6 Gewichtsverlauf der Probanden

Zur Untersuchung der Gewichtsentwicklung wurde der SDS-Wert jedes Kindes erfasst. Es erfolgte wieder der Vergleich der ersten mit der letzten Messung. Hierfür zeigten sich folgende Werte.

Tabelle 33 Übersicht des Gewichts und SDS-Wertes bei erster und letzter Messung

Gruppe	Kinder mit RS		Kontrollgruppe	
	Erste Messung	Letzte Messung	Erste Messung	Letzte Messung
Anzahl	N=19	N=19	N=32	N=32
Alter in d	27 (13 - 42)	376 (299 - 416)	2 (2 - 3)	367 (355 - 376)
Gewicht in g	3530 (3140-3907)	9330 (8000-10000)	3380 (3130-3538)	9400 (8570-10575)
Gewicht SDS	- 0,8 (-1,5 - -0,4)	- 0,1 (-0,9 - 0,6)	0,0 (-0,3 – 0,4)	0,1 (-0,4 - 1,1)

Die Werte sind als Median (Interquartilabstand) angegeben.

Das Gewicht der Kinder mit RS war bei der ersten Messung höher als in der Kontrollgruppe, dies lag jedoch an dem höheren Alter dieser Kinder bei der ersten Messung (im Median 2 vs. 27 Tage). Die erste Messung konnte in der Kontrollgruppe stets innerhalb der ersten Tage nach Geburt durchgeführt werden, wohingegen die Kinder mit RS zu unterschiedlichen Zeitpunkten erstmals polygraphisch untersucht wurden. Der SDS-Wert des Gewichts war bei der ersten Messung innerhalb der Kontrollgruppe höher (0,0/-0,8). Die Kontrollgruppe wies auch bei der letzten Messung höhere SDS-Werte als die Kinder mit RS auf (0,1/ -0,1).

Die Differenz des SDS-Wertes zwischen der ersten und letzten Messung lag bei +0,8 in der RS-Gruppe und +0,3 in der Kontrollgruppe (jeweils Mittelwert). Die statistische Testung der Differenzen zeigte nur in der Gruppe der Kinder mit RS eine signifikante Erhöhung des SDS-Wertes zwischen der ersten und letzten Messung (Kinder mit RS $p=0,004$); hier kam es also zu einem Aufholwachstum.

Wie zu erwarten, wies die Kontrollgruppe keinen signifikanten Anstieg des SDS-Wertes im Verlauf auf ($p=0,213$) (Tabelle 33).

Tabelle 34 Veränderungen des SDS-Wertes zwischen der ersten und letzten Messung

		Test bei einer Stichprobe			Testwert = 0		
Gruppe	Differenz des SDS-Wertes	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Kontrollgruppe	Differenz des SDS-Wertes	1,27	31	,213	,3	-,2	,7
Robin Sequenz Kinder	Differenz des SDS-Wertes	3,25	18	,004	,8	,3	1,4

Das Tübinger Therapiekonzept hatte somit eine positive Auswirkung auf das Gewicht und ging mit einer signifikanten Erhöhung des SDS-Wertes im Verlauf des ersten Lebensjahres einher. Bei Betrachtung des Verlaufsdigramms fiel in der RS-Gruppe auf, dass im Zeitraum von der Geburt bis zur stationären Aufnahme und ersten Studienmessung zunächst eine Verringerung des SDS-Wertes stattfand (von -0,4 auf -0,8). Mit Beginn des Tübinger Therapiekonzeptes stiegen jedoch die SDS-Werte wieder an (Tabelle 34). In der Kontrollgruppe gab es dagegen keine einheitliche Änderung der SDS-Werte (Tabelle 35).

Tabelle 35 Gewichtsverlauf der RS-Gruppe

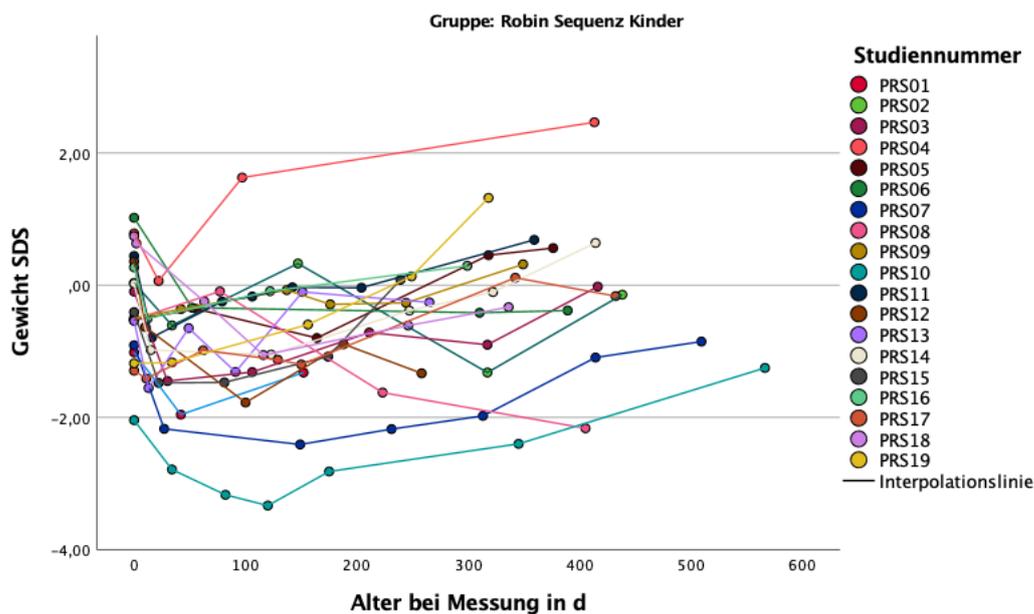
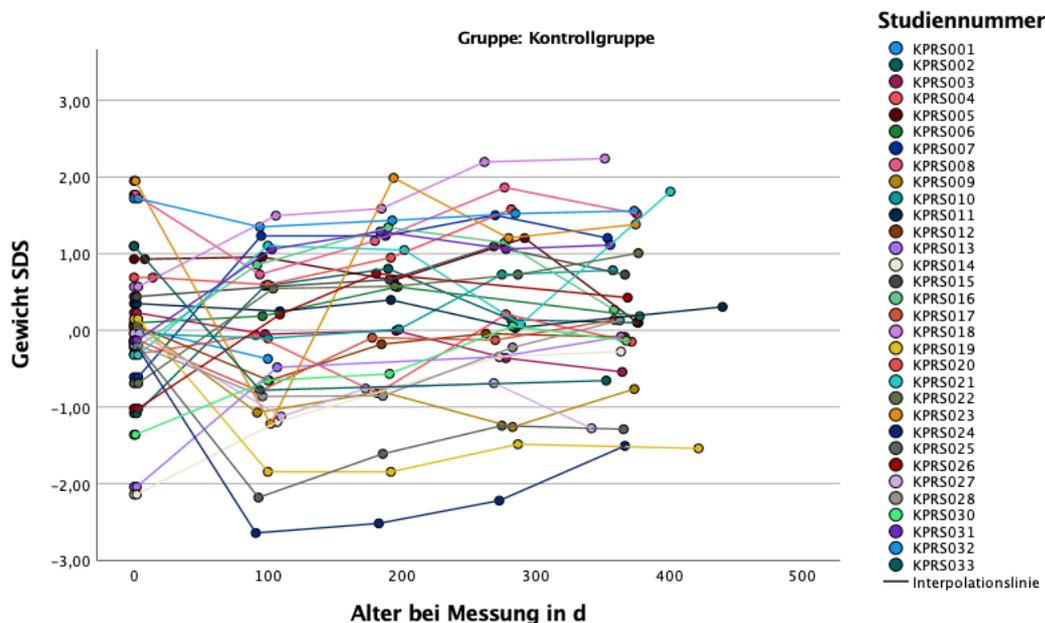


Tabelle 36 Gewichtsverlauf der Kontrollkinder



3.3.7 Inter-Observer-Reliabilität der digitalen Messung

Zur Bestimmung der Inter-Observer-Reliabilität der digitalen Messung wurden die anatomischen Landmarken auf den 3D-Bildern von einer zweiten Messperson bestimmt. Die dadurch entstanden Messstrecken und der berechnete Jaw Index wurde mit denen der ersten Messperson verglichen. Die folgende Tabelle zeigt den Vergleich der Differenzen zwischen den unterschiedlichen Messpersonen mithilfe eines T-Tests.

Tabelle 37 Differenz des digitalen Jaw Index zwischen zwei unterschiedlichen Untersuchern (in mm)

	Testwert = 0					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Digitaler Jaw-Index	-,919	208	,359	-,08	-,26	,09

Die digitale Jaw Index Messung war hierbei als reliabel einzuschätzen, da es für diese keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Messpersonen gab ($p= 0,36$).

3.3.8 Inter-Observer-Reliabilität der manuellen Messung

Die manuellen Messungen des Jaw Index wurden ebenfalls von zwei Messpersonen erhoben. Die Differenz zwischen diesen zwei manuellen Messungen zeigte in unserem Datensatz keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) und betrug durchschnittlich 0,05 mm (Tabelle 40). Somit waren die Ergebnisse der beiden Messpersonen äquivalent zueinander. In 8 Fällen war die Durchführung der Messung durch die zweite Messperson aufgrund der entstandenen Aufregung des Kindes nicht mehr möglich. Somit konnten insgesamt 221 Messungen von einer zweiten Messperson erfasst werden.

Tabelle 38 Differenz der manuellen Messung bei zwei unterschiedlichen Untersuchern (in mm)

	Testwert = 0					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Manueller Jaw-Index	,983	221	,327	,05	-,05	,14

3.3.9 Vergleich der manuellen mit der digitalen Jaw Index Messung

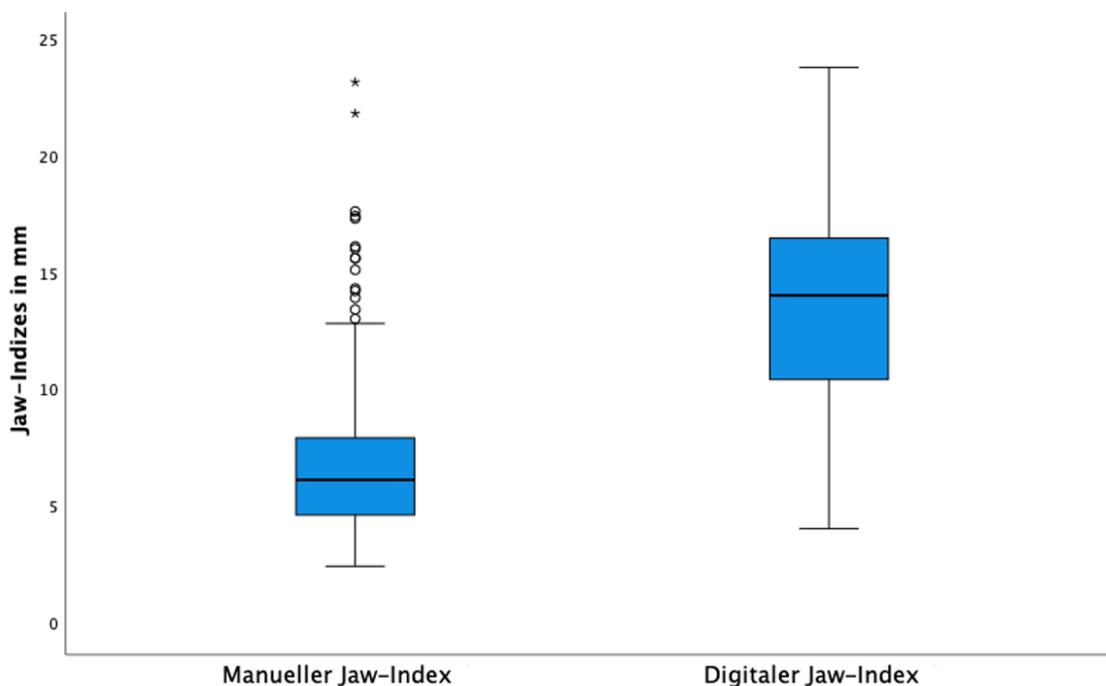
Mithilfe der digitalen Jaw Index Messung sollte die manuelle Jaw Index Messung auf Validität überprüft werden. Für den Vergleich zwischen den Messungen wurden nur die manuellen Messungen verwendet, für die es ebenfalls eine digitale Messung in guter Qualität gab. Hierbei konnten folgende Werte beobachtet werden.

Tabelle 39 Vergleich der manuellen und digitalen Jaw Index Messung (in mm)

Jaw-Indizes	Manueller Jaw Index	Digitaler Jaw Index
Auswertbare Bilder	n=207	n=207
Median	6,1	13,9
(Interquartilabstand)	(4,6-7,9)	(10,4-16,3)
Mittelwert	7,0	13,6
Maximum	23,1	23,8
Minimum	2,4	4,0

Der Mittelwert als auch der Median waren in der manuellen Messung deutlich geringer als in der digitalen Messung (7,0mm /13,6mm bzw. 6,1mm/13,9mm).

Tabelle 40 Vergleich der manuellen und digitalen Jaw Index Messung



Die Differenz zwischen der manuellen und digitalen Jaw Index Messung betrug im Mittel 6,6 mm. Die statistische Testung der Differenz erfolgte mithilfe eines T-Testes. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messungen ($p < 0,001$). Die manuelle Messung entsprach somit nicht der digitalen Messung (Tabellen 43,44).

Tabelle 41 Differenz zwischen der manuellen und digitalen Jaw Index Messung (in mm)

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Differenz zwischen digitaler und manueller Messung	209	6,6	3,4	,2

Tabelle 42 Statistische Testung der Differenz zwischen manueller und digitaler Jaw Index Messung mittels t-Test (in mm)

	Testwert = 0					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer Wert	Oberer Wert
Differenz	27,81	212	<,001	6,6	6,1	7,1

Zur Überprüfung, welcher der Jaw Index Komponenten die größte Diskrepanz zwischen manueller und digitaler Messung aufwies, wurden die Differenzen der jeweiligen Anteile berechnet.

Tabelle 43 Differenzen der Jaw Index Anteile zwischen manueller und digitaler Messung (in mm)

Jaw Index Anteile	Maxillärer Kieferbogen	Mandibulärer Kieferbogen	Maxillo- mandibuläre Distanz
Auswertbare Bilder	n=207	n=207	n=207
Median	-0,7	-1,3	-6,7
(Interquartilabstand)	(-1,0 - -0,3)	(-1,7 - -1,0)	(-9,0 - -4,2)
Mittelwert	-0,7	-1,3	-6,7

Die erhobenen manuellen und digitalen Messwerte des maxillären und mandibulären Kieferbogens lagen mit -0,7 mm beziehungsweise -1,3 mm nah beieinander. Die Messwerte der maxillo-mandibulären Distanz zeigten hingegen eine durchschnittliche Differenz von -6,7 mm zwischen der manuellen und digitalen Messung. Diese Komponente des Jaw Index zeigte also den größten Unterschied zwischen den Messarten.

3.3.10 Zustand der Probanden während der manuellen Messung

Während der manuellen Messungen erfolgte eine Evaluation des Zustandes der Kinder. Es wurden vorher drei Kategorien festgelegt: ruhig, unruhig und schlafend. Ein Kind wurde als unruhig definiert, wenn es sich während der Messung viel bewegt oder angefangen hatte zu weinen.

Man konnte eine zunehmende Unruhe mit zunehmendem Alter der Kinder bei den Messungen beobachten. So stieg der Anteil unruhiger Kinder von ungefähr 17% während der ersten Messung auf über 50% bei den beiden letzten Messungen (Tabelle 46). Der Anteil schlafender Kinder verringerte sich ab der ersten Messung und sank während der folgenden Messungen von über 37% auf Werte von 0-6%. Mit zunehmendem Alter wurde die manuelle Messung demnach anspruchsvoller und störanfälliger.

Tabelle 44 Probandenzustand während der manuellen Messung



4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Beantwortung der Frage, ob bei Kindern mit isolierter Robin Sequenz ein partielles oder vollständiges Aufholwachstum des zu kleinen Unterkiefers nach Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, stattfindet. Hierfür wurde prospektiv das Gesichtsprofil bzw. das Unterkieferwachstum von 19 Säuglingen mit RS, sowie 32 gesunden Säuglingen im Verlauf des ersten Lebensjahres untersucht. Das Unterkieferwachstum wurde durch Bestimmung des manuell gemessenen Jaw Index und durch digitale Messungen an dreidimensionalen Fotografien analysiert. Weitere Ziele der Studie waren die Testung der Vergleichbarkeit der digitalen und manuellen Messung der Unterkieferrücklage mittels des Jaw Index und die Bestimmung der Inter-Observer-Reliabilität. Zudem wurde der Effekt des Tübinger Therapiekonzeptes auf den Gewichtsverlauf und obstruktive Apnoen erfasst.

Zunächst konnten in dieser Studie erstmals longitudinale 3D-Fotografien und die Veränderung des Gesichtsprofils bei gesunden Säuglingen und somit Referenzwerte für kaukasische Säuglinge erstellt werden.

Zudem konnte erwartungsgemäß festgestellt werden, dass die Unterkieferrücklage der Kinder mit RS zum Beginn der Studie höher war als in der gesunden Kontrollgruppe. Im Verlauf des ersten Lebensjahres bis hin zum letzten Messzeitpunkt wurde die Differenz zwischen den beiden Gruppen jedoch signifikant geringer, und es fand während der Tragedauer der Tübinger Spornplatte ein Aufholwachstum des Unterkiefers statt. Die Unterkieferrücklage, gemessen als ANB` und Jaw Index, verringerte sich bei Kindern mit RS in diesem Zeitraum signifikant. Die manuell durchgeführten Messungen entsprachen nicht den digitalen Messungen des Jaw Index. Sowohl in der Gruppe der Kinder mit RS als auch bei der gesunden Kontrollgruppe wurde eine erhöhte Unruhe während der manuellen Messungen mit steigendem Alter festgestellt. Sowohl die manuelle als auch die digitale Messung erwiesen sich als reliabel.

Der SDS-Wert für das Gewicht stieg in der RS-Gruppe zwischen der Aufnahme im Krankenhaus und der letzten Messung signifikant um +0,8 an ($p=0,004$). Des Weiteren konnte bei den Kindern mit RS eine signifikante Abnahme des OAI vor bzw. nach Beginn der Spornplattentherapie festgestellt werden (von im Median 15,2/h auf 1,4/h, $p<0,001$). Dieser Effekt hielt während des gesamten ersten Lebensjahres und auch nach Beendigung der Spornplattentherapie (im Median nach 179 Tagen) an und lag ab der zweiten Kontrollmessung anhaltend bei allen Kindern mit RS bei einem OAI $< 3/h$.

4.1 Aufholwachstum des Unterkiefers

Ob ein Aufholwachstum des Unterkiefers bei Kindern mit RS stattfindet und sich die Mikrognathie im Verlauf der ersten Lebensmonate zurückbildet, wird kontrovers diskutiert (Daskalogiannakis et al., 2001, Wiechers et al., 2019, Figueroa et al., 1991, Matsuda et al., 2006, Eriksen et al., 2006, Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b, Suri et al., 2010, Laitinen et al., 1997, Vegter et al., 1999).

In der Literatur finden sich hierzu nur wenige longitudinale Studien. Lediglich in zwei Studien konnte ein Aufholwachstum des Unterkiefers bei Kindern mit RS beobachtet werden (Matsuda et al., 2006, Figueroa et al., 1991), während die anderen longitudinalen Studien dies nicht zeigen konnten (Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b, Eriksen et al., 2006, Suri et al., 2010, Laitinen et al., 1997, Daskalogiannakis et al., 2001). Die jeweiligen Kontrollgruppen waren je nach Studie sehr unterschiedlich und umfassten Patienten mit isolierter Gaumenspalte, unvollständiger Lippenspalte oder unvollständiger uni- oder bilateraler Gaumenspalte (Daskalogiannakis et al., 2001, Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b, Eriksen et al., 2006, Laitinen et al., 1997). Nur in zwei dieser Studien waren gesunde Probanden Teil der Kontrollgruppe (Figueroa et al., 1991, Suri et al., 2010).

Alle hier genannten Studien waren jedoch retrospektive Studien, im Gegensatz der von uns durchgeführten prospektiven Untersuchung. Von den longitudinalen Studien umfassten vier einen Zeitraum zwischen der Geburt und dem zweiten

Lebensjahr, was in etwa dem unserer Studie entspricht (Figuroa et al., 1991, Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b, Eriksen et al., 2006).

In den Studien von Eriksen et al. und Hermann et al. konnte kein mandibuläres Aufholwachstum bei Kindern mit RS beobachtet werden. In diesen Studien wurden jeweils dieselben sieben Kinder mit RS über 20 Monate mittels Cephalometrie beobachtet, sie wurden lediglich mit verschiedenen Kontrollgruppen verglichen. Die Kontrollgruppen bestanden aus Kindern mit unilateralen, isolierten beziehungsweise inkompletten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Eriksen et al., 2006, Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b). Die Untersuchungszeiträume standen dabei im Mittel nach 2 Monaten bzw. nach 22 Monaten kurz vor dem Verschluss der Gaumenspalte. Es wurde nicht beschrieben welche Therapie (konservativ/operativ) die Kinder mit RS erfahren hatten (Eriksen et al., 2006, Hermann et al., 2003a, Hermann et al., 2003b).

In der Studie von Figuroa et al. wurden 17 Kinder mit isolierter RS, 26 Kinder mit isolierter Gaumenspalte und 26 gesunde Kinder beobachtet, es konnte ein verstärktes Unterkieferwachstum mittels Cephalometrie beobachtet werden. Im Zeitraum von etwa 3 Monaten bis ungefähr zum Ende des Lebensjahres wurde dabei ein um 10% schnelleres Wachstum des Unterkiefers bei Kindern mit RS gemessen als in der gesunden Kontrollgruppe (Figuroa et al., 1991). Jedoch wurde in der Studie von Figuroa nicht beschrieben, wie und nach welchem Therapiekonzept die Kinder mit RS behandelt wurden (Figuroa et al., 1991).

In einer japanischen Studie, die aus fünf RS-Patienten bestand, konnte ebenfalls ein Aufholwachstum der Kinder mit RS im Vergleich zu einer gesunden Normgruppe gezeigt werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass bei allen Kindern ein kieferorthopädischer Eingriff durchgeführt wurde. In allen Fällen wurde eine Multibracket-Apparatur eingesetzt und die unteren Schneidezähne nach labial gekippt. Das Alter der Kinder vor den Eingriffen lag zwischen 9 und 11 Jahren. Das Follow-Up fand bei den fünf Patienten im Alter zwischen 15 und 20 Jahren statt. Im Säuglingsalter musste bei einem Kind aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz eine Tracheotomie durchgeführt werden, ein anderes hatte

Sauerstoffinsufflationen erhalten. Im Alter zwischen ein und zwei Jahren wurden bei allen Kindern Palatoplastiken durchgeführt. Zwei Kinder wurden im Anschluss an die Palatoplastik noch mit Expandern zur Förderung des Kieferwachstums behandelt (Matsuda et al., 2006).

Die Studie von Suri et. al verglich die Knochenstrukturen des Unter- und Oberkiefers von Kindern mit RS mit denen einer gesunden Kontrollgruppen im Alter von 11 bis 16 Jahren mittels Cephalogrammen. Hierbei ist zu erwähnen, dass in dieser Studie als Diagnosekriterium bei Kindern mit RS eine Gaumenspalte obligat vorliegen musste. Die Mess-Zeitpunkte lagen vor und nach einer kieferorthopädischen Behandlung. Im Alter zwischen 15 und 24 Monaten wurde bei allen Kindern eine Palatoplastik durchgeführt. Kein Kind mit RS erfuhr als Neugeborenes eine relevante therapeutische oder chirurgische Intervention. Es konnte kein Catch-Up Growth beobachtet werden (Suri et al., 2010). Die Vergleichbarkeit zu unserer Studie ist aufgrund des deutlich späteren Untersuchungszeitpunkts eingeschränkt.

Vegter et al. führten eine Studie durch, die den manuell gemessenen Jaw Index bei sieben Kindern mit RS mit dem einer gesunden Kontrollgruppe verglich. Hier wurden die Messungen bei 7 Kindern zum Zeitpunkt der Geburt und erneut mit 6 bzw. 12 Monaten durchgeführt. Von den 100 Kindern aus der Kontrollgruppe konnten bei der letzten Messung im Alter von 12 Lebensmonaten allerdings nur noch 32 Kinder untersucht werden. Dabei wurde beobachtet, dass die Jaw-Indizes in beiden Gruppen kleiner wurden, allerdings konnte kein Aufholwachstum festgestellt werden. Die Reduktion des Jaw Index erfolgte in beiden Gruppen im selben Verhältnis (-28% vs. -27%). Hierbei ist zu erwähnen, dass fünf der sieben Kinder mit einer Glossopexie behandelt wurden (Vegter et al., 1999).

Ein chirurgisch angewandtes Therapiekonzept zur Behandlung der mandibulären Hypoplasie bzw. Unterkieferrücklage bei Kindern mit RS ist die MDO. Durch das Einsetzen von externen oder internen Distraktoren nach einer Osteotomie wird die Mandibula in den ersten Wochen nach Therapiebeginn verlängert und die Unterkieferrücklage verringert (Breugem et al., 2021, Pfaff et al., 2014, Volk et

al., 2020, Li et al., 2020). Das Volumen des Unterkiefers kann dabei signifikant erhöht und dieser dabei in Breite und Höhe verlängert werden (Pfaff et al., 2014, Li et al., 2020). Da es sich bei der MDO um ein invasives chirurgisches Verfahren handelt, sind zahlreiche Komplikationen oder langfristige Nachwirkungen wie Narbenbildungen, Infektionen an der Distraktorstelle, persistierende Schädigungen des Nervus alveolaris inferior, das Auftreten von Trismen, Zahnknospenschäden, Störungen des Gesichtswachstums und in seltenen Fällen Kiefergelenksankylosen beschrieben. Die Komplikationsrate der MDO liegt bei ca. 34% (Ow and Cheung, 2009, Flores et al., 2014, Rogers et al., 2011, Poets and Bacher, 2011, von Bremen et al., 2008, Breugem et al., 2021, Murage et al., 2014).

Zusätzlich besteht insbesondere bei Patienten mit RS ein erhöhtes Risiko für perioperative und anästhesiologische Komplikationen. Henriksson et al. hatten diese Risiken beim Verschluss der Gaumenspalte bei Kindern mit isolierten Gaumenspalten, Säuglingen mit RS und anderen Syndromen untersucht. Unter anderem traten O₂-Sättigungsabfälle, Probleme bei der Intubation oder Atemwegobstruktionen auf. Auch postoperative Atemnot wurde beschrieben (Henriksson, 2001). In einer amerikanischen Studie wurden ebenfalls ein hohes Risiko für perioperative Schwierigkeiten wie Atemwegskomplikationen bei Kindern mit RS beobachtet (Antony and Sloan, 2002). Naros et al. konnten in ihrer retrospektiven Studie zeigen, dass das perioperative Risiko bei Behandlung mit der Tübinger Spornplatte durch die Verringerung der Atemwegobstruktion reduziert wird. In 93 % der Fälle war der postoperative Verlauf komplikationslos (n=133) (Naros et al., 2021).

Aufgrund der hohen Rate an chirurgischen und perioperativen Komplikationen sollte in unserer Studie untersucht werden, ob auch mit einem konservativen, wenig invasiven Ansatz, wie dem Tübinger Therapiekonzept, eine Verringerung der Unterkieferrücklage bewirkt werden kann.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass sich der Jaw Index bei Kindern mit RS zwischen der ersten und letzten Messung signifikant verringerte. Dies konnte sowohl für die manuelle als auch für die digitale Messung gezeigt werden.

Manuell betrug die Verringerung 8,5 mm und digital gemessen 3,4 mm. Es ist demnach davon auszugehen, dass die Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzept den Jaw Index bei Kindern mit RS signifikant verringert. Bereits im Jahr 2019 zeigten Wiechers et al. in einer retrospektiven Studie, dass mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelte Säuglinge mit RS drei Monate nach Behandlungsbeginn einen signifikant niedrigeren Jaw Index aufwiesen. Hier wurde die Messung des Jaw Index jedoch ausschließlich manuell durchgeführt (Wiechers et al., 2019).

In unserer aktuellen Studie konnte in der Kontrollgruppe lediglich bei der manuellen Messung des Jaw Index eine signifikante Reduktion im ersten Lebensjahr beobachtet werden. Die Reduktion betrug manuell 2,3 mm ($p < 0,001$) und digital gemessen 1,0 mm ($p = 0,135$). Einschränkend ist zu den manuellen Messungen anzumerken, dass diese mit steigendem Alter deutlich schwerer durchzuführen waren. Der manuell gemessene Jaw Index verringerte sich in der RS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um mehr als das Dreifache (8,5mm RS/2,3mm Kontrollgruppe). Digital gemessen verringerte sich der Jaw Index bei Kindern mit RS ebenfalls auf weniger als 1/3 im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (3,4mm in RS/ 1,0 mm Kontrollgruppe). In dieser Studie betrug die relative Reduktion des manuellen Jaw Index zwischen der ersten und letzten Messung bei den Kindern mit RS 56% und bei den Kontrollkindern 31%. Digital gemessen betrug die Reduktionen 18% bei den Kindern mit RS und 8% in der Kontrollgruppe.

Die Gruppe der Kinder mit RS erreichte den Jaw Index Wert der gesunden Kontrollgruppe im Verlauf des ersten Lebensjahres nicht (digital gemessen, 15,9 mm vs. 11,1 mm; manuell gemessen 6,5 mm vs. 4,6 mm).

Die statistische Testung der Differenzen zwischen der ersten und letzten Messung der beiden Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied (manuell 6,2mm, $p < 0,001$; digital 2,4mm, $p = 0,02$). Der Jaw Index verringerte sich in der Gruppe der Kinder mit RS demnach signifikant stärker als in der Kontrollgruppe. Die Mixed-Model-Analyse zeigte eine signifikante Verringerung des Jaw Index in beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Die Analyse des ANB`-Winkels zeigte eine signifikante Reduktion innerhalb der RS-Gruppe (22° vs. 15°, $p < 0,001$). Die Mixed-Model-Analyse zeigte eine signifikante Reduktion des ANB-Winkels in beiden Gruppen. Die Diagnose „RS“ hatte in der Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Reduktion des ANB`-Winkels. Dies bedeutet, dass Säuglinge mit RS eine signifikant stärkere Veränderung des ANB`-Winkels hatten als jene der gesunden Kontrollgruppe ($p = 0,002$).

Es bestand also sowohl manuell als auch digital gemessen eine größere Reduktion der Unterkieferrücklage in der RS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzept scheint damit ein Aufholwachstum des Unterkiefers in der Gruppe der Kinder mit RS bis zum Ende der Spornplattentherapie zu fördern.

Es könnte unterschiedliche Gründe geben, die ein Wachstum des Unterkiefers bei Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept bewirken. Die individuelle Anpassung der Spornplatte drückt die Basis der Zunge nach vorne. Hierdurch vergrößert sich der Hypopharynx und zusätzlich wird konstant ein Druck auf die Condylen der mandibulären Gelenke ausgeübt, was einen Wachstumsreiz darstellen könnte. Zudem könnte die täglich durchgeführte orofaziale Stimulation nach Castillo-Morales® die neuronale Kontrolle über wichtige Tätigkeiten wie den komplexen Trink- und Schluckvorgang stärken. Letztlich könnte noch durch die frühe orale Nahrungszufuhr und die orofaziale Therapie, die wesentliche Bestandteile des Tübinger Therapiekonzeptes sind, die Muskulatur im Mundraum gestärkt werden und im Sinne des Prinzips „form follows function“ so ein Wachstumsreiz für den umgebenden Knochen geschaffen werden (Camacho et al., 2015, Cozza et al., 2006, Enlow and Harris, 1964, Limbrock et al., 1993).

4.2 Vergleich des manuellen und digitalen Jaw Index

Die Erstellung der digitalen 3D Fotografien dienten der Validierung der direkt am Kind gemessenen Jaw Index Werte. Die digitalen 3D Aufnahmen lieferten eine objektive Methode zur Erfassung des Gesichtsprofils bzw. der Unterkiefer-rücklage. Hierbei zeigte sich, dass die manuelle und die digitale Messung des Jaw Index in unserer Studie nicht äquivalent waren. Dies zeigte sich an der Differenz zwischen beiden Messmethoden von durchschnittlich 6,6 mm. Diese Differenz erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,001$). Sowohl die Messung des mandibulären und maxillären Kieferbogens als auch die Messung der maxillo-mandibulären Distanz ergab in der digitalen Messung höhere Werte als in der manuellen Messung. Der größte Unterschied in den Komponenten des Jaw Index zeigte sich dabei bei der maxillo-mandibulären Distanz. Mit dem Messgerät, das zur Verwendung der Unterkieferrücklage benutzt wurde, wurden im Durchschnitt um 6,7 mm niedrigere Werte gemessen als in der digitalen Messung. Dies könnte unter anderem der Tatsache geschuldet sein, dass die Messung bei nicht schlafenden Kindern schwerer durchzuführen ist und ungenauer wird. Zusätzlich war der umgebaute Reifenprofilmesser, der zur manuellen Messung der Unterkieferrücklage verwendet wurde, wahrscheinlich nicht präzise genug, da er nicht bei allen Säuglingen zeitgleich am Subnasalpunkt und Pogonion angelegt werden konnte. Zudem könnten die manuellen Messungen durch Mund- und Kieferbewegungen der Kinder verändert worden sein. Die Messung des mandibulären und maxillären Kieferbogens fiel wie beschrieben ebenfalls niedriger aus (1,3 mm bzw. 0,7 mm). Diese niedriger gemessenen Werte könnten durch Messungenauigkeiten aufgrund der Bewegungen der Kinder erklärt werden, die ein geringes Abrutschen des Maßbandes verursacht haben könnten. Auch eine geringgradige Kompression des Weichteilgewebes durch das Maßband während der Messung könnte diese kürzeren Messstrecken erklären. Diese Differenz dürfte jedoch aufgrund des sehr kleinen Wertes (ca. 1mm) keine klinische Relevanz haben.

Im Vergleich zwischen der manuellen und digitalen Messung fiel zudem auf, dass das Aufholwachstum in der manuellen Messung deutlich größer war als in der digitalen Messung (6,2mm vs. 2,4mm). Dieser Unterschied könnte zum einen

erneut auf die Ungenauigkeit der manuellen Messung zurückzuführen sein. Des weiteren waren die Messpersonen während der Messung nicht verblindet. Dies bedeutet, dass die Messpersonen vor der Messung wussten, ob es sich beim Probanden um ein RS-Kind oder ein Kontrollkind handelte. Somit bestand ein Bias, der das Messergebnis beeinflussen könnte. Dies gilt insbesondere für die zweite Messperson, da diese häufig von den Eltern der Kinder übernommen wurde.

4.3 Inter-Observer-Reliabilität des digitalen und manuellen Jaw Index

In unserer Studie zeigte sich, dass sowohl der manuelle als auch der digitale Jaw Index reliabel waren. In beiden Fällen konnte herausgefunden werden, dass die Differenz zwischen den Messergebnissen zweier Messpersonen keine signifikanten Unterschiede aufwies (jeweils, $p > 0,05$). Im Falle des digitalen Jaw Index betrug dieser im Durchschnitt 0,08 mm, im Falle der manuellen Messungen 0,05 mm. Die Auswertung der digital erstellten Messungen des Jaw Index wurden von zwei verschiedenen Messpersonen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Die manuelle Messung wurde von den beiden Messpersonen aufgrund der zeitlichen Limitation unmittelbar hintereinander durchgeführt. In der Studie von Mermans et al konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die manuelle Messung des Jaw Index reliabel ist und keinen signifikanten Unterschied zwischen zwei Messpersonen aufwies (Mermans et al., 2019). Die Validität wurde in der Studie von Mermans et al nicht getestet und es bleibt somit unklar, ob die Messung des manuellen Jaw Index mit dem von den Autoren verwendeten Messgerät tatsächlich die Unterkieferrücklage gemessen hatte (Mermans et al., 2019).

4.4 Reduktion der obstruktiven Schlafapnoe

Die schlafbezogenen Atemwegstörungen wurden in dieser Studie mithilfe des OAI in der Polygraphie quantifiziert, welcher die gemischten und obstruktiven Apnoeepisoden pro Stunde beschreibt (Wiechers et al., 2019, Muzumdar and Arens, 2013, Poets et al., 2019, Berry et al., 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass unmittelbar nach Therapiebeginn der OAI signifikant reduziert werden konnte. So verringerte sich der OAI bei den Kindern

mit RS von im Median von 15,2/h auf 1,4/h ($p < 0,001$). Im Verlauf des ersten Lebensjahres konnte gezeigt werden, dass der OAI dauerhaft im Median $< 3/h$ lag. Ab der zweiten Schlaflaborkontrolle betrug der höchste OAI-Wert, den ein Kind aufwies, 0,9/h. Die Tübinger Plattentherapie hat somit einen sofortigen und langfristigen Effekt auf die Reduktion der oberen Atemwegsobstruktion, auch nach Beendigung der Plattentherapie im medianen Alter von 29 Wochen mit einer medianen Tragedauer der Tübinger Spornplatte von 179 Tagen. In weiteren Studien konnten gezeigt werden, dass bei Verwendung des Tübinger Therapiekonzeptes die obere Atemwegsobstruktion verringert wurde (Buchenau et al., 2007, Wiechers et al., 2019, Naros et al., 2021, Poets et al., 2017, Poets et al., 2019). Da in dieser Studie alle Kinder mit isolierter RS mit dem Tübinger Therapiekonzeptes behandelt wurden, konnte innerhalb der Studiengruppe keine unterschiedlichen Therapieverfahren verglichen werden. Wünschenswert wäre dies in Studienkooperationen mit Versorgungszentren, die andere Therapieoptionen anwenden, zu vergleichen.

Der Einfluss anderer Therapiekonzepte bei Säuglingen mit RS auf die obere Atemwegsobstruktion wurde bereits in vorherigen Studien untersucht. Beispielsweise konnte durch die Bauchlagerung bei 49,0 – 74,5 % der Neugeborenen mit RS die Atemproblematik verbessert werden (Meyer et al., 2008, Evans et al., 2006, Li et al., 2002, Mackay, 2011). Die retrospektive Studie von Kukkola et al. zeigte, dass die Atemwegsobstruktion durch die Bauchlagerung häufig nicht auf einen Normalwert reduziert wird, sondern weiterhin ein moderates beziehungsweise sogar ausgeprägtes OSAS bestehen bleibt (Kukkola et al., 2021). Die Bauchlagerung erhöht zudem stark das Risiko des plötzlichen Kindstodes (Poets and Bacher, 2011, Colvin et al., 2014, Adams et al., 2015, Jullien, 2021).

Als weitere Therapieoption steht die MDO zur Verfügung. Die Verringerung der Atemwegsobstruktion mithilfe der MDO konnte in mehreren Studien mithilfe von Polysomnographien bestätigt werden (Murage et al., 2013, Hammoudeh et al., 2012, Flores et al., 2014, Almajed et al., 2017). In der Studie von Hammoudeh et al. wurden 31 Säuglinge mit obstruktiver Schlafapnoe untersucht, bei 19 wurde eine isolierte RS diagnostiziert. Alle wurden mit einer MDO behandelt. Durch die

Therapie konnte bei 11 Säuglingen mit RS die obstruktive Schlafapnoe deutlich gebessert beziehungsweise beseitigt werden (Apnoe Hypopnoe Index/h = AHI <5/h). Bei den restlichen 8 blieb eine moderate (7 Säuglinge, AHI 5-10/h), beziehungsweise ausgeprägte (1 Säugling, AHI>10/h) obstruktive Schlafapnoe bestehen (Hammoudeh et al., 2012).

Die Glossopexie soll als Therapieoption die Atemproblematik ebenfalls verbessern. Ihr Benefit in Bezug auf die Verringerung der Atemwegobstruktion und Verminderung der Fütterungsprobleme wird allerdings kontrovers diskutiert (Cote et al., 2015, Poets and Bacher, 2011). In Studien, bei denen Kinder mit RS durch eine Glossopexie therapiert wurden, konnte die Atemwegobstruktion lediglich bei 1/8 bzw. 3/9 der Kinder reduziert, aber nur selten vollständig beseitigt werden (Sedaghat et al., 2012, Papoff et al., 2013). In einer Follow-Up Studie zeigten Denny et al. zudem, dass weitere therapeutische Interventionen zusätzlich zur Glossopexie nötig waren, um Atmungs- und Fütterungsprobleme adäquat und dauerhaft zu behandeln (Denny et al., 2004). Zudem wurden die anatomischen Probleme durch die Therapie nicht beseitigt und es konnten Probleme bei der Nahrungsaufnahme auftreten (Cascone et al., 2014).

Die Anlage eines Nasopharyngealtubus als Therapiekonzept verringerte die Atemwegobstruktionen und sorgte zudem für eine Gewichtszunahme (Wagener et al., 2003). So verringerten sich in einer größeren Studie in 80% der Fälle die obere Atemwegobstruktion von Neugeborenen mit RS durch die Anlage eines Nasopharyngealtubus. Die durchschnittliche Therapiedauer mit dem Tubus betrug 8 Monate. Die Schwere der Atemstörung wurde in dieser Studie durch den niedrigsten gemessenen SpO₂-Wert und die Anzahl der SpO₂-Entsättigungen beschrieben, so dass hier keine objektive Erfassung der obstruktiven Apnoen erfolgte (Abel et al., 2012). Als Komplikationen der Therapie mit dem Nasopharyngealtubus sind die Verstopfung des Tubus mit Sekret und die Gefahr einer Aspiration zu nennen. Zudem verbessert die Therapie nicht die anatomischen Probleme der Retrognathie, welche die Ursache der Atemwegobstruktion und der mangelnden Gewichtszunahme darstellt (Poets and Bacher, 2011, Evans et al., 2011).

4.5 Gewichtsverlauf der Kinder mit RS

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Gewichtszunahme der Kinder mit RS, dargestellt mithilfe des SDS-Wertes, zwischen der ersten und letzten Messung signifikant verbesserte. Dabei zeigten die Kinder zunächst einen Abfall ihres mittleren SDS-Wertes von -0,4 nach Geburt auf -0,8 bei initialer stationärer Aufnahme im medianen Alter von 19 Tagen. Während der Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzept konnten die Kinder ihren SDS-Wert signifikant von -0,8 bei der ersten Messung auf -0,1 bei der letzten Messung im medianen Alter von 12,5 Monaten ($p=0,004$) steigern bzw. normalisieren.

Viele Kinder mit RS haben Fütterungsprobleme, die zu einem Gewichtsverlust und einer Gedeihstörung führen können (Evans et al., 2011, Mackay, 2011, Daniel et al., 2013). Daniel et al. beobachteten in ihrer retrospektiven Studie ebenfalls eine perzentilenflüchtige Gewichtsentwicklung nach Geburt (Daniel et al., 2013). In Ihrer Studie hatten die Kinder im Zeitraum von 12 Monaten nach Geburt ihre Geburtsperzentile noch nicht wieder erreicht. Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass der Unterschied der Perzentilen nach 12 Monaten zum Geburtswert nicht signifikant war (Daniel et al., 2013). Einschränkend ist zu erwähnen, dass in der Studie von Daniels et al. auch syndromale Kinder mit RS miteingeschlossen waren (Daniel et al., 2013), wohingegen in unserer Studie nur Kinder mit isolierter Robin Sequenz eingeschlossen wurden. Zudem wurden die Kinder in der Studie von Daniel et al. mit anderen Therapieoptionen behandelt, wie beispielweise mandibulärer Distraction, CPAP, Bauchlagerung oder nasopharyngealer Tubus (Daniel et al., 2013). In der Studie von van den Elzen et al. wiesen ein Viertel der Kinder mit RS nach 6-24 Monaten ein Gewicht unter der 10. Perzentile auf. Diese Kinder wurden hauptsächlich konservativ, d.h. z.B. mit Bauchlagerung behandelt (van den Elzen et al., 2001). In einer amerikanischen Studie, die in ca. 70% der Fälle eine mandibuläre Distraction durchführte, zeigten die Säuglinge mit RS in den ersten 6 Monaten einen erheblichen Abfall des Gewichts im Vergleich zu den WHO-Standardwerten. Einzelne Säuglinge wurden auch mit Glossopexie oder konservativ mit beispielsweise Bauchlagerung behandelt. Nach 12 Monaten konnten die männlichen Kinder die Differenz zum WHO-Standardwert wieder aufholen. Die

weiblichen Kinder wiesen immer noch eine Abweichung zum Standardwert auf (Li and Scott, 2020). In der Studie von Wiechers et al. gab es bei Säuglingen mit RS keinen Unterschied zwischen den Gewichtswerten bei Entlassung nach initialer stationärer Aufnahme und bei der Follow-Up Kontrolle nach 3 Monaten. Alle Säuglinge wurden mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt. Es fand kein weiterer Gewichtsverlust nach Entlassung mehr statt (Wiechers et al., 2019).

Des Weiteren konnten Wiechers et. al in einer weiteren retrospektiven Studie zeigen, dass die Behandlung mit dem Tübinger Therapiekonzept einen positiven Einfluss auf Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme bei Kindern mit isolierter RS hat. Sie untersuchten den Gewichtsverlauf von 307 Säuglingen mit isolierter RS, die im Zeitraum von 01/1998 bis 12/2019 mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt wurden. So erhöhte sich der Z-Score des Gewichts bei Entlassung im medianen Alter von 44 Tagen von -1,17 auf -0,44 ($p < 0,001$) beim 1-Jahres Follow-Up. Zusätzlich konnte während des ersten Krankenhausaufenthalts der Anteil an Säuglingen mit RS, die eine Magensonde zur Ernährung benötigten, von 55% auf 14 % bei Entlassung reduziert werden. Die mediane Dauer des ersten Krankenhausaufenthaltes betrug 18 Tage (Wiechers et al., 2021).

Die Therapie mithilfe des Tübinger Therapiekonzeptes scheint somit auch den Gewichtsverlauf der Kinder mit RS positiv zu beeinflussen.

4.6 Diskussion der Methoden

Die Unterkieferrücklage wurde in dieser Studie mithilfe des manuellen und digitalen Jaw Index und des ANB`-Winkels bestimmt. In der Literatur wird die Verwendung des Jaw Index als eine breit verfügbare, kostengünstige und gut reproduzierbare Möglichkeit zur Messung der Unterkieferrücklage angesehen (Breugem et al., 2016). Der ANB-Winkel wird häufig in cephalometrischen Analysen, d.h. bei älteren Kindern verwendet (Di Blasio et al., 2017, Steiner, 1953). Zur Bestimmung des Jaw Index wurde in dieser Studie die manuelle Messung mithilfe eines umgebauten Reifenprofilmessers und einem herkömmlichen Maßband durchgeführt. In den Publikationen von van der Haven et al. und Vegter et al. wurden zur Feststellung des alveolären Überbisses ebenfalls ein Reifenprofilmesser benutzt, dieser waren jedoch nicht umgebaut

(van der Haven et al., 1997, Vegter et al., 1999). In dieser Studie betrug der mittlere Jaw Index in der Gruppe der Kinder mit RS bei der ersten Messung 15,0 mm. In den Studien von van der Haven beziehungsweise Vegter lagen die Werte innerhalb der RS-Gruppe bei 15,1 mm/12,1 mm. In der Kontrollgruppe lagen die Wert bei 6,8 mm in van der Havens Studie und bei 4,2 mm in Vegters Studie (van der Haven et al., 1997, Vegter et al., 1999). In der Studie von Mermans et al. wurden nur Jaw-Indizes gesunder Kinder gemessen, diese betrugen im Mittel 2,1 mm. Sie benutzten allerdings ein selbstständig hergestelltes Messgerät und keinen Reifenprofiliefenmesser (Mermans et al., 2019). Die manuell gemessenen Jaw-Indizes unterschieden sich demnach je nach verwendetem Messgerät. In der Zukunft sollte man in Studien, wenn möglich, stets dieselben Messgeräte benutzen, um so auch zwischen den Studien eine Vergleichbarkeit herzustellen.

Die digitalen Messungen des Jaw Index konnten wir anhand von 3D-Fotografien durchführen. Diese 3D Technik wurde von Krimmel et al. ebenfalls zur Bestimmung des Gesichtsprofils benutzt (Krimmel et al., 2009). Die Erstellung der 3D-Bilder war dabei strahlungsfrei und nebenwirkungsfrei. Andere Darstellungsmethoden, wie CT- oder MRT-Aufnahmen wären von der Ethikkommission nicht genehmigt worden, da sie zahlreiche Nebenwirkungen haben und nicht zur Therapieplanung des Tübinger Therapiekonzeptes benötigt werden. Die 3D-Bilder stellen eine nicht invasive, objektive und reproduzierbare Messmethode dar. Der Vorteil der Verwendung dreidimensionaler Bilder zur Erfassung der Topografie des Gesichtes besteht in der höheren Präzision als bei herkömmlichen zweidimensionalen Bildern. Durch die dreidimensionalen Fotografien sind Messungen an der Hautoberfläche möglich (Haase et al., 2020).

Die meisten anderen Studien, die digitale Aufnahmen zur Einschätzung der Unterkieferrücklage bei Kindern mit RS erstellten, verwendeten hierfür laterale Cephalometrien. Es wurden aber auch CT-Untersuchungen, Röntgenbilder, zweidimensionale Bilder oder MRT-Untersuchungen durchgeführt und erstellt (Salerno et al., 2014, Wiechers et al., 2019, Daskalogiannakis et al., 2001, Suri et al., 2010, Matsuda et al., 2006, Eriksen et al., 2006).

Der große Nachteil von Röntgenbildern, CT-Untersuchungen und lateralen Cephalogrammen sind trotz der prinzipiell guten Verfügbarkeit die zum Teil hohen Belastungen durch ionisierende Röntgenstrahlung (Breugem et al., 2016, Mermans et al., 2019, Wiechers et al., 2019). MRT-Untersuchungen, die strahlungsfrei wären, haben bei Neugeborenen einen hohen Kosten- und Zeitaufwand und nicht alle Kinder sind ohne Sedierung untersuchbar (Dong et al., 2019). Des Weiteren müssten für MRT-Untersuchungen extra neue Spornplatten ohne Metall angefertigt werden.

4.7 Limitationen und Stärken der Studie

Die Studie weist einige Limitation auf. Die dreidimensionalen Fotografien stellten zwar das Gesicht sehr detailliert dar, allerdings ließen sich damit nur die Weichteilstrukturen exakt darstellen. Details der Knochenstrukturen des Ober- und Unterkiefers konnten mit den Fotografien nicht erfasst werden. Radiologische Bildgebungen wie Röntgen, CT- oder MRT-Aufnahmen waren aus ethischen Gründen nicht durchführbar, da sie nebenwirkungsreicher und nicht für die Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzept notwendig sind. Zu erwähnen ist allerdings, dass das 3D-Fotogerät sehr kostspielig ist und ein ubiquitärer Einsatz somit unrealistisch erscheint.

Ein weiteres Problem liegt in der Vergleichbarkeit mit anderen Therapieoptionen. In unserem Universitätsklinikum wird nur das Tübinger Therapiekonzept angewendet, da hiermit klinisch sehr gute Ergebnisse erzielt werden. Daher fehlten in unserer Studie Vergleiche zu anderen Therapieoptionen (Bauchlagerung, Glossopexie, Behandlung mit nasogastralen Tuben etc.). Die erstellten objektiven 3D-Bilder ermöglichen aber einen Vergleich für zukünftige Studien, sofern auch in anderen Therapiezentren 3D-Fotografien erstellt werden.

In der RS-Gruppe konnte ein Teil der geplanten Messungen nicht regelmäßig alle 3 Monate stattfinden. Grund hierfür war vorrangig die Covid-19 Pandemie, die zu einigen Verschiebungen der Termine führte. Zudem waren aufgrund der unterschiedlichen klinischen Verläufe nicht bei allen Kindern gleich häufig Plattenneuanpassungen oder Schlaflaborkontrollen notwendig. Ein weiterer Faktor für die breitere Streuung der Messzeitpunkte in der RS-Gruppe waren die

unterschiedlichen Zeitpunkte der ersten Messung (Median nach 19 Tagen). Dies lag daran, dass bei den nicht in Tübingen geborenen Kindern eine zeitliche Diskrepanz bis zur stationären Aufnahme in Tübingen und dem Therapiebeginn bestand. Somit waren die Kontrolluntersuchungen nicht genau mit drei, sechs bzw. neun Lebensmonaten möglich.

Die zur Einschätzung der Unterkieferrücklage genutzten manuellen und digitalen Jaw-Indizes wiesen ebenfalls eine Limitation auf. Das Problem bei der Bestimmung des Jaw Index liegt daran, dass sich damit die Atemprobleme nicht zuverlässig im Vorfeld einschätzen und erkennen lassen (Breugem et al., 2016, Wiechers et al., 2019).

Im Vergleich der Inter-Observer-Reliabilität war in der manuellen Messung eine starke Übereinstimmung zwischen den Messpersonen erkennbar. Diese Übereinstimmung könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass die manuellen Messungen durch die zwei Messpersonen in engem zeitlichem Abstand zueinander durchgeführt wurden. Durch die zeitlich begrenzten Möglichkeiten der Eltern der Probanden und aufgrund des durchgetakteten Klinikalltags waren die beiden Messungen meist nur direkt nacheinander durchführbar. So war die zweite Messperson bereits bei der 1. Messung anwesend. Dies könnte zu einer Beeinflussung der zweiten Messung geführt haben.

Die manuelle Messung unterlag einigen Herausforderungen. Es zeigte sich, dass die Kinder im Vergleich zwischen der ersten und letzten Messung unruhiger waren. Die Anzahl unruhiger Probanden stieg mit zunehmendem Alter von 12% auf über 50%. Schon ab der zweiten Messung, die im Durchschnitt nach 99 Tagen bei der Kontrollgruppe beziehungsweise 126 Tagen in der RS-Gruppe stattfand, war der Anteil unruhiger Kinder erheblich höher. Die Toleranz der Kinder, ein Messgerät in der Nähe ihres Gesichts zu akzeptieren, wurde mit zunehmendem Alter immer geringer. Der Anteil schlafender Kinder reduzierte sich ebenfalls von Messung zu Messung. Einige Kinder drückten während der Messung das Messgerät bewusst von ihrem Gesicht weg. Die manuelle Messung wurde somit mit zunehmendem Alter immer schwerer durchführbar. Auch Mermans et al. sahen als Limitation der manuellen Messung des Jaw Index, dass

die Messung sehr schnell durchgeführt werden musste, da sonst die Neugeborenen anfangen zu weinen und die Messung dann nicht mehr durchführbar war (Mermans et al., 2019).

Der mit steigendem Alter zunehmende Anteil unruhiger Kinder schränkte die Genauigkeit der manuellen Messung ein. Insbesondere die maxillo-mandibuläre Distanz schien mit dem manuellen Messgerät meist zu kurz und nicht präzise genug gemessen zu werden. Zur manuellen Messung des Jaw Index würde man ein eigens angefertigtes Messgerät benötigen, welches die maxillo-mandibuläre Distanz präziser erfassen könnte. Fraglich wäre jedoch trotzdem, inwiefern ältere Kinder solch ein Messgerät tolerieren würden. Bei den Verlaufsuntersuchungen sind daher digitale Messungen zu präferieren, da diese von den Kindern deutlich besser toleriert werden und objektiver sind.

Eine Limitation bei der Betrachtung unserer Messwerte ist die fehlende Vergleichsmöglichkeit mit anderen Therapiekonzepten für Säuglinge mit RS, da in unserer Studie alle Kinder mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt wurden.

Die Stärken dieser Studie bestanden unter anderem in der Erstellung der dreidimensionalen Fotografien, die eine schnelle, präzise, objektive und vor allem strahlungs- und sedierungsfreie Darstellung der anatomischen Strukturen ermöglichten. Diese konnten prospektiv für 19 Neugeborenen mit isolierter RS und 33 gesunden Neugeborenen im ersten Lebensjahr erstellt werden. Durch die Erstellung der dreidimensionalen Fotografien lassen sich die Ergebnisse auch in Zukunft mit anderen Studien vergleichen. Auch der Vergleich mit anderen Therapiekonzepten für Kinder mit RS wäre bei der Erstellung mit denselben Gerätschaften problemlos möglich. Ebenfalls sind dank der digitalen Bilder auch weitere Analysen des Gesichtsprofils von Säuglingen mit RS, wie beispielsweise des ANB`-Winkels, möglich. Auch weitere digitale Jaw Index Berechnungen sind durch die hohe Reliabilität möglich. Die Rekrutierungsrate der gesunden Neugeborenen lag bei nur 10%. Erfreulicherweise waren jedoch die Ausfälle in der teilnehmenden Kontrollgruppe sehr gering und so wurden bei 97% der

gesunden Kontrollgruppe die weiteren Messtermine im ersten Lebensjahr wahrgenommen (32/33 Kindern).

5 Zusammenfassung

Die Robin Sequenz definiert sich durch eine Mikrognathie, Glossoptose und obere Atemwegsobstruktion. Zusätzlich liegt bei den Betroffenen meist eine Gaumenspalte vor. Kinder mit RS haben zudem häufig Ernährungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen. Es gibt diverse Therapieoptionen, die jedoch bisher nur unzureichend miteinander verglichen wurden. Eine dieser Therapieoptionen stellt das Tübinger Konzept mit individueller Anpassung einer Spornplatte, Trinktraining und logopädischer Behandlung dar.

Ob sich bei Kindern mit RS die Unterkieferrücklage verringert und sie sogar ein Aufholwachstum des Unterkiefers erfahren, wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

Ziel unserer Studie war, das Unterkieferwachstum und ein eventuelles Aufholwachstum prospektiv zu untersuchen und mit dem Wachstum einer gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen. Dabei sollte das Unterkieferwachstum im Verlauf von der Geburt bis zum ersten Lebensjahr untersucht werden. Hierfür wurden bei Säuglingen im Abstand von ungefähr 3 Monaten manuelle Messungen des Jaw Index vorgenommen. Zur Überprüfung der Validität des direkt am Kind gemessenen Jaw Index wurden zudem objektive 3D-Aufnahmen der Kinder erstellt, anhand derer der Jaw Index anhand digitaler Aufnahmen bestimmt werden konnte. Die Messungen wurden zur Bestimmung der Reliabilität von zwei verschiedenen Messpersonen bestimmt. Zur weiteren Überprüfung der Unterkieferrücklage und der Entwicklung des Gesichtsprofils wurde zudem der ANB'-Winkel bestimmt.

Es konnten 19 Kinder mit isolierter Robin Sequenz und 32 gesunde Kontrollkinder eingeschlossen werden. Bei diesen konnten insgesamt 228 manuelle Jaw Index Messungen durchgeführt werden. Digital konnten 207 Jaw Index und ANB-Winkel Messungen ausgewertet werden.

Es zeigte sich, dass sich der Jaw Index bei Kindern mit RS von der ersten bis zur letzten Messung signifikant verringerte (manuell 15 mm vs. 6,5 mm; digital 19,3 mm vs. 15,9 mm, $p < 0,001$). Bei den Kontrollkindern zeigte sich lediglich bei dem manuell gemessenen Jaw Index eine signifikante Abnahme (manuell 6,8 mm vs.

4,6 mm $p < 0,001$, digital 12,0 mm vs. 11,1 mm, $p = 0,135$). Auch in der Mixed-Model-Analyse zeigte sich eine signifikante Reduktion der Jaw Index Werte ($p < 0,001$). Von einem Aufholwachstum war sowohl in der manuellen als auch der digitalen Messung auszugehen, da sich in beiden Fällen die Differenz signifikant zwischen den Gruppen unterschied (manuell $p < 0,001$, digital $p = 0,02$).

Die Mixed-Model-Analyse des ANB`-Winkels bestätigte ein Aufholwachstum des Unterkiefers der Kinder mit RS. Das Niveau der gesunden Kontrollgruppe wurde jedoch nicht vollständig erreicht. Der ANB`-Winkel sank innerhalb der RS-Gruppe signifikant von 22° auf 15° , $p < 0,001$). Die Mixed-Model-Analyse des ANB`-Winkels zeigte einen signifikanten Einfluss der Diagnose RS auf die Reduktion des Winkels ($p = 0,002$). Ein Aufholwachstum des Unterkiefers bei Säuglingen mit isolierter RS, die mit dem Tübinger Therapiekonzept behandelt werden, kann demnach angenommen werden.

Die Untersuchung der Validität der manuellen Messung zeigte keine Übereinstimmung des am Kind bestimmten mit dem digitalen Jaw Index (mittlere Differenz von 6,6 mm, $p < 0,001$). Zudem wurde die manuelle Messung mit zunehmendem Alter der Probanden schwieriger aufgrund der wachsenden Unruhe während der Messung. Insgesamt erwiesen sich sowohl die digitale als auch die manuelle Messung als reliabel.

Die sekundären Studienziele waren die Frage nach der Reduktion der oberen Atemwegsobstruktion und der Gewichtsverlauf der Säuglinge mit RS innerhalb des ersten Lebensjahres. Der OAI, der zur Quantifizierung der oberen Atemwegsobstruktion bestimmt wurde, sank unmittelbar nach Therapiebeginn von im Median 15,2/h auf 1,4/h signifikant ab ($p < 0,001$) und blieb dauerhaft im altersentsprechenden Normbereich.

Das Gewicht der Säuglinge mit RS war im Vergleich zwischen der ersten und letzten Messung signifikant angestiegen ($p = 0,004$).

Die Therapie mit dem Tübinger Therapiekonzept scheint somit eine Reduktion der Unterkieferrücklage und ein partielles Aufholwachstum des Unterkiefers bei Kindern mit isolierter RS innerhalb des 1. Lebensjahres zu bewirken. Die

Gewichtszunahme verbesserte sich bei den Kindern nach Therapiebeginn signifikant, und die obere Atemwegsobstruktion verringerte sich ebenfalls signifikant. Die Validität der manuellen Messung des Jaw Index erscheint fraglich, die der digital erhobenen Messwerte war dagegen gut.

Es sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob die Unterkieferrücklage bei Kindern mit isolierter Robin Sequenz im weiteren Verlauf das Niveau einer gesunden Kontrollgruppe erreicht. Hierfür sollten aufgrund der Schwierigkeiten bei der manuellen Messung digitale Messungen des Jaw Index mittels 3D Fotografie präferiert werden.

Durch die hier vorgestellten Studiendaten mittels 3D-Fotografie können zukünftig die Auswirkungen unterschiedlicher Therapieansätze bei Kindern mit RS auf das Unterkieferwachstum und das Gesichtsprofil im ersten Lebensjahr verglichen werden.

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.
- ABRAMOWICZ, S., BACIC, J. D., MULLIKEN, J. B. & ROGERS, G. F. 2012. Validation of the GILLS score for tongue-lip adhesion in Robin sequence patients. *J Craniofac Surg*, 23, 382-6.
- ADAMS, S. M., WARD, C. E. & GARCIA, K. L. 2015. Sudden infant death syndrome. *Am Fam Physician*, 91, 778-83.
- ALMAJED, A., VIEZEL-MATHIEU, A., GILARDINO, M. S., FLORES, R. L., THOLPADY, S. S. & CÔTÉ, A. 2017. Outcome following Surgical Interventions for Micrognathia in Infants with Pierre Robin Sequence: A Systematic Review of the Literature. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 54, 32-42.
- ANDERSON, I. C., SEDAGHAT, A. R., MCGINLEY, B. M., REDETT, R. J., BOSS, E. F. & ISHMAN, S. L. 2011a. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*, 48, 614-8.
- ANDERSON, I. C. W., SEDAGHAT, A. R., MCGINLEY, B. M., REDETT, R. J., BOSS, E. F. & ISHMAN, S. L. 2011b. Prevalence and Severity of Obstructive Sleep Apnea and Snoring in Infants with Pierre Robin Sequence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 48, 614-618.
- ANTONY, A. K. & SLOAN, G. M. 2002. Airway Obstruction following Palatoplasty: Analysis of 247 Consecutive Operations. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 39, 145-148.
- BASART, H., PAES, E. C., MAAS, S. M., VAN DEN BOOGAARD, M. J., VAN HAGEN, J. M., BREUGEM, C. C., COBBEN, J. M., DON GRIOT, J. P., LACHMEIJER, A. M., LICHTENBELT, K. D., VAN NUNEN, D. P., VAN DER HORST, C. M. & HENNEKAM, R. C. 2015. Etiology and pathogenesis of robin sequence in a large Dutch cohort. *Am J Med Genet A*, 167A, 1983-92.
- BENKO, S., FANTES, J. A., AMIEL, J., KLEINJAN, D. J., THOMAS, S., RAMSAY, J., JAMSHIDI, N., ESSAFI, A., HEANEY, S., GORDON, C. T., MCBRIDE, D., GOLZIO, C., FISHER, M., PERRY, P., ABADIE, V., AYUSO, C., HOLDER-ESPINASSE, M., KILPATRICK, N., LEES, M. M., PICARD, A., TEMPLE, I. K., THOMAS, P., VAZQUEZ, M. P., VEKEMANS, M., ROEST CROLLIUS, H., HASTIE, N. D., MUNNICH, A., ETCHEVERS, H. C., PELET, A., FARLIE, P. G., FITZPATRICK, D. R. & LYONNET, S. 2009. Highly conserved non-coding elements on either side of SOX9 associated with Pierre Robin sequence. *Nat Genet*, 41, 359-64.
- BERRY, R. B., BUDHIRAJA, R., GOTTLIEB, D. J., GOZAL, D., IBER, C., KAPUR, V. K., MARCUS, C. L., MEHRA, R., PARTHASARATHY, S.,

- QUAN, S. F., REDLINE, S., STROHL, K. P., DAVIDSON WARD, S. L. & TANGREDI, M. M. 2012. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8, 597-619.
- BLECHNER, M. & WILLIAMSON, A. A. 2016. Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 46, 19-26.
- 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.
- BREUGEM, C. C., LOGJES, R. J. H., NOLTE, J. W. & FLORES, R. L. 2021. Advantages and disadvantages of mandibular distraction in Robin sequence. *Semin Fetal Neonatal Med*, 26, 101283.
- 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.
- BÜTOW, K. W., HOOGENDIJK, C. F. & ZWAHLEN, R. A. 2009. Pierre Robin sequence: appearances and 25 years of experience with an innovative treatment protocol. *J Pediatr Surg*, 44, 2112-8.
- BÜTOW, K. W., ZWAHLEN, R. A., MORKEL, J. A. & NAIDOO, S. 2016. Pierre Robin sequence: Subdivision, data, theories, and treatment - Part 3: Prevailing controversial theories related to Pierre Robin sequence. *Ann Maxillofac Surg*, 6, 38-43.
- CAMACHO, M., CERTAL, V., ABDULLATIF, J., ZAGHI, S., RUOFF, C. M., CAPASSO, R. & KUSHIDA, C. A. 2015. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*, 38, 669-75.
- 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. *Laryngoscope*, 111, 1925-8.
- CARROLL, D. B., PETERSON, R. A., WORTON, E. W. & BIRNBAUM, L. M. 1971. Hereditary factors in the Pierre Robin syndrome. *Br J Plast Surg*, 24, 43-7.
- CASCONE, P., PAPOFF, P., ARANGIO, P., VELLONE, V., CALAFATI, V. & SILVESTRI, A. 2014. Fast and early mandibular osteodistraction (FEMOD) in severe Pierre Robin Sequence. *J Craniomaxillofac Surg*, 42, 1364-70.

- CHOWDHURY, O., WEDDERBURN, C. J., DUFFY, D. & GREENOUGH, A. 2012. CPAP review. *Eur J Pediatr*, 171, 1441-8.
- COHEN, S. M., GREATHOUSE, S. T., RABBANI, C. C., O'NEIL, J., KARDATZKE, M. A., HALL, T. E., BENNETT, W. E., JR., DAFTARY, A. S., MATT, B. H. & THOLPADY, S. S. 2017. Robin sequence: what the multidisciplinary approach can do. *J Multidiscip Healthc*, 10, 121-132.
- COLVIN, J. D., COLLIE-AKERS, V., SCHUNN, C. & MOON, R. Y. 2014. Sleep environment risks for younger and older infants. *Pediatrics*, 134, e406-12.
- COSTA, M. A., TU, M. M., MURAGE, K. P., THOLPADY, S. S., ENGLE, W. A. & FLORES, R. L. 2014. Robin sequence: mortality, causes of death, and clinical outcomes. *Plast Reconstr Surg*, 134, 738-45.
- 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.
- COZZA, P., BACCETTI, T., FRANCHI, L., DE TOFFOL, L. & MCNAMARA, J. A., JR. 2006. Mandibular changes produced by functional appliances in Class II malocclusion: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 129, 599.e1-12; discussion e1-6.
- 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.
- DASKALOGIANNAKIS, J., ROSS, R. B. & TOMPSON, B. D. 2001. The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 120, 280-5.
- DENNY, A. D., AMM, C. A. & SCHAEFER, R. B. 2004. Outcomes of tongue-lip adhesion for neonatal respiratory distress caused by Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*, 15, 819-23.
- DI BLASIO, A., DI BLASIO, C., PEDRAZZI, G., CASSI, D., MAGNIFICO, M., MANFREDI, E. & GANDOLFINI, M. 2017. Combined photographic and ultrasonographic measurement of the ANB angle: a pilot study. *Oral Radiol*, 33, 212-218.
- DONG, S. Z., ZHU, M. & BULAS, D. 2019. Techniques for minimizing sedation in pediatric MRI. *J Magn Reson Imaging*, 50, 1047-1054.
- ELLIOTT, M. A., STUDEN-PAVLOVICH, D. A. & RANALLI, D. N. 1995. Prevalence of selected pediatric conditions in children with Pierre Robin sequence. *Pediatr Dent*, 17, 106-11.
- ENLOW, D. H. & HARRIS, D. B. 1964. A study of the postnatal growth of the human mandible. *American Journal of Orthodontics*, 50, 25-50.
- ERIKSEN, J., HERMANN, N. V., DARVANN, T. A. & KREIBORG, S. 2006. Early postnatal development of the mandible in children with isolated cleft palate and children with nonsyndromic Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*, 43, 160-7.
- EVANS, A. K., RAHBAR, R., ROGERS, G. F., MULLIKEN, J. B. & VOLK, M. S. 2006. Robin sequence: a retrospective review of 115 patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70, 973-80.

- 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.
- FIGUEROA, A. A., GLUPKER, T. J., FITZ, M. G. & BEGOLE, E. A. 1991. Mandible, tongue, and airway in Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study. *Cleft Palate Craniofac J*, 28, 425-34.
- FLORES, R. L., THOLPADY, S. S., SATI, S., FAIRBANKS, G., SOCAS, J., CHOI, M. & HAVLIK, R. J. 2014. The surgical correction of Pierre Robin sequence: mandibular distraction osteogenesis versus tongue-lip adhesion. *Plast Reconstr Surg*, 133, 1433-9.
- FUJII, M., TACHIBANA, K., TAKEUCHI, M., NISHIO, J. & KINOUCI, K. 2015. Perioperative management of 19 infants undergoing glossopexy (tongue-lip adhesion) procedure: a retrospective study. *Paediatr Anaesth*, 25, 829-833.
- GIUDICE, A., BARONE, S., BELHOUS, K., MORICE, A., SOUPRE, V., BENNARDO, F., BODDAERT, N., VAZQUEZ, M. P., ABADIE, V. & PICARD, A. 2018. Pierre Robin sequence: A comprehensive narrative review of the literature over time. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 119, 419-428.
- GOMEZ, O. J., BARON, O. I. & PENARREDONDA, M. L. 2018. Pierre Robin Sequence: An Evidence-Based Treatment Proposal. *J Craniofac Surg*, 29, 332-338.
- GOMEZ-OSPINA, N. & BERNSTEIN, J. A. 2016. Clinical, cytogenetic, and molecular outcomes in a series of 66 patients with Pierre Robin sequence and literature review: 22q11.2 deletion is less common than other chromosomal anomalies. *Am J Med Genet A*, 170a, 870-80.
- GREATHOUSE, S. T., COSTA, M., FERRERA, A., TAHIRI, Y., THOLPADY, S. S., HAVLIK, R. J. & FLORES, R. L. 2016. The Surgical Treatment of Robin Sequence. *Annals of Plastic Surgery*, 77, 413-419.
- HAASE, B., BADINSKA, A. M., KOOS, B., POETS, C. F. & LORENZ, L. 2020. Do commonly available round facemasks fit near-term and term infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 105, 364-368.
- HAMMOUDEH, J., BINDINGNAVELE, V. K., DAVIS, B., DAVIDSON WARD, S. L., SANCHEZ-LARA, P. A., KLEIBER, G., MOBIN, S. S. N., FRANCIS, C. S. & URATA, M. M. 2012. Neonatal and Infant Mandibular Distraction as an Alternative to Tracheostomy in Severe Obstructive Sleep Apnea. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 49, 32-38.
- HANSON, J. W. & SMITH, D. W. 1975. U-shaped palatal defect in the Robin anomalad: developmental and clinical relevance. *J Pediatr*, 87, 30-33.
- HENRIKSSON, V. T. S. T.-G. 2001. Identification Of Children At High Anaesthetic Risk At The Time Of Primary Palatoplasty. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 35, 177-182.
- HERMANN, N. V., KREIBORG, S., DARVANN, T. A., JENSEN, B. L., DAHL, E. & BOLUND, S. 2003a. Craniofacial morphology and growth comparisons in children with Robin Sequence, isolated cleft palate, and unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*, 40, 373-96.

- HERMANN, N. V., KREIBORG, S., DARVANN, T. A., JENSEN, B. L., DAHL, E. & BOLUND, S. 2003b. Early craniofacial morphology and growth in children with nonsyndromic Robin Sequence. *Cleft Palate Craniofac J*, 40, 131-43.
- HOLDER-ESPINASSE, M., ABADIE, V., CORMIER-DAIRE, V., BEYLER, C., MANACH, Y., MUNNICH, A., LYONNET, S., COULY, G. & AMIEL, J. 2001. Pierre Robin sequence: a series of 117 consecutive cases. *J Pediatr*, 139, 588-90.
- HUANG, H., YANG, X., BAO, M., CAO, H., MIAO, X., ZHANG, X., GAN, L., QIU, M. & ZHANG, Z. 2016. Ablation of the Sox11 Gene Results in Clefting of the Secondary Palate Resembling the Pierre Robin Sequence. *J Biol Chem*, 291, 7107-18.
- IZUMI, K., KONCZAL, L. L., MITCHELL, A. L. & JONES, M. C. 2012. Underlying genetic diagnosis of Pierre Robin sequence: retrospective chart review at two children's hospitals and a systematic literature review. *J Pediatr*, 160, 645-650.
- JAKOBSEN, L. P., KNUDSEN, M. A., LESPINASSE, J., GARCÍA AYUSO, C., RAMOS, C., FRYNS, J.-P., BUGGE, M. & TOMMERUP, N. 2006. The Genetic Basis of the Pierre Robin Sequence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 43, 155-159.
- JAKOBSEN, L. P., ULLMANN, R., CHRISTENSEN, S. B., JENSEN, K. E., MØLSTED, K., HENRIKSEN, K. F., HANSEN, C., KNUDSEN, M. A., LARSEN, L. A., TOMMERUP, N. & TÜMER, Z. 2007. Pierre Robin sequence may be caused by dysregulation of *SOX9* and *KCNJ2*. *Journal of Medical Genetics*, 44, 381-386.
- JULLIEN, S. 2021. Sudden infant death syndrome prevention. *BMC Pediatr*, 21, 320.
- KAREMPELIS, P., HAGEN, M., MORRELL, N. & ROBY, B. B. 2020. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 131, 109842.
- KATZ, E. S., MITCHELL, R. B. & D'AMBROSIO, C. M. 2012. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*, 185, 805-16.
- KOOIMAN, T. D., CALABRESE, C. E., DIDIER, R., ESTROFF, J. A., PADWA, B. L., KOUDSTAAL, M. J. & RESNICK, C. M. 2018. Micrognathia and Oropharyngeal Space in Patients With Robin Sequence: Prenatal MRI Measurements. *J Oral Maxillofac Surg*, 76, 408-415.
- KREMER, B., BOTOS-KREMER, A. I., ECKEL, H. E. & SCHLÖNDORFF, G. 2002. Indications, complications, and surgical techniques for pediatric tracheostomies--an update. *J Pediatr Surg*, 37, 1556-62.
- KRIMMEL, M., KLUBA, S., BREIDT, M., BACHER, M., DIETZ, K., BUELTHOFF, H. & REINERT, S. 2009. Three-dimensional assessment of facial development in children with Pierre Robin sequence. *J Craniofac Surg*, 20, 2055-60.
- KUKKOLA, H.-L. K., VUOLA, P., SEPPÄ-MOILANEN, M., SALMINEN, P. & KIRJAVAINEN, T. 2021. Pierre Robin sequence causes position-dependent obstructive sleep apnoea in infants. *Archives of Disease in Childhood*, 106, 954-960.

- LAITINEN, S. H., HELIOVAARA, A. & RANTA, R. E. 1997. Craniofacial morphology in young adults with the Pierre Robin sequence and isolated cleft palate. *Acta Odontol Scand*, 55, 223-8.
- LEHMANN, K. M., HELLWIG, E. & WENZ, H. J. 2012. *Zahnärztliche Propädeutik: Einführung in die Zahnheilkunde ; mit 32 Tabellen*, Dt. Zahnärzte-Verlag.
- LI, H. Y., LO, L. J., CHEN, K. S., WONG, K. S. & CHANG, K. P. 2002. Robin sequence: review of treatment modalities for airway obstruction in 110 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 65, 45-51.
- LI, J., LIU, Y., YUAN, X., DING, X., GUO, Y. & QIU, L. 2020. Dynamical Changes of Mandible and Upper Airway After Mandibular Distraction Osteogenesis in Pierre Robin Sequence. *Journal of Craniofacial Surgery*, 31, 513-516.
- LI, K. K., RILEY, R. W. & GUILLEMINAULT, C. 2000. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. *Chest*, 117, 916-8.
- LI, L. & SCOTT, A. R. 2020. Weight Gain in Infants With Pierre Robin Sequence in the First Year of Life. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163, 1032-1037.
- 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.
- LIMBROCK, G. J., CASTILLO-MORALES, R., HOYER, H., STOVER, B. & ONUFER, C. N. 1993. The Castillo-Morales approach to orofacial pathology in Down syndrome. *Int J Orofacial Myology*, 19, 30-7.
- LIND, K., AUBRY, M. C., BELARBI, N., CHALOUHI, C., COULY, G., BENACHI, A., LYONNET, S. & ABADIE, V. 2015. Prenatal diagnosis of Pierre Robin Sequence: accuracy and ability to predict phenotype and functional severity. *Prenat Diagn*, 35, 853-8.
- LOGJES, R. J. H., BREUGEM, C. C., VAN HAAFTEN, G., PAES, E. C., SPERBER, G. H., VAN DEN BOOGAARD, M.-J. H. & FARLIE, P. G. 2018a. The ontogeny of Robin sequence. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176, 1349-1368.
- 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. 2018b. Mortality in Robin sequence: identification of risk factors. *Eur J Pediatr*, 177, 781-789.
- MAARSE, W., BERGE, S. J., PISTORIUS, L., VAN BARNEVELD, T., KON, M., BREUGEM, C. & MINK VAN DER MOLEN, A. B. 2010. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 35, 495-502.
- 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.
- MACKAY, D. R. 2011. Controversies in the diagnosis and management of the Robin sequence. *J Craniofac Surg*, 22, 415-20.

- MALLORY, S. B. & PARADISE, J. L. 1979. Glossoptosis revisited: on the development and resolution of airway obstruction in the Pierre Robin syndrome. *Pediatrics*, 64, 946-8.
- MATSUDA, A., SUDA, N., MOTOHASHI, N., TSUJI, M. & OHYAMA, K. 2006. Skeletal characteristics and treatment outcome of five patients with Robin sequence. *Angle Orthod*, 76, 898-908.
- MERMANS, J. F., GHASEMI, S. M., LISSENBERG-WITTE, B. I. & DON GRIOT, J. P. W. 2019. The Reproducibility of the Jaw Index in the Measurement of Healthy Newborns. *Cleft Palate Craniofac J*, 1055665619885726.
- MEYER, A. C., LIDSKY, M. E., SAMPSON, D. E., LANDER, T. A., LIU, M. & SIDMAN, J. D. 2008. Airway interventions in children with Pierre Robin Sequence. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 138, 782-787.
- MILLER, C. K. 2011. Feeding issues and interventions in infants and children with clefts and craniofacial syndromes. *Semin Speech Lang*, 32, 115-26.
- MONAHAN, K. & REDLINE, S. 2011. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*, 26, 541-7.
- MURAGE, K. P., COSTA, M. A., FRIEL, M. T., HAVLIK, R. J., THOLPADY, S. S. & FLORES, R. L. 2014. Complications associated with neonatal mandibular distraction osteogenesis in the treatment of Robin sequence. *J Craniofac Surg*, 25, 383-7.
- MURAGE, K. P., THOLPADY, S. S., FRIEL, M., HAVLIK, R. J. & FLORES, R. L. 2013. Outcomes analysis of mandibular distraction osteogenesis for the treatment of Pierre Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*, 132, 419-21.
- MUZUMDAR, H. & ARENS, R. 2013. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Respir Physiol Neurobiol*, 188, 370-82.
- NAROS, A., KRIMMEL, M., ZENGERLE, F., BACHER, M., KOOS, B., MACK, U., WIECHERS, C., POETS, C. F. & REINERT, S. 2021. Perioperative complications in cleft palate repair with Robin sequence following Tuebingen palatal plate treatment. *J Craniomaxillofac Surg*.
- OW, A. & CHEUNG, L. K. 2009. Skeletal stability and complications of bilateral sagittal split osteotomies and mandibular distraction osteogenesis: an evidence-based review. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 2344-53.
- PAES, E. C., DE VRIES, I. A. C., PENRIS, W. M., HANNY, K. H., LAVRIJSEN, S. W., VAN LEERDAM, E. K., RADEMAKER, M. M., VELDHOEN, 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.
- PAES, E. C., MINK VAN DER MOLEN, A. B., MURADIN, M. S. M., SPELEMAN, L., SLOOT, F., KON, M. & BREUGEM, C. C. 2013. A systematic review on the outcome of mandibular distraction osteogenesis in infants suffering Robin sequence. *Clinical Oral Investigations*, 17, 1807-1820.
- PAES, E. C., VAN NUNEN, D. P., BASART, H., DON GRIOT, J. P., VAN HAGEN, J. M., VAN DER HORST, C. M., VAN DEN BOOGAARD, M. J. & BREUGEM, C. C. 2015. Birth prevalence of Robin sequence in the Netherlands from 2000-2010: a retrospective population-based study in a

- large Dutch cohort and review of the literature. *Am J Med Genet A*, 167A, 1972-82.
- PAPOFF, P., GUELF, G., CICCHETTI, R., CARESTA, E., COZZI, D. A., MORETTI, C., MIDULLA, F., MIANO, S., CERASARO, C. & CASCONE, P. 2013. Outcomes after tongue-lip adhesion or mandibular distraction osteogenesis in infants with Pierre Robin sequence and severe airway obstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42, 1418-23.
- PFAFF, M. J., METZLER, P., KIM, Y. & STEINBACHER, D. M. 2014. Mandibular volumetric increase following distraction osteogenesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67, 1209-14.
- PINTO, V. L. & SHARMA, S. 2021. Continuous Positive Airway Pressure. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.
- POETS, C. F. & BACHER, M. 2011. Treatment of upper airway obstruction and feeding problems in robin-like phenotype. *J Pediatr*, 159, 887-92.
- 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.
- PRINTZLAU, A. & ANDERSEN, M. 2004. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J*, 41, 47-52.
- RANDALL, P., LAROSSA, D., MCWILLIAMS, B. J., COHEN, M., SOLOT, C. & JAWAD, A. F. 2000. Palatal Length in Cleft Palate as a Predictor of Speech Outcome. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 106, 1254-1259.
- 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.
- ROBIN, P. 1923. La glossoptose. Son diagnostic, ses conséquences, son traitement. *Bull Acad Natl Med*, 89, 235-237.
- ROBIN, P. 1934. Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *American Journal of Diseases of Children*, 48, 541-547.
- ROBIN, P. 1994. A fall of the base of the tongue considered as a new cause of nasopharyngeal respiratory impairment: Pierre Robin sequence, a translation. 1923. *Plast Reconstr Surg*, 93, 1301-3.
- ROGERS, G. F., MURTHY, A. S., LABRIE, R. A. & MULLIKEN, J. B. 2011. The GILLS score: part I. Patient selection for tongue-lip adhesion in Robin sequence. *Plast Reconstr Surg*, 128, 243-51.
- ROGERS-VIZENA, C. R., MULLIKEN, J. B., DANIELS, K. M. & ESTROFF, J. A. 2016. Prenatal Features Predictive of Robin Sequence Identified by Fetal Magnetic Resonance Imaging. *Plast Reconstr Surg*, 137, 999e-1006e.
- SALERNO, S., GAGLIARDO, C., VITABILE, S., MILITELLO, C., LA TONA, G., GIUFFRÈ, M., LO CASTO, A. & MIDIRI, M. 2014. Semi-automatic

- volumetric segmentation of the upper airways in patients with pierre robin sequence. *Neuroradiol J*, 27, 487-94.
- SCHUBERT, J., JAHN, H. & BERGINSKI, M. 2005. Experimental Aspects of the Pathogenesis of Robin Sequence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 42, 372-376.
- SCOTT, A. R., TIBESAR, R. J. & SIDMAN, J. D. 2012. Pierre Robin Sequence: evaluation, management, indications for surgery, and pitfalls. *Otolaryngol Clin North Am*, 45, 695-710, ix.
- SEDAGHAT, A. R., ANDERSON, I. C., MCGINLEY, B. M., ROSSBERG, M. I., REDETT, R. J. & ISHMAN, S. L. 2012. Characterization of obstructive sleep apnea before and after tongue-lip adhesion in children with micrognathia. *Cleft Palate Craniofac J*, 49, 21-6.
- SHER, A. E., SHPRINTZEN, R. J. & THORPY, M. J. 1986. Endoscopic observations of obstructive sleep apnea in children with anomalous upper airways: predictive and therapeutic value. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 11, 135-46.
- SHPRINTZEN, R. J. 1992. The implications of the diagnosis of Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J*, 29, 205-9.
- SNEAD, M. P. & YATES, J. R. 1999. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*, 36, 353-9.
- SPICUZZA, L., LEONARDI, S. & LA ROSA, M. 2009. Pediatric sleep apnea: early onset of the 'syndrome'? *Sleep medicine reviews*, 13, 111-122.
- ST-HILAIRE, H. & BUCHBINDER, D. 2000. Maxillofacial pathology and management of Pierre Robin sequence. *Otolaryngol Clin North Am*, 33, 1241-56, vi.
- STEINER, C. C. 1953. Cephalometrics for you and me. *American Journal of Orthodontics*, 39, 729-755.
- SURI, S., ROSS, R. B. & TOMPSON, B. D. 2010. Craniofacial morphology and adolescent facial growth in Pierre Robin sequence. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 137, 763-74.
- VAN DEN ELZEN, A. P., SEMMEKROT, B. A., BONGERS, E. M., HUYGEN, P. L. & MARRES, H. A. 2001. Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 160, 47-53.
- VAN DER HAVEN, I., MULDER, J. W., VAN DER WAL, K. G., HAGE, J. J., DE LANGE-DE KLERK, E. S. & HAUMANN, T. J. 1997. The jaw index: new guide defining micrognathia in newborns. *Cleft Palate Craniofac J*, 34, 240-1.
- VATLACH, S., MAAS, C. & POETS, C. F. 2014. Birth prevalence and initial treatment of Robin sequence in Germany: a prospective epidemiologic study. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 9.
- VEGTER, F., HAGE, J. J. & MULDER, J. W. 1999. Pierre Robin syndrome: mandibular growth during the first year of life. *Ann Plast Surg*, 42, 154-7.
- VILLANI, S., BREVI, B. & SESENNA, E. 2002. [Distraction osteogenesis in a newborn infant with Pierre-Robin sequence]. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 6, 197-201.
- VOLK, A. S., DAVIS, M. J., NARAWANE, A. M., ABU-GHNAME, A., DEMPSEY, R. F., LAMBERT, E. M., TRAN, B., WIRTHLIN, J. O. &

- BUCHANAN, E. P. 2020. Quantification of Mandibular Morphology in Pierre Robin Sequence to Optimize Mandibular Distraction Osteogenesis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 57, 1032-1040.
- VON BREMEN, J., SCHÄFER, D., KATER, W. & RUF, S. 2008. Complications during mandibular midline distraction. *Angle Orthod*, 78, 20-4.
- WAGENER, S., RAYATT, S. S., TATMAN, A. J., GORNALL, P. & SLATOR, R. 2003. Management of Infants with Pierre Robin Sequence. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 40, 180-185.
- WHO. *World Health Organization. The WHO child growth standards* Accessed March 29, 2023
http://www.who.int/childgrowth/standards/chart_catalogue/en/index.html
- 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 Tübingen Palate Plate. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 338.
- XEPAPADEAS, A. B., WEISE, C., FRANK, K., SPINTZYK, S., POETS, C. F., WIECHERS, C., ARAND, J. & KOOS, B. 2020. Technical note on introducing a digital workflow for newborns with craniofacial anomalies based on intraoral scans - part II: 3D printed Tübingen palatal plate prototype for newborns with Robin sequence. *BMC Oral Health*, 20, 171.
- YANG, Y., YUAN, J., YAO, X., ZHANG, R., YANG, H., ZHAO, R., GUO, J., JIN, K., MEI, H., LUO, Y., ZHAO, L., TU, M. & ZHU, Y. 2017. BMP1B mutation causes Pierre Robin sequence. *Oncotarget*, 8.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Professor Dr. Christian Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Christian Poets und Dr. Cornelia Wiechers.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Frau Dr. Cornelia Wiechers von mir größtenteils eigenständig durchgeführt. Bei der ersten Messung der Kinder mit RS unterstützte mich aus Sicherheitsgründen ein Oberarzt der Neonatologie.

Die statistische Auswertung erfolgte, bis auf die Erstellung der Mixed-Model-Analyse, nach Beratung durch das Institut für Biometrie durch mich. Die Mixed-Model-Analyse wurde von Dr. Christoph Schwarz durchgeführt.

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

Die Festlegung der Messtrecken des digitalen Jaw Index und des ANB-Winkels erfolgte in Kooperation mit Professor Dr. Bernd Koos.

Tübingen, den 28.03.2023

Julian Sowula

8 Danksagung

Ich danke zuallererst allen Eltern mit ihren Kindern, die an dieser Studie teilgenommen haben. Ohne ihren engagierten Einsatz wäre die Durchführung nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Christian Poets für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Doktorarbeit und die gute und freundliche Betreuung.

Ein großer Dank gilt auch Frau Dr. Cornelia Wiechers für ihre sehr engagierte und freundliche Betreuung während der Erstellung der Arbeit.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Koos für seine Beratungen während der Analyseerstellung und seine Hilfsbereitschaft und Dr. Christoph Schwarz für die Erstellung der Mixed-Model-Analyse.

Ebenso danke ich meinen Freunden, insbesondere den Dauchs, für die moralische Unterstützung im Prozess der Dissertation.

Zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Malgorzata, meinen Geschwistern Halszka, Janek und Jakub für ihre unfassbare Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und ihrer Vorbildfunktion für das wissenschaftliche Arbeiten.