



Pankau · Gosch
 Partsch · Wessel



Das Williams-Beuren-Syndrom

Genetik – Medizin – Psychologie



**Gewidmet den Kindern, Jugendlichen und
Erwachsenen mit Williams-Beuren-Syndrom
und deren Familien**

R. Pankau, A. Gosch, C.-J. Partsch
(Hrsg.)

Das Williams-Beuren-Syndrom

Genetik – Medizin – Psychologie

Mit 68, zum Teil farbigen Abbildungen
und 79 Tabellen

Anschriften der Herausgeber

Prof. Dr. phil. Dipl. Psych. Angela Gosch, FK 11, Fakultät für angewandte Sozialwissenschaften FK 11, Hochschule München, Am Stadtpark 20, 81243 München
gosch@hm.edu

Prof. Dr. med. Rainer Pankau, Finkelstein-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Heidekreis-Klinikum Walsrode, Robert-Koch-Str. 4, 29664 Walsrode
pankau@heidekreis-klinikum.de

Prof. Dr. med. Carl-Joachim Partsch, Endokrinologikum Hamburg, Lornsenstr. 4-6, 22767 Hamburg
Carl-Joachim.Partsch@endokrinologikum.com

Zum Geleit

Wissen ist kein Garant von Zufriedenheit oder Glück. Wissen hilft jedoch, Ruhe und Halt bei Eindrücken zu finden, die selten, befremdlich, ungewöhnlich sind. Ungewöhnlich mag ein kleinwüchsiges, geistig behindertes Kind mit kleinem Kopf und auffällig schrägen Lidachsen sein. Es erinnert uns an andere Kinder mit ähnlichen Veränderungen. Wir ordnen es dem Down-Syndrom zu, das wir aufgrund der relativen Häufigkeit kennen. Wissen um das Down-Syndrom gibt Halt und Sicherheit.

Nicht selten begegnen wir jedoch Kindern mit einem Erscheinungsbild und einem Verhalten, das wir zwar beschreiben, aber zunächst nicht erklären und benennen können. Es ist bedrohlich – wie eine Rötung und Schwellung der Haut, deren Ursache wir nicht kennen. Eltern eines solchen Kindes suchen Wissen und Rat, irren oft von Arzt zu Arzt. Sie brauchen Halt in einer festen Diagnose. Mit der Diagnose, d.h. der Benennung des Erscheinungsbilds, gewinnen die Eltern erste Sicherheit. Dann jedoch wollen sie Genaueres wissen.

Hier ist ein Buch, das ein ungewöhnliches Erscheinungsbild – das Williams-Beuren Syndrom – beschreibt und über das eine überwältigende Fülle an Informationen vermittelt wird. Es präsentiert die Ergebnisse weltweiter Forschung, ergänzt sie mit den eigenen Forschungsdaten, wertet und gewichtet sie nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten. Das Werk ist durchdrungen von einer in Jahrzehnten gewonnenen persönlichen Erfahrung. Über die Darstellung von Ursache, Zeichen und Verlauf geht es auf so wichtige und andernorts wenig beachtete Fragen ein wie Lebensqualität, körperliche und seelische Belastung von Kind und Eltern. In seiner Detailgenauigkeit lässt es kaum eine Frage offen. Es gibt Klarheit, Sicherheit, vermittelt die Breite und Vielfalt des Erscheinungsbilds und gibt jedem Kind seinen ganz speziellen Platz im Spektrum des Syndroms. Und es besagt, dass das „Syndrom“ nicht Krankheit, sondern eine Daseinsform ist, eine von vielen Möglichkeiten die Welt zu erfahren und mit ihr umzugehen. Krankheit ist das Williams-Beuren-Syndrom nur in dem Sinn, dass betroffenen Kindern und Erwachsenen ein winziges Stück Erbsubstanz fehlt und sie etwas mehr Hilfe brauchen, um in dieser Welt zurecht zu kommen. So, wie wir alle, wenn wir krank oder sehr jung oder sehr alt sind.

Professor em. Dr. Jürgen Spranger
Universitätsklinik Mainz

Vorwort und Danksagung

Seit der Erstbeschreibung des Williams-Beuren-Syndroms (WBS) durch den neuseeländischen Internisten Williams und den deutschen Kinderkardiologen Beuren in den Jahren 1961 und 1962 sind in der Literatur aus unterschiedlichen Fachdisziplinen zahllose Publikationen erschienen. Die Autoren dieses Buches beschäftigen sich seit 1989 nicht nur wissenschaftlich mit diesem Syndrom, sondern sind auch beratend für die betroffenen Familien tätig.

Aus unserer Arbeit haben wir immer wieder erfahren, dass Eltern, interessierte Laien und Fachpersonal sich Informationen über medizinische Aspekte und den Entwicklungsverlauf von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit WBS wünschen. Das Ziel dieses Buches ist es, einen Überblick über die Entwicklung von Menschen mit WBS unter medizinischen und psychologischen Gesichtspunkten für den deutschsprachigen Raum zu geben. Im medizinischen Teil werden Fragen zur Genetik, Pathogenese, Morphologie und zum klinischen Verlauf bis zum Erwachsenenalter thematisiert. Im psychologischen Teil wird auf Aspekte der mentalen, sprachlichen und motorischen Entwicklung eingegangen sowie auf die Entwicklung des Gedächtnisses und der kindlichen Selbständigkeit. Schließlich werden die Verhaltensauffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen mit WBS, deren gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die familiäre Bewältigung erörtert.

Das Buch wendet sich an Eltern von Kindern und Jugendlichen mit diesem Syndrom, an Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in psychosozialen Einrichtungen, aber auch der Fachdisziplinen aus den Bereichen Medizin, Psychologie und Pädagogik.

Leider ist bei der Abfassung dieser 1. Auflage unser Mitautor Prof. Dr. med. A. Wessel, Direktor der Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, durch seinen viel zu frühen Tod von uns gegangen. Wir werden ihm ein ehrenvolles Gedenken bewahren.

Dieses Buch wäre in seinem Umfang nicht möglich gewesen, ohne die Mitarbeit unserer Doktoranden: Dr. med. Gunther Dreyer, Kiel, Dr. med. Verena Gravenhorst, Göttingen, Dr. med. Insa Japing, Hildesheim.

Ein ganz besonderer Dank gilt den beiden Sekretärinnen Frau Schmidt und Frau Broszeit, ohne deren tatkräftige Unterstützung dieses Buchprojekt nicht realisiert worden wäre.

Walsrode, München, Hamburg, im Sommer 2014

R. Pankau, A. Gosch, C.-J. Partsch

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Genetische Aspekte beim Williams-Beuren-Syndrom	3
2.1	Einleitung	3
2.2	Ergebnisse	6
2.3	Diskussion	9
2.4	Partielle Deletionen in der Region 7q11.23	22
2.4.1	Erster Patient	22
2.4.2	Zweite Patientin	25
2.4.3	Diskussion	27
3.	Der klinische Verlauf von der Säuglingszeit bis zum Erwachsenenalter	36
3.1	Diskussion	46
4.	Erwachsene Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom	52
4.1	Ergebnisse	52
4.2	Diskussion	59
5.	Primäre Fehlbildungen und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom	67
5.1	Kardiovaskuläre Fehlbildungen	67
5.1.1	Ergebnisse	67
5.1.2	Diskussion	70
5.1.2.1	Supravalvuläre Aortenstenose und periphere Pulmonalstenosen	70
5.1.2.2	Aortenisthmusstenosen	71
5.1.2.3	Aortenhypoplasien	72
5.1.2.4	Mitralinsuffizienz	72
5.1.2.5	Kardiologische Normalbefunde	73
5.2	Langzeitverlauf vaskulärer Anomalien beim Williams-Beuren-Syndrom	74
5.2.1	Patienten und Methode	75
5.2.2	Ergebnisse (SVAS)	76
5.2.3	Aortenhypoplasie	77
5.2.4	SVAS in Kombination mit einer Aortenhypoplasie	78
5.2.5	Aortenisthmusstenose	79
5.2.6	Periphere Pulmonalstenose	79
5.2.7	Diskussion	81

5.3	Blutdruckverhalten beim WBS	83
5.3.1.	Patienten und Methode	84
5.3.1.1	Gelegenheitsblutdruck	84
5.3.1.2	Langzeitblutdruck	84
5.3.1.3	Nierensonographie	85
5.3.1.4	Statistik	85
5.3.2	Ergebnisse	85
5.3.2.1	Gelegenheitsblutdruck	85
5.3.2.2	Langzeitblutdruck	86
5.3.3	Blutdruckprofil	87
5.3.3.1	Systolische Drücke	87
5.3.3.2	Diastolische Drücke	87
5.3.3.3	Mitteldrücke	88
5.3.3.4	Herzfrequenzverhalten	88
5.3.3.5	Nierenfehlbildungen und Hypertension	88
5.3.4	Diskussion	89
5.3.4.1	Häufigkeit einer arteriellen Hypertension	89
5.3.4.2	24-Stunden Blutdruck- und Herzfrequenzprofil	91
5.4	Koronararterien bei Kinder und Jugendlichen	92
5.4.1	Patienten und Methode	93
5.4.1.1	Patienten und Prinzip der Vermessung der Koronarien	93
5.4.2	Koronararterien bei Patienten mit WBS	94
5.4.2.1	Durchmesser der Koronararterien	94
5.4.2.2	Wachstum der Koronararterien	95
5.4.2.3	Stenosen und andere Anomalien der Koronararterien	95
5.4.3	Ergebnisse	95
5.4.3.1	Referenzwerte	95
5.4.3.1.1	Durchmesser der Koronararterien	95
5.4.3.1.2	Relative Koronararteriendurchmesser	97
5.4.4	Patienten mit WBS	97
5.4.4.1	Koronararteriendurchmesser	97
5.4.4.2	Wachstum der Koronararterien	97
5.4.4.3	Anomalien der Koronararterien	99
5.4.5	Diskussion	100

5.4.5.1	Bildgebung	100
5.4.5.2	Relative Koronararteriendurchmesser	100
5.4.5.3	Durchmesser normaler Koronararterien im Kindesalter	101
5.4.6	Koronararterien beim WBS	102
5.4.6.1	Koronararterienweite	102
5.4.6.2	Wachstum der Koronarien	102
5.4.6.3	Stenosen und andere Anomalien	103
5.4.7	Limitationen	104
5.4.8	Zusammenfassung	105
5.4.9	Anhang	106
5.5	Plötzliche Todesfälle beim WBS	109
5.5.1	Patienten und Methode	109
5.5.2	Ergebnisse	109
5.5.3	Diskussion	111
5.5.4	Zusammenfassung	115
5.6	Renale Fehlbildungen und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom	115
5.6.1	Einleitung	115
5.6.2	Ergebnisse	115
5.6.3	Diskussion	117
5.7	Radioulnare Synostosen beim Williams-Beuren-Syndrom	120
5.8	Sigmadivertikulitis beim Williams-Beuren-Syndrom	121
5.8.1	Einleitung	121
5.8.2	Ergebnisse	121
5.8.3	Diskussion	123
5.9.	Okuläre Besonderheiten und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom	125
5.9.1	Patienten und Methode	125
5.9.2	Ergebnisse	125
5.9.4	Diskussion	128
5.10	Koinzidenz von Zöliakie und Williams-Beuren-Syndrom	131
5.10.1	Einleitung	131
5.10.2	Ergebnisse	131
5.10.3	Diskussion	134

6.	Wachstum beim Williams-Beuren-Syndrom	137
6.1	Patienten und Methode	137
6.2	Ergebnisse (Mädchen)	138
6.3	Ergebnisse (Jungen)	141
6.4	Diskussion	143
7.	Pubertät beim Williams-Beuren-Syndrom	148
7.1	Einleitung	148
7.2	Pubertätsentwicklung bei Jungen	148
7.3	Pubertätsentwicklung bei Mädchen	148
7.4	Patienten und Methode	149
7.5	Ergebnisse	150
7.5.1	Menarchealter bei gesunden norddeutschen Mädchen	150
7.5.2	Menarchealter bei Mädchen mit dem Williams-Beuren-Syndrom	154
7.5.3	Pubertätsbeginn bei Jungen mit dem Williams-Beuren-Syndrom	156
7.6	Diskussion	157
8.	Behandlung der zentralen Pubertas praecox und frühnormalen Pubertät bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom mit einem GnRH-Agonisten	161
8.1	Einleitung	161
8.2	Patienten und Methode	161
8.3	Ergebnisse	162
8.3.1	Wachstum	162
8.3.2	Menarche	163
8.3.3	Gewicht	164
8.4	Diskussion	168
9.	Kopfwachstum beim Williams-Beuren-Syndrom	170
9.1	Einleitung	170
9.2	Patienten und Methode	170
9.3	Ergebnisse (Mädchen)	171
9.4	Ergebnisse (Jungen)	175
9.5	Diskussion	180

10.	Häufigkeit und Spektrum von Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom	
10.1	Hörprozess und Häufigkeit angeborener Hörstörungen	182
10.2	Fragestellung	183
10.3	Patienten und Methode	183
	10.3.1 Patienten	183
	10.3.2 Methode	183
10.4	Ergebnisse	185
	10.4.1 Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten	185
	10.4.2 Weibliche Patienten mit nachgewiesener Hörstörung	187
	10.4.2.1 Verteilung der Hörstörungen nach Schweregrad, Lokalisation, Symmetrie und Angabe zur Hörgeräteversorgung	187
	10.4.3 Männliche Patienten mit nachgewiesener Hörstörung	189
	10.4.3.1 Verteilung der Hörstörungen nach Schweregrad, Lokalisation, Symmetrie und Angabe zur Hörgeräteversorgung	189
	10.4.3.2 Ursachen der dokumentierten Hörstörungen	192
10.5	Diskussion	195
11.	Intelligenzentwicklung	205
11.1	Einleitung	205
11.2	Verteilung der Intelligenz- bzw. Entwicklungsquotienten	209
	11.2.1 Stichprobe und Methode	209
11.3	Ergebnisse	212
11.4	Diskussion	213
	11.4.1 Intelligenz von Kindern und Jugendlichen mit WBS im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom, Lernschwierig- keiten oder Intelligenzminderung unklarer Ätiologie und normal- entwickelten Kindern	213
	11.4.2 Stichprobe und Methode	213
11.5	Ergebnisse	215
11.6	Diskussion	219
11.7	Stabilität des intellektuellen Leistungsstandes von Kindern mit WBS	220
	11.7.1 Einleitung	220
	11.7.2 Stichprobe und Methode	221
11.8	Ergebnisse	222
11.9	Diskussion	224

12. Gedächtnisentwicklung	226
12.1 Einleitung	226
12.2 Stichprobe und Methode	230
12.3 Ergebnisse zu den Gedächtnisleistungen	234
12.4 Diskussion	238
13. Sprachliche Entwicklung	242
13.1 Einleitung	242
13.1.1 Allgemeine Einführung zur sprachlichen Entwicklung	242
13.2 Die sprachliche Entwicklung bei Menschen mit WBS	244
13.2.1 Frühkindliche Sprachentwicklung bei Kindern mit WBS	244
13.3 Lexikalische Entwicklung bei Kindern mit WBS	246
13.4 Morphologische und syntaktische Entwicklung	251
13.5 Kommunikative und pragmatische Entwicklung bei Kindern mit WBS	254
13.5.1 Stichprobe und Methode	256
13.6 Ergebnisse zu den Untertests des HSET und PET	263
13.6.1 Ergebnisse zur Bildergeschichte	264
13.6.1.1 Ergebnisse zur morphosyntaktischen Komplexität	264
13.6.1.2 Ergebnisse zur Pragmatik	267
13.7 Weitere Berechnungen mit den Sprachvariablen der Bildergeschichte	272
13.7.1 Ergebnisse zu weiteren sprachlichen Variablen	278
13.8 Diskussion	282
14. Motorische Entwicklung	286
14.1 Einleitung	286
14.2 Motorische Leistungen von Kindern und Jugendlichen mit WBS im Vergleich zu verschiedenen Kontrollgruppen	289
14.3 Stichprobe und Methode	289
14.4 Ergebnisse	294
14.5 Diskussion	296
14.6 Ergebnisse zur Längsschnittstudie bei Kindern mit WBS	298
14.7 Diskussion	299

15. Kindliche Selbständigkeit	300
15.1 Einleitung	300
15.2 Stichprobe und Methode	304
15.3 Ergebnisse	305
15.4 Diskussion	308
16. Verhaltensauffälligkeiten und Depressionen	311
16.1 Einleitung	311
16.2 Stichprobe und Methode	314
16.3 Ergebnisse	316
16.4 Diskussion	319
17. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Determinanten	321
17.1 Einleitung	321
17.2 Stichprobe und Methode	322
17.3 Ergebnisse	326
17.4 Diskussion	330
18. Mütterliche Belastung	335
18.1 Einleitung	335
18.2 Stichprobe und Methode	337
18.3 Ergebnisse	339
18.4 Diskussion	341
Anhang	345
1. Glossar	345
2. Schematische Darstellung der Herzhöhlen mit ihren zu- und abführenden Gefäßen sowie Klappen und Darstellung der Aortenstenose	351
2.1 Legende zur schematische Darstellung der Herzhöhlen	352
3. Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit Williams-Beuren-Syndrom	353
Literaturverzeichnis	358

Mitarbeiterverzeichnis

Caliebe, A., Dr., Institut für Humangenetik
Schwanenweg 24, 24105 Kiel

Gesk, S., Dr., Institut für Tumorgenetik Nord, Praxis Dr. Harder
Steenbeker Weg 23, 24106 Kiel

Gosch, A., Prof. Dr. Dipl. Psych., Fakultät für angewandte Sozialwissenschaften FK 11,
Hochschule München
Am Stadtpark 20, 81243 München

Partsch, C.-J., Prof. Dr., Endokrinologikum Hamburg
Lornsenstr. 4-6, 22767 Hamburg

Pankau, R., Prof. Dr., Finkelstein-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
am Heidekreis-Klinikum Walsrode
Robert-Koch-Str. 4, 29664 Walsrode

Spielmann, S., Dr., ProCura GmbH, Familienmedizinisches Versorgungszentrum
Hamburg-Billstedt
Möllner Landstr. 29, 22111 Hamburg

Wessel, A., Prof. Dr., †
Medizinische Hochschule Hannover

Winter, M., Dr., Augenzentrum Mitte
Pelzerstraße 40, 28195 Bremen

Williams-Beuren-Syndrom

1. Einleitung

Williams et al. (1961) publizierten klinische Befunde von vier Kindern im Alter zwischen sieben und zwölf Jahren mit den wesentlichen Merkmalen: Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS), psychomentele Entwicklungsstörung und auffällige Facies. Sie äußerten bereits den Verdacht, dass es sich bei dieser Symptomenkombination um ein Syndrom handeln könnte, welches von der isolierten Form der SVAS abzugrenzen sei.

In Anlehnung an diese Veröffentlichung folgte ein Jahr später die Arbeit von Beuren et al. (1962), in der über vier Kinder im Alter zwischen fünf und zehn Jahren mit einer SVAS berichtet wurde. Von diesen wiesen drei eine ähnliche Symptomenkombination auf, mit einheitlicher kraniofazialer Dysmorphie, mentaler Entwicklungsstörung und einer überaus freundlichen Persönlichkeit. Ebeling und Mitarbeiter führten 1969 die Bezeichnung "Williams-Beuren-Syndrom" in die deutschsprachige Literatur ein (Ebeling et al. 1969).

Bereits 1963 wiesen Black und Bonham-Carter auf die Ähnlichkeit des klinischen Bildes zwischen dem Williams-Beuren-Syndrom (WBS) und der von Fanconi et al. (1952) beschriebenen schweren Form der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie (IIH) hin. Die führenden Symptome des nach den Erstbeschreibern benannten Syndroms (Fanconi-Schlesinger-Syndrom) sind neben einer psychomentalen Entwicklungsstörung, einer einheitlichen charakteristischen Facies und einer Gedeihstörung die Hyperkalzämie mit fakultativer Nephrokalzinose. Häufig wird bei diesen Kindern ein systolisches Herzgeräusch diagnostiziert. Der erste Fallbericht einer IIH mit angiographisch gesicherter SVAS stammt von Garcia et al. (1964).

Im Anschluss an die erste Beschreibung von Beuren et al. (1962) folgte bereits zwei Jahre später eine weitere Arbeit über elf Kinder ohne dokumentierte Hyperkalzämie, bei denen drei unterschiedliche Formen einer SVAS nachweisbar waren. Zudem zeigten sieben Kinder periphere Stenosen der Pulmonalarterien, überwiegend multipel (Beuren et al. 1964). Jue et al. (1965) beschrieben einen Säugling mit IIH und typischer kraniofazialer Dysmorphie, bei dem

ebenfalls periphere Pulmonalstenosen nachgewiesen werden konnten. Fraser und Mitarbeiter (1966) werteten Krankenunterlagen des "Herzregisters Toronto" und des "Hospital for Sick Children" über einen Zeitraum von 16 Jahren aus. Insgesamt 11 Kinder entsprachen den Kriterien des WBS ohne nachgewiesene Hyperkalzämie. Bei sieben Patienten lag eine SVAS und bei fünf periphere Pulmonalstenosen vor.

In der Literatur wird heute nicht mehr zwischen dem Williams-Beuren-Syndrom und dem Fanconi-Schlesinger-Syndrom unterschieden (Martin et al. 1984; Kunze 2010). Die Bezeichnungen des Williams-Beuren-Syndroms sind nicht einheitlich gebräuchlich. Während im deutschsprachigen Raum zu Recht von dem "Williams-Beuren-Syndrom" gesprochen wird, bezieht die amerikanische Literatur nur den Erstbeschreiber Williams ein und spricht folglich vom "Williams syndrome". In England ist dagegen die Bezeichnung "Infantiles Hyperkalzämie-Syndrom" gebräuchlich, in den letzten Jahren häufig mit dem Zusatz "Williams-Beuren syndrome".

Das Syndrom wird mit variabler Expressivität autosomal-dominant vererbt. Die Häufigkeitsangaben zum WBS beruhen auf Schätzungen. Sie schwanken zwischen 1:7.500 (ein betroffenes Kind auf 7.500 Geburten) und 1:50.000 (Grimm und Wesselhoeft, 1980; Martin et al. 1984; Greenberg, 1990; Stromme et al. 2002; Udwin, 1990).

Der Wissenschaftliche Beirat des Bundesverbandes WBS publizierte 2005 erstmals Leitlinien zur Diagnostik und Therapie beim Williams-Beuren-Syndrom, die auf den eigenen langjährigen retrospektiven sowie prospektiven Verlaufsbeobachtungen basierten (Pankau et al. 2005). Im Jahr 2010 erschien dann ein Übersichtsartikel von Frau Pober im New England Journal of Medicine, in dem auch zahlreiche Publikationen der Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirates über einen Zeitraum von 18 Jahren mehrfach zitiert wurden (Pober, 2010). Nicht zuletzt dieser Artikel bildete den Anstoß, die eigenen Ergebnisse noch einmal in einem Buch zusammenzustellen mit dem Ziel, einen umfassenden Überblick zur Genetik, Medizin und Psychologie bei diesem Syndrom zu geben.

Es war insbesondere der Wunsch vieler Familien, die medizinischen Inhalte auch für Laien möglichst verständlich darzustellen, daher haben die Autoren in einem Anhang ein sehr umfangreiches Glossar angelegt.

2. Genetische Aspekte beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

2.1 Einleitung

Die Ätiologie des Williams-Beuren-Syndroms (WBS) ist geklärt. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) listet das Syndrom unter den autosomal-dominant vererbten Erkrankungen auf und weist darauf hin, dass der Phänotyp durch Deletionen im Bereich des Elastin-Gens hervorgerufen wird, welcher im langen Arm eines Chromosoms 7 lokalisiert ist. Meng und Mitarbeiter (1998) konnten nachweisen, dass die Deletion in der Region 7q11.23 etwa 1,6 Mb umfasst. Neuere Untersuchungen zeigen, dass die typische Deletionsgröße beim Williams-Beuren-Syndrom zwischen 1,55 und 1,84 Mb beträgt und den Verlust von 28 unterschiedlichen Genen zur Folge hat (Bayes et al. 2003; Cairo et al. 2001; Merla et al. 2002; Micale et al. 2008; Schubert, 2009) (Tab. 2.2, Seite 21). Bisher gibt es allerdings nur wenige Literaturangaben, die über eine eindeutige Vererbung des Syndroms von einem Elternteil auf ein Kind berichten (Morris et al. 1993b; Ounap et al. 1998; Pankau et al. 2001). Grimm und Wesselhoeft (1980) publizierten Familien, in denen neben der isolierten Form der supralvalvulären Aortenstenose (SVAS) bei einem Elternteil das Vollbild des Williams-Beuren-Syndroms bei einem ihrer Kinder aufgetreten war. Diese Autoren diskutierten daher einen autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Expressivität. Greenberg (1990) teilt die Auffassung des autosomalen Erbgangs mit hoher Neumutationsrate, schreibt aber gleichzeitig dem erhöhten Vateralter eine gewisse ursächliche Bedeutung zu. Die Häufigkeit des Williams-Beuren-Syndroms ist nicht sicher bekannt. Diesbezügliche Angaben schwanken von 1:10.000, 1:13.700, 1:25.000 bis hin zu 1:50.000 (Grimm und Wesselhoeft, 1980; Martin et al. 1984; Greenberg, 1990; Udwin, 1990). Stromme et al. (2002) kamen in einer epidemiologischen Studie in Norwegen zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz für das WBS bei 1:7.500 liegt und folgerten, dass das Syndrom nicht selten als Ursache einer mentalen Entwicklungsstörung angenommen werden kann, mit einer Prävalenz von annähernd 6 % bezogen auf alle Patienten, deren Störung genetischer Ursache ist. Diese These liegt im Einklang mit der eigenen Einschätzung einer Inzidenz von etwa 1:8.000.

Neben genetischen Aspekten sind wiederholt exogene Faktoren als eine mögliche Ursache bei der Entstehung des Syndroms diskutiert worden. In diesem Zusammenhang wird häufig die

Vitamin D-Gabe, insbesondere eine Stoßtherapie während der Schwangerschaft, als ein entscheidender ätiologischer Faktor genannt (Beuren et al. 1966; Taussig, 1966). Diese Hypothese beruht auf den Beobachtungen einer überwiegend in den ersten Lebensjahren fakultativ vorhandenen Hyperkalzämie bei Kindern mit WBS (Beuren et al. 1966; Martin et al. 1984).

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass nach Gaben hoher Vitamin D-Dosen (2.500-25.000 E/kg/Tag) während der Tragzeit von Kaninchen bei den Nachkommen supra- und subvalvuläre Aortenstenosen zu beobachten waren und zudem die Abortrate gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant anstieg (Chan et al. 1979). Friedman und Mills (1969) konnten in einem ähnlich angelegten Tierexperiment Änderungen des Kiefers, Schmelzdefekte und eine Zunahme des Strabismus bei den Nachkommen von ebenfalls behandelten trächtigen Kaninchen zeigen.

Die klinischen Beobachtungen einer Hyperkalzämie und die Kenntnis, dass es sich bei dem von Fanconi et al. 1952 beschriebenen Syndrom (schwere Form der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie) um ein einheitliches Krankheitsbild handelt (Black und Bonham-Carter, 1963; Hooft et al. 1963), haben unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Befunde zu wiederholten Untersuchungen des Kalziumstoffwechsels beim Williams-Beuren-Syndrom geführt. Diese ergaben größtenteils unterschiedliche Ergebnisse, die sich zum Teil widersprachen. Die Interpretation zur Ätiologie der Hyperkalzämie beim WBS reicht von der gesteigerten intestinalen Absorption (Barr und Forfar, 1969) über eine pathologische Kalzium-Clearance nach intravenöser Kalziumgabe (Forbes et al. 1972) bis zu erhöhten 1,25 Dihydroxyvitamin D-Plasmaspiegeln nach Parathormongabe bei normokalzämischen Patienten (Pronicka et al. 1988). Taylor et al. (1982) berichteten von einer pathologischen Regulation des zirkulierenden 25-Hydroxyvitamin D nach oraler Vitamin D₂-Gabe. Erhöhte 1,25-Dihydroxyvitamin D-Plasmaspiegel unter Nahrungskarenz bei dokumentierter Hyperkalzämie bestimmten Garabédian et al. (1985). Ebenfalls erhöhte 1,25 Dihydroxyvitamin D-Plasmaspiegel, allerdings bei normokalzämischen Patienten, fanden Knudtzon et al. (1987). Schließlich sei die Arbeit von Culler et al. (1985) erwähnt. Diese Arbeitsgruppe erklärte die Hyperkalzämie beim WBS mit einer ungenügenden Kalzitoninsekretion nach Kalziuminfusionen.

Bei 27 normokalzämischen Kindern und Erwachsenen im Alter zwischen zwei und 47 Jahren haben wir eigene Untersuchungen zum Kalziumstoffwechsel vorgenommen. Mit Ausnahme eines leicht verminderten 25-Hydroxyvitamin D und eines leicht erhöhten Kalzitonins im Se-

rum lagen alle basalen Indexwerte für den Kalzium- und den Knochenstoffwechsel wie Parathormon und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Normbereich. Auch das Gesamtkalzitonin neben der monomeren biologisch aktiven Form zeigten den gleichen relativen Anstieg nach einer niedrig dosierten Kalziuminfusion bei den Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.

Somit kann beim WBS auf eine normale Speicherkapazität der Kalzitonin produzierenden C-Zellen der Nebenschilddrüse geschlossen werden. Darüber hinaus führte die exogene Gabe von Parathormon zu einer physiologischen Reaktion des 1,25-Dihydroxyvitamin D. Auch die Werte des renalen zyklischen Adenosinmonophosphates (cAMP) sowie die renale Phosphatabsorption vor und nach Parathormongabe erbrachten keine signifikant unterschiedlichen Werte im Vergleich zu einem Normalkollektiv (Kruse et al. 1992). Daher kann wiederum auf eine normale Reaktion der renalen 25-Hydroxyvitamin D-1- α -Hydroxylase und des renalen Rezeptor-Adenylatcyclase-Systems nach Parathormongabe geschlossen werden. Die eigenen Ergebnisse lassen die Behauptung zu, dass weder eine ungenügende Kalzitoninsekretion noch eine renale Überempfindlichkeit gegenüber Parathormon ein Merkmal beim normokalzämischen Patienten mit WBS darstellt. Damit bleibt auch weiterhin der pathogenetische Mechanismus einer fakultativen Hyperkalzämie beim WBS unklar. Auch die überwiegend von Beuren und Mitarbeitern (1966) formulierte These, dass eine Vitamin-D-Gabe während der Schwangerschaft ein entscheidender ätiologischer Faktor der Erkrankung ist, ist heute widerlegt. Außerdem wurden bei einer Vitamin-D-Stoß-Therapie nicht jene hohen Dosen verabreicht, die im Tierexperiment zu kardialen und kranialen Veränderungen geführt haben (Forbes, 1979); zudem hat die Häufigkeit des Syndroms nicht abgenommen, obwohl die Vitamin D Stoßtherapie als Vitamin D Prophylaxe während der Schwangerschaft kaum noch angewandt wird. In der Literatur liegt lediglich eine Fallbeschreibung vor, in der über eine Frau berichtet wurde, die in der Frühphase der Schwangerschaft täglich Dosen von 10.000 E Vitamin D, entsprechend 150 IE/kg, erhalten hatte. Das geborene Kind zeigte keine klinischen Hinweise auf das WBS (Forbes et al. 1968). Auch im Alter von 8 Jahren war das Kind völlig gesund (Forbes, 1979). Das erste Kind dieser Mutter war an einem WBS erkrankt.

Die folgenden Ergebnisse basieren auf der Auswertung von 125 Patienten in 124 Familien, die ambulant oder stationär untersucht wurden. Für alle Sippen konnte ein Stammbaum in aller Regel über vier Generationen erstellt werden.

2.2 Ergebnisse

Das Alter der Mütter lag bei Geburt des jeweiligen Kindes mit Williams-Beuren-Syndrom zwischen 18 und 39 Jahren (Median: 26 Jahre), das der Väter zwischen 20 und 43 Jahren (Median: 29 Jahre). Von den 125 Patienten sind 72 männlich (58%) und 53 weiblich (42%).

Von mindestens einer Fehlgeburt in den ersten Schwangerschaftswochen berichteten 29 Mütter, sieben gaben zwei, drei weitere drei und eine Mutter gab vier Fehlgeburten an. Die Ursache dieser Aborte blieb jeweils unklar. Totgeburten sind nicht erwähnt worden.

In zwei Familien verstarb jeweils ein Kind in der Neugeborenenperiode. Einmal handelte es sich um einen Jungen mit Spina bifida, der drei Wochen überlebte. Diese Familie ist aus genetischer Sicht insofern auffällig, da zusätzlich vier Fehlgeburten bekannt sind. Das Ergebnis einer Chromosomenanalyse der Eltern aus Blutlymphozyten war unauffällig. Bei dem zweiten Ehepaar verstarb das erste weibliche Neugeborene mit einem Brachmann-de Lange-Syndrom (BdLS) am dritten Lebenstag. Beim zweiten Kind liegt das Williams-Beuren-Syndrom vor, ein drittes Kind (männlich) ist gesund.

In 33 Familien leben die Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom als Einzelkind; in diesen sind fünfmal eine, zweimal zwei und einmal drei Fehlgeburten bekannt. Der Altersmedian dieser Mütter liegt bei 26 (Schwankungsrate: 20 - 32 Jahre).

Dizygote Zwillinge, diskordant für das WBS (Junge und Mädchen), und monozygote Zwillinge, konkordant für das Syndrom, wurden jeweils einmal beobachtet. Zwischenzeitlich sind uns zwei weitere Familien mit dizygoten Zwillingen, diskordant für das Williams-Beuren-Syndrom, und eine Familie mit zwei erwachsenen monozygoten männlichen Zwillingen, konkordant für das Syndrom, in der Bundesrepublik Deutschland bekannt geworden.

Eine Familie soll im Hinblick auf die monozygoten Zwillinge mit ausgeprägter Symptomatik und einem auffälligen Stammbaum hervorgehoben werden. Die weiblichen Zwillinge wurden in der 38. Schwangerschaftswoche (SSW) durch Kaiserschnitt entbunden. Die Schwangerschaft war wegen einer EPH-Gestose während der ersten beiden Trimester kompliziert. Bei der 24jährigen Mutter wurde an der Kinderklinik der Universität Kiel echokardiographisch ein

kleiner Ventrikel-Septum-Defekt (VSD) diagnostiziert, bei dem 27jährigen Vater eine isolierte Lippenspalte. Ein 3 Jahre alter Bruder ist gesund. Das Geburtsgewicht des 1. Zwillings betrug 2440 g bei einer Länge von 48 cm und einem Kopfumfang von 33 cm. Der 2. Zwilling wog bei Geburt 2330 g bei einer Länge von 47 cm und einem Kopfumfang von 32 cm.

Die Monozygotie wurde durch DNA-Fingerprint (identische Muster mit der Multilocus-sonde MZ 1,3) und durch den HLA-Status sowie durch Blutgruppenbestimmungen gesichert. Eine Herzkatheteruntersuchung in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universität Göttingen ergab eine milde supralvalvuläre Aortenstenose in Kombination mit einer schweren Hypoplasie beider Pulmonalarterien und peripheren Pulmonalstenosen bei beiden Zwillingen. Bei dem ersten Zwilling wurde eine Nierenagenesie rechts sonographisch und radiologisch diagnostiziert. Abbildung 2.1a, b zeigt die Gesichter der Zwillinge zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im Alter von 38 Monaten sowie 10;10 Jahren.



Abb. 2.1a: Zwillinge im Alter von 3;2 Jahren mit typischer kraniofazialer Dysmorphie und Strabismus convergens



Abb. 2.1b: Zwillinge im Alter von 10;10 Jahren mit frühnormaler Pubertät

Die Stammbaumanalyse ergab, dass sich väterlicherseits Gaumenspalten über mehrere Generationen vererbt hatten. Beide Zwillinge lassen eine mediane Gaumenspalte, der Vater eine Lippenspalte erkennen. Bei dem Großvater sowie Urgroßvater väterlicherseits bestanden eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Pankau et al. 1993 b).

Drei weitere Sippen zeigen auffällige kardiologische Befunde. In einer Familie sind neben der Patientin ein 6;6 Jahre älterer Halbbruder an einer Aortenisthmusstenose in Kombination mit einer milden valvulären Aortenstenose (VAS) sowie die Mutter, ebenfalls mit einer VAS, erkrankt. Bei der Patientin mit WBS besteht eine bereits operativ korrigierte supravalvuläre Aortenstenose (SVAS).

Drei weitere Sippen zeigen auffällige kardiologische Befunde. In einer Familie sind neben der Patientin ein 6;6 Jahre älterer Halbbruder an einer Aortenisthmusstenose in Kombination mit einer milden valvulären Aortenstenose (VAS) sowie die Mutter, ebenfalls mit einer VAS, erkrankt. Bei der Patientin mit WBS besteht eine bereits operativ korrigierte supravalvuläre Aortenstenose (SVAS). In der zweiten Familie wurde neben der Patientin auch bei der ein Jahr älteren Schwester eine SVAS in Kombination mit peripheren Pulmonalstenosen diagnostiziert. Diese Schwester zeigt nicht das Vollbild des Syndroms, sie ist geistig normal, verheiratet und Mutter eines gesunden Sohnes. Zwei weitere Geschwister in dieser Familie sind gesund. In der dritten Familie sind neben dem Patienten in der Familie des Vaters zwei weitere Personen an einer supravalvulären Aortenstenose erkrankt. Einer verstarb im Kindesalter an den Komplikationen der SVAS, das zweite Kind, ein im Jahr 1993 geborenes Mädchen, bot neben der SVAS Hyperkalzämien während der Neugeborenenperiode.

Zwischenzeitlich konnten wir eine Vererbung des Syndroms von einer Mutter auf die Tochter in zwei Familien nicht nur klinisch, sondern auch molekularzytogenetisch nachweisen. In beiden Familien wurde die Diagnose des Williams-Beuren-Syndroms bei der Mutter erst nach der Diagnose bei dem Kind gestellt. Beide Mütter wiesen eine Intelligenzminderung auf und waren nicht in der Lage, ihr eigenes Kind zu versorgen. Durch die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung konnte bei allen vier Patienten eine hemizygote Deletion in der Region 7q11.23 für die Gene FZD-9, STX1A, ELN, LIMK1, RFC2 nachgewiesen werden (Pankau et al. 2001). Herrn Professor Wessel gelang der Nachweis des Syndroms in zwei weiteren Familien, wobei wiederum das Syndrom von der Mutter auf eine Tochter vererbt wurde und die Diagnose bei beiden Müttern vor der Geburt ihrer Töchter nicht bekannt war. Zwischenzeitlich kennen wir eine weitere Familie, in der das Syndrom vom Vater auf den Sohn vererbt wurde.

2.3 Diskussion

In 124 Familien kam das Williams-Beuren-Syndrom ausschließlich sporadisch vor.

Der Altersmedian der Mütter lag bei 26 Jahren (18-39 Jahren), der der Väter bei 29 Jahren (20-43 Jahren). Ähnliche Zahlen publizierten Martin et al. (1984) und Morris et al. (1988). Das mütterliche Alter betrug hier $26,2 \pm 4,5$ bzw. $26,5$ (20-40) Jahre, das der Väter $28,5 \pm 5,3$ neben $27,3$ (21-41) Jahre.

Greenberg (1990) äußerte dagegen den Verdacht eines "Vateralter-Risikos" für das Auftreten des WBS. Zusammen mit Lewis publizierte dieser 1988 ein mittleres Alter der Väter von 30 und der Mütter von 27 Jahren (Greenberg und Lewis, 1988). Jones und Smith (1975) konnten den Verdacht des "Vateralter-Risikos" nicht bestätigen.

Die Altersverteilung der 124 Elternpaare entspricht in etwa der der Allgemeinbevölkerung. Zum Vergleich sei die mittlere Altersverteilung der Mütter aus dem "Jahrbuch 1988" der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Kiel mit 2.505 Geburten genannt. Bei 2.472 (98,8%) Geburten lag das mütterliche Alter zwischen 17 und 40, hiervon bei der Mehrzahl (65%) zwischen 17 und 29 Jahren. Angaben zum Alter des Vaters liegen nicht vor. Das Statistische Bundesamt Wiesbaden gibt für das Jahr 1990, bezogen auf die alten Bundesländer, ein durchschnittliches Alter der Mütter bei Geburt eines Kindes von 28,36 und für die

Väter von 30 Jahren an. Damit erscheint die von Greenberg (1990) geäußerte Vermutung eines "Vateralter-Risikos" als eine mögliche Ursache des Syndroms unwahrscheinlich.

Von den 125 untersuchten Patienten sind 72 männlich (58%) und 53 weiblich (42%). Zur Frage, ob das WBS bevorzugt bei Jungen oder Mädchen aufträte, liegen bisher keine Untersuchungen vor. Eine Zusammenstellung von Studien mit Patienten mit WBS und gleichzeitiger Angabe zum Geschlecht sowie dem Alter ist in der Tab. 2.1 aufgelistet. Aus dieser geht hervor, dass bei den 35 vorliegenden Arbeiten 18 Publikationen eine größere Zahl von männlichen Patienten angeben. In neun Arbeiten überwiegt dagegen das weibliche Geschlecht. Anhand dieses Überblicks über Studien zum WBS kann auf das Überwiegen des männlichen Geschlechts geschlossen werden. Diese Annahme muss jedoch mit Zurückhaltung formuliert werden, da es sich nicht um epidemiologische Daten handelt und einige Patienten in zwei oder mehreren Studien mituntersucht bzw. einbezogen wurden. In der Normalbevölkerung werden durchschnittlich 5% mehr Jungen als Mädchen geboren. In geburtsschwachen Jahrgängen sind es bis zu 8% mehr männliche Neugeborene (Angaben des Bundesamtes für Statistik, Wiesbaden).

Tab. 2.1: Überblick von Studien mit Angaben zur Anzahl der untersuchten Patienten mit WBS, der Geschlechterverteilung und dem Alter

Autoren	Patienten- zahl	weiblich	männlich	Alter (in Jahren)
Arnold et al. (1985)	23	10	13	7-12
Antia et al. (1967)	5	3	2	2-11
Beuren et al. (1962)	3	1	2	5-10
Bellugi et al. (1988)	3	1	2	11-16
Bennett et al (1978)	7	3	4	4-8
Bihrlé et al. (1989)	14	6	8	9-18
Black u. Bonh.-Carter (1963)	5	2	3	8-16
Crisco et al. (1988)	22	11	11	4-10
Daniels et al. (1985)	5	3	2	7-18
Greenberg und Lewis (1988)	42	18	24	0;3-43
Hallidie-Smith u. Karas (1988)	66	35	31	1-29
Hooft et al. (1963)	2	2	0	6-8
Ingelfinger u. Newburger (1991)	32	15	17	1-48
Ino et al. (1988)	2	1	1	10-10
Joseph und Parrott (1958)	4	2	2	0;3-5
Klein et al. (1990)	65	29	36	1-28
Kurlander et al. (1966)	9	4	5	2;6-18
Lopez-Rangel et al. (1992)	10	5	5	18-43
Martin et al. (1984)	41	19	22	6-18
Morris et al. (1990)	13	6	7	17-45
Nicholson und Hockey (1993)	18	9	9	4-35
Pagon et al. (1987)	9	1	8	10-21
Pankau et al. (1992)	165	75	90	0;3-46
Pankau et al. (1994)	186	82	104	0-18
Pasqua et al. (2009)	150	67	83	0 ;7-45
Reiss et al. (1985)	2	1	1	6-6
Thal et al. (1989)	2	2	0	2-5
Tomc et al. (1990)	204	95	109	1-13
Udwin (1990)	51	119	68	
Udwin et al. (1987)	44	24	20	6-16
v. Armin und Engel (1964)	7	1	6	7-14
Voit et al. (1991)	6	2	4	3-25
Wesselhoeft et al. (1980)	79	37	42	k.A.
Williams et al. (1961)	4	3	1	7-12
Zalzstein et al. (1991)	49	27	22	

Anmerkungen:

- k.A.: keine Angaben
- Altersangaben mit Monaten wurden auf- oder abgerundet (0-6 Monate abgerundet/ 6-12 Monate aufgerundet)
- Pro Studie wurde die jeweils größere Häufigkeitsangabe in den Spalten weiblich/männlich fettgedruckt

Die Gesamtzahl der Geschwister unserer untersuchten Patienten beträgt 143 (72 weiblich, 71 männlich). Hieraus ergibt sich ein Durchschnittswert von 1,2 Kindern pro Familie. Morris et al. (1988) berichteten von 122 Geschwistern in 42 Familien, d.h. 2,6 Kindern pro Familie, und betonten, dass dieser Wert der allgemeinen Population für den Bundesstaat Utah (USA) im Mittel entspricht. Die eigene Zahl von 1,2 Kindern pro Familie liegt unter dem Bundesdurchschnitt von 1,65 Kindern ohne Altersbegrenzung (Angaben des Bundesamtes für Statistik in Wiesbaden für die alten Bundesländer aus dem Jahr 1990).

Bei den 124 Müttern von Kindern mit WBS sind insgesamt 322 Schwangerschaften dokumentiert, von denen 56 und damit 17,4% mit einem Abort endeten. In der Normalbevölkerung beträgt die Häufigkeit von spontanen Aborten bei allen erkannten Graviditäten 15-20% (Knörr et al. 1989). Das heißt, es ergibt sich kein Unterschied zwischen der Häufigkeit von Spontanaborten in Familien mit einem Patienten mit WBS und in der Normalbevölkerung. In der Literatur liegen keine Angaben über die Häufigkeit von Fehlgeburten in Familien mit einem Kind mit WBS vor.

Auffällig sind die Stammbäume von zwei Familien. Mit vier Fehlgeburten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten weist die erste Familie die höchste Rate auf. Da in der Gesamtbevölkerung etwa 60% aller Spontanaborte, insbesondere im ersten Trimester, auf Chromosomenaberrationen zurückzuführen sind (Fuhrmann und Vogel, 1982), wurden die Eltern zytogenetisch untersucht, um eine mögliche balancierte Translokation auszuschließen. Diese Chromosomenuntersuchung ergab für beide einen normalen Karyotyp. Die Genese der Fehlgeburten blieb auch nach Ausschluss anderer Ursachen unklar. Das erste Kind dieser Familie verstarb an den Folgen einer Spina bifida. In der zweiten Familie wurde bei dem ersten Kind die Diagnose eines Brachmann-de Lange-Syndroms (BdLS) gestellt.

Eine schlüssige Erklärung für das Zusammentreffen unterschiedlicher genetischer Erkrankungen bei Geschwistern, wie in diesen beiden dargestellten Familien, kann nicht gegeben werden. In der angelsächsischen Literatur wird bei derartigen Fällen von "bad luck families" gesprochen.

Die erste Beschreibung einer gesicherten Vererbung des Syndroms von einem Elternteil auf ein Kind stammt von Morris und Mitarbeitern (1993 b). Die Vererbung des Syndroms von

einer Mutter auf die Tochter bzw. einen Sohn konnten wir mittlerweile in fünf Familien beobachten und diese Diagnose molekularzytogenetisch bestätigen, indem wir eine hemizygote Deletion in der Region 7q11.23 nachweisen konnten.

Erwähnt sei auch die Arbeit von Kara-Mostefa et al. (1999) die über zwei Geschwister mit WBS in einer Familie berichteten. Für beide konnte die für das Syndrom typische Deletion in der kritischen Region 7q11.23 nachgewiesen werden. Das erste betroffene Kind, ein Mädchen, zeigte neben der typischen kraniofazialen Dysmorphie und der primären Entwicklungsstörung eine SVAS mit peripheren PS neben einer Nierenagenesie. Bei dem zweiten betroffenen Kind, einem Jungen, lag keine kardiovaskuläre Veränderung vor. Der klinische Verlauf ähnelte aber sehr dem der Schwester. Beide Eltern sowie zwei weitere gesunde Geschwister sind molekularzytogenetisch unauffällig. Als Ursache der Wiederholung einer autosomal-dominanten Erkrankung in einer Familie bei phänotypisch sowie genotypisch unauffälligen Eltern diskutierten die Autoren eine prämeiotische intrachromosomale Fehlverteilung der homologen Chromosomen 7, hervorgerufen durch ein germinales Mosaik bei einem Elternteil.

Erste molekulargenetische Untersuchungen an Familien mit je einem Kind mit WBS führten Hitman und Mitarbeiter (1989) und Russo et al. (1991) durch. Ausgehend von den Ergebnissen einer ungenügenden Kalzitoninsekretion nach Kalziuminfusionen bei normokalzämischen Patienten mit WBS, über die Culler et al. (1985) berichteten, und der Beobachtung einer C-Zellhyperplasie bei einem 30jährigen mit gleichem Syndrom (Hutchins et al. 1978), schlossen diese Autoren auf einen Synthesedefekt oder aber eine ungenügende Sekretion von Kalzitonin. Hitman et al. (1989) und Russo et al. (1991) untersuchten daraufhin den Genort für das menschliche Kalzitonin-Gen, welches im kurzen Arm des Chromosoms 11 lokalisiert ist (Craig et al. 1982; Höppener et al. 1984). Southern-transfere Analysen mit spezifischen DNA-Sonden und RFLP-Studien dieser beiden unabhängigen Arbeitsgruppen ergaben keine Aberrationen des CGRP¹-Genortes bei Patienten mit WBS. Aufgrund zu geringer Stammbaumgrößen konnten jedoch keine Kopplungsanalysen durchgeführt werden. Mittels der angewandten Methoden scheinen auch nur größere Veränderungen des Genortes sicher ausgeschlossen.

¹CGRP: Calcitonin gene related product

Neuere molekulargenetische Untersuchungen an Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom und deren Familien belegten schließlich die These eines autosomal-dominanten Erbganges. Wegbereitend waren die Arbeiten von Ewart et al. (1993 a) sowie Olson et al. (1993). Olson und Mitarbeiter konnten durch Kopplungsanalysen mit polymorphen Markern für eine Familie zeigen, dass Annahme zur Kopplung zwischen der dominanten Form der isolierten supra-valvulären Aortenstenose (SVAS) und dem Genort D 7S 440, welcher im langen Arm eines Chromosoms 7 lokalisiert ist, besteht. Nur wenige Wochen zuvor publizierten Ewart et al. (1993 a) Ergebnisse über Kopplungsanalysen in zwei weiteren großen Sippen mit isolierter SVAS. Die mathematischen Berechnungen dieser molekulargenetischen Untersuchungen legten wiederum die Vermutung nahe, dass sich der Genort für die SVAS in jenem Chromosomenabschnitt (7q) befindet, in dem auch das Elastin-Gen lokalisiert ist. Schmidt et al. (1989) formulierten bereits die These eines "contiguous gene syndrome" beim WBS, welches den Genort für die SVAS mit einschließt. Diese Annahme wurde schließlich gestärkt durch die Beschreibung einer Sippe, in der sich über vier Generationen eine isolierte SVAS vererbte (Morris et al. 1993 a). Zytogenetische Untersuchungen ergaben bei den Betroffenen, die zum Teil auch Mikrosymptome des Williams-Beuren-Syndroms aufwiesen, eine balancierte reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 6 und 7.

Der Bruchpunkt im langen Arm eines Chromosoms 7 lag in der Bande 7q 11.23. Curran et al. (1993) konnten schließlich molekulargenetisch bestätigen, dass der Bruchpunkt dieser Translokation im Elastin-Gen lag. Fazio et al. (1991) gelang zuvor die Klonierung der kompletten cDNS des Elastin-Gens.

In Kenntnis dieser Publikationen, insbesondere der Arbeit von Curran et al. (1993) erneuerten Ewart et al. (1993 a) nicht nur die Hypothese eines "contiguous gene syndrome" sondern formulierten außerdem, dass die vaskulären und bindegewebigen Veränderungen beim WBS auf die Deletion eines Elastinallels zurückzuführen sind. Diese Arbeitsgruppe konnte erstmalig eine hemizygot Deletion eines Elastin-Gens sowohl bei sporadisch aufgetretenen Patienten mit WBS in fünf Familien (de novo Deletion), als auch in zwei weiteren Sippen nachweisen, bei denen das Syndrom in einer vom Vater auf den Sohn und in der zweiten von der Mutter auf die Tochter vererbt worden war (Ewart et al. 1993 b). In ihrer Diskussion führten die Autoren aus, dass Patienten mit einer isolierten supra-valvulären Aortenstenose fakultativ auch einzelne Mikrosymptome des Williams-Beuren-Syndroms aufweisen können, wie Inguinal-

hernien, Klinodaktylie des 5. Fingers neben rauher, heiserer Stimme oder einer milden kraniofazialen Dysmorphie, aber nie die für das WBS in typischerweise beschriebenen Verhaltensauffälligkeiten zeigten. Ewart et al. (1993 b) begründeten diese klinische Beobachtung damit, dass bei der autosomal-dominant vererbten SVAS bisher nur eine Deletion am 3' Ende des Elastin-Gens beschrieben wurde, der Verlust an genetischem Material beim WBS aber vermutlich mehr als 114 Kilobasenpaare betrage und sich damit die Deletion über das Elastin-Gen hinaus erstrecken müsse. Diese These fand ihre Bestätigung in der Arbeit von Osborne et al. (1996), die bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom erstmals eine Deletion beschrieben, die etwa 500 Kilobasenpaare umfasst.

Greenberg et al. (1994) untersuchten den Elastin-Genort bei Patienten mit WBS und deren Eltern mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Sie verwendeten neben der cELN 272 Sonde, die das 5' Ende des Elastin-Gens erfasst, auch einen im Intron 17 gelegenen durch PCR amplifizierten polymorphen Marker (Foster et al. 1993). Mit beiden Methoden konnten 32 von insgesamt 37 Patienten, ein weiterer nur durch PCR und die verbleibenden vier mit der FISH Technik untersucht werden. Der Nachweis einer Deletion eines Elastin-Gens gelang bei insgesamt 34 Personen. Bei 33 von 36 gelang der Deletionsnachweis mit der Sonde cELN 272. Die PCR-Technik ermöglichte diesen nur bei 50% der Untersuchten. In einer Familie zeigte neben der Patientin auch die Mutter einen identischen Genverlust. Über klinische Symptome wurde allerdings keine Aussage gemacht. Bei zwei Kindern mit charakteristischen Merkmalen des WBS erkannten beide angewandte Methoden keine Deletion, ein weiteres ebenfalls ohne dokumentierten Verlust eines Allels war normal intelligent. Die Autoren diskutierten, dass keine absolute Korrelation zwischen der Deletion eines Elastin-Gens und einer vorhandenen SVAS bei Patienten mit WBS bestehe. Möglicherweise hätten diese aber ein erhöhtes Risiko, beispielsweise einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln. Da bei insgesamt 92% aller untersuchten Patienten ein Deletionsnachweis möglich war, erlangt die FISH-Technik mit der Sonde cELN 272 große Bedeutung bei der Diagnostik des Williams-Beuren-Syndroms.

Zu einer ähnlichen Beurteilung kamen Lowery et al. (1994), die 71 Personen molekulargenetisch untersuchten. Bei 48 Patienten mit WBS und deren Familienangehörigen kam nach zytogenetischer Aufarbeitung der Blutproben wiederum die FISH-Technik mit DNS-Sonden des Elastin-Gens zum Einsatz. Eine hemizygoten Deletion konnte mit dieser Methode bei 31 nach-

gewiesen werden. Bei den verbleibenden handelte es sich um nicht betroffene Familienmitglieder oder Patienten, die klinisch als wenig typisch für das Syndrom beschrieben wurden. In einer zweiten Gruppe, die aus 39 Personen bestand, gelang der Deletionsnachweis bei neun von diesen. Es handelte sich dabei um übersandte Blutproben von Patienten, bei denen die Diagnose des Syndroms molekulargenetisch untermauert oder ausgeschlossen werden sollte.

In einer weiteren Arbeit haben Ewart et al. (1994) durch Pulse-Field-Gel-Elektrophorese, PCR und Southern-Blot-Verfahren gezeigt, dass eine 100 kb Deletion am 3' Ende eines Elastin-Gens mit einer familiären isolierten SVAS kosegregierte. Durch DNS-Sequenzanalysen konnte der Bruchpunkt im Elastin-Gen zwischen Exon 27 und 28 ermittelt werden, jene Region, die auch bei der SVAS mit assoziierter Translokation betroffen ist. Die Arbeitsgruppe folgerete, dass die Exons 28-36 codierende Genabschnitte sind, die die normale Entwicklung der Gefäße steuern.

Pober et al. (1994) führten molekulargenetische Untersuchungen bei einer Familie mit bekannter reziproker Translokation der Chromosomen 6 und 7 durch. Der Bruchpunkt am langen Arm eines derivativen Chromosoms 7 lag im Bereich des Elastin-Gens (7q 11.23). Bei dem phänotypisch gesunden Vater und seinem an WBS erkrankten Sohn lag zytogenetisch die gleiche Translokation vor. Auch die angewandte FISH-Technik mit einem für das Chromosom 7 spezifischen Marker führte zu keiner weiteren Differenzierung zwischen den väterlichen und kindlichen Chromosomenabschnitten. Erst durch Hybridisierung mit der Sonde MR 127 D4, die Sequenzen des Elastin-Gens enthält, gelang bei dem Kind der Nachweis eines fehlenden Allels im strukturell veränderten Chromosom 7. Beide Eltern zeigten dagegen keinen Genverlust. Auch dieser Fallbericht belegt, dass eine de novo Deletion eines Elastin-Gens zum klinischen Bild des Syndroms geführt hatte.

Eine hemizygote Deletion konnten auch Smoot et al. (1994) bei 35 Patienten mit WBS nachweisen. Für ihre Untersuchungen verwendeten sie cDNS Fragmente des Elastin-Gens mit einer minimalen Länge von 35 kb. Mit gleicher Technik konnten die Autoren eine ähnliche Deletion bei Patienten mit isolierter SVAS ausschließen. Morimoto et al. (1994) bestätigten wiederum eine hemizygote Deletion eines Elastin-Gens bei fünf Patienten mit WBS, von denen vier auch eine SVAS aufwiesen. Ein weiteres Kind mit charakteristischen kraniofazialen Merkmalen neben WBS-typischen Verhaltensauffälligkeiten, aber ohne kardiovaskuläre Fehl-

bildung hatte dagegen 2 Allele des Gens. Diese Ergebnisse interpretierten Morimoto und Mitarbeiter dahingehend, dass der Verlust eines Elastin-Gens bei Patienten mit WBS zu vaskulären Defekten führt, benachbarte Gene aber die fazialen Veränderungen und das Persönlichkeitsbild dieser hervorrufen.

Jurado et al. (1994) untersuchten ebenfalls mit zwei multiallelen polymorphen Markern mittels PCR 27 Kinder mit diesem Syndrom und 12 Elternpaare. Sie fanden wiederum eine hemizygoten Deletion am Elastin-Genort bei 24 Patienten, die bei der Hälfte neu entstanden war. Die klinischen Beobachtungen einer passageren Hyperkalzämie bei diesem Syndrom hatten die Autoren veranlasst, das Kalzitoninrezeptor-Gen (CTR), welches ebenfalls im langen Arm des Chromosoms 7 (7q21.1) lokalisiert ist, als ein weiteres Kandidatengen für ihre molekulargenetischen Untersuchungen heranzuziehen. Bisher ließ sich weder durch FISH-Technik noch durch Southern-Blot-Verfahren eine Deletion am telomer gelegenen CTR-Gen bei ihren Patienten nachweisen.

Kotzot et al. (1995) konnten bei 22 von 29 Patienten mit WBS durch FISH-Technik und drei amplifizierende polymorphe Marker für Exon 18 und 20 eine Deletion eines Elastinallels nachweisen. Die Autoren folgerten, dass die Diagnose des Syndroms klinisch in aller Regel leicht zu stellen ist und bei einigen Kindern mit nachgewiesener Deletion neben den typischen Verhaltensauffälligkeiten eine primäre psychomentale Entwicklungsstörung häufiger anzutreffen ist als die supra-avalvuläre Aortenstenose und periphere Pulmonalstenosen.

Schließlich sei die Arbeit von Brondum-Nielsen et al. (1997) erwähnt, die über molekularzytogenetische Untersuchungen bei 44 Patienten berichteten, von denen 19 typische klinische Merkmale des Williams-Beuren-Syndroms zeigten. Bei 21 Patienten gelang molekularzytogenetisch der Nachweis einer hemizygoten Deletion für das Elastin-Gen. Bei drei weiteren konnte die Diagnose durch Genotypanalysen von Eltern und Patienten mittels vier verschiedener DNA-Polymorphismen gesichert werden. Die Autoren folgerten, dass der Nachweis einer hemizygoten Deletion im Bereich des Elastin-Gens durch Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) eine geeignete Methode zur Sicherung der klinischen Diagnose ist, wobei ein führendes Symptom des Syndroms die charakteristische kraniofaziale Dysmorphie darstellt.

Scherer et al. (2003) gelang die vollständige Sequenzierung der DNA des Chromosoms 7. Es konnten 1917 Gene erfasst werden. In der kritischen Region, die maximal 1,84 Mb beim WBS umfasst, sind nach heutigem Kenntnisstand 28 verschiedene codierende Gene deletiert.

Nicht sicher geklärt ist die Bedeutung der einzelnen Gene in der kritischen Region 7q11.23. Die hemizygoten Deletion für das Elastin-Gen dürfte maßgeblich verantwortlich sein für die vaskulären Veränderungen, den Hypertonus (Wessel et al. 1997) sowie die allgemeine Bindegewebsschwäche beim WBS, die sich unter anderem auch durch die hohe Zahl von Leistenbrüchen bemerkbar macht. Die Abbildung 2.2 a, b zeigt zwei histologische Schnitte der Aorta. In der Resorcin-Fuchsin Färbung werden die verminderten irregulär verlaufenden Elastin-Fasern der Aorta eines Patienten mit WBS deutlich (Abb.2.2 a). Im Gegensatz dazu zeigt die rechte Abbildung 2.2 b parallel verlaufende Elastin-Fasern der Aorta einer Kontrollperson.

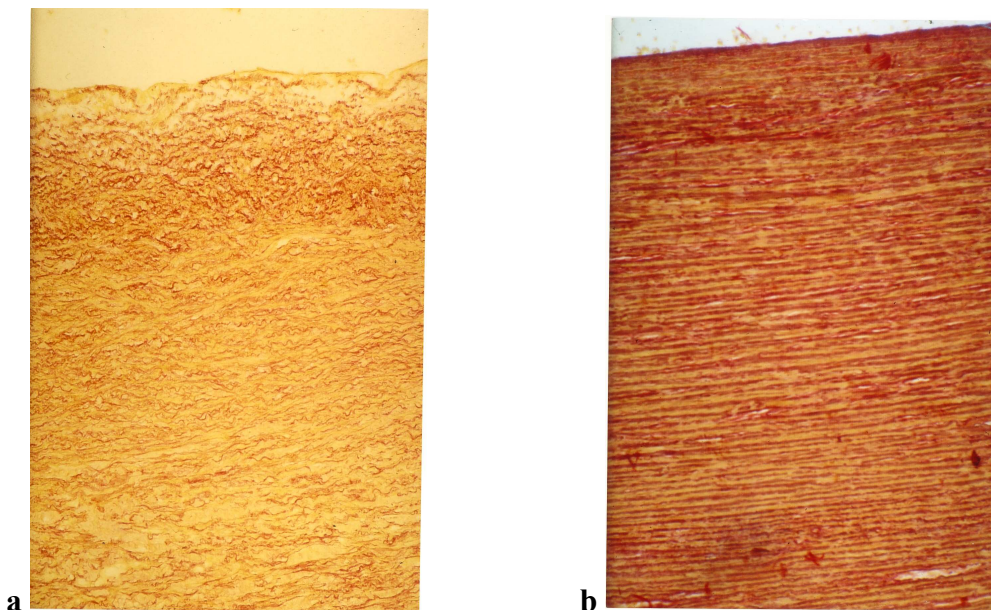


Abb. 2.2 a/b: Histologischer Schnitt der Aorta eines Patienten mit WBS (Resorcin-Fuchsin-Färbung).

Irregular verlaufende Elastin-Fasern in der Aorta (a) und parallel verlaufende Elastin-Fasern in der Aorta einer Kontrollperson (b)

In unmittelbarer Nachbarschaft zum Elastin-Gen befindet sich in centromerer Richtung das STX1A-Gen und telomerwärts das LIMK1-Gen.

Das Limkinase-Gen codiert ein Protein, das vermutlich für die Hirnreifung benötigt wird und in hoher Konzentration im Gehirn nachzuweisen ist. Syntaxine sind Eiweiße, denen eine wesentliche Bedeutung bei der synaptischen Verschaltung der Nervenzellen zukommt. Die Anwesenheit von Syntaxin führt dazu, dass Enzyme in den Vesikeln der Nervenzellen über die Membranen ausgeschüttet werden können (Wang et al. 1998). Auch den beiden Genen FZD9 und RFC2 dürfte eine Bedeutung hinsichtlich des charakteristischen Phänotyps beim WBS zukommen. Dem Produkt des FZD9-Gens kommt vermutlich eine steuernde Funktion während der embryonalen Entwicklung des zentralen Nervensystems, insbesondere dem Aufbau von Zwischenhirn, Pons und Kleinhirn bei Säugetieren zu. Der Replikationsfaktor C2 codiert ein Enzym, das dazu beiträgt, dass sich in der Phase der Replikation die DNA verlängern kann. Weitere Untersuchungen bei Patienten mit partieller Deletion in der kritischen Region für das WBS sowie Untersuchungen an Mausmodellen sprechen dafür, dass gerade in telomerer Richtung gelegene Gene wie CYLN2, CLIP2, GTF2IRD1 und GTF2I für den Verhaltensphänotyp und das typische Leistungsprofil des WBS verantwortlich sind (Tassabehji, 2003; Hirota et al. 2003; Hoogenraad et al. 2002; Howald et al. 2006; Morris et al. 2003; Tassabehji et al. 1999; Tassabehji et al. 2005; van Hagen et al. 2007).

Osborn et al. (2001) beschrieben erstmals einen genomischen Polymorphismus in Familien mit einem Kind mit WBS. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass sowohl bei den sogenannten atypischen Patienten mit WBS, die weder klinisch das Vollbild des Syndroms zeigten, noch die komplette Deletion aufwiesen, als auch in den klassischen Fällen in 33 % der untersuchten Familien bei einem Elternteil eine Inversion für die kritische Region 7q11.23 vorlag. Die dann nachgewiesene hemizygote Deletion bei dem jeweiligen betroffenen Kind hatte sich immer am geerbten Inversionschromosom 7 ereignet. Die Autoren folgerten, dass dieser Polymorphismus, den sie in einer Kontrollgruppe von 26 Personen nicht fanden, ein erhöhtes Risiko für eine Deletion bei den Nachkommen darstellt und sich diese in der ersten Phase der Meiose ereignen könnte, da eine Inversion möglicherweise die Aneinanderlagerung homologer Chromatiden erschwert mit dem Ergebnis, dass es beim anschließenden crossing over nicht zum Austausch identischer Chromosomenabschnitte kommt.

Frohnauer et al. (2010) konnten in einer vergleichenden Studie zeigen, dass in Familien mit einem Kind mit WBS (n=24) die Inversionshäufigkeit bei 20,8% lag und in Familien mit zwei gesunden Kindern (n=24) diese nur in zwei Fällen (8,3%) nachgewiesen werden konnte. Für Paare mit einer Fertilitätsstörung (n=16) und geplanter künstlicher Befruchtung lag die Häufigkeit bei 25%. In einer dritten untersuchten Gruppe von Familien (n=12) mit zwei gesunden Kindern und einem weiteren mit einer Chromosomenaberration, die nicht die Chromosomenregion 7q11.23 betraf, wurde die Inversion nur einmal gefunden. Auch wenn die Häufigkeit der Inversion in den untersuchten Gruppen unterschiedlich war, so war diese statistisch nicht signifikant ($P > 0,05$, Fisher's Test). Von Bedeutung ist aber in dieser Arbeit, dass bei einem Patienten mit WBS auf dem nicht deletierten Chromosom 7 eine paracentrische Inversion nachgewiesen werden konnte, die auch die Mutter zeigte. Damit ist es sehr unwahrscheinlich, dass dieser Polymorphismus in der Region 7q11.23 die interstitielle Deletion bei den Nachkommen ursächlich zur Folge hat. Eher wahrscheinlich ist eine nicht allelisch homologe Rekombination während der beiden Reifungsteilungen. Dafür könnte sprechen, dass die für das WBS kritische Region von 1,55 Mb von drei großen DNA-Blöcken flankiert wird, den sogenannten Low Copy Repeats (LCR) und vorwiegend nicht kodierende Gene enthält. Gerade diese Regionen zeigen eine höhere genomische Instabilität und begünstigen eine nicht allelisch homologe Rekombination im Rahmen des crossing over vor den jeweiligen Reifeteilungen. Bei etwa 5% der Patienten mit WBS befindet sich der Bruchpunkt im LCR-Block A cen und LCR-Block B tel. Die Deletionsgröße beträgt bei diesen Patienten dann etwa 1,8 Mb.

Die bisher erschienenen Arbeiten über molekulargenetische Untersuchungen beim Williams-Beuren-Syndrom und der isolierten supraavalvulären Aortenstenose stützen nicht nur die These von Schmidt et al. (1989) eines "contiguous gene syndrome" beim WBS, sondern auch die von Beuren bereits 1972 geäußerte Hypothese, dass zwischen dem klinischen Vollbild des Syndroms und der isolierten supraavalvulären Aortenstenose fließende Übergänge möglich sind (Beuren, 1972). Diese vor 42 Jahren von Beuren formulierte These findet heute ihre Bestätigung in der Beschreibung mehrerer sogenannter „atypischer WBS-Fälle“, auf die im folgenden Kapitel eingegangen wird.

Tab. 2.2: Auflistung der codierenden deletierten Gene in der Region 7q11.23 beim WBS, geordnet von centromer nach telomer (1,55 Mb, n=28) unter Angabe der Position in Kb (Genom-Browser (hg 19))

	Position Chr 7 (Kb)		Gen	Nr.
	3'	5'		
↑ centromer	72,716	- 72,722	NSUN5	1
	72,726	- 72,739	TRIM50	2
	72,742	- 72,772	FKBP6	3
	72,848	- 72,850	FZD9	4
	72,854	- 72,936	BAZ1B	5
	72,950	- 72,972	BCL7B	6
	72,983	- 72,993	TBL2	7
	73,007	- 73,038	MLXIPL	8
	73,082	- 73,086	VPS37D	9
	73,095	- 73,097	DNAJC30	10
	73,097	- 73,112	WBSCR22	11
	73,113	- 73,134	STX1A	12
	73,150	- 73,153	ABHD11	13
	73,183	- 73,184	CLDN3	14
	73,245	- 73,247	CLDN4	15
	73,248	- 73,256	WBSCR27	16
	73,275	- 73,280	WBSCR28	17
	73,442	- 73,484	ELN	18
	73,498	- 73,536	LIMK1	19
	73,588	- 73,611	EIF4H	20
	73,624	- 73,644	LAT2	21
	73,645	- 73,668	RFC2	22
	73,703	- 73,820	CLIP2	23
↓ telomer	73,868	- 74,016	GTF2IRD1	24
	73,946	- 73,947	WBSCR23	25
	74,072	- 74,175	GTF2I	26
	74,188	- 74,203	NCF1	27
	74,210	- 74,267	GTF2IRD2	28

Kb = Kilobasen
Mb = Megabasen

2.4 Partielle Deletionen in der Region 7q11.23

Rainer Pankau, Almuth Caliebe, Stefan Gesk

In der Literatur finden sich auch einzelne Berichte sogenannter atypischer Patienten mit WBS, die häufig nicht den für das Syndrom typischen Phänotyp aufweisen, aber trotzdem Deletionen in der kritischen Region zeigen. Wir berichten über zwei weitere Patienten mit einer bisher nicht beschriebenen centromerwärts gelegenen Deletion in der Region 7q11.23 und vergleichen den Phäno- sowie Genotyp mit den bisher bekannten Fällen.

2.4.1 Erster Patient

Dieser erste Patient ist das erste Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Die Geburt erfolgte nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf spontan aus Schädellage; Gewicht 2700 g, Länge 49 cm. Auffällig sei eine Trinkschwäche in den ersten Lebenstagen gewesen. Es erfolgte daraufhin eine 7-tägige stationäre Betreuung und schließlich die Entlassung als gesundes Neugeborenes. Die statomotorische mentale Entwicklung verlief primär leicht verzögert. Freisitzen konnte der Patient mit 9 Monaten und Laufen mit 18 Monaten. Erste Worte sprach er mit einem Jahr, betreten war er mit 6 Jahren. Nach dem Besuch eines Regelkindergartens erfolgte die Einschulung mit 7 Jahren in eine Regelschule. Trotz mäßiger Schulleistungen gelang ihm der Hauptschulabschluss. Anschließend absolvierte er erfolgreich eine Hauswirtschaftslehre. Mit jetzt 31 Jahren lebt der Patient in einer betreuten Wohngemeinschaft und arbeitet in einer Großküche.

Im Alter von einem Jahr wurde eine leichte supra-avalvuläre Aortenstenose diagnostiziert. Dieser Herzfehler in Kombination mit Kleinwuchs sowie Lernbehinderung führte im Alter von 15 Jahren zur Verdachtsdiagnose des WBS, die ein Jahr später durch den Nachweis einer hemizygoten Deletion für das Elastin-Gen bestätigt wurde. Wir sahen den Patienten erstmals im Alter von 16;9 Jahren, wobei die für das Syndrom charakteristische kraniofaziale Dysmorphie nicht erkennbar war (Abb. 2.3). Auffällig war ein langer kräftiger Rumpf mit verkürzter unterer Extremität bei unauffälligem neurologischen Status und normotoner Muskulatur.

Echokardiographisch konnte eine leichte SVAS bestätigt werden. Die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege ergab einen Normalbefund. Anamnestisch waren keine für das WBS charakteristischen Wesensmerkmale zu erfragen (Tab. 2.3).

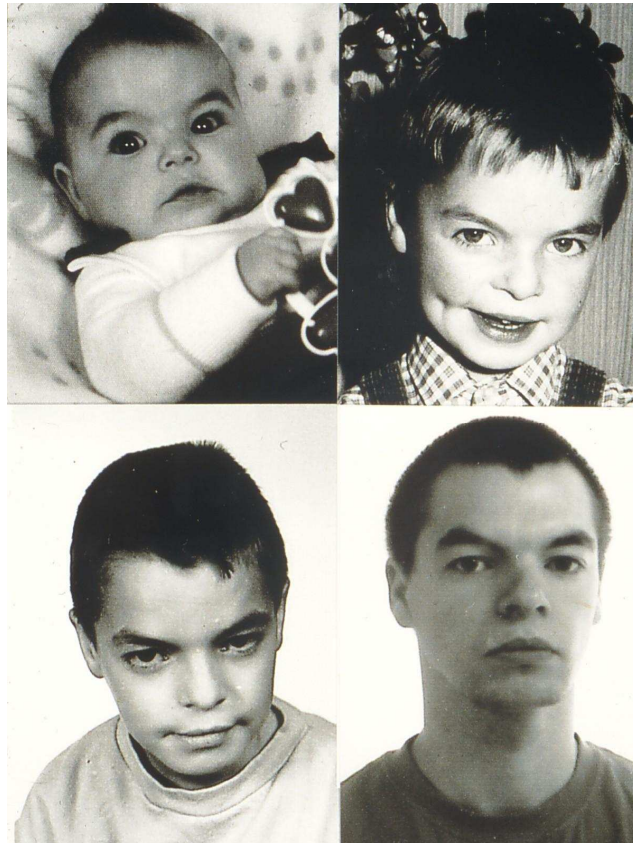


Abb. 2.3: Patient mit partieller Deletion in der für das WBS kritischen Region im Alter von 5,5 Monaten, 6, 10;6 und 19;6 Jahren

Somatogramm: Länge 157 cm, Gewicht 51,3 kg, Kopfumfang 54 cm

Tab. 2.3: Charakteristische Wesensmerkmale bei Patienten mit dem Williams-Beuren-Syndrom

hyperaktiv	empfindsam	geräuschempfindlich
ablenkbar	überfreundlich	gutes Musikempfinden
beharrlich / zwanghaft	überängstlich	gutes Ortsgedächtnis
einfühlsam / feinfühlig	schwerfällig	

Die Entwicklungsdiagnostik ergab bei dem Jugendlichen einen Intelligenzquotienten von 75 für das allgemein abstrakt-logische Denken bei Durchführung des Grundintelligenztests (CFT20, Cattell 19). Somit kann bei ihm von einer Lernbehinderung gesprochen werden. Bei Durchführung des Hamburg Wechsler Intelligenz Tests für Kinder (WISC-R, Wechsler 19), der aus sechs verbalen und fünf Handlungsuntertests besteht, wies der Jugendliche signifikant bessere sprachliche (Verbal-IQ=71) als visuomotorische Leistungen auf (Handlungstheoretischer-IQ=57). Ein Vergleich seines Leistungsprofils mit dem von 34 Kindern und Jugendlichen mit WBS (Gosch und Pankau, 1998) zeigt, dass er zwar die WBS-typische Dissoziation zwischen sprachlichen und visuomotorischen Fertigkeiten zeigt, aber sein Leistungsprofil im Vergleich zu dem anderer Jugendlicher mit WBS Abweichungen aufweist (Abb. 2.4). Die schwachen rechnerischen Fertigkeiten, die üblicherweise bei Kindern mit WBS beschrieben werden, liegen bei ihm nicht vor. Des Weiteren sind seine Leistungen bezüglich des akustischen Kurzzeitgedächtnisses signifikant besser. Darüber hinaus arbeitet er zügiger und kann soziale Regeln besser erfassen.

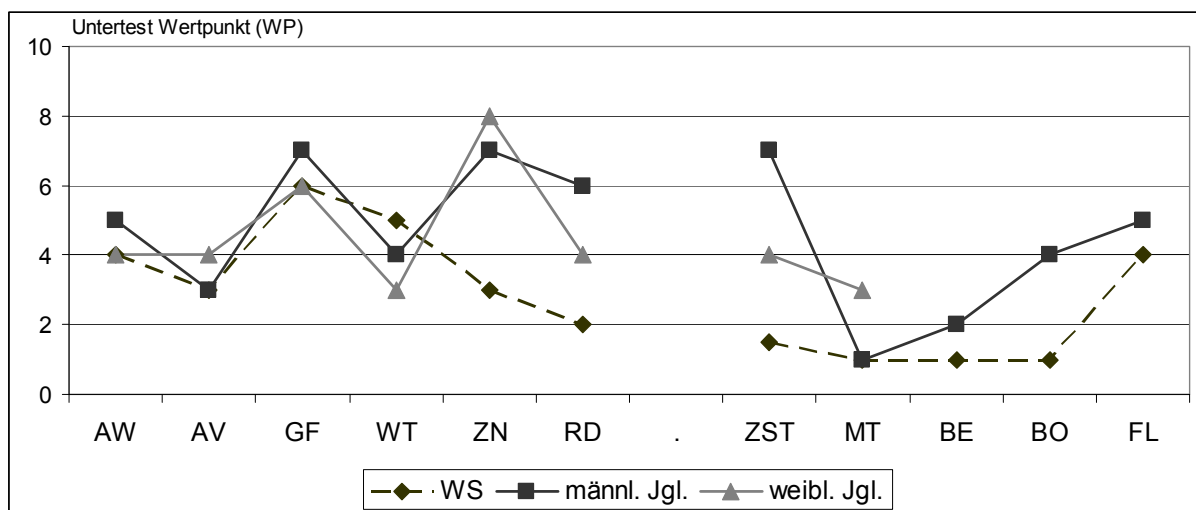


Abb. 2.4: Mittlere Wertpunkte von 34 Kindern und Jugendlichen mit WBS bezüglich der Untertests des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Kinder (HAWIK-R) im Vergleich zu den Leistungen eines männlichen Jugendlichen und einer weiblichen Jugendlichen (hier wurde der HAWIK IV durchgeführt)

Ein Wertpunkt von ≥ 7 kennzeichnet den Normbereich; eine WP-Differenz von ≥ 3 Punkten zwischen Untertests ist signifikant. Untertests: AW Allgemeines Wissen, AV Verständnis allgemein lebenspraktischer Situationen, GF Gemeinsamkeiten Finden, WT Wortschatztest, ZN Zahlen Nachsprechen; RD Rechnerisches Denken; ZST Zahlen-Symbol-Test; MT Mosaiktest; BE Bilder Ergänzen; BO Bilder Ordnen; FL Figurenlegen

Obwohl er ein gutes Personengedächtnis und eine Vorliebe für Musik hat, sind andere Persönlichkeitscharakteristika des WBS nicht vorhanden. So ist er im Umgang mit anderen Menschen scheu, zurückhaltend und introvertiert.

Bei der erneuten molekularzytogenetischen Untersuchung konnte eine Mikrodeletion in der Region 7q11.23 nachgewiesen werden, die allerdings nicht die für das WBS typische Deletion umfasste. Der partielle Karyotyp lautet: 46,XY,ish del(7)(q11.23q11.23)(RP11-815K3+,CTA-208H19-,ELN-,cELN272-,cELN11-D-,dim ELN/LIMK1/D7S613+,RP5-1186P10+,CTB-139P11+). Bei den Eltern konnte keine entsprechende Deletion nachgewiesen werden.

2.4.2 Zweite Patientin

Die zweite Patientin ist das zweite Kind nicht blutsverwandter Eltern. Die Geburt erfolgte nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf am Termin spontan aus Schädellage bei einem Gewicht von 2.610 g, einer Länge von 46 cm und einem Kopfumfang vom 32 cm. Auffällig war in den ersten Lebenswochen eine Trinkschwäche sowie ein pathologisches Herzgeräusch. Diagnostiziert wurde eine mittelschwere supralvalvuläre Aortenstenose. Unter dem klinischen Verdacht eines Williams-Beuren-Syndroms wurde im Alter von vier Wochen eine molekularzytogenetische Untersuchung mit der WBS-spezifischen Sonde (WBSCR von 7q11.23 sowie einer Kontrollprobe CD7S484/C7S522 von 7q31) durchgeführt und eine hemizygote Deletion nachgewiesen. Die weitere Entwicklung wird von den Eltern als leicht verzögert beschrieben. Frei Sitzen konnte sie mit 18 Monaten, frei Laufen mit zwei Jahren, erste Worte sprach sie mit drei und Zweiwortsätze mit vier Jahren. Sie besuchte zunächst einen integrativen Kindergarten.

Wir sahen das Mädchen erneut mit 5;7 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt waren bis auf einen zierlichen Körperbau mit Kleinwuchs und einer typischen blauen Iris mit weißlichen sternförmigen Einschlüssen keine für das WBS typischen kraniofazialen Dysmorphien erkennbar (Abb. 2.5). Der Muskeltonus war nicht vermindert, die Muskeleigenreflexe nicht gesteigert. Es bestand ein vollständiges Milchgebiss ohne Zahnschmelzhypoplasie. Es lag auch weiterhin eine mittelschwere SVAS mit 5,12 m/s vor.

Somatogramm: Länge: 103 cm Gewicht: 15,4 kg Kopfumfang: 48 cm



Abb. 2.5: Patient mit partieller Deletion in der für das Williams-Beuren-Syndrom Kritischen Region 7q11.23 im Alter von 2 Wochen, 3 Monaten, 6 Jahren und 13 Jahren

Die Entwicklungsdiagnostik ergab bei der Jugendlichen einen Intelligenzquotienten von 72 für das allgemein abstrakt-logische Denken bei Durchführung des Cultur Fair Tests (CFT 20 R). Bei Durchführung des Wechsler Intelligenz Tests für Kinder (HAWIK IV), der Untertests zum Sprachverständnis, zum wahrnehmungsgebundenen-logischen Denken, zum Arbeitsgedächtnis und zur Verarbeitungsgeschwindigkeit einbezieht, wies die Jugendliche bessere sprachliche Leistungen mit einem Verbal IQ von 67 im Vergleich zum wahrnehmungsgebundenen-logischen Denken auf mit einem WLD-IQ von 53. Zusätzlich fielen intraindividuell bessere Ergebnisse bezüglich des Arbeitsgedächtnisses mit einem Indexwert von 77 auf bei gleichzeitig langsamer Verarbeitungsgeschwindigkeit mit einem Indexwert von 68.

Ein Vergleich ihres Leistungsprofils mit dem von 34 Kindern und Jugendlichen mit WBS (Gosch und Pankau, 1998) ergab, dass sie die WBS-typische Dissoziation zwischen sprachlichen und visuomotorischen Fertigkeiten und bezüglich vieler Untertests vergleichbare Leistungen zeigte (Abb. 2.4, Seite 24). Hier muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass bei den 34 Kindern und Jugendlichen eine Vorläuferversion des Wechsler Tests durchgeführt wurde und somit die Einzelergebnisse bzw. das Profil generell mit Vorsicht interpretiert werden müssen.

Für die weibliche Jugendliche ergeben sich ebenso wie für den männlichen Jugendlichen bessere Ergebnisse hinsichtlich der akustischen Merkfähigkeit (ZN) und auch tendenziell bezüglich des rechnerischen Denkens (RD) (Abb. 2.4, Seite 24). Im Bereich des wahrnehmungsgebundenen-logischen Denkens wurden nur zwei Untertests durchgeführt, die dem HAWIK-R vergleichbar sind. Hier wies die Jugendliche bessere Leistungen bezüglich der psychomotori-

schen Geschwindigkeit (ZST) und etwas bessere hinsichtlich der psychomotorischen Kombinations- und Koordinationsfähigkeit (MT) auf.

Des Weiteren wurde bei ihr eine Hyperakusis beobachtet und eine Vorliebe für Musik. Darüber hinaus wurde sie wie andere Kinder mit WBS als freundlich und einfühlend beschrieben. Zusätzlich wurden bei ihr Leistungs- und aktuell während der Pubertät auch Stimmungsschwankungen beobachtet. Gegenwärtig besucht die Jugendliche eine Integrationsklasse einer Gesamtschule. Im Klassenverbund verhalte sie sich wenig kontaktfreudig und sei nach Meinung der Lehrer eher eine Außenseiterin. Andererseits zeige sich ein überfreundliches Verhalten fremden Erwachsenen gegenüber.

Die Array-CGH Untersuchung ergab den Nachweis einer 3,346882 Mb großen Deletion in der Chromosomenregion 7q11.22q11.23 und eine 0,371426 Mb große Duplikation in der Chromosomenregion Xq27.1. Die Deletion in 7q reicht in zentromerer Richtung weit über die für das Williams-Beuren-Syndrom kritische Region hinaus, während der telomere Bruchpunkt weiter proximal liegt (Abb. 2.6, Seite 34). Die Duplikation in Xq27.1 ist nicht als CNV bekannt. Die daraufhin durchgeführte molekulargenetische Untersuchung der Eltern ergab eine identische Duplikation in Xq27.1 bei der gesunden Mutter. Der Karyotyp für die Patientin lautet damit:

46,XX.arr [hg19]Xq27.1(138,658,542-139,029,968)x3mat,7q11.22q11.23(70,399,380-73,746,262)x1 dn

2.4.3 Diskussion

Borg et al. (1995) berichteten erstmals über fünf sogenannte typische Patienten mit WBS und eine zweite Gruppe von fünf weiteren Patienten, die sie als atypische Fälle bezeichneten. Eine hemizygoten Deletion für das Elastin-Gen wiesen alle fünf typischen Patienten mit dem WBS auf und weitere drei atypische Kinder. Allen acht Patienten gemeinsam war ein niedriges Geburtsgewicht, eine Trinkschwäche, raue, heisere Stimme, Verzögerung der frühkindlichen Entwicklung neben einem überfreundlichen Verhalten und einer Hyperakusis. Kardiovaskuläre Veränderungen, einschließlich eines VSD sind für alle dokumentiert. Zum damaligen Zeitpunkt war eine weitere Differenzierung der Deletionsgröße in der kritischen Region 7q11.23 nicht möglich.

Tassabehji et al. (1999) beschrieben vier Patienten mit einer atypischen Deletion für die kritische Region des WBS. Zwei von diesen waren Geschwister mit autosomal-dominant vererbter SVAS väterlicherseits und operativ korrigierten Leistenhernien. Beide zeigten keine weiteren für das WBS typischen Merkmale (Tab. 2.4, Seite 33). Die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) ergab für beide lediglich eine Deletion für das LIMK1-Gen. Eine PCR war nur bei einem der beiden Brüder möglich, wobei aus der Publikation unklar bleibt, welcher von beiden untersucht worden war. Neben der Deletion für das LIMK1-Gen konnte noch eine partielle Deletion für das Elastin-Gen von Exon 10 aufwärts nachgewiesen werden. Die dritte Patientin wies bis auf die SVAS mit peripheren PS keine weiteren WBS spezifischen Symptome auf (Tab. 2.4, Seite 33), zeigte aber eine Deletion von etwa 800 Kb, die die Deletion der Gene RFC2 und das centromer gelegene Gen FZD9 mit einschlossen. Für den vierten Patienten, einem griechischen Studenten, konnte eine Deletion von etwa 170 Kb nachgewiesen werden, mit den Genverlusten des Elastin sowie LIMK1-Gens, nicht dagegen für das STX1A bzw. RFC2 Gen. Auch dieser Patient wies lediglich eine operativ korrigierte SVAS auf (Tab. 2.4). Diese Ergebnisse lassen bereits vermuten, dass der hemizygote Verlust der Gene FZD9-RFC2 nicht den WBS-typischen Phänotyp hervorbringen (Abb. 2.6, Seite 34; Tab. 2.5, Seite 35).

Botta et al. (1999) publizierten klinische Befunde von zwei Kindern im Alter von 2 und 6 Jahren mit der charakteristischen Symptomenkombination für das WBS (Tab. 2.4, Seite 33), wobei die hemizygote Deletion telomerwärts gerichtet zwischen STX1A und Elastin-Gen lag (Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35). Die Autoren folgerten, daß der Verlust eines STX1A und weiterer centromerwärts gelegener Gene in der kritischen Region 7q11.23 nicht für den charakteristischen Phänotyp des WBS verantwortlich sind.

Die Vererbung einer SVAS in einer Familie über drei Generationen beschrieben Del Campo et al. (2001). Sie charakterisierten die Betroffenen als atypische WBS-Fälle, da sie neben der kardiovaskulären Veränderung eine leichte mentale Entwicklungsstörung und ein geselliges Persönlichkeitsprofil zeigten, neben diskreten WBS-typischen fazialen Auffälligkeiten, aber ohne visuomotorische Defizite. Molekularzytogenetisch wiesen die Betroffenen eine telomerwärts gerichtete Deletion in der kritischen Region für das WBS von etwa 700 Kb auf, die vom Elastin-Genort bishin zum CTF2IRD1-Gen reichte (Tab. 2.4, Seite 33, Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35).

Duba et al. (2002) berichteten von einer balancierten Translokation der Chromosomen 7 und 16 in drei Generationen, wobei der Bruchpunkt im Chromosomen 7 im Elastin-Gen im Intron 5 lag. Die klinische Symptomatik der Translokationsträger war sehr heterogen, wobei ein Patient phänotypisch eindeutig dem WBS zugeordnet werden konnte. Als eine mögliche Erklärung für diesen variablen Phänotyp bei identischer Translokation wurde ein sogenannter Positionseffekt angenommen.

Erwähnt sei der Fallbericht eines 5;6-jährigen Jungen mit partieller Deletion in der Region 7q11.23 über die Gagliardi et al. (2003) publizierten. Der Junge wies neben einer operativ korrigierten SVAS einen vesikoureteralen Reflux mit Megaureter auf. Beschrieben wurde eine normale Entwicklung mit leicht verzögerten sprachlichen Fertigkeiten. Die Autoren wiesen darauf hin, dass das kognitive Profil und das Verhaltensmuster des Jungen von Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom abwich. Die kraniofaziale Dysmorphie lässt zumindest an das Syndrom denken. Die Deletion schloss den typischen zentromer gelegenen Bruchpunkt ein, die vermutlich bis in die Region CYLN2 reicht. Aufgrund des Entwicklungsprofils stellten die Autoren die These auf, dass eine Deletion von CYLN2 zwar die kognitiven Defizite mit bewirkt, aber nicht den WBS-typischen Verhaltensphänotyp hervorrufen kann. Das in der kritischen Region telomerwärts gelegene GTF2I-Gen mag dagegen mitverantwortlich sein für eine Reihe der kognitiven und verhaltensphänotypischen Merkmale bei diesem Syndrom (Tab. 2.4, Seite 33, Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35).

Heller et al. (2003) publizierten klinische Befunde eines männlichen dizygoten Zwillingen im Alter von 1;6 Jahren mit der charakteristischen kraniofazialen Dysmorphie des WBS, einer frühkindlichen Entwicklungsstörung, Geräuschempfindlichkeit und der typischen kardiovaskulären Fehlbildung aus SVAS und einer Pulmonalstenose (Tab. 2.4, Seite 33). Die Zwillingsschwester war gesund. Die molekulargenetische Diagnostik ergab eine partielle telomer gelegene Deletion in der Region 7q11.23 von etwa 1,0 Mb, die unter anderem auch das Elastin-Gen einschloss (Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35). Im gleichen Jahr erschien die Arbeit von Hirota et al. (2003) über drei Patienten mit leichter Intelligenzminderung und einer kardiovaskulären Fehlbildung. Keiner zeigte die typische kraniofaziale Dysmorphie des WBS. Die drei Deletionen von unterschiedlicher Größe waren centromer gerichtet, deletiert war bei allen wiederum das Elastin-Gen. Einen weiteren Fallbericht veröffentlichten Karmiloff-Smith und Mitarbeiter, wiederum 2003 (Karmiloff-Smith et al. 2003). Bei dem elfjährigen Mädchen

mit normaler frühkindlicher Entwicklung und einem VT-IQ von 110 bestand eine isolierte SVAS. Nachgewiesen wurde eine centromer gelegene Deletion von 0,9 Mb in der Region 7q11.23 (Tab. 2.4, Seite 33, Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35).

Die zwei von Howald et al. (2006) beschriebenen Patienten im Alter von 30 und 11 Jahren hatten beide ein ausgeglichenes Leistungsprofil mit einem Gesamt-IQ von 72 bzw. 71 bei normaler frühkindlicher Entwicklung. Verhaltensmerkmale und das Leistungsprofil mit leicht besseren verbalen Fertigkeiten ließen in der Differentialdiagnose an das Williams-Beuren-Syndrom denken. Zudem bestand bei beiden eine SVAS, die bei dem elfjährigen Mädchen mit peripheren Pulmonalstenosen kombiniert war (Tab. 2.4). Die identische Deletionsgröße von 0,81 Mb ist in der Tabelle 2.5 aufgelistet und in der Abbildung 2.6 graphisch dargestellt. Bei beiden war wiederum das Elastin-Gen deletiert.

Edelmann et al. (2007) publizierten klinische Befunde eines 6;6-jährigen Mädchens, das neben dem für das WBS typische Leistungsprofil auch deutliche autistische Verhaltensmerkmale zeigte ohne Nachweis einer kardiovasulären Veränderung (Tab. 2.4). Nachgewiesen wurde eine Deletion, die die für das WBS typischen Gene *GTF2IRD1* und *GTF2I* mit einschlossen. Das distale Ende des Bruchpunktes lag bei 76,157,199 in telomerer Richtung (Abb. 2.6, Tab. 2.5). Die Autoren folgerten daraus, dass die Hemizygotie für die beiden genannten Gene das charakteristische Leistungsprofil beim WBS hervorruft neben der immer wieder beschriebenen überfreundlichen Persönlichkeit. Die bei diesem Kind zusätzlich beobachteten autistischen Verhaltensweisen dürften im Zusammenhang mit der weiter distal gelegenen Deletion zu sehen sein.

Die Arbeitsgruppe um van Hagen (van Hagen et al. 2007) beschrieben einen 16-jährigen, männlichen, türkischen Jugendlichen mit unauffälliger frühkindlicher Entwicklung und einem Gesamt-IQ von 85, der die Regelschule besuchte und weder die typischen kraniofazialen Dysmorphien noch die charakteristischen Verhaltensmerkmale des Williams-Beuren-Syndroms zeigte (Tab. 2.4, Seite 33). Da im Alter von anderthalb Jahren eine SVAS in Kombination mit peripheren Pulmonalstenosen diagnostiziert worden war, erfolgte eine molekularzytogenetische Diagnostik, aber auch eine DNA-Analyse, unter dem Verdacht einer hemizygoten Deletion in der für das WBS kritischen Region 7q11.23 mit dem Ergebnis einer partiellen Deletion. Die Arbeitsgruppe folgerte aufgrund dieser Fallbeobachtung und weiteren

Studien an Mausmutanten (Hoogenraad et al. 2002), dass die Haploinsuffizienz der Gene CLIP2 und GTF2IRD1 in telomerer Richtung das WBS typische Leistungsprofil, aber auch die typischen motorischen Defizite mit beeinflusst (Abb. 2.6, Seite 34X, Tab. 2.5, Seite 35).

Marshall und Mitarbeiter (2008) konnten nachweisen, dass Patienten mit einer über die kritische Region in telomerer Richtung hinausgehenden Deletion eine, wie sie es formulierten, schwere Form des WBS aufweisen in Kombination mit cerebralen Krampfanfällen, häufig in Form eines West-Syndroms. Die Deletionsgröße betrug 5,5 bis 19,6 Mb, der Chromosomenbanden 7q11.23 bis q21.11, wobei jeweils das MAGI2-Gen deletiert war. Das MAGI2-Gen liegt in telomerer Richtung weit außerhalb der kritischen Region 7q11.23 mit der Chromosomenposition 77,646-79,082.

Ramocki et al. (2010) fanden bei 26 Patienten in 10 nicht miteinander verwandten Familien eine hemizygoten Deletion von 1,2 Mb in der distalen Region 7q11.23. Klinisch zeigten diese eine Epilepsie mit variabler Expression bzw. inkompletter Penetranz in Kombination mit einer statomotorischen mentalen Entwicklungsstörung unterschiedlichen Schweregrades sowie Verhaltensauffälligkeiten. Die Arbeitsgruppe folgerte, dass eine Haploinsuffizienz des HPI1-Gens (Chromosomenposition 75,162,619-75,368,283) eine bedeutende Rolle im Hinblick auf die neurologischen Veränderungen bei diesen Patienten zukommt.

Im eigenen Patientengut kennen wir ein knapp zweijähriges Mädchen mit einer Deletion in der Region 7q11.23 bis q22.11, bei dem im Alter von 3,5 Monaten ein West-Syndrom diagnostiziert wurde. Zusätzlich besteht ein kleiner ASD, ein muskulärer VSD, eine minimale supra-valvuläre Pulmonalstenose und eine radioulnare Synostose beidseits. In der Neugeborenenperiode erfolgte die Korrektur einer Analatresie. Das Gesicht zeigt in diesem Alter nur wenig typische Merkmale des WBS. Das Mädchen war mit knapp zwei Jahren deutlich mikrozephal, begann gehalten zu stehen und zu lautieren.

Die beiden eigenen Patienten zeigen bis auf die primäre leichte Entwicklungsstörung und eine SVAS keine oder wenige spezifische Symptome des WBS (Tab. 2.4, Seite 33). Die bei beiden gefundene hemizygoten Deletion weicht von den bisher beschriebenen ab. Bei dem ersten Patienten wurde eine etwa 1,5 Mb umfassende Deletion gefunden, die etwas kleiner als die für das WBS typische Deletion ist. Im Vergleich zur typischen Deletion ist der proximale Bruchpunkt

in der Region 7q11.23 etwas weiter centromerisch gelegen und schließt das TYW1B-Gen mit ein, in telomerer Richtung ist das LIMK1-Gen deletiert (Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35). Die zweite Patientin zeigt eine 3,22 Mb große Deletion in der Chromosomenregion 7q11.22-q11.23. Die Deletion überlappt somit die für das WBS kritische Region centromerwärts, während der telomere Bruchpunkt bei CLIP2 liegt (Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35). Das Mädchen weist insgesamt mehr für das WBS charakteristische Verhaltensmerkmale auf als der erste Patient.

Vergleicht man die Deletionen der beiden eigenen Patienten mit jenen aus den Publikationen von Botta et al. (1999) sowie Heller et al. (2003), so wird deutlich, dass die Deletionen jener drei Patienten weiter telomerwärts gelegen sind, gemeinsam ist allen fünf Patienten die Deletion des Elastin-Gens und des LIMK1-Gens. Klinisch unterscheiden sie sich dadurch, dass die von Botta et al. (1999) und Heller et al. (2003) dargestellten Fälle die charakteristische kraniofaziale Dysmorphie und einen WBS-typischen Verhaltensphänotyp aufwiesen, was für die eigenen Patienten nur eingeschränkt gilt. Gemeinsam ist allen eine kardiovaskuläre Veränderung der großen Gefäße und eine Verzögerung in der Entwicklung. Eine vergleichende Diskussion mit den sogenannten atypischen Fällen über die Del Campo et al. (2001) berichteten ist nur sehr eingeschränkt möglich. Alle zeigten eine leichte mentale Entwicklungsstörung und außerdem diskrete WBS-typische faziale Auffälligkeiten (Tab.2.4, Seite 33). Die Deletionsgröße liegt bei 0,57 Mb mit einem Verlust von sieben Genen in der Region 7q11-23 (Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35). Auch die vier Patienten über die Tassabehji et al. (1999) berichteten, zeigen Deletionen unterschiedlicher Größe, die bezogen auf das Elastin-Gen eher centromerwärts gelegen waren (Abb. 2.6, Seite 34) und ebenfalls keine für das WBS typischen Symptome aufwiesen, sieht man von der kardiovaskulären Fehlbildung und den Leistenhernien im männlichen Geschlecht ab (Tab.2.4, Seite 33).

Die beiden eigenen Beobachtungen stützen die These von Ferrero et al. (2010), die ebenfalls einen Jungen mit atypischer Deletion von etwa 1 Mb beschrieben, dessen Bruchpunkt in telomerer Richtung ebenfalls bei CLIP2 lag und die daraus folgerten, dass eine Hemizygotie der Gene GTF2IRD1 und GTF2I das ganz spezifische motorische, aber auch kognitive, Profil beim Williams-Beuren-Syndrom hervorruft (Tab. 2.4, Seite 33, Abb. 2.6, Seite 34, Tab. 2.5, Seite 35).

**Tab. 2.4: Klinische Symptome bei Patienten mit partieller Deletion in der für das Williams-Beuren-Syndrom kritischen Region (7q11.23).
Literaturübersicht neben zwei eigenen Beobachtungen (Nr. 12)**

	1		2			3	4	5	6			7	8		9	10	11	12		
	A (w)	B (m)	PM (m)	TM (m)	CS (w)				HG (m)	*	1 (m)		Di.Zwi. (m)	1 (w)				2 (w)	3 (w)	CS (w)
Patient (m/w)	6	2	29	26	7;8	19	?	5;6	1;6	10	17	23	11	30	11	6;6	16;8	11	31;1	13;3
Kraniofaziale Dysmorphie	+	+	-	-	-	-	(+)	+	+	-	-	-	-	(+)	(+)	-	-	(+)	-	-
frühkindliche Entwicklung	2	2	1	1	1	1	?	2	3	?	?	?	1	1	1	2	1	1	2	2
IQ Gesamt	48	68	-	-	-	-	b	83	-	65	65	64		72	71	49	85	105	75	72
IQ (VT)										51	56	72	110	74	73	53			71	67
IQ (HT)														68	66	57			57	53
WBS typ. Leistungsprofil	+	?	-	-	-	?	?	-	?	?	?	?	-	(+)	(+)	+	-	-	(+)	(+)
WBS Verhaltens- phänotyp	+	+	?	?	?	?	a	-	+	?	?	?	-	(+)	(+)	(+)	-	?	-	+
Herzfehler	A	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	-	A	A	A	A

m = männlich VT = verbaler IQ 1 = normal b = borderline A = SVAS (supravalvuläre Aortenstenose)
w = weiblich HT = Handlungs-IQ 2 = leicht verzögert a = überfreudl. Persönlichkeit B = periphere PS (Pulmonalstenose)
J = Jahre 3 = verzögert * Familie über 3 Generationen C = PS

- Literatur:
1. Botta et al. (1999)
 2. Tassabehji et al. (1999)
 3. Del Campo et al. (2001)
 4. Gagliardi et al. (2003)
 5. Heller et al. (2003)
 6. Hirota et al. (2003)
 7. Karmiloff-Smith et al. (2003)
 8. Howald et al. (2006)
 9. Edelmann et al. (2007)
 10. Van Hagen et al. (2007)
 11. Ferrero et al. (2010)
 12. Eigene Patienten

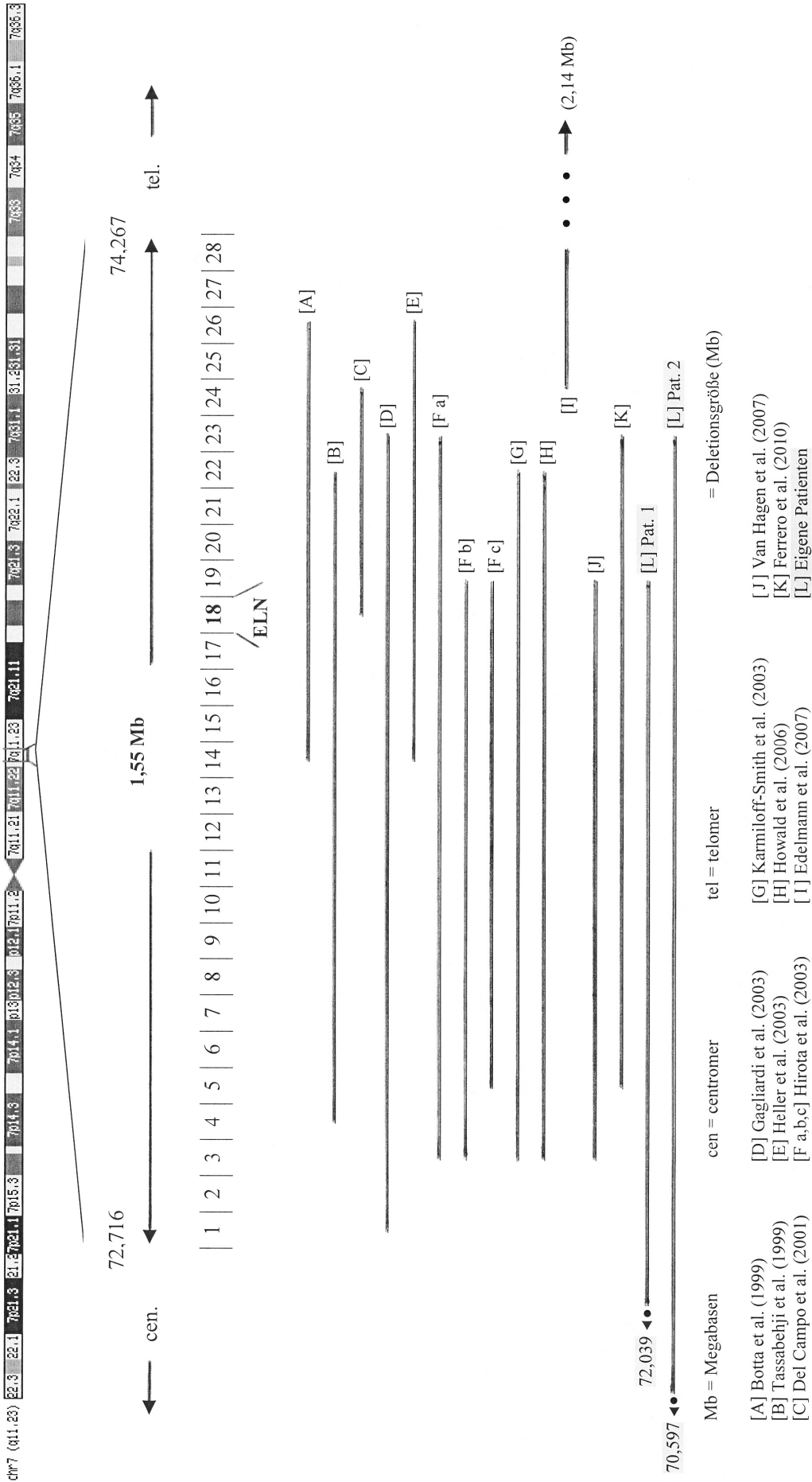


Abb. 2.6: Graphische Darstellung des Chr. 7 mit der für das WBS kritischen Region 7q11.23 (1,55 Mb). Numerische Angabe der 28 Gene (1-28) sowie Auflistung publizierter partieller Deletionen in der Region 7q11.23 unter Berücksichtigung zweier eigener Patienten

Tab. 2.5: Übersicht zu den partiellen Deletionen in der Region 7q11.23 unter Angabe der Position im Chromosom 7 (Kb), der Gene und der Deletionsgröße (Mb)

Autor	Gen - Gen Pos. Chr. 7 (Kb)	Deletionsgr. (Mb)
[A] Botta et al. (1999)	CLDN3 – GTF2I 73,183,327 – 74,175,022	0,99
[B] Tassabehji et al. (1999)	FZD9 – RFC2 72,848,109 – 73,668,738	0,82
[C] Del Campo et al. (2001)	ELN – GTF2RD1 73,442,427 – 74,016,920	0,57
[D] Gagliardi et al. (2003)	NSUN5 – CLIP2 72,716,514 – 73,820,273	1,10
[E] Heller et al. (2003)	CLDN3 – GTF2I 73,183,327 – 74,175,022	0,99
[F a-c] Hirota et al. (2003)	FKBP6 – CLIP2 72,742,300 – 73,820,273	1,07
	FKBP6 – LIMK1 72,742,300 – 73,536,855	0,79
	BAZ1B – RFC2 72,854,728 – 73,536,855	0,68
[G] Karmiloff-Smith et al. (2003)	FKBP6 – RFC2 72,742,300 – 73,668,738	0,92
[H] Howald et al. (2006)	BAZ1B – RFC2 72,854,728 – 73,668,738	0,81
[I] Edelmann et al. (2007)	GTF2IRD1 – UPK3B 74,016,920 – 76,157,199	2,14
[J] Van Hagen et al. (2007)	FKBP6 – LIMK1 72,742,300 – 73,536,855	0,79
[K] Ferrero et al. (2010)	BAZ1B – CLIP2 72,854,728 – 73,820,273	0,96
[L] Pat. 1 (m)	TYW1B – LIMK1 72,039,492 – 73,536,855	1,49
Pat. 2 (w)	WBSCR17 – CLIP2 70,597,523 – 73,820,273	3,22

Kb = Kilobasen m = männlich
Mb = Megabasen w = weiblich

Genome Browser (hg 19)

3. Der klinische Verlauf von der Säuglingszeit bis zum Erwachsenenalter

Rainer Pankau

Von insgesamt 218 nachuntersuchten Patienten bis 1998 sind unmittelbar nach der Geburt oder aber innerhalb der Neugeborenenperiode (Zeitraum der ersten vier Lebenswochen) etwa die Hälfte der Kinder in einer Kinderklinik stationär betreut worden. Die kürzeste Verweildauer betrug sieben Tage, die längste ein Jahr. Eine Auflistung über den Grund der stationären Betreuung gibt Tabelle 3.1.

Tab. 3.1: Gründe für die stationäre Betreuung innerhalb des ersten Lebensjahres

- Frühgeburtlichkeit
- Dystrophie
- Trinkschwäche
- kardiologische Diagnostik bei pathologischem Herzgeräusch
- Herniotomie
- Myotomie bei hypertrophischer Pylorusstenose

Insgesamt 104 der 218 Kinder wurden gestillt, davon 24 Neugeborene kürzer als einen Monat. Die längste Stillzeit betrug bei zwei Säuglingen 11 Monate. Über eine Trinkschwäche während der Säuglingszeit berichteten 150 Mütter. Gastrointestinale Beschwerden sind für insgesamt 99 Säuglinge dokumentiert; im Detail wurden rezidivierendes Erbrechen neben Durchfällen und Verstopfung, zum Teil miteinander kombiniert, von den Eltern angegeben (Tab. 3.2). Eine krankengymnastische Betreuung während der ersten zwölf Monate erhielten 97 Kinder.

Tab. 3.2: Spektrum frühkindlicher Befunde und Symptome beim WBS. Angaben aus der Literatur im Vergleich mit eigenen Ergebnissen

Autor	1	2	3	4		5	6	7
				Gr. I	Gr. II			
Patientenzahl	4	5	2	76	41	42	18	218
Gestillt	2	4	1	65%	59%			104
Stilldauer	2-3 Wo	6Wo- 6Mo		2;1	2;8	17		0.5-10 Mo
Gehäuftes Erbrechen	4	3	1*	80%	66%	30	13	30%
Trinkschwäche	4	1	2	84%	68%		12	72%
Gelegentlicher Durchfall						18		13%
Rezidivierende Verstopfung	1		2	22	10	4/6**	10	24%
Dokumentierte Hyperkalzämie	4		2	76	-		5	2

* nur erwachsene Patienten

** von 6 untersuchten Patienten

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Joseph und Parrott (1958) | 5. Morris et al. (1988) |
| 2. Black und Bonham-Carter (1963) | 6. Nicholson und Hockey (1993) |
| 3. Hooft et al. (1963) | 7. eigene Patienten |
| 4. Martin et al. (1984) | |

Die statomotorische und mentale Entwicklung während der Säuglingszeit und des Kleinkindalters wurde von den Eltern zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung allgemein als verzögert beschrieben. Lediglich bei fünf Patienten gaben die Mütter eine altersgemäße Entwicklung an. Das mittlere Alter (Median), in dem die Säuglinge mit dem WBS sitzen konnten, lag bei 11 Monaten (Schwankungsbreite: 6 - 48 Monate; n = 176). Erste Worte sprachen sie mit 20 Monaten (Schwankungsbreite: 7 - 60 Monate; n = 160) (Tab. 3.3, Seite 38).

Tab. 3.3: Literaturübersicht zur Entwicklung von Patienten mit WBS im Vergleich zu eigenen Ergebnissen und den Normwerten (alle Angaben in Monaten)

	Martin et al. (1984) n = 42 Mittelw. ± SD	Morris et al. (1988) n = 42 Mittelw. ± SD	Trauner et al. (1989) n = 8 Mittelw. ± SD	Eigene Studie n = 218 Median und Range	Denver Entwicklungs-Skala (Flehmg et al. 1973)			
					25%	50%	75%	90%
Sitzen	10,5 (2,5)	-	11,8 (3,6)	11 (6 - 48)	6,7	7,3	8,0	9,0
Erste Worte	-	-	26,2 (11,7)	20 (7 - 60)	10,7	12	13,5	14,8
Laufen	23,4 (6,9)	21	26,9 (7,0)	24 (12 - 60)	12,4	13,8	15,1	16,1
Sprechen von 2-Wortsätzen	-	21,6 *	42,8 (12,1)	36 (18 - 84)	19	22,7	27	32
Bettrein	-	39		48 (24 - 192)	> 5 Jahre			

* keine Angabe, ob 2-Wortsätze gemeint sind

Die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom (WBS) wurde im Mittel mit 3;6 Jahren gestellt (Median 2;0). In der Mehrzahl, nämlich bei 133 von 203 Patienten, erkannten Kinderkardiologen das Krankheitsbild. Das Nachuntersuchungsalter lag bei den Mädchen zwischen 6 Monaten und 46;9 Jahren (Median 7,0 Jahre; n = 103), bei den männlichen Patienten zwischen 6 Monaten und 34;9 Jahren (Median 7,8 Jahre; n = 115).

211 lebten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei den Eltern, drei in einer beschützenden Einrichtung, ein österreichischer Junge in einem Internat, ein 26-monatiges Mädchen bei Pflegeeltern und eine Erwachsene bei der Großmutter mütterlicherseits. Lässt man die 11 (vom Untersuchungsalter ausgehend) jüngsten Patienten zwischen 6 und 17 Monaten unberücksichtigt, so liegen bei 113 Kindern Altersangaben, in dem mehrere Worte gesprochen wurden, vor.

Insgesamt 40-mal gaben die Eltern ein Sprechalter an, das teilweise deutlich unterhalb der 25. Perzentile gesunder Kinder lag. Auch wenn man davon ausgehen muss, dass diese anamnestic Angaben zum Teil ungenau sind, ergibt sich hieraus ein mittleres Alter (Median), an dem sinnvoll mehrere Wörter verknüpft werden konnten, von 3,0 Jahren (n = 113). Das freie Laufen wurde im Median mit 24 Monaten erlernt (n = 169). Die Frage, wann ihr Kind bettrein war, beantworteten 92 Eltern. Der Median lag hier bei 4,0 (2,0 - 16,0) Jahren (n = 92) (Tab. 3.3).

Im Hinblick auf die Infektanfälligkeit dieser Kinder kann ausgesagt werden, dass 89 Patienten mehr als sechs Infekte pro Jahr hatten, wobei häufig rezidivierende Bronchitiden neben einer Otitis media genannt wurden. Die älteste Patientin war im Kindesalter an einer Diphtherie und einer Lungentuberkulose erkrankt. Das Spektrum der unterschiedlichen Infektionen zeigt Tabelle 3.4.

Tab. 3.4: Übersicht über häufige Infekte bei den Patienten mit WBS

Häufige Infekte	Patienten
Otitis	40
Pneumonie	5
Bronchitis	25
Rhinitis	7
Hepatitis	1
Neurodermitis	1
Harnwegsinfektion	2
Sonstige oder nicht bekannt	2

Ernährungsprobleme nach der Säuglingszeit traten bei etwa der Hälfte aller Patienten auf (n = 107). Die Eltern berichteten, dass ihre Kinder mit WBS allgemein wenig und schlecht gegessen hätten, für eine große Zahl (n = 99) konnten genauere Angaben gemacht werden. Auffällig ist dabei, dass überwiegend feste Nahrung, wie Fleisch oder körniges Brot, gemieden wurde. Aber auch Nahrungsmittel, die üblicherweise Kinder ausgesprochen gerne essen, wie Pudding, Schokolade, Eis oder Obst, lehnten einige ab. Mit zunehmendem Alter, insbesondere nach der Pubertät, wird die Nahrungsaufnahme problemloser. Überwiegend wird dann von einem lustbetonten Essen berichtet.

Berücksichtigt man nur die Kinder, die nach dem 3. Lebensjahr untersucht worden sind (n = 184), so besuchten 148 einen Kindergarten. Die unterschiedlichen Formen mit der jeweiligen Kinderzahl zeigt die Tabelle 3.5. 13 Kinder waren in unterschiedlichen Einrichtungen untergebracht.

Tab. 3.5: Auflistung der von Patienten mit dem WBS besuchten Kindergärten

Kindergarten	WBS-Patienten
Regelkindergarten	57
Sonderkindergarten*	54
Integrativer Kindergarten	24

* Kindergärten für geistig oder körperlich Behinderte, Lebenshilfe, heilpädagogische Kindergärten

Insgesamt 99 Patienten haben eine Schule besucht. Ein Junge ging noch mit 7;8 Jahren in die Vorschule. Ein Mädchen aus der ehemaligen DDR war mit 10;6 Jahren noch nicht eingeschult worden. Einen Hauptschulabschluss erreichten drei Patienten.

148 Patienten mussten sich mindestens einer Operation unterziehen. Die Korrektur der kardiovaskulären Fehlbildung war mit $n = 37$ der zweithäufigste chirurgische Eingriff, wobei je eine weibliche und ein männlicher Patient nach einer Aortenisthmusstenosenoperation erneut wegen einer Re-Stenosierung operiert werden mussten. Die häufigste Operation war die Herniotomie ($n = 74$), weitere eine Adenotomie ($n = 30$) und die Strabismus-Operation ($n = 22$). Einige Patienten sind mit unterschiedlicher Indikation mehrmals operiert worden.

Ein charakteristisches und damit führendes Symptom des WBS ist die typische kraniofaziale Dysmorphie (Abb. 3.1 und 3.2) mit vollen Wangen im Kindesalter, großer offener Mund mit



aufgeworfenem Lippenrot, suprapalpebralen Wülsten und bitemporalen Einbuchtungen; eingesunkene Nasenflügel. Im Erwachsenenalter kommt es dann häufig zu einem zunehmend länglichem Gesicht mit vorzeitiger Alterung. Das typische Gesicht war zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei insgesamt 185 von allen Patienten zu erkennen. Alle blonden blauäugigen Kinder wiesen die bekannten weißen radspeichenähnlichen Einschlüsse in der Iris auf. Patienten mit dunkler Iris zeigten diese Veränderungen nicht.

Abb. 3.1: Patient mit typischer Fazies

Einen Strabismus, zum Teil bereits operativ korrigiert, hatten 93 der 218 Patienten.



Abb. 3.2: Patienten im Alter zwischen 9 Monaten (oben links) und 46;9 Jahren (unten rechts) mit den typischen kraniofazialen Dysmorphien

Neben der typischen Fazies beobachtet man beim Williams-Beuren-Syndrom häufig eine Hypoplasie der Milchzähne. Dieser Befund war bei Kindern mit einem Milchgebiss im Alter zwischen 1;1 und 10 Jahren (n = 110) insgesamt 81mal zu erheben (Abb. 3.3 a,b und 3.4). Bezieht man die anamnestischen Daten mit ein (n = 210), so lag eine Zahnhypoplasie bei insgesamt 154 Personen vor.



Abb. 3.3 a,b: Frontzahnstellung im Milch- (a) und Wechselgebiss (b) bei einem Patienten im Alter von 5;3 und 6;6 Jahren
a) Tiefer Deckbiss am Milchgebiss
b) Wechselgebiss mit Platzmangel der Frontzähne



Abb. 3.4: Frontzahnstellung im Milch- und Wechselgebiss. Teilweise hypoplastisch ausgebildete Zahnkronen. Auffälliger Lückenstand im Ober- und Unterkiefer sowie umgekehrter Frontzahnüberbiss (oben Mitte, unten Mitte) bzw. lückig protrudierte Frontzahnstellung (oben rechts, Mitte rechts, unten rechts)

Die zweiten, bleibenden Zähne sind bei Kindern mit WBS in aller Regel von normaler Größe, sie stehen aber häufig dystop (Abb. 3.5).

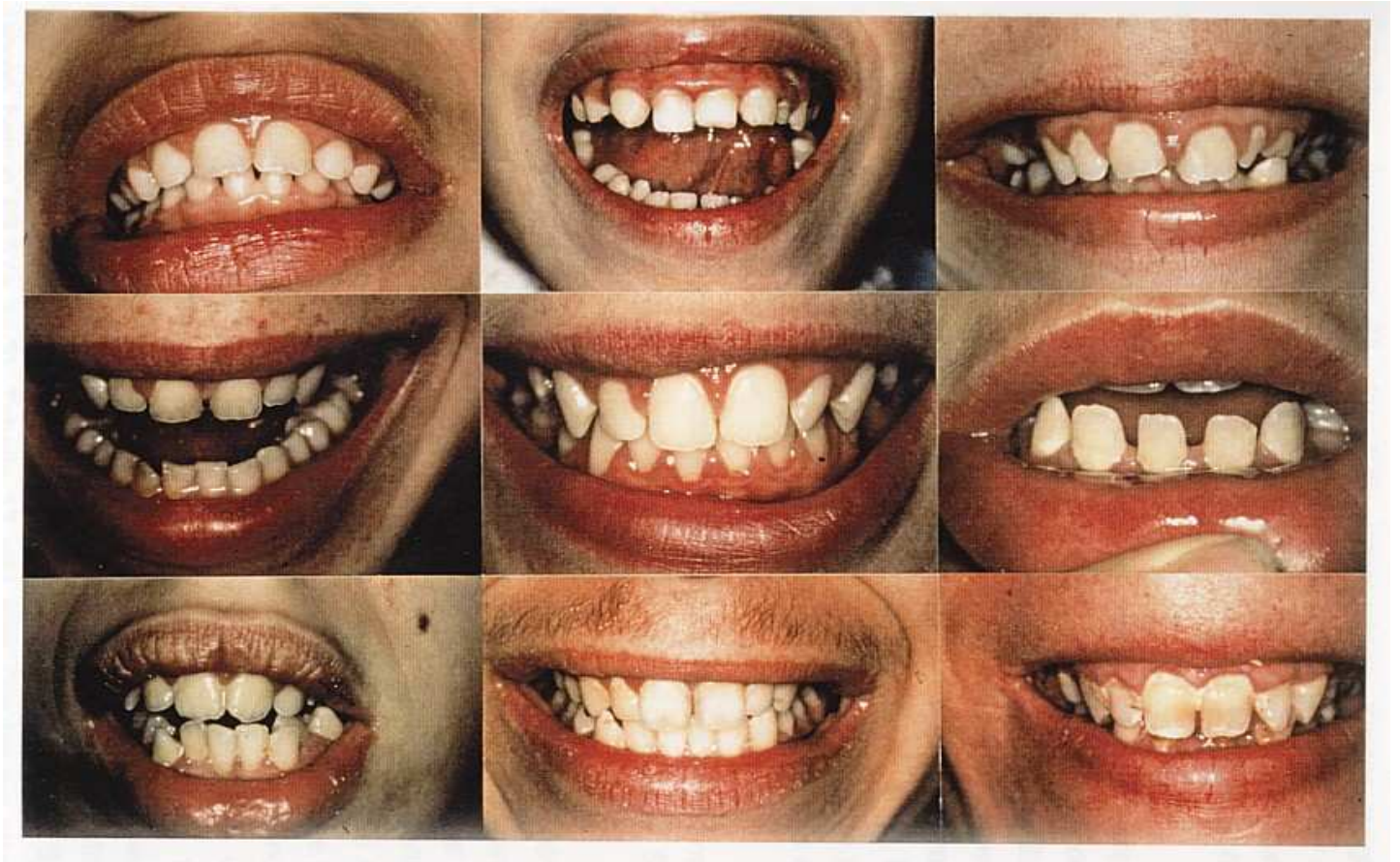


Abb. 3.5: Permanente Dentition mit teilweise dysplastisch ausgeprägten Schneidezahnkronen und Aplasie des seitlich oberen Schneidezahnes (oben Mitte). Zahnengstand mit Kopfbiss (unten links) sowie ausgeprägter Engstand (Mitte links und unten Mitte)

Im Kindesalter ist insbesondere der Körperbau auffällig. Man beobachtet häufig eine Kombination von schmalem Rumpf mit langem Nacken und hängenden Schultern. Insgesamt 150 der 218 untersuchten Kinder zeigten diesen Körperbau. Berücksichtigt man nur diejenigen unter 18 Jahren ($n = 117$), so war dieser Befund bei 130 und damit bei 76 % zu erheben.

Ein wiederkehrender Befund ist die Skoliose, die mit zunehmendem Alter immer häufiger zu beobachten ist. Im Erwachsenenalter ($n = 48$) wurde sie bei 37 Patienten diagnostiziert. Betrachtet man nur diejenigen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung jünger als 18 Jahre waren ($n = 170$), konnte eine Skoliose bei 30 Kindern klinisch gesehen oder radiologisch festgestellt werden. Einer Skoliose-OP mussten sich drei Patienten unterziehen. Zwei wurden mit 16 bzw. 17 Jahren operiert, der jüngste erstmals bereits mit fünf Jahren. Ein Wechsel der Harrington-Schiene erfolgte bisher sieben mal.

Eine Einschränkung in der Pronation bzw. Supination des Unterarmes, die auf eine radioulnare Synostose zurückzuführen ist, lag bei 14 Patienten (8 w, 6 m) vor. Bei zwei Patienten war sie beidseitig.

Patienten mit WBS zeichnen sich durch ein typisches Persönlichkeitsprofil aus. Sie sind in frühester Kindheit überaus ängstlich, andererseits Fremden gegenüber freundlich zugewandt. Während die angstvolle Haltung im Erwachsenenalter in seiner Bedeutung abnimmt, bleibt die überfreundliche Persönlichkeit bestehen. Eltern berichten außerdem, dass ihre Kinder schon im Kindesalter ausgeprägt feinfühlig und empfindsam reagieren. Bezieht man nur Kinder älter als drei Jahre in die eigene Auswertung ein ($n = 178$), so konnten diese Symptome bei 118 (feinfühlig) bzw. 129 (empfindsam) erfragt werden. Etwa mit Erreichen des Vorschulalters treten weitere WBS-spezifische Verhaltensauffälligkeiten hinzu. Diese können ohne Gewichtung wie folgt genannt werden: einfühlsam, ablenkbar, beharrlich, schwerfällig, neben einer kurzen Aufmerksamkeitsspanne. Schwerfällig erscheinen Kinder mit dem WBS immer dann, wenn von ihnen Dinge gefordert werden, denen sie zum entsprechenden Zeitpunkt nicht nachkommen wollen. Ausgesprochen beharrlich sind sie, wenn es darum geht, eigene Interessen oder Forderungen durchzusetzen. Als einfühlsam verhalten sich diese Kinder beispielsweise bei intrafamiliären Konflikten oder bei Auseinandersetzungen Dritter innerhalb einer Gruppe, so zum Beispiel im Klassenverband oder am Arbeitsplatz. Eine kurze Aufmerksamkeitsspanne ist bei geistiger Tätigkeit zu erkennen. Kinder mit WBS sind ausge-

sprochen geräuschempfindlich. Dieses Symptom gaben 177 Mütter bei 213 Kindern an. Der Gebrauch von Hausgeräten, Werkzeugen oder der Lärm von Flugzeugen kann erhebliche angstvolle Reaktionen hervorrufen. Andererseits zeichnen sich diese Mädchen und Jungen durch ein gutes Musikempfinden aus. Immer wieder berichten Eltern, dass sich ihre Kinder schon im frühen Alter zur Musik hingezogen fühlen. Zahlreiche Patienten haben auch ohne die Kenntnis von Noten ein Instrument erlernt ($n = 32$). Sechs von diesen spielen zwei Instrumente.

Auffallend gut ausgeprägt ist das Personen- und Ortsgedächtnis. Berücksichtigt man nur Kinder älter als 6 Jahre ($n = 122$), so berichteten Eltern bei 104 der 122 von einem guten Personengedächtnis und bei 83 über ein gutes Ortsgedächtnis. Die Stimme der Kinder mit dem WBS wird als rau und heiser beschrieben. Dieser Befund war hier bei 125 von 218 Untersuchten anamnestisch zu erfragen.

3.1 Diskussion

Die eigenen retrospektiven Erhebungen zeigen, dass etwa die Hälfte aller Kinder mit WBS innerhalb der Säuglingszeit stationär betreut wurde und von diesen sich sieben Säuglinge einer Operation unterziehen mussten.

Über Krankenhausaufenthalte während dieser Lebensspanne geben Publikationen mit einer größeren Zahl von Patienten mit WBS keine Hinweise. Lediglich Morris et al. (1988) berichteten, dass Eltern innerhalb des ersten Lebensjahres mit ihren betroffenen Kindern durchschnittlich 9,6-mal einen Kinderarzt aufsuchten, wobei der Anlass überwiegend Ernährungsprobleme, kombiniert mit einer schlechten Gewichtszunahme, Koliken oder einer Otitis media war. Vier von insgesamt 42 Kindern waren wegen ihrer kardiovaskulären Fehlbildung und 36 % aufgrund einer Inguinalhernie vor der Vollendung des ersten Lebensjahres operiert worden (Morris et al. 1988).

Gastrointestinale Beschwerden in Kombination mit einer unzureichenden Gewichtszunahme stellen ein Hauptproblem der Säuglinge mit WBS dar. Hierüber berichteten bereits die beiden Erstbeschreiber des Syndroms (Williams et al. 1961; Beuren et al. 1962). Eine ausgewählte Übersicht zur Häufigkeit dieser Symptome aus publizierten Arbeiten fasst die Tabelle 3.2

(Seite 37) zusammen. Als eine mögliche Ursache dieser Symptomatik, insbesondere die Kombination aus rezidivierendem Erbrechen mit unzureichender Gewichtszunahme, wurde eine unter Umständen nicht dokumentierte Hyperkalzämie während der Säuglingszeit diskutiert (Martin et al. 1984). Im eigenen Patientenkollektiv ist eine Hyperkalzämie nur bei vier Kindern im Säuglingsalter beobachtet worden, anamnestisch bestand für diese ein rezidivierendes Erbrechen. Die statomotorische und mentale Entwicklung verlief innerhalb der ersten zwölf Lebensmonate mit wenigen Ausnahmen verzögert. Das freie Sitzen wurde im Median mit 11 (6 - 48) Monaten erlernt, erste Worte sprachen die Kinder mit 20 (7 - 60) Monaten. Ähnliche Ergebnisse sind an einem größeren Patientenkollektiv nur von Martin et al. (1984) und Morris et al. (1988) publiziert worden, wobei Morris und Mitarbeiter ausführten, dass ihre 42 untersuchten Kinder durchschnittlich mit 21 Monaten alleine laufen konnten und mit 21,6 Monaten sprachen. Martin et al. (1984) gaben für ihre 42 Kinder mit WBS ein mittleres Alter für das freie Sitzen von 10,5 (+/- 2,5) Monaten sowie für das freie Laufen von 23,4 (+/- 6,9) Monaten an. In der Tabelle 3.3 (Seite 38) sind die Entwicklungsdaten der eigenen Patienten neben Angaben aus der Literatur und den deutschen Normwerten der Denver-Entwicklungsskalen (Flehmig et al. 1973) vergleichend aufgeführt.

Obwohl die statomotorische Entwicklung verzögert verlief, haben relativ wenig Kinder mit WBS eine krankengymnastische Betreuung erhalten (n = 97). Die Gründe hierfür mögen darin liegen, dass das Gesamtkollektiv 48 erwachsene Patienten einschließt, von denen wiederum 41 keine Krankengymnastik erhielten. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen zur Krankheitsfrüherkennung bei Säuglingen und Kleinkindern sind erst im Juli 1971 gesetzlich eingeführt worden (I, 181 RVO) und im Verlauf durch weitere Ergänzungen neu gefasst, zuletzt im Juni 1997 (I, 26 SGBV, 1 GKV – Neuordnungsgesetz vom 23. Juni 1997). Ferner bleibt zu berücksichtigen, dass die Diagnose „Williams-Beuren-Syndrom“ im Median erst mit 2;4 Jahren (Schwankungsbreite: 1 Monat - 39;11 Jahre; n = 204) gestellt und damit die Entwicklungsverzögerung möglicherweise nicht entsprechend gewichtet worden ist. Die Literatur gibt keine Auskünfte darüber, wie häufig Kinder mit WBS krankengymnastisch betreut worden sind.

Bisher liegen keine Berichte über Langzeituntersuchungen an Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom von der frühen Kindheit bis zum Erwachsenenalter, die an einem größeren Patientengut erhoben worden sind, vor. So bezieht sich die Diskussion nur auf wenige Arbeiten, in denen darüber hinaus nur einzelne Aspekte zu diesem Themenkomplex angesprochen wurden.

Daher werden die Ergebnisse aller klinischen Befunde der eigenen 218 Patienten der Literatur gegenübergestellt.

Das mittlere Untersuchungsalter lag bei den weiblichen Patienten bei 7;0 Jahren und bei den männlichen bei 7;8 Jahren. Pagon et al. (1987) teilten mit, dass sie ihre neun Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom in einem mittleren Alter von 13 Jahren erstmals untersucht hatten, wogegen die Erstuntersuchungen der 41 Kinder, über die Martin et al. (1984) berichteten, bei 11,9 (+/- 6 Jahre) lag.

Die Diagnose für die 218 eigenen Patienten wurde im Mittel mit 3;6 Jahren gestellt und zwar überwiegend von Kinderkardiologen (65 %). Dies ist sicher darauf zurückzuführen, dass das Syndrom, bedingt durch den hohen Anteil kardiovaskulärer Fehlbildungen, bei Kinderkardiologen besonders gut bekannt ist oder zuerst dorthin überwiesen wird. Martin et al. (1984) nannten die supra-avalvuläre Aortenstenose oder periphere Pulmonalstenose neben zwei weiteren Symptomen als wesentliche diagnostische Kriterien.

Ein Leitsymptom des Syndroms ist in jedem Lebensalter die kraniofaziale Dysmorphie. Diese wurde bei 185 der 218 eigenen Patienten beobachtet. Eine erste detaillierte Beschreibung des Gesichtes bei Kindern mit WBS gaben Joseph und Parrott (1958). Sie verglichen den Gesichtsschnitt der Kinder mit WBS mit dem eines Pekinesen, später wurde der Begriff „Elfen-gesicht“ geprägt (Jones und Smith, 1975). Beim kindlichen Gesicht des WBS imponieren die vollen Wangen neben einem großen Mund, der häufig offengehalten wird. Das Lippenrot ist verbreitert, die Unterlippe vorgewölbt. Die Milchzähne sind klein (sogenannte Mäusezähne). Im Bereich der Augenregion erkennt man bitemporale Einbuchtungen und suprapalpebrale Wülste. Die Nasenwurzel ist eingesunken, die Nasenlöcher sind nach vorne gerichtet mit gleichzeitig ausladenden Nasenflügeln. Im Verlauf der Entwicklung vollzieht sich ein Wandel im Gesichtsschnitt. Das Gesicht wird länglicher, der breite Mund bleibt sichtbar erhalten. Die größeren Gesichtszüge des erwachsenen Menschen mit WBS vermitteln den Eindruck einer vorzeitigen Alterung (Abb. 3.2; Seite 41).

Als ein weiteres charakteristisches Merkmal sind bei blauäugigen Patienten typische Irisveränderungen, die als weißliche radspeichenähnliche Einschlüsse imponieren. Hier sei auch auf

das Kapitel 5.9 (Seite 125 ff.), welches das Spektrum okkulärer Besonderheiten und Erkrankungen beim WBS ausführt, hingewiesen.

Zahnfehlstellungen und eine Mikrodentie sind weitere auffällige Befunde (Abb. 3.3 - 3.5, Seiten 42-44). Jones und Smith (1975) dokumentierten eine Mikrodentie bei der Hälfte ihrer untersuchten Kinder mit WBS. Morris et al. (1988) erhoben diesen Befund bei 23 von 42 Patienten. Eine Zahnhypoplasie der Milchzähne lag bei insgesamt 154 Personen vor, die jüngsten Patienten blieben hierbei unberücksichtigt.

Nicht nur das Gesicht, sondern auch der Körperbau weist beim WBS typische Merkmale auf. Besonders im Kindesalter ist der Nacken verlängert, die Schultern hängen, der Rumpf wirkt länglich und schmal. Detaillierte Angaben zum Körperbau fehlen in der Literatur. Von Armin und Engel (1964) erwähnten einen schmalen Rumpf bei sechs ihrer sieben Patienten, Dilts et al. (1990) nannten den langen Nacken als ein Symptom dieses Syndroms.

Radioulnare Synostosen werden ebenfalls erwähnt (Dupont et al. 1970; Pagon et al. 1987). Morris und Carey (1990) gaben die Häufigkeit mit 10% bei 48 Patienten an. Im eigenen Patientengut zeigten 14 von 218 Patienten eine radioulnare Synostose (Pankau et al. 1993 a).

Im eigenen Kollektiv nimmt die Zahl der diagnostizierten Skoliosen mit zunehmendem Alter zu. Drei von 218 Patienten mussten an der Wirbelsäule operiert werden. Martin et al. (1984) gaben die Häufigkeit einer Skoliose in ihrem Patientenkollektiv mit 19% an, Morris et al. (1988) bezifferten diese bei 42 Patienten mit 1%.

Die Infektanfälligkeit junger Kinder mit WBS ist sehr groß, wie die Tabelle 3.4, Seite 39, deutlich zeigt. Auch hierzu wiesen nur Morris et al. (1988) darauf hin, dass Eltern mit ihren Säuglingen mit WBS häufig einen Arzt aufsuchten. Als Gründe nannten sie neben Ernährungsproblemen eine Otitis media.

Angaben zum Besuch des Kindergartens oder der Schule sind für eine größere Patientenzahl nicht publiziert. Lediglich Morris et al. (1988) führten aus, dass alle Patienten eine spezielle Beschulung erfahren hatten, obwohl zunächst 19% eine Regelschule besuchten. Aufgrund eigener Ergebnisse hat die Beschulung überwiegend in einer Lernbehindertenschule oder Ein-

richtung für geistig Behinderte stattgefunden. Andererseits sind Ergebnisse zum Intelligenzquotienten (IQ) wiederholt auch an größeren Patientenzahlen mitgeteilt worden; Tabelle 3.6 fasst dieses zusammen. Soweit aus den einzelnen Arbeiten ersichtlich, ist das entsprechende Testverfahren mit aufgeführt. Diese Tabelle macht deutlich, dass der überwiegende Teil aller Patienten in die Bereiche leicht oder mäßig geistig behindert einzustufen ist. Man findet aber durchaus auch Patienten, deren IQ zwischen 70 bis 80 liegt (Lernbehinderung). Ein Gesamt-IQ von > 80 spricht nicht grundsätzlich gegen die Diagnose WBS, stellt aber eher eine Ausnahme dar (Morris et al. 1988; Morris und Carey, 1990; Udwin und Yule, 1990).

Tab. 3.6: Überblick über Studien zur allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit bei Kindern mit WBS (unter Angabe der Stichprobengröße, der Messinstrumente und des Alters)

Autor	n	Verfahren	Alter in Jahren	IQ
Arnold et al. (1985)	23	WISC-R	k.A.	42#
Bennett et al. (1978)	7	McCarthy	4-8	53,9
Bellugi et al. (1988)	3	WISC-R	10-14	43/49/66
Bellugi et al. (1990)	6	WISC-R	10-17	50,8
Beuren et al. (1962) *	4	HAWIK	5-10	46/46/58
Bihrlé et al. (1989)	14	WISC-R	9-18	57,42
Cherniske et al. (2004)	20	k.A.	38 ;8 (30-51)	68# 70-80 (n= 3)+ 50-69 (n=14)+ <50 (n= 3)+
Crisco et al. (1988)	22	SIT	4-10	67,5
Crisco (1990)	14	SIT	3-5/8-10	67/66
Jones u. Smith (1975)	14	k.A.	k.A.	54
Martin et al. (1984)*	26	Griffith	3;6\$	60
	10	SIT	5;3\$	66
	11	WISC-R	9;7\$	54
Morris et al. (1988)	42	k.A.	1-34	57
Morris et al. (1990)	13	k.A.	17-45	53,1
Pagon et al. (1987)	9	WISC-R	10-20	42#
Reiss et al. (1985)	2	WISC-R	6	44/49
Sherrets et al. (1982)	1	WISC-R	8	40
Trauner et al. (1989)	8	WISC-R/WAI	16;7\$	53,8
Udwin u. Yule(1990)	43	WISC-R	6-15	51-85+
v. Armin u. Engel (1964)	7	WISC-R/SIT	6-13	40-50+

* Angaben stammen aus Krankengeschichten

k.A.: keine Angaben # Median + Range \$ Mittleres Alter in Jahren

Messinstrumente:

HAWIK: Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder

McCarthy: McCarthy Scales of Children's Abilities

SIT: Stanford Binet Intelligence Scales

WISC-R: Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

Zahlreiche Patienten mussten sich im Verlauf ihres Lebens mindestens einer Operation, am häufigsten der Herniotomie (74 von 218), unterziehen. Martin et al. (1984) berichteten zwar, dass ein Strabismus mit 50 % und am zweithäufigsten eine Inguinalhernie mit 31 % auftraten, machten aber keine Angaben über die Zahl etwaiger Operationen.

Die beiden Erstbeschreiber Williams et al. (1961) und Beuren et al. (1962) wiesen auf die psychomentale Entwicklungsstörung hin. Diese Intelligenzminderung wird in allen Publikationen betont, wobei exakte Angaben zum Entwicklungsverlauf an größeren Zahlen selten sind. Tabelle 3.3, Seite 38, vergleicht die eigenen Ergebnisse mit den Angaben aus der Literatur und den Normwerten der Denver-Entwicklungsskalen (Flehmig et al. 1973).

Sowohl Klein et al. (1990) als auch Martin et al. (1984) erwähnten eine verstärkte Geräusch- und Lärmempfindlichkeit bei 62 von 65 bzw. 39 von 41 Kindern. Über dieses Phänomen berichteten die Mütter bei 213 der eigenen Patienten im Kindesalter.

Bereits Beuren et al. (1962) beschrieben ihre ersten drei Kinder als überaus freundlich, von allen wegen ihres Verhaltens geliebt. Williamson (1964) bezeichnete sie als „affectionate and loveable“. Jones und Smith (1975) charakterisierten sie als „friendly and loquacious“, von Armin und Engel (1964) fanden in ihren Beobachtungen unerwartet höfliche, offene und freundliche Verhaltensweisen der Kinder. Besonders Erwachsenen gegenüber seien sie ungehemmt zugewandt, hatten dagegen Gleichaltrigen gegenüber Kontaktschwierigkeiten. Außerdem fielen diese Kinder durch ihre besondere Ängstlichkeit auf. Fryns und Mitarbeiter berichteten über zwei ältere Patienten, deren charmante Persönlichkeit sich im Laufe ihres Lebens nicht geändert hatte (Fryns et al. 1991). Auch Lopez-Rangel et al. (1992) charakterisierten zehn Erwachsene als freundlich und Fremden gegenüber zugewandt.

4. Erwachsene Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

Über Erwachsene mit Williams-Beuren-Syndrom gibt es in der Literatur nur wenige Mitteilungen, die über das klinische Bild und insbesondere den Verlauf dieser Patienten informieren.

Morris et al. (1988) publizierten klinische Befunde bei 17 Erwachsenen. Zwei Jahre später berichtete die gleiche Arbeitsgruppe ausführlich über 13 Erwachsene mit WBS (Morris et al. 1990). 1992 erschien eine weitere Arbeit über 10 erwachsene Patienten mit WBS im Alter zwischen 18 und 43 Jahren (Lopez-Rangel et al. 1992). Erwähnt sei auch die Arbeit von Plisart et al. (1994), die klinische Befunde sowie psychologische Aspekte und Wesensmerkmale bei 11 Erwachsenen mit WBS darstellten. Ansonsten sind in der Literatur nur Einzelkasuistiken oder lediglich Teilaspekte des Syndroms bei älteren Patienten erwähnt. Die beiden mit 64 Jahren ältesten männlichen Patienten teilten Fryns et al. (1991) mit. Die wenigen bisher veröffentlichten Berichte über eine größere Zahl von erwachsenen Patienten mit WBS ließen es daher sinnvoll erscheinen, diese eigene Gruppe gesondert darzustellen und zu diskutieren.

4.1 Ergebnisse

Das eigene Patientengut umfasste 1998 48 Erwachsene (18 w, 30 m), die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 18 Jahre und älter waren. Die Altersspanne gliedert sich wie folgt: 11 Patienten waren zwischen 18 und 20; 30 zwischen 20 und 30; 6 zwischen 30 und 40 Jahre; die älteste 46;9 Jahre alt. Der Median für die Patientinnen lag bei 25;1 und der für die männlichen Patienten bei 23,0 Jahren.

44 Patienten lebten bei ihren Eltern in häuslicher Gemeinschaft, vier in Heimen für körperlich und/oder geistig Behinderte. Keiner war in der Lage, einen eigenen Hausstand dauerhaft zu führen. Eine Patientin war für einige Jahre verheiratet. Sie ist Mutter ebenfalls eines Mädchens mit Williams-Beuren-Syndrom, das bei Pflegeeltern lebt. Diese Patientin ist nach ihrer Scheidung wieder zur leiblichen Mutter gezogen. Zwischenzeitlich kennen wir eine weitere 24;7-jährige Mutter mit Williams-Beuren-Syndrom. Sie hat eine Hauswirtschaftsschule absolviert, übt diesen Beruf aber nicht aus. Ihre Tochter weist ebenfalls das WBS auf. Dieses Kind

wird vorwiegend von den Großeltern betreut (Pankau et al. 2001). Wie bereits im Kapitel 2.2 erwähnt, sind dem wissenschaftlichen Beirat des Bundesverbandes WBS zwei weitere Familien bekannt geworden, in denen das Syndrom zweimal von der Mutter auf eine Tochter bzw. einen Sohn und einmal vom Vater auf den Sohn vererbt wurde. Vor der Geburt des Kindes mit WBS war die Diagnose bei den Müttern und dem Vater nicht bekannt.

Lediglich drei erlangten einen Hauptschulabschluss. Einer von diesen hatte eine abgeschlossene Berufsausbildung als Bürogehilfe, war aber wegen seines geringen Arbeitstempos nicht weiter beschäftigt worden. Sein Intelligenzquotient im Alter von 24;7 Jahren lag bei etwa 80. Ein Patient absolvierte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Lehre als Gas- und Wasserinstallateur mit bisher zufriedenstellendem Erfolg. Ein Patient arbeitete nach der Hauptschulzeit phasenweise als Hilfsarbeiter, ging aber zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keiner Tätigkeit nach. Eine weitere Patientin arbeitete in einem befreundeten Haushalt und half dort bei der Kinderbetreuung. Jene 24-jährige Patientin, die ebenfalls Mutter eines Mädchens mit WBS ist, lebt bei den Eltern, arbeitet dort im elterlichen Betrieb, nachdem sie eine zweijährige Hauswirtschaftslehre absolviert hatte. Sie hatte zuvor den Schulabschluss der Sonderschule für Lernbehinderte erreicht. Von den verbleibenden Patienten besuchten noch zwei eine Schule für geistig Behinderte und eine junge Frau eine Körperbehindertenschule. Bis auf einen Patienten, der nach Entlassung aus der Schule für geistig Behinderte ohne Tätigkeit bei den Eltern lebte, waren alle übrigen tagsüber in beschützenden Werkstätten untergebracht.

Nur bei fünf Erwachsenen konnte am Nachuntersuchungstermin eine Intelligenztestung vorgenommen werden. Der mittlere IQ lag zwischen 25 und 80. Dabei erzielte die älteste Patientin (46;9 Jahre) im CFT-20-Test einen Gesamt-IQ von 61. Sie war in der Lage, selbständig Jugendbücher zu lesen und einzelne Worte zu schreiben. Sie beherrschte den Zahlenraum von 1 - 10. Zum Zeitpunkt der ambulanten oder stationären Untersuchung befanden sich alle Patienten in guter körperlicher und psychischer Verfassung.

Das charakteristische Gesicht eines Erwachsenen mit WBS war bei 34 der 48 Patienten deutlich erkennbar (Abb. 3.2, Seite 41). Die typische blaue Iris mit zum Teil radspeichenähnlichen Einschlüssen zeigten 23 Patienten. Ein Strabismus konnte bei 25 Untersuchten diagnostiziert werden.

Der typische Körperbau mit hängenden Schultern, langem Nacken und schmalem Rumpf war für beide Geschlechter im Erwachsenenalter in der Hälfte bzw. zwei Drittel aller erkennbar. Auffällig ist die hohe Zahl der diagnostizierten Skoliosen ($n = 37$). Erwähnt seien drei Patienten, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung kaum typische Merkmale des Syndroms zeigten. Bei allen dreien konnte im Kindesalter durch eine Herzkatheteruntersuchung in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universität Göttingen eine kardiovaskuläre Fehlbildung gesichert werden.

Die mittlere Endgröße der weiblichen Patienten lag bei 154,7 cm ($\pm 6,9$ cm), das Gewicht betrug durchschnittlich 53,5 kg, der Kopfumfang lag im Mittel bei 52,9 cm ($\pm 1,6$). Insgesamt waren fünf Patientinnen untergewichtig und 12 kleinwüchsig. Zwei hatten ein Übergewicht, sechs waren mikrocephal, bezogen auf die Perzentilenkurven von Prader et al. (1988).

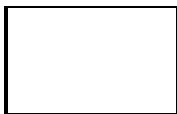
Die mittlere Größe der männlichen Patienten lag bei 165,0 cm ($\pm 6,2$). Das Gewicht betrug durchschnittlich 64,5 kg, der Kopfumfang lag durchschnittlich bei 55,3 cm ($\pm 1,6$). Insgesamt acht Patienten mit WBS waren untergewichtig und von denen wiederum sieben gleichzeitig auch kleinwüchsig. Lediglich drei zeigten ein Übergewicht, eine Mikrocephalie lag bei 11 Untersuchten vor.

Das Spektrum der kardiologischen Befunde, aufgeteilt in weibliche und männliche Patienten, ist in den Tabellen 4.1 a und b wiedergegeben (Seite 55, 56). Diese beziehen sich auf die Ausgangsbefunde, die bei 38 Patienten durch eine Herzkatheteruntersuchung überwiegend schon im Kindesalter gesichert worden waren. Einem kardiovaskulären Eingriff mussten sich 15 Patienten (2 weibliche, 13 männliche) unterziehen (Tab. 4.2, Seite 57). Bei zwei männlichen war eine Re-Operation nötig. Einen arteriellen Hypertonus entwickelten im Verlauf sechs weibliche und sieben männliche Patienten. Eine antihypertensive Therapie erhielten insgesamt sieben (4 weiblich, 3 männlich). 21 der 48 Patienten zeigten bei der letzten Kontrolle auffällige EKG-Befunde in Form von Erregungsausbreitungs- und/oder Rückbildungsstörungen sowie ventrikulären Belastungszeichen. Vermehrte ventrikuläre Extrasystolen (Grad I und III b nach Lown) sind durch Langzeitableitungen für zwei männliche Erwachsene dokumentiert. Auffällig hoch ist die Zahl der Mitralinsuffizienz, die sich im Verlauf bei acht Patienten entwickelt hatte. Neben den kardiovaskulären sind weitere chirurgische Eingriffe vorgenommen worden, die in der Tabelle 4.3 zusammengefasst sind (Seite 57).

Tab. 4.1a: Spektrum der kardialen Befunde bei den weiblichen erwachsenen Patienten mit WBS [Ausgangsbefunde]

Patientin	SVAS	PPS	Aortenhypoplasie	Aortenisthmusstenose	sonstige Befunde
W 1	+	+	-	-	valvuläre PS
W 2	+	-	-	-	
W 3	+	-	-	-	Mitralinsuffizienz
W 4	+	+	+	-	
W 5	+	-	-	-	
W 6	+	+	+	-	Ductus Arteriosus Botalli
W 7	+	+	+	-	
W 8	+	+	-	-	
W 9	+	+	-	-	Ductus Arteriosus Botalli
W 10	+	+	-	-	
W 11	+	+	+	+	
W 12	+	+	+	-	
W 13	+	+	-	-	
W 14	-	-	-	-	
W 15	+	+	-	-	
W 16	+	-	-	-	
W 17	-	-	-	-	
W 18	-	-	-	-	

Ge 15 11 5 1
sa
mt



Abkürzungen:

SVAS: supravalvuläre Aortenstenose

PPS: periphere Pulmonalstenose

PS: Pulmonalstenose

Tab. 4.1b: Spektrum der kardialen Befunde bei den männlichen erwachsenen Patienten mit WBS (Ausgangsbefunde)

Patient	SVAS	PPS	Aortenhypoplasie	Aortenisthmusstenose	sonstige Befunde
M 1	+	+	-	-	
M 2	+	+	-	-	SVPS
M 3	+	-	-	-	
M 4	-	-	-	-	
M 5	+	+	+	-	leichte Aortenklappeninsuffizienz
M 6	+	+	+	-	
M 7	+	+	-	-	
M 8	+	+	+	-	
M 9	-	+	+	-	
M 10	+	+	+	-	
M 11	-	-	-	-	
M 12	+	+	+	-	
M 13	+	-	-	-	
M 14	+	+	+	+	
M 15	+	+	+	-	
M 16	+	+	-	+	
M 17	+	-	+	-	valvuläre Aortenstenose, HOCM
M 18	+	+	+	-	
M 19	+	+	-	-	
M 20	+	-	-	-	
M 21	+	-	-	-	
M 22	+	+	+	-	
M 23	+	+	+	-	
M 24	+	+	+	-	persistierende linke obere Hohlvene
M 25	+	+	+	-	
M 26	+	+	-	-	valvuläre Aortenstenose
M 27	+	+	+	-	Mitralinsuffizienz
M 28	+	+	-	-	
M 29	+	+	-	-	
M 30	+	+	-	-	
Gesamt	27	23	15	2	

SVAS + PPS = 22

Abkürzungen:

SVAS: supravalvuläre Aortenstenose

PPS: periphere Pulmonalstenose

HOCM: hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie

SVPS: supravalvuläre Pulmonalstenose

**Tab. 4.2: Erwachsene Patienten mit WBS und Herzoperation
(W = weiblich, M = männlich)**

Patient	Alter bei OP	Herzoperationen
W 6	2;4	Ductusligatur
W 11	7;6	Aortenisthmusstenosen-OP
M 3	6;11	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)
M 14	6;4	Aortenisthmusstenosen-OP (3,5 cm lang)
M 15	13;2	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)
M 16	4;6	Aortenisthmusstenose-OP
	9;6	Re-OP einer Aortenisthmusstenose (Gore-Tex-Patch)
M 17	19;6	Aortenerweiterungsplastik (Dacron-Patch)
M 18	10;4	Aortenerweiterungsplastik (Cooley-Prothese)
M 19	14;2	Aortenerweiterungsplastik (Dacron-Patch)
M 20	16;9	Aortenerweiterungsplastik (Gore-Tex-Plastik nach Doty)
M 23	10;2	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)
	18;6	Implantation einer Herzklappe bei schwerer Aorteninsuffizienz und 2. Patcherweiterung
M 24	7;5	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)
M 25	6;6	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)
M 20	20;11	Aortenerweiterungsplastik (Dacron-Patch)
M 28	6;5	Aortenerweiterungsplastik (Perikard-Patch)

**Tab. 4.3: Operationen bei den erwachsenen Patienten mit WBS
(ohne Herzoperation); W = weiblich, M = männlich**

Patient	Operationen
W 1	Sterilisation
W 17	Sterilisation
M 3	Herniotomie bds.
M 14	Sterilisation
M 15	Laparotomie bei mechanischem Ileus Nephrektomie li. nach Autounfall
M 16	Herniotomie bds.
M 19	Kolostomie nach Darmperforation und Appendektomie, Sigmaresektion und Resektion einer terminalen Ileumschlinge, Rückverlagerung Anus praeter, Skoliosen-OP, Orchidopexie
M 20	operative Rekonstruktion einer Trommelfellperforation
M 23	Herniotomie re., Adenotomie
M 26	Herniotomie bds.
M 27	Orchidopexie bds.

Das Persönlichkeitsprofil der Erwachsenen hatte sich im Verlauf gegenüber der Kindheit kaum verändert. Der überwiegende Teil der Patienten wurde von den Eltern auch weiterhin als überfreundlich, feinfühlig, empfindsam, einfühlsam, ablenkbar, schwerfällig und beharrlich beschrieben.

Von einer kurzen Aufmerksamkeitsspanne wurde in 38 Fällen durch die Eltern berichtet. Auch die Ängstlichkeit, die insbesondere bei jungen Kindern mit WBS gehäuft auftritt, bestand noch im Erwachsenenalter fort, hatte aber insgesamt an Bedeutung verloren. So konnten die Untersuchungen, wie Echokardiographie, Röntgenverfahren, EKG und Sonographie der Nieren, einschließlich einer Blutentnahme, nach vorheriger Aufklärung ohne Gegenwehr erfolgen. Drei Patienten lehnten allerdings eine Untersuchung in der Klinik aus angstvoller Erinnerung ab. Diese ließen sich aber zu Hause ohne Probleme untersuchen.

Kinder mit WBS reagieren einerseits sehr empfindlich auf laute Geräusche, zeichnen sich andererseits aber durch ein gutes Musikempfinden aus, wobei auch laute Musik toleriert wird. Zudem berichten Eltern über ein relativ gutes Vokabular und ein überdurchschnittlich gutes Personen- und Ortsgedächtnis. Diese Eigenschaften sind auch bei den Erwachsenen mit WBS anzutreffen, wobei laute Geräusche zwar teilweise als unangenehm empfunden werden, aber nicht mehr ängstliche Reaktionen hervorrufen.

Das Ortsgedächtnis ist bei erwachsenen Patienten mit WBS nicht so gut ausgeprägt wie in der Kindheit. Erhalten geblieben ist aber weiterhin das gute Musikempfinden. Zwölf Patienten spielen sogar ein oder zwei Instrumente ohne Kenntnis von Noten. Einer fiel besonders auf, weil er mehrere Sprachen erlernt hatte, obwohl er die Sonderschule für Lernbehinderte besuchte und dort keinen Abschluss erlangte. Die Testung mit sechs Jahren ergab im Bühler-Hetzer-Test einen EQ von 0,71.

Bei 31 Patienten wurden im Verlauf zum Teil mehrere Entwicklungstests durchgeführt. Überwiegend kam der Bühler-Hetzer-Test zur Anwendung. Der bestimmte Entwicklungsquotient (EQ) lag zwischen 0,48 und 1,04. Das beste Testergebnis erzielte ein Junge mit WBS mit vier Jahren im Bühler-Hetzer-Test und Mann-Zeichen-Test, der später auch einen Hauptschulabschluss erreichte und eine Lehre als Gas- und Wasserinstallateur begonnen hatte. Acht Personen wurden im Verlauf zweimal getestet. Das Intervall betrug für fünf dieser zwei Jahre,

für einen fünf und für weitere zwei Patienten zwölf Jahre. Zwischen erster und zweiter Testung fand sich kein wesentlicher Unterschied, die EQ-Werte lagen bei der ersten Testung zwischen 0,55 und 0,86, bei der zweiten zwischen 0,48 und 0,89.

4.2 Diskussion

Das eigene Kollektiv umfasst 48 Erwachsene (18 w, 30 m) und ist damit eine der größten beschriebenen Erwachsenengruppe. Beschreibungen über das klinische Bild beim Williams-Beuren-Syndrom beschränken sich weitgehend auf Kinder und Jugendliche. Die ersten beiden Erwachsenen mit WBS erwähnte Gibson (1958).

Im Verlauf der Entwicklung vollzieht sich ein Wandel im Gesichtsschnitt beim Williams-Beuren-Syndrom. Während es im Kindesalter durch die vollen Wangen eher rund wirkt, wird es mit zunehmendem Alter, bedingt durch eine hagere Wangenpartie, länglicher. Die Gesichtszüge werden gröber, die Lippen können an Dicke noch zunehmen. Dennoch bleibt ein charakteristisches „WBS-Gesicht“ mit relativ großem Mund und typisch geformter Nasenspitze mit zum Teil nach vorne gerichteten Nasenlöchern und ausladenden Nasenflügeln erhalten (Pankau et al. 1997). Dieser Gesichtsausdruck war bei 34 der 48 Erwachsenen im eigenen Patientengut deutlich erkennbar. Morris et al. (1990) bestätigten diesen Eindruck mit gleicher Begründung. Auch die beiden von Fryns et al. (1991) publizierten Männer mit WBS sowie die Abbildungen in den Arbeiten von Lopez-Rangel et al. (1992) und Morris et al. (1993 b) spiegeln diesen Gesichtsausdruck wider.

Die Somatogramme zeigen, dass 12 von 18 weiblichen und 7 von 30 männlichen Patienten kleinwüchsig sind. Die eigenen Untersuchungen ergaben eine durchschnittliche Endgröße für die Mädchen von 154,7 +/- 6,9 cm (n = 18) und für die Jungen von 165,0 +/- 6,2 cm (n = 30). Morris et al. (1984) gaben eine etwas niedrigere Endgröße an. Diese betrug für die Mädchen 147 +/- 5 cm (n = 6) und für die Jungen 159 +/- 9 cm (n = 8). Von den zehn erwachsenen Patienten, über die Lopez-Rangel et al. (1992) berichteten, waren vier männliche und zwei weibliche kleinwüchsig. Die Endgrößen der 11 erwachsenen Patienten (5 w, 6 m), über die Plissart et al. (1994) berichteten, lagen zwischen 147 cm und 155 cm. Damit befanden sich alle Endgrößen unterhalb der 3. Perzentile.

Das mittlere Menarchealter im eigenen Erwachsenenkollektiv betrug $12 \pm 1,5$ Jahre. Bei Martin et al. (1984) wurde es mit $11,2 \pm 1,3$ Jahren angegeben. Morris et al. (1988) publizierten ein Menarchealter von 10,3 Jahren bei sieben Mädchen mit WBS älter als acht Jahre. Sehr ungenau sind dagegen die Angaben zum Pubertätsbeginn für die männlichen Patienten. Dieser lag in der eigenen Gruppe zwischen 11 und 17 Jahren ($14 \pm 1,10$ Jahre). Martin et al. (1984) nannten einen mittleren Pubertätsbeginn für Jungen mit WBS mit $12,3 \pm 1,6$ Jahren. Zum Wachstumsverlauf und dem Menarchealter wird auch in einem gesonderten Kapitel ausführlich berichtet.

Angaben zum Kopfumfang bei einer größeren Zahl von Erwachsenen mit WBS publizierten Martin et al. (1984), die einen mittleren Kopfumfang von 54,8 cm für männliche ($n = 8$) und 52,8 cm für Patientinnen mit dem WBS ($n = 6$) angaben. Pankau et al. (1994) gaben einen mittleren Kopfumfang für erwachsene Patienten mit WBS von $52,85 \pm 1,75$ cm ($n = 16$) an und für 31 männliche einen Kopfumfang von $55,51 \pm 1,68$ cm ($n = 30$). Bei den 13 Erwachsenen, über die Morris et al. (1990) berichteten, sind nur viermal Angaben zum Kopfumfang enthalten, die jeweils der Norm entsprachen. Auch jene drei Erwachsenen, die das Syndrom an ihre Nachkommen vererbten, waren normocephal (Morris et al. 1993b). Die Arbeit von Lopez-Rangel et al. (1992) nannte Messwerte des Kopfumfanges bei acht erwachsenen Patienten (4 w, 4 m). Je ein Wert beiderlei Geschlechts lag unterhalb der 3. Perzentile. Morris et al. (1988) führten aus, dass der Kopfumfang nach dem 4. Lebensjahr im Mittel entlang der 25. Perzentile verläuft. Der mittlere Kopfumfang im eigenen Patientengut betrug bei den weiblichen $52,9 \pm 1,6$ cm und bei den männlichen $55,3 \pm 1,6$ cm. Dieser Wert entspricht der 10. bzw. 25. Perzentile nach den Normwerten von Prader et al. (1988). Mikrocephal waren insgesamt 17 Patienten (6 w, 11m).

Betrachtet man das aktuelle Gewicht der Erwachsenen des eigenen Kollektivs ($n=48$), so zeigt sich nur für zwei (1 w, 1 m) ein Übergewicht. Von den zehn Erwachsenen, über die Lopez-Rangel et al. (1992) publizierten, war lediglich eine weibliche Patientin übergewichtig. Andererseits berichteten Martin et al. (1994) über vier von 14 und Morris et al. (1990) über fünf von 17, die übergewichtig waren. Keiner der von Plissart et al. (1994) publizierten Patienten war übergewichtig. Anfang 2003 konnte der Wissenschaftliche Beirat eine retrospektive Befragung zur Gewichtsentwicklung im Erwachsenenalter durchführen. Zu diesem Zeitpunkt überblickte dieser klinische Befunde von 427 Patienten, von denen 128 (54 w, 74 m) mittler-

weile zwischen 18 und 62,2 Jahre alt waren. Eine Adipositas lag im männlichen Geschlecht bei 14, entsprechend 18,9% vor ($\text{BMI} > 28,78 \text{ kg/m}^2$). Acht weitere Patienten (10,8 %) waren übergewichtig ($\text{BMI} > 25,91 \text{ kg/m}^2$). Einen BMI unter der 10. Perz. wiesen 14 Patienten (18,9%) auf. Damit waren von den 74 männlichen erwachsenen Patienten mit WBS 48,6%, also knapp die Hälfte, nicht normalgewichtig (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Von den 54 weiblichen Patienten mit WBS waren 18 und damit 34% adipös ($\text{BMI} > 27,76 \text{ kg/m}^2$) und vier weitere (7,5%) übergewichtig ($\text{BMI} > 25,28 \text{ kg/m}^2$). Untergewichtig waren 12 Patienten (22,6%; $\text{BMI} < 18,36 \text{ kg/m}^2$). Das bedeutet, dass lediglich etwa 1/3 der weiblichen erwachsenen Patienten ein Normalgewicht zeigten (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

Betrachtet man die Gewichtsentwicklung im Verlauf, so lag ein Übergewicht vor dem 10. Lebensjahr nur bei einem Mädchen mit WBS vor (9;10 Jahre, $\text{BMI} 29,95 \text{ kg/m}^2$). Schon im Alter von 11 Monaten war ohne Gewichtsangabe in einem Arztbrief die Adipositas erwähnt. Zu diskutieren sind in dieser Familie weitere genetische Faktoren, die eine Adipositas begünstigt haben, da die gesamte Familie übergewichtig ist. Mit 24 Jahren lag ihr BMI bei $38,54 \text{ kg/m}^2$.

Von den 74 männlichen Patienten mit WBS konnten für 62 im präpubertären Alter BMI-Daten ermittelt werden, von denen kein Wert über der 90. Perzentile lag. Ein Übergewicht bzw. eine Adipositas hatte sich damit wie bei den Mädchen erst im Verlauf der Pubertät oder später entwickelt. Die deutliche Gewichtszunahme für einen Großteil aller erwachsenen Patienten mit WBS ist sicher alimentär bedingt und wird zudem durch einen erheblichen Bewegungsmangel begünstigt, da in dieser Gruppe alle gerne und auch viel aßen, aber in ihrer Freizeit sich kaum körperlich betätigten.

Der Körperbau des Erwachsenen mit WBS wird in der Literatur nicht gesondert erwähnt. Lediglich Morris et al. (1990) betonten, dass Erwachsene mit diesem Syndrom einen langen Nacken aufweisen können. Dieses Symptom wurde neben den hängenden Schultern und einem schmalen Rumpf bei der Hälfte bzw. drei Viertel der eigenen erwachsenen Patienten beobachtet.

Auch die Angaben zur Häufigkeit einer Skoliose bei erwachsenen Patienten mit WBS sind selten. Morris et al. (1990) betonten allgemein, dass Erwachsene mit diesem Syndrom häufig

eine Kyphoskoliose entwickeln. In ihrer zwei Jahre zuvor erschienenen Übersichtsarbeit zum Williams-Beuren-Syndrom wurde diese für die Erwachsenengruppe nicht erwähnt (Morris et al. 1988). Vier der zehn Erwachsenen, über die Lopez-Rangel et al. (1992) publizierten, hatten eine leichte Skoliose entwickelt. Martin et al. (1994) gaben die Häufigkeit dieser ohne Altersangaben mit 19 % an. Drei von 11 Patienten in der Arbeit von Plissart et al. (1994) hatten eine Skoliose. Von den 48 eigenen Patienten hatten 37 im Verlauf eine Skoliose mit unterschiedlichem Schweregrad entwickelt. Ein männlicher wurde mit 17 Jahren an der Wirbelsäule operiert, nachdem er über Jahre ein Korsett getragen hatte. Die Assoziation von kongenitalen Herzfehlern mit einer Skoliose ist seit langem bekannt. Sie wurde bereits von Frau Taussig (1947) erwähnt. Wright und Niebauer (1956) gaben die Häufigkeit der Kombination aus Skoliose und Vitium cordis mit 5,5% an. In der Gruppe der Patienten, die älter als 14 Jahre waren, betrug die Inzidenz dieser 19%. Stauffer und Mankin (1966) berichteten über einen proportionalen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer sekundären Skoliose und der Zahl resezierter Rippen. Von den 37 Patienten mit einer Skoliose im eigenen Kollektiv waren 16 an einem Herzfehler operiert worden. Bei keinem war eine Rippenresektion erfolgt. Lediglich zwei Patienten hatten ohne Nachweis eines Herzfehlers eine Skoliose entwickelt, wobei einer von beiden an dieser operiert worden war.

Bei lediglich zwei männlichen Patienten lag kein Herzfehler vor. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnte bei der ältesten Patientin echokardiographisch ein Herzfehler ausgeschlossen werden; ein pathologisches Herzgeräusch war nicht auskultierbar. Herr Professor Beuren dagegen stellte bei dieser Frau im Alter von 28 Jahren aufgrund des Auskultationsbefundes und der Röntgen-Thorax-Aufnahme die Diagnose Williams-Beuren-Syndrom mit leichter supra-avalvulärer Aortenstenose und peripheren Pulmonalstenosen. Das Spektrum der kardiologischen Befunde aller 48 Patienten listen die Tabellen 4.1 a, b, (Seite 55, 56) auf. Diese zeigen, dass eine SVAS isoliert oder in Kombination mit peripheren Pulmonalstenosen am häufigsten vorkommt. Mit 20 Beobachtungen ist die Zahl der Aortenhypoplasien ebenfalls sehr hoch. Ein ähnliches Ergebnis publizierten Morris et al. (1988) bei 17 erwachsenen Patienten, von denen 13 eine SVAS und sechs Pulmonalstenosen zeigten. Zwei Jahre später berichteten Morris et al. (1990) über 13 Erwachsene mit WBS. Eine SVAS wurde bei neun und Pulmonalstenosen bei vier Patienten beobachtet. Auch die Arbeit von Lopez-Rangel et al. (1992) nannte vier von zehn Patienten mit einer SVAS, dagegen nur einen mit isolierter Pulmonalstenose. Unklar blieb allerdings auch in dieser Publikation, wie diese Befunde erhoben

worden waren. Plissart et al. (1994) konnten eine supraaortale Aortenstenose echokardiographisch bei fünf von 11 Erwachsenen nachweisen. Wesentlich geringer lag die Zahl der Aortenhypoplasien in den von Morris et al. (1988, 1990) publizierten Arbeiten. In der ersten Gruppe von 17 Patienten wurde diese bei nur drei und in der zweiten von insgesamt 13 genannten bei ebenfalls nur drei Erwachsenen gefunden. Diese unterschiedliche Inzidenz der Aortenhypoplasie beim Williams-Beuren-Syndrom könnte darin begründet sein, dass in der eigenen Patientengruppe 38 dieser Befunde durch eine Herzkatheteruntersuchung erstellt worden war. Zudem bezieht sich diese Diagnose auf initiale Untersuchungen zu einem früheren Zeitpunkt. Morris et al. (1988, 1990) gaben - bezogen auf die Erwachsenen - keine Zahl über Herzkatheteruntersuchungen an. In der Gruppe der Kinder mit pathologischem Herzgeräusch erfolgte diese bei nur einem Drittel ihrer Patienten.

Eine Mitralklappeninsuffizienz entwickelten im Verlauf acht der 48 eigenen Patienten. Angaben zur Häufigkeit dieser bei Erwachsenen mit WBS fehlen in der Literatur, obwohl diese Kombination bereits in der Erstbeschreibung von Williams et al. (1961) erwähnt wurde. Andere Autoren, die über das Spektrum kardiovaskulärer Fehlbildungen beim Williams-Beuren-Syndrom berichteten, beobachteten eine Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls selten. Diese könnte sekundär durch eine länger bestehende supraaortale Aortenstenose hervorgerufen worden sein. Denkbar wäre aber auch eine zusätzliche Veränderung an den Papillarmuskeln im linken Ventrikel. So wurde bei einem Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz im Alter von 25 Jahren neben einer isolierten SVAS in Kombination mit peripheren Pulmonalstenosen und einer zweimalig operativ korrigierten Aortenisthmusstenose echokardiographisch der Verdacht auf einen singulären Papillarmuskel im linken Ventrikel geäußert. Diese weitere intrakardiale Fehlbildung, die sich angiographisch nur schwer darstellen lässt, könnte die Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz bei einigen Patienten begünstigt haben. Ein gleichlautender Befund bei Patienten mit WBS ist weder in der Literatur noch bei den verbleibenden eigenen Patienten dokumentiert worden.

Einen arteriellen Hypertonus entwickelten 27% aller erwachsenen Patienten, eine antihypertensive Therapie erhielten insgesamt sieben.

Kardiovaskuläre Eingriffe erfolgten bei insgesamt 15 der eigenen Patienten. Der Zeitpunkt des Eingriffs lag zum Teil viele Jahre zurück. Die Häufigkeit chirurgischer Eingriffe bei Erwach-

senen mit WBS wird in der Literatur nur von Lopez-Rangel et al. (1992) erwähnt. Lediglich zwei Patienten waren im Verlauf nicht operiert worden. Martin et al. (1984) gaben die Zahl kardiovaskulärer Operationen mit 13 von insgesamt 117 ausgewerteten Fragebögen an.

Vergleicht man die EKG-Befunde der Erwachsenenengruppe mit denen der Kinder und Jugendlichen aus dem eigenen Patientengut, so fällt auf, dass Erregungsleitungsstörungen und Belastungszeichen im Verlauf zugenommen hatten. Dies könnte mit einer ventrikulären Mehrbelastung, bedingt durch die arteriellen Stenosen und einen arteriellen Hypertonus, erklärt werden. Morris et al. (1990) beschrieben ebenfalls ventrikuläre Belastungszeichen und Erregungsausbreitungsstörungen im EKG bei drei von 13 Erwachsenen mit WBS.

In der eigenen Gruppe hatte von den erwachsenen Patienten keiner Kontrakturen an den Fingern und Kniegelenken entwickelt. Im Unterschied dazu berichteten Kaplan et al. (1989), dass zehn von 20 untersuchten Patienten mit WBS zum Teil schwere Gelenkkontrakturen aufwiesen. Die Ätiologie dieser blieb unklar. Es bestand weder eine Korrelation zu den jeweiligen vaskulären Erkrankungen der Patienten, noch gab es Hinweise auf eine neurologische Genese. Morris et al. (1990) nannten einen 27-jährigen mit leichten Bewegungseinschränkungen in den Knie- und Sprunggelenken. Lopez-Rangel et al. (1992) erwähnten bei drei von zehn Erwachsenen leichte Kontrakturen an den Knien bzw. den Ellenbeugengelenken.

Soziologische Erhebungen ergaben, dass von den 48 eigenen Patienten 39 bei den Eltern und die drei übrigen in beschützenden Heimen lebten. Eine zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 40-jährige Patientin war insgesamt acht Jahre verheiratet, konnte aber auf Dauer einen eigenen Hausstand mit ihrem Mann nicht führen. Bei ihrer einzigen Tochter wurde ebenfalls die Diagnose eines Williams-Beuren-Syndroms gestellt. Dieses Kind lebt bei Pflegeeltern. Nach der Scheidung ist die Patientin wieder zu ihrer Mutter gezogen. Mit 39 Jahren wurde sie berentet. Eine weitere Patientin mit WBS ist ebenfalls Mutter eines Kindes mit Williams-Beuren-Syndrom. Die Patientin arbeitet und lebt bei den Eltern. Die Versorgung des Kindes wird von den Großeltern überwiegend übernommen. Zwischenzeitlich (Stand 2014) sind uns drei weitere Familien bekannt geworden, bei denen das Syndrom in zwei Familien von der Mutter auf eine Tochter bzw. einen Sohn und in der dritten vom Vater auf den Sohn vererbt wurde. In dieser Familie wird das Kind mit Williams-Beuren-Syndrom von den Großeltern mütterlicherseits betreut. Der leibliche Vater mit Williams-Beuren-Syndrom hat zeitweise als Tisch-

ltergehilfe gearbeitet und lebt bei seinen Eltern. Über die Schulbildung der Mütter, deren Diagnose bisher unbekannt war kann keine Aussage gemacht werden. Beide versorgen aber eigenständig den familiären Haushalt.

In der Arbeit von Morris et al. (1988) wurde berichtet, dass von den 17 Erwachsenen lediglich eine Patientin verheiratet war und einen eigenen Hausstand führte. Die gleiche Arbeitsgruppe um Morris et al. (1990) publizierte Befunde von 13 Erwachsenen, von denen 12 bei den Eltern wohnten und lediglich einer allein und unabhängig war. Zwei gingen einer leistungsorientierten Arbeit nach. Zu einem ähnlichen soziologischen Ergebnis kamen Lopez-Rangel et al. (1992). Sie berichteten von acht Patienten, die bei ihren Eltern lebten. Zwei weitere waren in einem Heim untergebracht. Von den 11 Erwachsenen, über die Plissart et al. (1994) berichteten, lebte ein 49-jähriger Patient eigenständig, sieben bei den Eltern und drei in beschützenden Einrichtungen. Die Beobachtung deckt sich in etwa mit den eigenen. Auch die beiden bisher ältesten von Fryns et al. (1991) publizierten Erwachsenen mit WBS lebten seit mehr als vierzig Jahren in einer beschützenden Einrichtung. Morris und Mitarbeiter (1993b) berichteten über die Vererbung des Syndroms von einem leicht betroffenen Elternteil auf ein Kind in drei Familien.

Morris et al. (1990) gaben den mittleren IQ der erwachsenen Patienten mit 53 an (Schwankungsbreite 17 - 87). In dem zwei Jahre zuvor beschriebenen Kollektiv wurde ein Gesamt-IQ < 70 von den gleichen Autoren für insgesamt zehn von 17 angegeben. Bei den verbleibenden sieben lag er zwischen 77 und 80. Lopez-Rangel et al. (1992) nannten für ihre zehn Patienten keine IQ-Werte. Allgemein wurde berichtet, dass drei Patienten nicht lesen konnten. Alle waren in der Lage, einfache Rechenaufgaben durchzuführen. Plissart et al. (1994) gaben für acht ihrer 11 Patienten einen IQ zwischen 37 und 61 an. Für jenen Patienten, der eigenständig lebte, lag kein IQ-Wert vor. In der eigenen Patientengruppe konnte zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nur für fünf Erwachsene durch unterschiedliche Testverfahren ein aktueller IQ ermittelt werden, der bei drei (männlich) bei 25, 63 bzw. 80 lag und für zwei Patientinnen 56 bzw. 61 betrug.

Vergleicht man das Verhalten von Kindern mit WBS mit dem der Erwachsenen, so wird deutlich, dass führende Verhaltensauffälligkeiten noch im Erwachsenenalter anzutreffen sind, auch wenn zum Teil eine Veränderung in der Gewichtung zu verzeichnen ist. Alle nachunter-

suchten Patienten waren überaus freundlich. Aufgrund eigener Erfahrung ist die Ängstlichkeit neben der Geräuschempfindlichkeit mit zunehmendem Alter auch noch im Erwachsenenalter zu bemerken, hat aber an Bedeutung verloren. Außerdem berichten Eltern, dass das Ortsgedächtnis ihrer erwachsenen Kinder weniger deutlich ausgeprägt sei. Dies könnte auf eine zunehmende Selbständigkeit mit nachlassender Rückmeldung den Eltern gegenüber zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu steht das ausgesprochen gute Musikempfinden, das Eltern auch noch im Erwachsenenalter ihrer Kinder beobachten. Dabei fällt auf, dass sieben der 48 Untersuchten ein oder zwei Instrumente ohne Kenntnis von Noten erlernt hatten. Aus den USA ist eine erwachsene Patientin mit WBS bekannt, die ohne einen regulären Schulabschluss durch die Initiative der Eltern eine Ausbildung als Opernsängerin erhalten hatte und mit öffentlichen Auftritten ihren Unterhalt verdient. Sie ist in der Lage, in verschiedenen Sprachen zu singen, so in deutsch, französisch und italienisch. In der Literatur werden Verhaltensweisen erwachsener Patienten mit WBS kaum gesondert erwähnt. Lopez-Rangel et al. (1992) beschrieben sechs der zehn Erwachsenen als freundlich und fünf als geschwätzig. Fryns et al. (1991) betonten, gestützt auf ihre Beobachtung zweier Erwachsener, dass die freundlich zugewandte Persönlichkeit bei diesem Syndrom auch im Alter erhalten bleibt.

5. Primäre Fehlbildungen und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom

5.1 Kardiovaskuläre Fehlbildungen

Rainer Pankau

Ein führendes Symptom des Williams-Beuren-Syndroms ist der kardiovaskuläre Fehlbildungskomplex, vorrangig in Form der supra-avalvulären Aortenstenose (SVAS), die häufig mit einer peripheren Pulmonalstenose (PPS) kombiniert sein kann. Darüber hinaus findet man bei diesem Syndrom eine Aortenisthmusstenose oder Septumdefekte. Andererseits werden aber auch Patienten mit WBS ohne jeglichen Herzfehler beschrieben. Der kardiologische Befund gewinnt somit eine besondere Bedeutung, nicht nur in Bezug auf die Syndromzuordnung und die Beurteilung im Schweregrad des Krankheitsbildes, sondern auch in der Einschätzung der Langzeitprognose.

Erneute echokardiographische Befunde konnten bei 200 von 218 Patienten im Rahmen von ambulanten und stationären Untersuchungen erhoben werden (Stand 1996). Neben der Farb-Doppler-Echokardiographie (qualitative Methode) konnte jeweils auch eine Doppler-Echokardiographie zur Bestimmung des instantanen Druckgradienten (maximal auftretender Druckgradient, der aus der systolischen maximalen Geschwindigkeit berechnet wird; quantitative Methode) durchgeführt werden. Bei zwei Patienten stützt sich der kardiologische Befund ausschließlich auf eine Herzkatheteruntersuchung. Lediglich bei einem Mädchen, welches im Alter von 2;2 Jahren untersucht wurde und das die geradezu typische craniofaciale Dysmorphie eines Kindes mit Williams-Beuren-Syndrom aufweist, liegt kein echokardiographischer Befund vor. Die Auskultation des Herzens ergab einen Normalbefund.

5.1.1 Ergebnisse

Die Kombination aus SVAS und PPS lag bei 73 Patienten (33w, 40m) vor, von denen sechs weibliche und 16 männliche im Verlauf operiert worden waren. Der Druckgradient für die SVAS schwankte zwischen minimaler (< 25 mm Hg) und schwerer (> 75 mm Hg) Stenose. Gleiches gilt für die Pulmonalstenosen. Eine Einteilung der SVAS oder peripheren PS nach dem Schweregrad der Stenose erfolgt nicht, da es sich bei dem gesamten Kollektiv auch um Patienten handelt, die nach einer Herzoperation untersucht worden waren. Eine Aorte-

nisthmusstenose wurde zusätzlich bei 8 (5 w, 3 m) diagnostiziert. Vier wiesen außerdem einen Ductus arteriosus Botalli auf, ein weiteres eine geringe valvuläre Pulmonalstenose neben einer valvulären Aortenstenose bei zwei Jungen. Eine isolierte SVAS mit unterschiedlichem Schweregrad ließ sich bei insgesamt 73 Patienten im Verlauf diagnostizieren (33 w, 40 m). Bei zwei Jungen wurde zusätzlich ein VSD bzw. eine valvuläre Aortenstenose befundet. Für ein Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom konnte neben der SVAS eine Aortenisthmusstenose diagnostiziert werden.

11 Patienten (6 w, 5 m) wiesen periphere PS ohne eine SVAS auf. Diese waren bei zwei Patienten mit einer Aortenbogenhypoplasie kombiniert, bei einer weiteren mit einer Arteria lusoria und einer Aortenisthmusstenose.

Neben der SVAS und den peripheren PS sind weitere kardiale und extrakardiale Fehlbildungen dokumentiert. Bei einem Jungen mit unterbrochenem Aortenbogen Typ A und offenem Ductus arteriosus Botalli stellte sich mit 5;5 Jahren echokardiographisch eine milde SVAS mit einem Druckgradienten von 22 mm Hg dar. Im Verlauf hatten 19 überwiegend erwachsene Patienten eine Mitralinsuffizienz entwickelt.

Von den insgesamt 218 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 38 (22 w, 16 m) keinen Herzfehler auf. Das Untersuchungsalter lag zwischen 0,6 und 46;9 Jahren ($10,9 \pm 8,9$ Jahre). Mit insgesamt 37 Patienten ist die Zahl der Aortenhypoplasien auffällig hoch. Diese Befunde stammen zum überwiegenden Teil aus der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universität Göttingen und wurden fast ausschließlich durch eine Herzkatheteruntersuchung erstellt. Das Spektrum der kardiovaskulären Fehlbildungen ist in Tabelle 5.1 noch einmal aufgeführt und mit den Befunden aus der Literatur vergleichend dargestellt (Seite 69).

Tab. 5.1: Spektrum kardiovaskulärer Fehlbildungen. Literaturübersicht neben eigenen Ergebnissen.

	1	2	3	4	5	6	7	8		9	10	11		12	13	14	15	16
Patientenanzahl	10	2	23	5	19	79	1	Gr. 1: 12	Gr. 2: 19	1	8	Kinder 42	Erw 17	61	49	10	150	218
Kardiovaskuläre Fehlbildungen:																		
SVAS	10	1	23	5	7	79		10	16		5	27	13		28	4	73	151
periphere PS	6	1	23	3	3	65		7	11									84
suprav. PS						2						10						2
valv. PS				1		4					1					1		6
valv. AS					1											1		4
pulmonale Stenosen allg.		1			5			1	1		4		6		19		51	
Aortenhypoplasie			7	4	3	55					4		3	1*	1*			37
Aortenisthmusstenose						4		1	1						2		7	8
Arteria lusoria								1	3									3
ASD					2	1								1			4	3
VSD					2	2						5		1			9	12
Ductus arteriosus Botalli						2						2						4
Falot'sche Tetralogie							1			1							2	
Unterbrochener Aortenbogen Typ A																		1
Anzahl der Herzkatheteruntersuchungen	10		23	5	7	79		12	19	1	3	11	?	7	16	?	24	105

1. Beuren et al. 1964

2. Eklöf et al. 1964

3. Beuren et al. 1966

4. Antia et al. 1967

5. Jones und Smith 1975

6. Wesselhoeft et al. 1980

7. Miles und Michalski 1983

8. Martin et al. 1984

9. Pernot et al. 1984

10. Maisuls et al. 1987

11. Morris et al. 1988

12. Hallidie-Smith und Karas 1988

13. Zalzstein et al. 1991

14. Lopez-Rangel et al. 1992

15. Del Pasqua et al. 2009

16. Eigene Untersuchungen

*abdominale Aortenhypoplasie

5.1.2 Diskussion

5.1.2.1 Supravalvuläre Aortenstenose und periphere Pulmonalstenosen

Bereits Mitte des vorigen Jahrhunderts beschrieben die Pathologen Chevers (1842) und Archer (1878) eine Einengung der ascendierenden Aorta. Den Begriff „supravalvuläre Aortenstenose“ prägte 1930 Mencarelli. Die Kombination aus SVAS, mentaler Entwicklungsstörung und typischer Facies wurde von Williams et al. (1961) und von Beuren et al. (1962) publiziert. Zwei Jahre später konnten Beuren et al. (1964) erstmals zeigen, dass neben der SVAS auch periphere Pulmonalstenosen gehäuft mit diesem Syndrom assoziiert sind. Die Göttinger Arbeitsgruppe um Herrn Professor Beuren publizierte 1966 erneut 23 Kinder mit WBS mit der Kombination aus SVAS und peripherer PS (Beuren et al. 1966). Ein weiterer, bisher nicht veröffentlichter Befund war eine generelle Aortenhypoplasie bei sieben Kindern.

Jones und Smith (1975) beschrieben bei sieben von insgesamt 19 nachuntersuchten Patienten eine SVAS (37%), die teilweise mit peripheren PS, aber auch mit intrakardialen Fehlbildungen, wie Vorhof-Septumdefekt (ASD) und Ventrikel-Septum-Defekt (VSD), kombiniert waren. Die Arbeit von Morris et al. (1988) nannte eine höhere Prozentzahl an SVAS. Diese lag bei 27 von 42 untersuchten Kindern mit WBS vor. Die Häufigkeit der supravalvulären PS betrug in dieser Gruppe 24%, wobei über eine mögliche Verknüpfung beider Stenosen keine Aussage gemacht wurde. In der Gruppe der erwachsenen Patienten führten Morris und Mitarbeiter (1988) 13 von 17 mit einer SVAS und sechs mit Pulmonalarterienstenosen an, wiederum ohne Hinweis auf eine mögliche Verknüpfung. Hallidie-Smith und Karas publizierten 1988 kardiologische Befunde von 66 Patienten mit WBS, von denen sie 61 echokardiographisch nachuntersuchten und bei jedem eine SVAS diagnostizierten.

Über das Spektrum kardiologischer Anomalien berichteten auch Zalstein et al. (1991). 49 Patienten mit WBS wurden, entsprechend den kardiovaskulären Veränderungen, in vier Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 betraf 28 Kinder mit isolierter SVAS. Acht Kinder der Gruppe 2 zeigten isolierte Pulmonalarterienstenosen. Bei weiteren 11 lag eine Kombination beider Stenosen vor (Gruppe 3). Damit wiesen 80% aller Patienten eine SVAS auf. In der Gruppe 4 wurden zwei Patienten mit isolierten extrakardialen Veränderungen benannt. Wesselhöft et al. (1980) publizierten über das Spektrum der SVAS bei 150 Patienten, von denen sie in 79 Fäl-

len (53%) die Diagnose WBS stellten. Wiederum 65 Kinder dieser Gruppe zeigten außerdem multiple periphere PS.

Eine vergleichende Arbeit zwischen dem Fanconi-Schlesinger-Syndrom (Gruppe 1) und dem Williams-Beuren-Syndrom (Gruppe 2) stellten Martin et al. (1984) vor. Sie teilten die Ansicht von Black et al. (1965), dass es sich bei beiden Syndromen um ein einheitliches Krankheitsbild mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad handelt. In der Gruppe 1 hatten 54 von insgesamt 76 Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein pathologisches Herzgeräusch, von denen wiederum nur bei 12 Kindern eine Herzkatheteruntersuchung erfolgte. Diese Untersuchung wurde in der 2. Gruppe bei 19 Patienten durchgeführt. Die häufigste kardiovaskuläre Veränderung war die SVAS mit 83% bzw. 84%, gefolgt von den peripheren Pulmonalstenosen mit 58% für beide Gruppen. Del Pasqua et al. (2009) führten zwischen 1981 und 2006 bei 150 Patienten mit WBS kardiologische Untersuchungen durch, von denen 113 (75%) auffällige Befunde zeigten. Am häufigsten wurde eine SVAS diagnostiziert, die bei 43 Patienten isoliert auftrat und bei weiteren 30 kombiniert vorlag. Pulmonalstenosen zeigten insgesamt 51 (45,1%), die bei 18 Patienten isoliert auftraten.

Die häufigste kardiovaskuläre Veränderung im eigenen Kollektiv ist, wie bei den anderen Autoren, die SVAS (Tab. 5.1, Seite 69). Eine Kombination aus SVAS und peripheren PS lag bei 73 Untersuchten (33%) vor. Berücksichtigt man ferner den Jungen mit unterbrochenem Aortenbogen Typ A, bei dem erst mit 5;5 Jahren eine leichte SVAS echokardiographisch gesichert werden konnte, so beträgt die Gesamtzahl der Patienten mit einer supra-avalvulären Aortenstenose 151 und damit 69%.

5.1.2.2 Aortenisthmusstenosen

Von einer Aortenisthmusstenose beim WBS wird in der Literatur nur vereinzelt berichtet (Wesselhöft et al 1980; Martin et al. 1984; Zalstein et al. 1991). Mit acht eigenen Beobachtungen ist diese Zahl relativ hoch. Dies könnte auf das große Patientenkollektiv zurückgeführt werden und steht weitgehend im Einklang mit den Ergebnissen von Del Pasqua et al. (2009), die über kardiologische Befunde bei 150 Patienten mit WBS berichteten, von denen sieben eine Aortenisthmusstenose (6,2%) aufwiesen. Weitere kardiovaskuläre Fehlbildungen und intrakardiale Defekte sind in Kombination mit WBS von mehreren Autoren beschrieben.

Hierzu sei auf die Tabelle 5.1 (Seite 69) verwiesen, in der das Spektrum der Herzfehler in den verschiedenen Arbeiten zusammengestellt ist.

Del Pasqua et al. (2009) wiesen auf die relativ hohe Zahl von sogenannten atypischen Herzfehlern beim WBS hin, die aber bis auf die Fallotsche Tetralogie (n=2) relativ gut mit den eigenen Ergebnissen von insgesamt 218 untersuchten Patienten übereinstimmt (Tab. 5.1, Seite 69).

5.1.2.3 Aortenhypoplasien

Bereits 1964 publizierten Eklöf et al. zwei Kinder mit WBS mit einer Hypoplasie der Aorta. Beuren et al. (1966) konnten bei sieben von 23 Patienten mit WBS eine generelle Hypoplasie der Aorta feststellen. Jones und Smith (1975) nannten drei Patienten mit einer Aortenhypoplasie. Eine hypoplastische Aorta hinter der Stenose erwähnten auch Wesselhöft et al. (1980) bei 55 von 79 Patienten mit WBS. Maisuls et al. (1987) diagnostizierten eine hypoplastische Aorta mit unterschiedlichem Schweregrad bei der Hälfte ihrer acht untersuchten Kinder. Morris et al. (1988) publizierten diese bei drei Erwachsenen. Das eigene Kollektiv umfasst 37 Kinder und Erwachsene mit einer Aortenhypoplasie, bei denen 23 Befunde durch eine Herzkatheteruntersuchung erstellt worden waren. Die unterschiedliche Häufigkeitsangabe der Aortenhypoplasie bei diesem Syndrom ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass es sich zum einen bei der Beurteilung um einen subjektiven Eindruck handelt, zum anderen relativ wenige beschriebene Patienten in der Literatur angiographisch untersucht worden sind. Zudem konnten die eigenen retrospektiven Verlaufsbeobachtungen zeigen, dass es sich bei der Aortenhypoplasie um einen rückläufigen Befund handeln kann.

5.1.2.4 Mitralinsuffizienz

Eine Mitralinsuffizienz hatten 19 Patienten im Verlauf entwickelt. In der Literatur finden sich kaum Hinweise zur Häufigkeit einer Mitralinsuffizienz, obwohl dieser Befund bereits von den Erstbeschreibern Williams et al. (1961) publiziert wurde. Einige Autoren führen einen Mitralklappenprolaps auf, ohne näher auszuführen, ob sich daraus eine Mitralinsuffizienz entwickelt hatte (Hallidie-Smith und Karas, 1988; Zalstein et al. 1991; Lopez-Rangel et al. 1992). Wesselhöft et al. (1980) beobachteten diese bei vier von 79 Patienten, Maisuls et al.

(1987) bei zwei von acht Kindern und Beuren et al. (1966) bei nur einem Kind von 23 Untersuchten.

Bedeutungsvoll ist auch die hohe Zahl der peripheren PS, die für insgesamt 84 Mädchen und Jungen dokumentiert wurde (38%). Diese liegt bei Wesselhöft et al. (1980) mit 82% bei insgesamt 65 Patienten sogar noch höher. Die abweichenden Prozentzahlen sind sicher auf die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zurückzuführen. Bei Wesselhöft et al. (1980) fand bei allen Patienten eine Rechtsherzkatheterisierung statt. In dem eigenen Kollektiv dagegen nur bei 48% der Untersuchten. Martin et al. (1984) wiesen angiographisch bei 58% ihrer Patienten periphere Pulmonalstenosen nach. Zalzstein et al. (1991) publizierten 19 Patienten mit Pulmonalstenosen, isoliert oder in Kombination mit einer SVAS. In der Arbeit von Hallidie-Smith und Karas (1988) wurden nur zwei mit peripherer PS erwähnt. Bei weiteren acht bestand aufgrund des Auskultationsbefundes der Verdacht auf diese Stenose. Im Gegensatz dazu diagnostizierten Morris et al. (1988) bei 42 Kindern nur zehn mit supra- und subvalvulärer Pulmonalstenose und keines mit peripheren Pulmonalstenosen, in der Gruppe der erwachsenen Patienten ($n = 17$) sechs mit Pulmonalstenosen. Unklar blieb, wie diese Befunde erhoben worden waren. Jones und Smith (1975) nannten fünf Patienten (26%) mit Pulmonalarterienstenosen und drei mit peripheren Pulmonalstenosen jeweils in Kombination mit einer SVAS.

5.1.2.5 Kardiologische Normalbefunde

Hervorzuheben seien 38 Patienten mit WBS ohne den Nachweis einer kardiovaskulären Fehlbildung (17 %). Die älteste mit einem klinischen und echokardiographischen Normalbefund war 46;9 Jahre alt. Für einen weiteren Patienten wurde ein Herzfehler mit 10;5 Jahren sogar durch eine Herzkatheteruntersuchung ausgeschlossen. In der Literatur existieren nur wenige Angaben zur prozentualen Häufigkeit kardiologischer Normalbefunde beim WBS. Die Gründe hierfür mögen einerseits darin liegen, dass die publizierten Arbeiten aus kardiologischen Zentren stammen, es sich also um eine ausgelesene Gruppe von Patienten mit WBS handelt (Beuren et al. 1964, 1966; Wesselhöft et al. 1980; Zalzstein et al. 1991). Andererseits sind in den Publikationen nicht alle Patienten echokardiographisch untersucht. Die M-Mode-Echokardiographie (1-dimensionale Echokardiographie) fand in den USA erst Anfang 1970 Eingang in die klinische Diagnostik (Williams und Tucker, 1977). Die erste echokardiographisch gesicherte SVAS publizierten Usher et al. (1974).

Jones und Smiths (1975) berichteten von einem Herzgeräusch bei 15 von 19 Kindern und Erwachsenen mit WBS. Nur sieben wurden echokardiographisch untersucht. Geht man davon aus, dass es sich in allen Fällen um ein pathologisches Herzgeräusch handelte, hätten immerhin 21% keinen klinisch nachgewiesenen Herzfehler. Martin et al. (1984) dokumentierten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bei 79% von 76 Patienten ein pathologisches Herzgeräusch, bei weiteren 14% wurde dieses anamnestisch erwähnt. Die Arbeit von Morris et al. (1988) beschreibt zwei Patientengruppen. Die erste umfasst 42 Kinder bis zu einem Alter von 17 Jahren. Bei 33 (79%) bestand ein Herzgeräusch und nur bei 11 von diesen wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Auf echokardiographische Befunde wurde nicht eingegangen. Damit hätten wiederum 21% dieser Kinder mit WBS keinen Herzfehler. Aus der Publikation wird nicht ersichtlich, ob in der Gruppe 2, also bei den 17 Erwachsenen, alle Patienten kardiovaskuläre Fehlbildungen zeigten; auch auf die Untersuchungsmethode wurde nicht näher eingegangen.

Erwähnt sei auch die Arbeit von Plissart et al. (1994), die klinische Befunde bei 11 erwachsenen Patienten mit WBS im Alter zwischen 17 und 66 Jahren publizierten. Bei fünf Patienten mit WBS konnte echokardiographisch ein Normalbefund erhoben werden, wobei auffällt, dass gerade die Gruppe der älteren zwischen 49 und 65 Jahren keine auffälligen kardiovaskulären Veränderungen zeigten.

Del Pasqua et al. (2009) wiesen darauf hin, dass von den 150 untersuchten Patienten im Alter zwischen sieben Monaten und 45 Jahren (Median 13,9 Jahre) 37 und 25% keinen Herzfehler aufwiesen, wobei das mittlere Alter bei kardiologischer Diagnostik bei 4,2 Jahren lag.

5.2 Langzeitverlauf vaskulärer Anomalien beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau, Armin Wessel

Das vorausgegangene Kapitel beschrieb das Spektrum vaskulärer Fehlbildungen bei diesem Syndrom an größeren Patientenzahlen (Tab. 5.1, Seite 69). Informationen zum natürlichen Verlauf vaskulärer Anomalien über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren sind allgemein selten (de Vivie et al. 1978). Ganz besonders fehlen diese beim Williams-Beuren-Syndrom. Da bei 90% aller Kinder mit WBS kardiovaskuläre Anomalien zu erwarten sind (Pankau et al. 1998), ist die Kenntnis spontaner Verläufe nicht nur für die Beurteilung der individuellen

Prognose sondern auch für die Therapieplanung und Überwachung eines Patienten von besonderer Bedeutung. Berichtet wird daher erstmals über den Spontanverlauf vaskulärer Veränderungen bei diesem Syndrom.

5.2.1 Patienten und Methode

Von insgesamt 125 Nachuntersuchten konnten in einer retrospektiven Studie klinische Daten von 59 Patienten mit WBS (27 w, 32 m) gesondert ausgewertet werden. Alle wurden mindestens zwei- oder mehrmals zwischen 1961 und 1993 ausschließlich an der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universität Göttingen untersucht. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 2;1 und 28;2, im Mittel bei 15 Jahren. Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das Alter zwischen einem Monat und 16;7 Jahren, im Mittel bei 4;4 Jahren. Die jeweils letzte Untersuchung erfolgte in einem Alter zwischen 2;5 und 33, im Durchschnitt mit 19;1 Jahren.

Bei 57 von 59 Patienten (97%) lag eine supraaortale Aortenstenose (SVAS) vor, von denen wiederum 17 (32%) wegen des Schweregrades der SVAS operiert worden sind. Der postoperative Verlauf ist für 15 von 17 dokumentiert. Eine Aortenhypoplasie wiesen 24 (41%) und periphere Pulmonalstenosen 49 Patienten (83%) auf. Vier von 59 (7%) zeigten eine Aortenisthmusstenose. Alle Befunde basieren auf Herzkatheteruntersuchungen neben Angiokardiogrammen (AKG) und Dopplerechokardiographien. Der Schweregrad der SVAS berechnete sich aus den systolischen Druckgradienten, der während einer initialen Herzkatheteruntersuchung bei 56 Kindern ermittelt wurde. Die folgenden Messergebnisse beruhen überwiegend auf dopplerechokardiographischen Befunden. Bei 21 Patienten lag ein zweiter Linksherzkatheter vor. Um invasiv gemessene Spitzendruckgradienten und dopplerechokardiographisch gemessene maximale instantane Gradienten vergleichen zu können, wurden die maximalen instantanen Druckgradienten mit 0,66 multipliziert (Currie et al. 1985). Die Beurteilung der Aortenhypoplasie erfolgte bei sieben Patienten durch sequentielle Angiokardiographie (AKG). Die Bestimmung des Druckgradienten im Bereich der Aortenisthmusstenose war durch invasive Druckmessungen und Beurteilung der Angiokardiogramme möglich. Das Ausmaß der peripheren Pulmonalstenosen geschah ebenfalls invasiv durch Messungen des rechtsventrikulären- und Beurteilung des Pulmonalarteriendruckes sowie Begutachtung der Angiokardiogramme.

5.2.2 Ergebnisse (SVAS)

Der natürliche Verlauf einer supravalvulären Aortenstenose (SVAS) konnte für 45 von 57 Patienten mit dieser Gefäßfehlbildung beurteilt werden. Bei einem mittleren Alter von 4;4 Jahren lag der initiale Druckgradient zwischen Null und 70 mm Hg, im Mittel bei 13,2 mm Hg. Nach einer durchschnittlichen Verlaufszeit von 12;9 Jahren (2;1 - 25;9 Jahre) schwankten die Drucke jetzt zwischen Null und 105 mm Hg, wobei der Spontanverlauf scheinbar keiner Systematik folgte. Zur weiteren Analyse wurden alle Patienten, bezogen auf den initialen Druckgradienten, in zwei Gruppen geteilt (< 20 mm Hg [○] gegenüber > 20 mm Hg [●], Abb. 5.2.1). Bei 32 Patienten im mittleren Alter von 4;6 Jahren ($\pm 3;8$ Jahren) lagen die Druckgradienten initial < 20 mm Hg. Über einen Beobachtungszeitraum von $13;1 \pm 5;7$ Jahren veränderte sich der Gradient kaum ($9,0 \pm 5,8$ mm Hg). In der kleineren Gruppe ($n = 13$; Gradient > 20 mm Hg) betrug der initiale Druckgradient im Mittel $35,5 \pm 12,2$ mm Hg bei einem mittleren Alter von $3;9 \pm 3;6$ Jahren. Nach einer Beobachtungszeit von $12;4 \pm 7;9$ Jahren hatte der mittlere Druckgradient einen Wert von $52,7 \pm 35,6$ mm Hg erreicht. Acht von 13 Patienten mussten sich im Verlauf einer Erweiterungsplastik unterziehen, da die Enge der SVAS Gradienten erreichte, die deutlich über 45 mm Hg lagen.

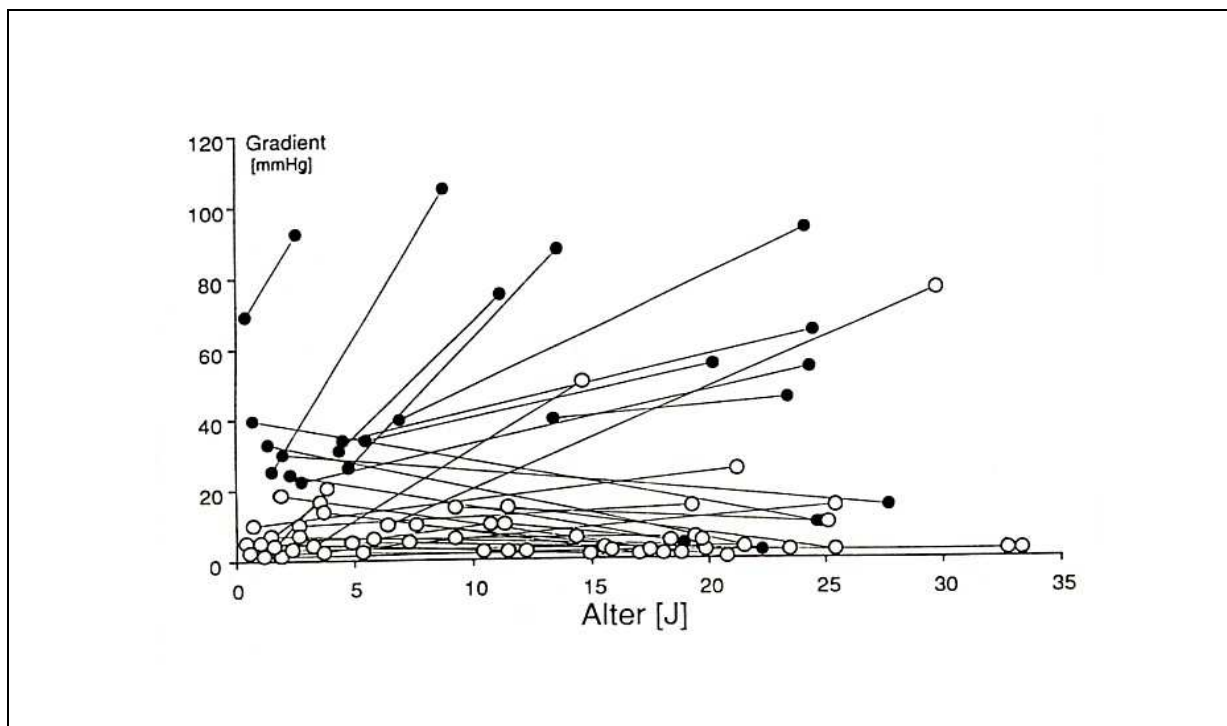


Abb. 5.2.1: Langzeitverlauf des Druckgradienten bei supravalvulärer Aortenstenose (SVAS). Der jeweils erste und letzte individuelle Meßwert ist durch eine Linie verbunden. ○: Patienten mit Gradienten unter 20 mmHg bei der Erstdiagnose; ●: Patienten mit Gradienten über 20 mmHg.

5.2.3 Aortenhypoplasie

Eine Hypoplasie der ascendierenden Aorta und des Aortenbogens wurde bei 24 von 59 (41%) aller Patienten bei der ersten Angiokardiographie (AKG) diagnostiziert. Mehrere AKG zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs waren bei neun Kindern verfügbar. Die Zeitspanne lag zwischen 11;9 und 23;9, im Mittel bei $16;4 \pm 4;3$ Jahren. Eine Tendenz zur Normalisierung des Aortenkalibers konnten wir bei sechs Patienten erkennen, bei drei weiteren blieb die Enge über einen Zeitraum von maximal 19 Jahren fast unverändert. Als Beispiel möge der Befund eines Jungen dienen, der im Alter von zehn Monaten eine deutliche Aortenhypoplasie hatte und die sich bis zur Kontrollkatheterisierung im Alter von 19;3 Jahren nahezu vollständig normalisierte (Abb. 5.2.2).

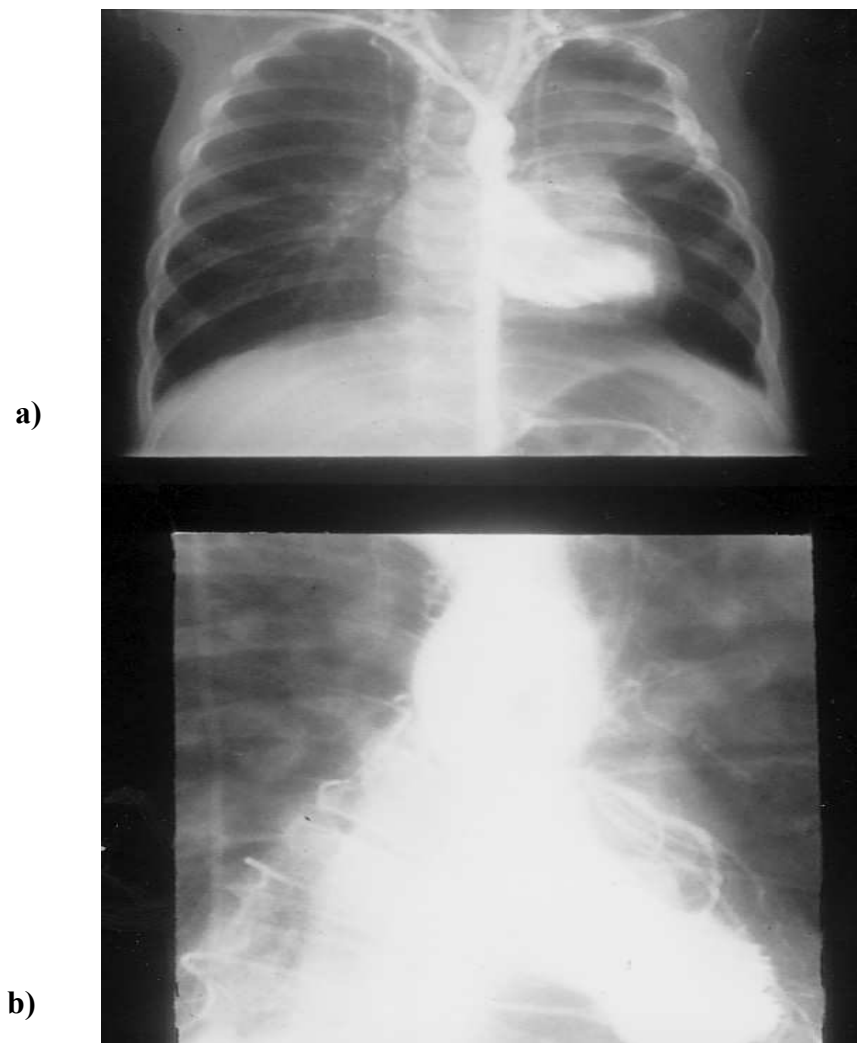


Abb. 5.2.2: Befund einer Aortenhypoplasie bei einem Jungen im Alter von 10 Monaten (a); nahezu vollständige Normalisierung im Alter von 19;3 Jahren (b).

5.2.4 SVAS in Kombination mit einer Aortenhypoplasie

Besondere Bedeutung gewinnt die Aortenhypoplasie bei jenen Patienten, die sich einer Aortoplastik wegen hochgradiger supraavalvulärer Aortenstenose unterzogen. Das Alter dieser insgesamt 15 Kinder lag bei $11 \pm 5,5$ Jahren, der Druckgradient schwankte zwischen 45 und 110 mm Hg, im Mittel lag er bei 73 mm Hg. Sechs von 17 Patienten wiesen zusätzlich eine Aortenhypoplasie auf. Durch diesen Eingriff ließ sich der Gradient bei jenen 15 Kindern, von denen Verlaufsbefunde vorhanden sind, zunächst nachhaltig senken (13 ± 19 mm Hg). Über einen Zeitraum von 11 ± 8 Jahren blieb dieses Ergebnis bei 11/15 Patienten unverändert (Abb. 5.2.3).

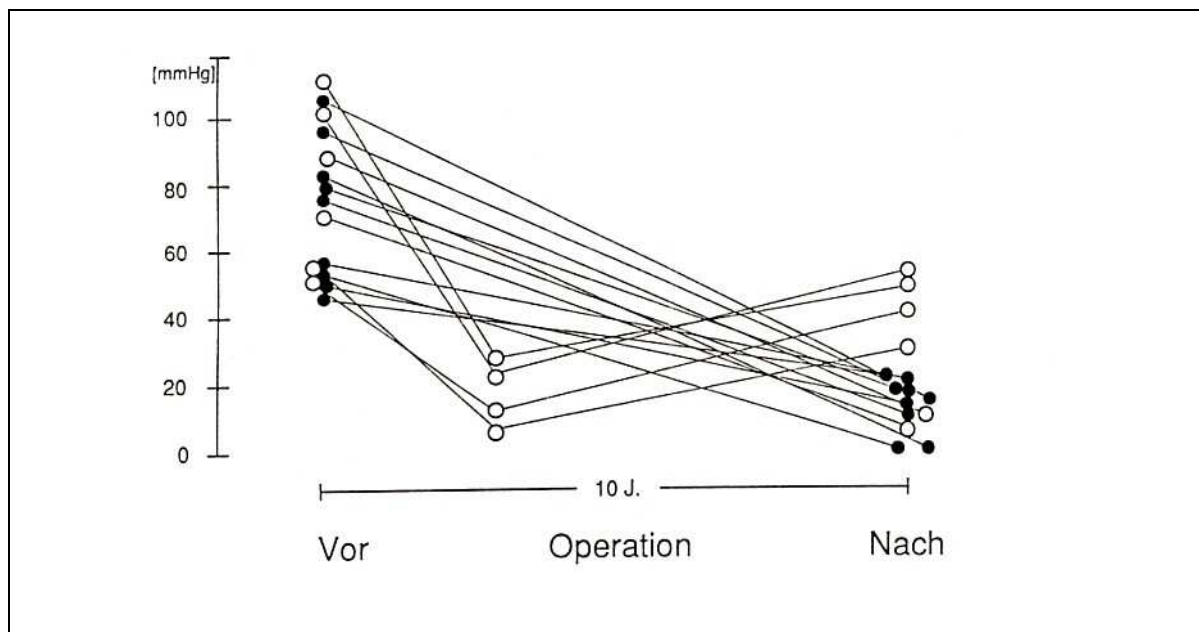


Abb. 5.2.3: Druckgradienten bei SVAS von 15 Patienten vor und nach einer Aortoplastik. ○: Patienten mit Aortenhypoplasie und zusätzlicher SVAS.

Vier von sechs Patienten mit Aortenhypoplasie waren nur über einen Zeitraum von durchschnittlich 4,2 Jahren frei von jeglicher Restenose. In der Folgezeit, nach durchschnittlich 6,8 Jahren, entwickelte sich bei diesen erneut eine signifikante Stenose. Die Gradienten lagen zwischen 25 und 55 mm Hg. Die Restenose trat immer in Höhe des Abgangs des Truncus brachiocephalicus an der Stelle auf, wo der operativ erweiterte Aortenabschnitt in die native noch hypoplastische Aorta übergang. Eine Patientin ist wegen ihres erneuten Gradienten von 55 mm Hg erfolgreich operiert worden, postoperativ lag der Druckgradient bei 10 mm Hg.

5.2.5 Aortenisthmusstenose

Eine schwere Aortenisthmusstenose mit Druckgradienten zwischen 50 und 80 mm Hg bestand bei vier von 59 Kindern, von denen alle operiert wurden. Zwei Patienten wiesen zusätzlich eine Aortenhypoplasie neben einer tubulären Stenose mit einer Länge von 3,5 und 5 cm auf. Beide erhielten mit 6;6 bzw. 9;0 Jahren eine Patcherweiterungsplastik der Aorta. Eine erneute Stenose war über einen Zeitraum von 13;7 Jahren nicht zu erkennen. Die beiden Patienten ohne Aortenhypoplasie erhielten eine End-zu-End-Anastomose mit 4;5 bzw. 7;5 Jahren. Fünf bzw. 16 Jahre später kam es bei beiden zu einer signifikanten Restenose mit einem Gradienten von 100 mm Hg. Ein Patient unterzog sich erfolgreich einer erneuten Operation. Auch 14 Jahre danach, mit 23;6 Jahren, blieb der Gradient bei 15 mm Hg. Der zweite Patient verweigerte bisher einen erneuten Eingriff.

5.2.6 Periphere Pulmonalstenose

Periphere Pulmonalstenosen waren bei 49 von allen 59 Patienten (83%) zu beobachten. Wiederholte invasive Druckmessungen im rechten Ventrikel und den Pulmonalarterien bei 23 von 49 Patienten ermöglichten so eine Beurteilung des natürlichen Verlaufs der peripheren Pulmonalstenosen. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug $14;4 \pm 6$ Jahre (2;3 - 23;9 Jahre). Während dieser Zeitspanne nahm der durchschnittliche Druckgradient von 23 auf 9,3 mm Hg ab (Abb. 5.2.5, Seite 81). Wie schon bei der SVAS zu beobachten war, änderten sich initial niedrige Druckgradienten nicht wesentlich. Mit einer Ausnahme fielen auch initial hohe Drücke im Verlauf deutlich ab, sodass schließlich im Erwachsenenalter bei 22/23 Patienten die Druckgradienten unter 20 mm Hg lagen. Lediglich bei einem bestand mit 18 Jahren noch ein pathologisch hoher Wert von 50 mm Hg, der aber im Kindesalter sogar 90 mm Hg betrug. Beispielhaft seien zwei Bilder der angiographischen Befunde einer Patientin im Alter von sieben Monaten und 18;6 Jahren gezeigt (Abb. 5.2.4, Seite 80). Diese belegen, in welchem Ausmaß periphere Pulmonalstenosen spontan rückbildungsfähig sein können.

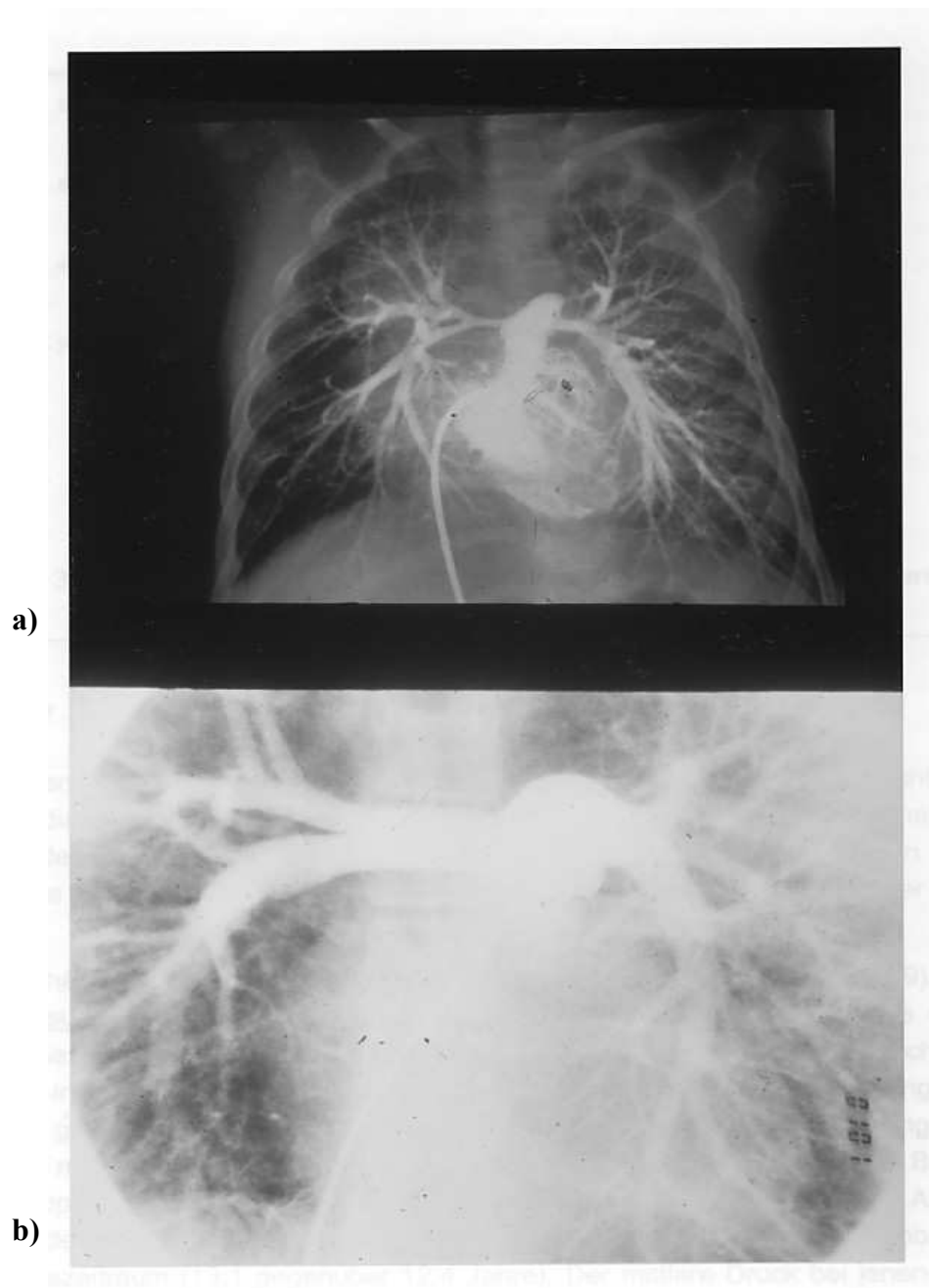


Abb. 5.2.4: Befunde einer Patientin mit peripheren Pulmonalstenosen im Alter von 7 Monaten (a.) und 18;6 Jahren (b.)

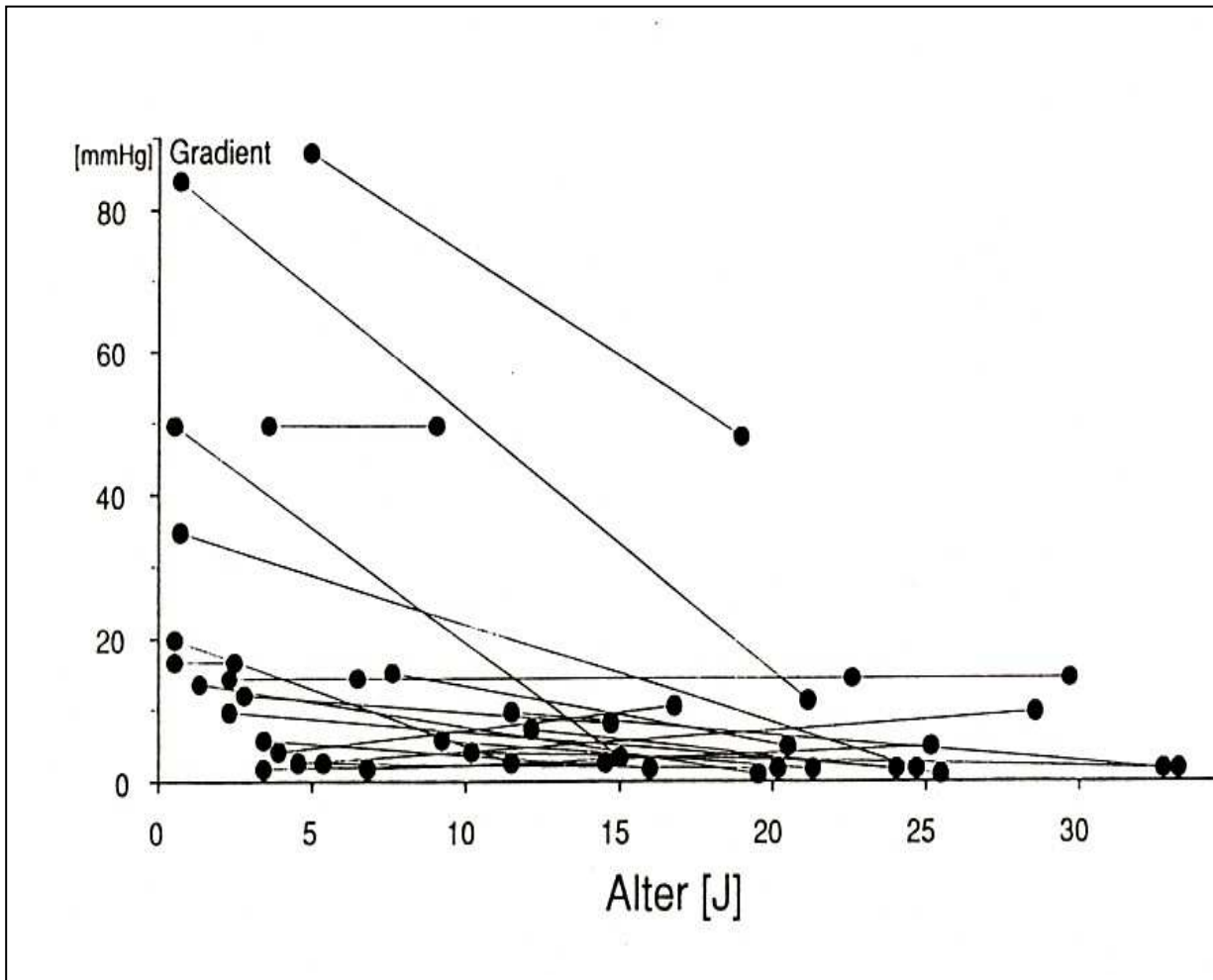


Abb. 5.2.5: Spontanverlauf der peripheren Pulmonalstenosen bei 23 Patienten. Die Druckgradienten stammen von Herzkathetermessungen.

5.2.7 Diskussion

In den letzten 30 Jahren sind zahlreiche Arbeiten erschienen, welche nicht nur die diagnostischen Kriterien des Williams-Beuren-Syndroms zum Inhalt hatten, sondern auch das Spektrum kardiovaskulärer Veränderungen erwähnten. Berichte über Langzeitbeobachtungen kardiologischer Befunde fehlen aber bisher.

Die häufigste kardiovaskuläre Fehlbildung bei Patienten mit WBS ($n = 59$) war die supravalvuläre Aortenstenose (97%). Der natürliche Verlauf zeigte eine große Variationsbreite. Es wurden daher zur weiteren Analyse entsprechend den initialen Druckgradienten über der Aorta ascendens zwei Patientengruppen gebildet. Bei 32 lag der Druck zum Zeitpunkt der ersten Messung bei < 20 mm Hg, die verbleibenden 13 wiesen Gradienten > 20 mm Hg auf. Beide

Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des mittleren Alters bei der ersten Untersuchung (4;6 gegenüber 3;9 Jahre) und dem Beobachtungszeitraum (13;1 gegenüber 12;4 Jahre). Der mittlere Druck bei jenen Patienten mit initial niedrigen Gradienten änderte sich im Verlauf nicht signifikant, während er in der zweiten Gruppe mit initialen Druckgradienten > 20 mm Hg von durchschnittlich 35,5 auf 52,7 mm Hg anstieg. Daraus kann folgender Schluss gezogen werden. Gradienten < 20 mm Hg während der Kindheit gemessen, steigen in aller Regel bis hin zum Erwachsenenalter nicht an. Dem gegenüber ist die Prognose bei jenen Patienten ungünstiger, die schon während der Kindheit Druckgradienten > 20 mm Hg aufwiesen. Mit einer Zunahme der Enge der SVAS musste gerechnet werden, sodass schließlich eine Indikation zur Operation bestand, die auch bei acht von 13 Patienten (62%) im Verlauf erfolgte. Obwohl eine Zunahme des Druckgradienten im Bereich der ascendierenden Aorta bekannt ist (Morris et al. 1988; Zalstein et al. 1991), erlauben die hier vorgestellten Daten erstmals eine differenziertere Vorhersage über den Verlauf der Enge der SVAS.

Eine Aortenhypoplasie wird häufig beim Williams-Beuren-Syndrom angetroffen; diese lag bei 24 von 59 der Patienten vor. Verlaufsbeobachtungen dieser setzen allerdings wiederholte Aortographien im Kindes- und Jugendalter voraus. Es liegen daher keine Ergebnisse zum natürlichen Verlauf einer Aortenhypoplasie in der Literatur vor. Die eigenen Ergebnisse bei sieben Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 16;4 Jahren ließen eine Normalisierung des Aortenkalibers bei fünf von sieben erkennen. Dies lässt auf eine längerfristig günstige Prognose schließen. Nur bei zwei blieb die Aortenhypoplasie unverändert bestehen. Für die verbleibenden 17 Patienten mit einer Aortenhypoplasie liegen im Verlauf keine erneuten Herzkatheterbefunde vor. Unklar bleibt, ob trotz Normalisierung des Aortendurchmessers, die histologischen Veränderungen im Bereich der Intima (Eklöf et al. 1964, Beuren et al. 1966) bestehen bleiben und dadurch der häufig zu beobachtende arterielle Hypertonus begünstigt wird (Morris et al. 1988; Lopez-Rangel et al. 1992; Zalstein et al. 1991, Daniels et al. 1985). Die Aortenhypoplasie war bei jenen Patienten, die aufgrund einer schweren SVAS operiert wurden, von Bedeutung. Bereits de Vivie et al. (1978) konnten zeigen, dass die Ergebnisse der Aortoplastik bei einer SVAS auch nach mehr als zehn Jahren unverändert gut blieben. Zu gleichen Resultaten kam die eigene Studie, sofern keine Aortenhypoplasie vorlag. Diese bedeutet ein potentiellies Risiko für eine bedeutsame Restenosierung nach durchschnittlich 11 Jahren, auch dann, wenn sich durch die Operation der Druckgradient zunächst senken ließ. Da diese Restenosierung immer in Höhe des Abgangs des Truncus brachiocephalicus an

jener Stelle auftrat, wo der operativ erweiterte Aortenabschnitt in die native auch hypoplastische Aorta überging, muss davon ausgegangen werden, dass ein ungenügendes Wachstum im Bereich der Aortoplastik diese Restenosierung mit begünstigt.

Häufigkeitsangaben zur Aortenisthmusstenose beim WBS sind in der Literatur vorhanden (Tab. 5.1, Seite 69). Die wenigen Daten zum Verlauf lassen darauf schließen, dass die Prognose eher im Zusammenhang mit der Operationstechnik, denn syndromspezifisch zu sehen ist. Eine Aortoplastik scheint aber für jeden dieser Patienten mit WBS ratsam, da die Änderung des Aortenkalibers im Verlauf nicht vorhersehbar ist.

Der Schweregrad der peripheren Pulmonalstenosen nimmt im natürlichen Verlauf von der Kindheit zum Erwachsenenalter ab. Wie schon bei der SVAS zu erkennen war, blieben initial niedrige Druckgradienten über drei Jahrzehnte stabil. Aber anders als bei der SVAS nahmen sogar hohe Drücke von beispielsweise 85 mm Hg initial auf schließlich 15 mm Hg im Erwachsenenalter ab. Schwere periphere PS sind daher bei Erwachsenen selten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Berichten von Zalstein et al. (1991) sowie Lopez-Rangel et al. (1992), aber im Widerspruch zu den Ausführungen von Morris et al. (1988). Wegen der günstigen Langzeitprognose sollten daher chirurgische Korrekturen der peripheren Pulmonalstenosen nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen.

5.3 Blutdruckverhalten beim WBS

Armin Wessel

Das Spektrum der Gefäßfehlbildungen beim Williams-Beuren-Syndrom umfasst neben der Kombination von supra-avalvulärer Aortenstenose mit peripheren Pulmonalstenosen auch eine Aortenhypoplasie variabler Ausprägung, multiple Stenosen kleinerer Arterien sowie eine pathologische Wandstruktur großer Arterien. Es ist deshalb nahe liegend, dass diese Gefäßveränderungen in ihrer Gesamtheit zu einer Blutdrucksteigerung beitragen können. Dementsprechend kommt beim WBS des Öfteren eine arterielle Hypertension vor (Daniels et al. 1985). Ihre Häufigkeit wurde nur selten systematisch untersucht, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass der Bluthochdruck ein wesentliches Problem im Langzeitverlauf der Erkrankung darstellt.

5.3.1. Patienten und Methode

Es wurden Gelegenheits- und Langzeitblutdruckmessungen (über mindestens 22 Stunden) von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen retrospektiv ausgewertet. Keiner der Patienten hatte sich einer Operation am Herz-Kreislaufsystem unterzogen oder nahm herz- oder kreislaufwirksame Medikamente ein und bot auch klinisch, sonographisch oder angiographisch, soweit durchgeführt, keine Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Stenose am Aortenisthmus oder an den Nierenarterien. Alle Blutdruckmessungen erfolgten am linken Oberarm, um die Auswirkungen des Coanda Effektes auf die Messwerte möglichst gering zu halten (French und Guntheroth, 1970).

5.3.1.1 Gelegenheitsblutdruck

Die Häufigkeit der arteriellen Hypertension (Blutdruckerhöhung) bei Gelegenheitsblutdruckmessungen wurde durch die retrospektive Auswertung der Blutdruckmessungen von n=142 Patienten ermittelt (n = 62 weiblich, n = 80 männlich. Alter: 0,1 - 34,3 Jahre; Median: 6,5 Jahre). Bei jedem Patienten waren mehrere Messungen durchgeführt worden, von denen nur ein willkürlich ausgewähltes Wertepaar des systolischen und diastolischen Druckes in die Analyse einbezogen wurde. Eine arterielle Hypertension wurde wie folgt definiert: Systolische und/oder diastolische Blutdruckwerte über der 95iger Perzentile altersbezogener Referenzwerte (Task force on blood pressure control in children, 1987). Bei Adoleszenten und Erwachsenen wurden die Grenzwerte einer Sammelstatistik zugrunde gelegt (Lentner, 1975).

5.3.1.2 Langzeitblutdruck

Die Langzeitblutdruckprofile wurden bei 45 Patienten während eines 3-bis 4-tägigen stationären Aufenthaltes abgeleitet (weiblich n = 21, männlich n = 24 ; Alter: 1,1 - 23,8 Jahre, Median: 7,8 Jahre). Die Blutdrücke wurden oszillometrisch dem Blutdruckmonitor 90207 der Firma SpaceLab (Redmond, USA) gemessen und aufgezeichnet. Das Messprotokoll entsprach den derzeitigen Empfehlungen der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks (Sektion Blutdruckmessung der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. 1995).

Die Messwertanalyse wurde nach Einlesen der Rohdaten in einen PC mit dem von der Firma SpaceLab vertriebenen Analyseprogramm vorgenommen. Die ausgeworfenen Mittelwerte der Blutdrücke der Messungen zur Tages- (7 - 22 Uhr) und Nachtzeit (22 - 7 Uhr) wurden für die weiteren Analysen verwendet. Dabei handelte es sich um folgende Parameter: den arteriellen Mitteldruck, den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz. Eine arterielle Hypertension wurde diagnostiziert, sofern der Mittelwert des arteriellen Mitteldruckes während der Tagesmessperiode (7 -22 Uhr) mehr als 2 Standardabweichungen oberhalb des Mittelwertes gesunder Kinder lag (d.h. aktueller Wert > Mw+2SD). Als Referenzwerte dienten publizierte Daten, die mit gleicher Methodik ermittelt worden waren (Krull et al. 1994; Staessen et al. 1990; Zimmermann et al. 1994).

5.3.1.3 Nierensonographie

Nierenfehlbildungen, die beim WBS häufig vorkommen (bei 17,7% großer Patientenkollektive nach Pankau et al. 1997), können eine arterielle Hypertension verursachen. Es war deshalb wichtig, diese Ursache der arteriellen Hypertension mit berücksichtigen zu können. Deshalb wurden Nierensonogramme bei 95 der 142 Patienten, von denen die Gelegenheitsmessungen stammten, durchgeführt. Außerdem wurde von allen Patienten, bei denen eine Langzeitblutdruckmessung erfolgte, ein Nierensonogramm abgeleitet und ausgewertet.

5.3.1.4 Statistik

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney Test auf ihre statistische Signifikanz hin überprüft. Im Folgenden werden die Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. In den graphischen Darstellungen wurden für Gruppenvergleiche die Mittelwerte mit ihren 95%Vertrauensbereichen dargestellt.

5.3.2 Ergebnisse

5.3.2.1 Gelegenheitsblutdruck

Der systolische Blutdruck lag bei 66 von 142 Patienten über der 95er Perzentile, sodass bei 46,5% definitionsgemäß eine systolische Hypertension vorlag. Der diastolische Blutdruck war bei 36,6% der Patienten (52 von 142) erhöht. Die erhöhten Werte beider Parameter zeigten

keine Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters, sondern waren gleichmäßig auf die gesamte Altersspanne verteilt (Abb. 5.3.1). Geschlechtsbezogen kamen erhöhte systolische Blutdruckwerte bei 40% der Patientinnen vor und waren damit seltener als bei den männlichen Patienten, bei denen der Blutdruck in 51,3% erhöht war.

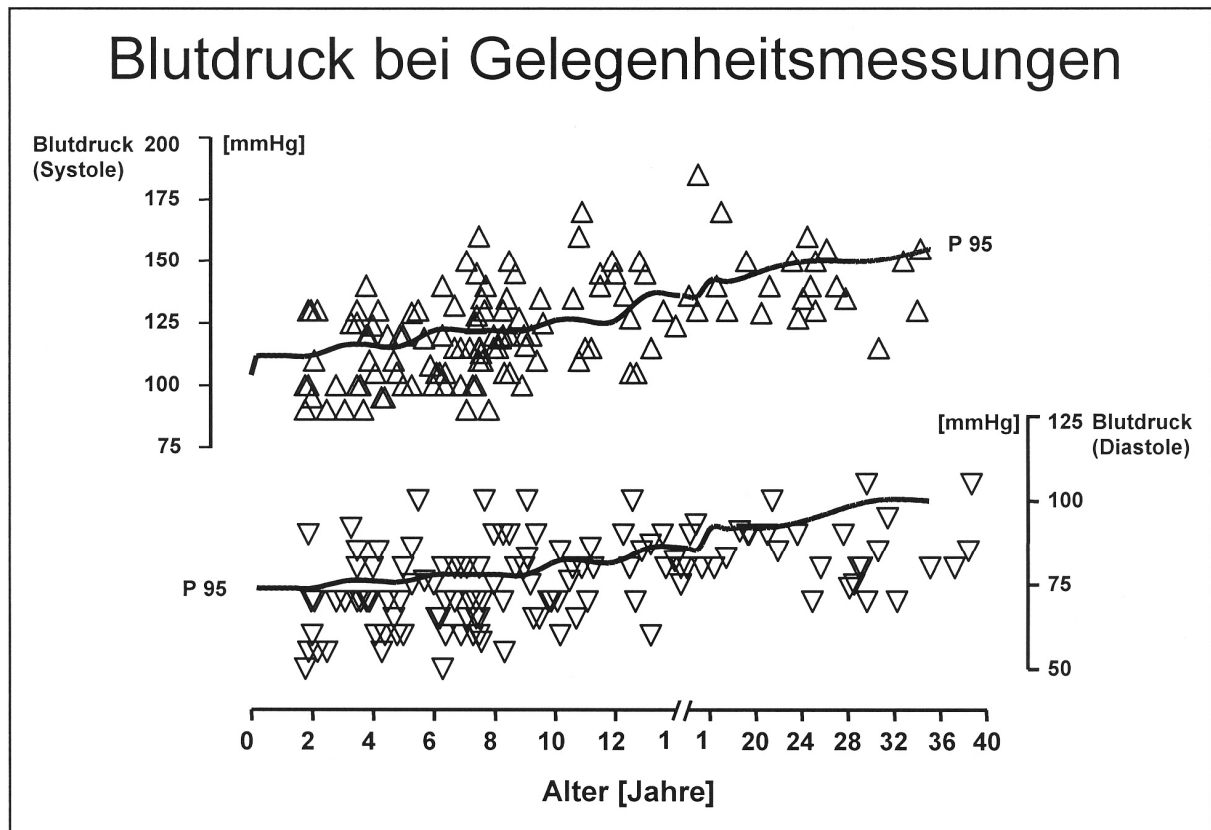


Abb. 5.3.1: Gelegenheitsblutdruckwerte von $n=142$ Patienten mit WBS. Alle Messungen erfolgten am linken Oberarm. Systolische Werte oben, diastolische Werte unten (Dreiecksspitze nach unten). P 95: 95er Perzentile altersbezogener Referenzwerte.

5.3.2.2 Langzeitblutdruck

Die Trennung zwischen normotensiven und hypertensiven Patienten wurde anhand des arteriellen Mitteldruckes zur Tageszeit (7– 22 Uhr) vorgenommen. Danach lag eine arterielle Hypertension bei 42,2% der Patienten vor. Die verbleibenden 57,6% der Patienten wurden als normotensiv eingestuft. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters und des Körpergewichtes. Der Bodymassindex jeder Gruppe war im Mittel normal. Er war aber bei den Hypertonikern höher als bei den Normotonikern ($19,5 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ vs. $16,6 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$; $p < 0,05$).

Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts für eine Blutdruckerhöhung zeigte sich auch in den Langzeitblutdruckmessung, denn es waren 45,8% der Patienten, aber nur 31,8% der Patientinnen von einer Blutdruckerhöhung betroffen.

5.3.3 Blutdruckprofil

5.3.3.1 Systolische Drücke

Die Hypertoniker zeigten tagsüber systolische Blutdruckwerte von $137,5 \pm 12$ mm Hg (Mittel), die nachts auf 122 ± 14 mm Hg absanken. Beide Werte waren höher als bei Gesunden ($p < 0,001$) und den normotensiven Syndrompatienten ($p < 0,01$). Der nächtliche Blutdruckabfall von ca. 12% entspricht aber dem gesunder Kinder gleichen Alters (nächtliches Absinken des Blutdrucks um ca. 13%).

Bei den normotensiven Patienten mit WBS ergaben sich normale systolische Tagesmittelwerte mit $118,7 \pm 10,3$ mm Hg (Referenzbereich $115,8 \pm 7$ mm Hg). Der nächtliche Blutdruckabfall betrug bei diesen Patienten aber nur 9,1% und war damit geringer als normal. Deshalb mussten die tagsüber normotensiven Patienten nachts als hypertensiv gelten (Nachtmittelwert $108,1 \pm 15,1$ mm Hg; $p < 0,01$ verglichen mit Gesunden).

5.3.3.2 Diastolische Drücke

Die hypertensiven Patienten zeigten tags wie nachts erhöhte diastolische Blutdruckwerte: Tag: WBS: $89,4 \pm 5,3$ mmHg vs. Gesunde: $73,7 \pm 5$ mmHg ($p < 0,001$); Nacht: WBS: $71,4 \pm 8,9$ mm Hg vs. Gesunde: $56,0 \pm 6$ mm Hg ($p < 0,001$)). Der nächtliche Abfall des diastolischen Blutdrucks war aber mit 20,8% nur insignifikant geringer als bei gesunden Kindern (24,1%).

Bei den normotensiven Patienten mit WBS lag der Tagesmittelwert des diastolischen Blutdrucks mit $73,5 \pm 9,2$ mm Hg im Referenzbereich ($72,2 \pm 6$ mm Hg). Der diastolische Blutdruck zur Nachtzeit lag, wie auch der systolische Wert dieser Patienten, nur um 10,5 % unter dem Tagesmittelwert und war damit zu hoch ($p < 0,01$).

5.3.3.3 Mitteldrücke

Bei den Hypertonikern lagen die arteriellen Mitteldrücke erwartungsgemäß mit $105,3 \pm 6,2$ mm Hg über dem Referenzwert von $87,3 \pm 5$ mm Hg. Der Nachtabfall des arteriellen Mittel-druckes bei den Hypertonikern um 15,3% unterschied sich wieder nur insignifikant vom nächtlichen Blutdruckabfall gesunder Probanden dieser Altersgruppe (17,5%). Trotzdem blieb der nächtliche Blutdruck wegen des hohen Tagesniveaus höher als bei Gesunden und normotonen Patienten mit WBS ($p < 0,01$).

Bei den normotensiven Patienten sank der arterielle Mitteldruck von 89,1 mm Hg tags auf 78,9 mm Hg nachts ab (Mittelwerte). Dieser 12%ige Rückgang fiel geringer aus als bei Gesunden. Deshalb lagen die nächtlichen Mitteldruckwerte auch bei den normotensiven Patienten mit WBS oberhalb des Referenzbereiches ($p < 0,05$).

5.3.3.4 Herzfrequenzverhalten

Bei den Hypertonikern war die Herzfrequenz zur Tages- und Nachtzeit signifikant erhöht: Tag: $104,7 \pm 15,7$ /min, nachts: 89 ± 12 /min). Erstaunlicherweise unterschieden sich diese Werte nur insignifikant von denen der normotensiven Patienten mit WBS. Deshalb darf davon ausgegangen werden, dass die mittlere Herzfrequenz bei Patienten mit WBS regelhaft über der Norm liegt. Dieser Befund wurde durch Herzfrequenzanalysen aus Langzeit EKGs bestätigt (Hütsch, 2002). Der prozentuale Rückgang der Herzfrequenz während der Nachtstunden fiel in beiden Gruppen mit 12,3% bzw. 15% deutlich geringer aus als bei gesunden Probanden gleichen Alters, bei denen der nächtliche Herzfrequenzabfall im Mittel 23% unter der zur Tageszeit gemessenen liegt.

5.3.3.5 Nierenfehlbildungen und Hypertension

Bei 12 von 95 der Patienten, bei denen die Gelegenheitsblutdrücke gemessen wurden, fanden wir Nierenfehlbildungen. Von diesen 12 Patienten waren sieben normo- und fünf hypertensiv. Bei vier der 45 Patienten, bei denen Langzeitblutdruckmessungen erfolgten, zeigte das Nieren-sonogramm einen pathologischen Befund. Von diesen vier Patienten waren je zwei normo- und hypertensiv. Auf der Basis der Koinzidenz von Nierenfehlbildungen und arterieller Hypertension in der Gruppe der Gelegenheitsblutdruckmessungen könnte eine Prävalenz der ar-

teriellen Hypertension von 5,2% allein auf Nierenanomalien bezogen werden (fünf von 95 Patienten). Die Abschätzung in der Gruppe der Langzeitblutdruckmessungen ist wegen der geringen Fallzahl unzuverlässig.

5.3.4 Diskussion

Die Häufigkeit einer arteriellen Hypertension sowie das zirkadiane Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten zeigen bei Patienten mit WBS deutliche Normabweichungen.

5.3.4.1 Häufigkeit einer arteriellen Hypertension

Bei den 142 Patienten lagen 47% der systolischen und 37% der diastolischen Gelegenheitsblutdruckwerte über der 95. Perzentile altersbezogener Referenzwerte. Die Mitteldruckwerte, obwohl aus Langzeitblutdruckmessungen (von 7 - 22 Uhr) eines anderen Kollektives stammend, zeigten eine Prävalenz der Hypertension von 42% (19 von 45 Patienten), die damit der Größenordnung der Blutdruckerhöhung bei den Gelegenheitsmessungen entsprach. Die gute Übereinstimmung zwischen der Häufigkeit überhöhter systolischer und diastolischer Gelegenheitsblutdrücke einerseits und der Häufigkeit, mit der ein erhöhter arterieller Mitteldruck während einer Langzeitmessperiode erfasst wurde, zeigt, dass, bei etwa 40% aller Patienten mit WBS mit einer arteriellen Hypertension gerechnet werden muss.

Damit kommt ein Bluthochdruck beim WBS sehr viel häufiger vor als in der Normalbevölkerung. Für das Kindesalter wird die Prävalenz der arteriellen Hypertension mit 1,1% bis 5% angegeben (Fixler et al. 1979; Klimm et al. 1994; Sinaiko et al 1989). In den Niederlanden wurde bei jungen Erwachsenen im Alter bis zu 35 Jahren eine Hypertension bei 9,6% der Männer und bei 8,5% der Frauen festgestellt (van Leer et al. 1994). Beim WBS kommt also eine arterielle Hypertension im Kindesalter etwa 7 – 8 mal häufiger und bei jungen Erwachsenen noch 4 mal häufiger vor als in der Normalbevölkerung (Abb. 5.3.2). Es ist deshalb gerechtfertigt, die arterielle Hypertension als einen spezifischen Befund des WBS anzusehen.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertension und den Nierenfehlbildungen erscheint unwahrscheinlich, weil die Blutdruckerhöhung um ein Mehrfaches häufi-

ger ist, als nach der Koinzidenz zwischen Nierenfehlbildungen und Hypertension zu erwarten gewesen wäre (Untersuchungen bei 95 Patienten).

Der Bodymassindex war bei den Hypertonikern höher als bei den normotensiven Patienten mit WBS, sodass offenbar auch bei den Patienten mit WBS der bekannte Zusammenhang zwischen der Körpermasse und dem Blutdruckniveau besteht.

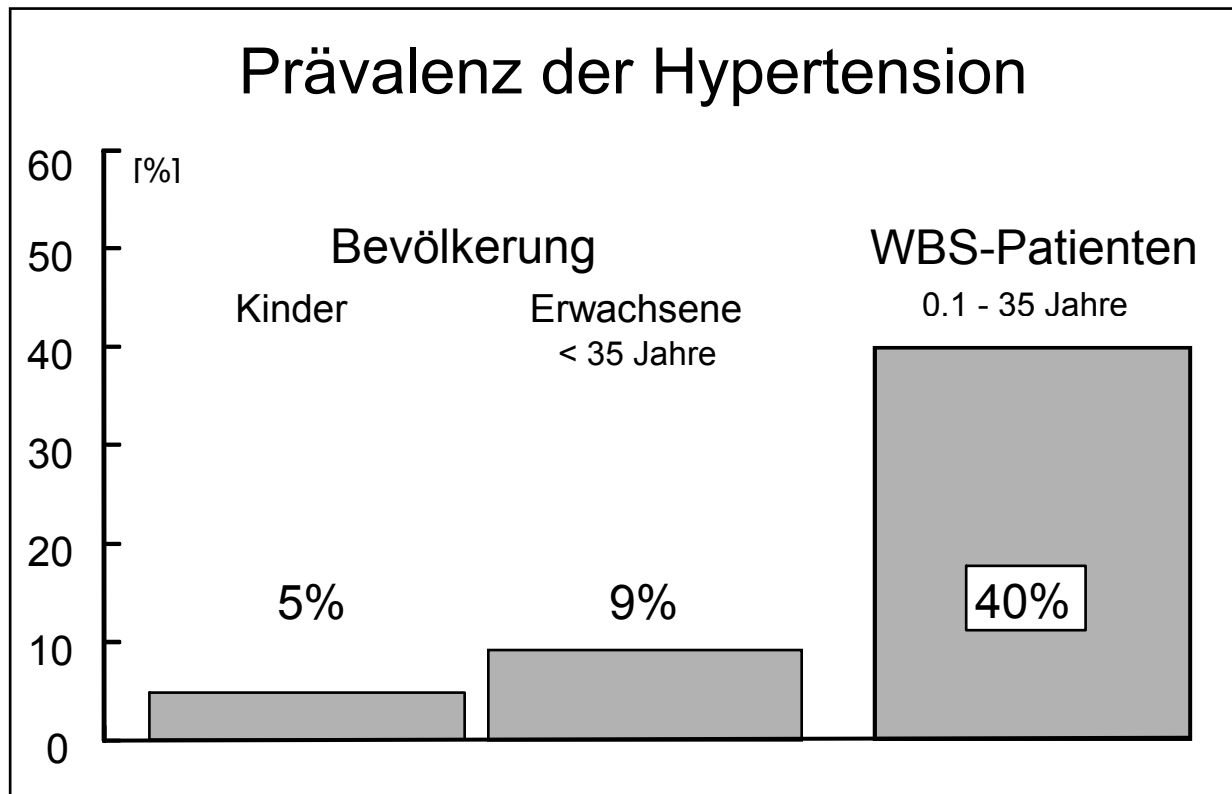


Abb. 5.3.2: Prävalenz einer arteriellen Hypertension bei Patienten mit WBS und in der Bevölkerung. Letztere Daten sind den Arbeiten von Loggie (1985) (für Kinder) und van Leer, Seidell, Kromhout (1994) (für junge Erwachsene) entnommen.

Im Gegensatz zu anderen Autoren konnten wir keine signifikante Altersabhängigkeit der Häufigkeit einer arteriellen Hypertension feststellen (Martin et al 1984, Morris et al 1988). Das männliche Geschlecht ist bevorzugt von der Hypertension betroffen, denn ungeachtet des Meßverfahrens waren männliche Patienten häufiger hypertensiv als weibliche (Gelegenheitsmessungen: 51% vs. 40%; Langzeitmessungen: 46% vs. 38%). Danach besteht bei etwa der Hälfte der männlichen Patienten mit WBS eine arterielle Hypertension, während Patientinnen etwas seltener betroffen sind (ca. 40%). Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts ist hier deutlicher ausgeprägt als in der Normalbevölkerung (van Leer et al. 1994) In der Literatur sind bisher geringere Häufigkeiten der arteriellen Hypertension beim WBS angegeben worden. Bei

größeren Patientenzahlen (n=117 bzw. n=59), die eine prozentuale Aufschlüsselung zulassen, kam bei Gelegenheitsmessungen eine Hypertension bei 29% bzw. 15% der Betroffenen vor (Martin et al. 1984; Morris et al. 1988).

5.3.4.2 24-Stunden Blutdruck- und Herzfrequenzprofil

Auf der Basis des arteriellen Mitteldrucks zur Tageszeit ließ sich die Gruppe der tagsüber normotensiven Patienten (n=26) von der der hypertensiven Patienten (n=19) klar abgrenzen. Die hypertensiven Patienten wiesen tags und nachts erhöhte Blutdruckwerte mit normaler Nachtabenkung auf. Damit lag bei ihnen ein regelrechter Tag-Nacht-Rhythmus auf erhöhtem Niveau vor, der bevorzugt bei einer essentiellen Hypertension beobachtet wird (Schrader et al. 1989).

Demgegenüber ist das Blutdruckprofil der auf Grund arterieller Mitteldruckwerte als normotensiv eingestuften Patienten mit WBS schwer zu deuten. In dieser Gruppe waren die Tagesblutdruckwerte normal, aber der Nachtabfall aller drei Blutdrücke (systolisch, diastolisch, Mitteldruck) fiel so gering aus, dass die entsprechenden nächtlichen Werte im Mittel signifikant erhöht blieben. Diese Form des Blutdruckprofils, nämlich ein eingeschränkter zirkadianer Rhythmus mit erhöhten Nachtwerten, kommt bei der sekundären Hypertension vor (Übersicht bei Pickering 1990). Am ehesten ähnelt das nächtliche Blutdruckprofil der tagsüber normotensiven Patienten mit WBS demjenigen älterer Menschen mit altersbedingten Elastizitätsveränderungen der Arterien (Kobrin et al. 1984). Es ist deshalb nahe liegend, dass die syndromtypischen Wandveränderungen der großen Arterien (Beuren, 1966) zusammen mit der erhöhten Steifheit der Aortenwand (Wessel et al. 1997) beim WBS schon in der Jugend ein Blutdruckverhalten herbeiführen, das typischerweise bei alten Menschen erwartet wird. Auf der Basis dieses Blutdruckverhaltens sind die als "normotensiv" eingestuften Patienten mit WBS nicht als "normotensiv" im strengen Sinne anzusehen. Vielmehr muss man davon ausgehen, dass bei der Mehrheit von ihnen eine sekundäre, kardiovaskuläre Hypertension mit nächtlicher Blutdrucksteigerung vorliegt, die erst durch Langzeitblutdruckmessungen erkennbar wird.

Das Herzfrequenzverhalten weist darüber hinaus noch auf eine andere Ursache für das typische Blutdruckverhalten der Patienten mit WBS hin. Die Herzfrequenzen waren sowohl bei

normo- wie bei hypertensiven Patienten signifikant erhöht und zeigten in beiden Gruppen eine verminderte Absenkung zur Nachtzeit (12% bzw. 15% vs. 23% bei Gesunden; $p < 0,01$). Diese beiden Phänomene, erhöhtes Frequenzniveau und verminderter nächtlicher Herzfrequenzabfall, lassen auf eine gesteigerte sympathische Aktivität schließen, die auch während der Nachtstunden anhält. Die physiologische nächtliche Verminderung des Sympathikotonus ist aber andererseits auch eine wesentliche Ursache für den normalen nächtlichen Blutdruckabfall (Pickering, 1990). Damit ist es nicht auszuschließen, dass ein gesteigerter Sympathikotonus, sowohl für die Herzfrequenzerhöhung als auch für den verminderten nächtlichen Blutdrucksabfall, beim WBS verantwortlich ist.

Zusammenfassend liegt, auch bei Anwendung aktueller Referenzwerte, bei etwa 40% der Patienten mit WBS eine arterielle Hypertension vor, deren Profil dem einer essentiellen Hypertension entspricht. Die spezifischen Arterienveränderungen beim WBS sowie ein möglicherweise gesteigerter Sympathikotonus könnten bei den hypertensiven Patienten ebenso zur Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhung beitragen wie bei den verbleibenden 60% der Patienten, die nur tagsüber normotensiv waren, nachts aber hypertensiv wurden. In Anbetracht dieser Befundkonstellation sind Betablocker Medikamente der ersten Wahl zur Therapie der arteriellen Hypertension beim WBS.

5.4 Koronararterien bei Kinder und Jugendlichen

Armin Wessel

Im Rahmen der generalisierten "Elastin-Arteriopathie" mit Hypertrophie der Media, erhöhter Steifheit der Aortenwand (Wessel et al. 1997) und multiplen Stenosen zahlreicher Arterien (Wesselhoeft et al. 1980; van Son et al. 1994; Pankau et al. 1997; Rose et al. 2001) sind auch die Koronararterien betroffen (Übersicht bei Ebeling und Bette, 1968; Bernard et al. 1985; Conway et al. 1990; Zalstein et al. 1991; Bird et al. 1996; Horowitz et al. 2002; Mignosa et al. 2004; van Pelt et al. 2005). Systematische Untersuchungen über die Morphologie der Koronararterien beim Williams-Beuren-Syndrom sind jedoch nicht durchgeführt worden. Deshalb haben wir die Morphologie der Koronararterien von Kindern und Jugendlichen mit diesem Syndrom anhand von Angiokardiogrammen untersucht.

5.4.1 Patienten und Methode

5.4.1.1 Patienten und Prinzip der Vermessung der Koronarien

Insgesamt wurden 88 Angiokardiogramme von 64 Patienten mit WBS (Alter 0,1 – 26,5 Jahre) analysiert, die sich einer Herzkatheteruntersuchung in der Abteilung Pädiatrische Kardiologie des Universitätsklinikums Göttingen unterzogen hatten. Die ersten Herzkatheteruntersuchungen stammten aus dem Jahre 1964, zu einer Zeit in der die Diagnose "WBS" üblicherweise anhand klinischer Kriterien, meist von Herrn Prof. Beuren selbst gestellt wurde. Nach 1994 wurden alle Diagnosen molekularzytogenetisch bestätigt. In den biplanen Angiokardiogrammen des linken Ventrikels und der Aorta wurde der Durchmesser der beiden Koronararterien sowie der Aortenklappendurchmesser an definierten Orten ausgemessen (Abb. 5.4.1). Die Messwerte von den Patienten wurden mit Referenzwerten von Patienten gleichen Alters verglichen, die sich wegen interventioneller Katheterisierungen oder hämodynamisch unbedeutender Herzfehler hatten einer Katheteruntersuchung unterziehen müssen.

Die historischen Angiokardiogramme, die in den Jahren 1964–92 angefertigt waren, enthielten keine Eichmarken, sodass eine direkte Vermessung der Koronararterien nicht möglich war.

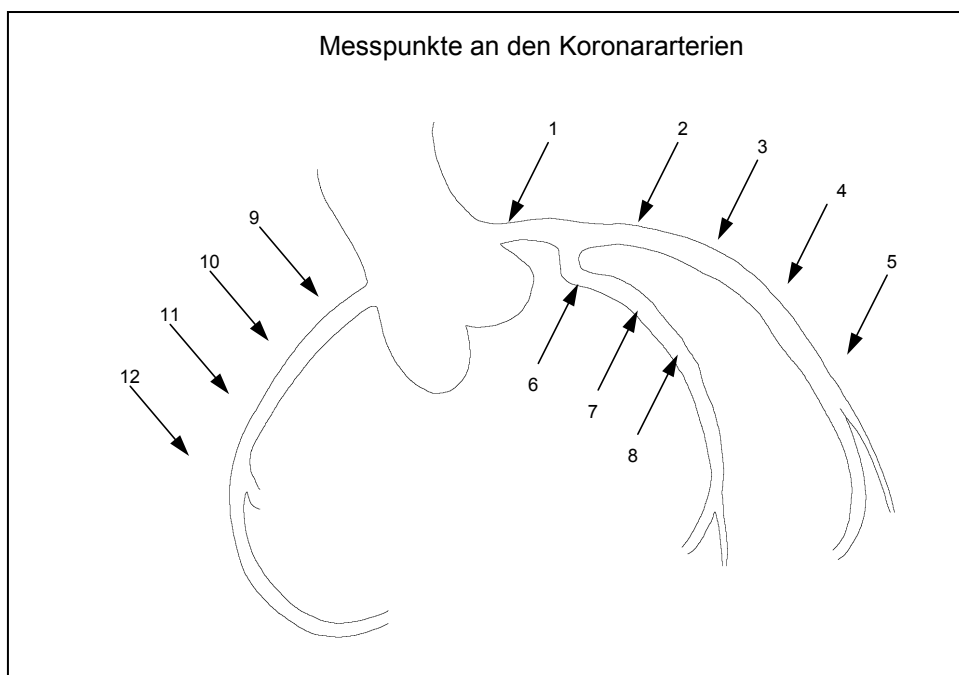


Abb 5.4.1: Messorte an den Koronararterien (1: Hauptstamm der linken Koronararterie; 2-5: Ramus interventricularis anterior; 6-8: Ramus circumflexus; 9-12: rechte Koronararterie)

Deshalb war es erforderlich, eine interne Standardisierung für jedes Angiokardiogramm durchzuführen. Die Basis für die Standardisierung beruhte auf dem bekannten Befund, dass die Wachstumsabhängigkeit eines kardialen Parameters, wie des Koronararteriendurchmessers, aufgehoben werden kann, wenn dieser Parameter durch einen anderen gewichtsabhängigen Parameter dividiert wird (Sheil et al. 1995). Deshalb wurden die lokalen Durchmesser der Koronararterien durch den individuellen Aortenklappendurchmesser dividiert (KoroD/AoD). Koronararteriendurchmesser, die auf diese Art und Weise standardisiert worden waren, eigneten sich ohne weiteres für interindividuelle Vergleiche, weil gezeigt werden konnte, dass die normale Aortenklappenweite nicht signifikant von der bei Patienten mit WBS abwich. Die so ermittelten Koronararteriendurchmesser werden als "relative Koronararteriendurchmesser" bezeichnet.

Die Referenzwerte normaler Koronararteriendurchmesser wurden anhand der kalibrierten Angiokardiogramme des Referenzkollektivs bei 26 Kindern und Jugendlichen mit einer Altersspanne von 0,1 – 22,7 Jahren erstellt.

5.4.2 Koronararterien bei Patienten mit WBS

5.4.2.1 Durchmesser der Koronararterien

Es ist bekannt, dass der Hypertrophiegrad des Ventrikels grundsätzlich den Durchmesser der Koronararterien beeinflussen kann, wurde die Gesamtgruppe der Patienten mit WBS entsprechend des Schweregrades der Aorten- oder Pulmonalstenosen in drei Gruppen unterteilt. Die der Einteilung zugrunde liegenden Druckgradienten wurden ausnahmslos invasiv gemessen.

1. Patienten mit milder supra-avalvulärer Aortenstenose:
Systolischer Spitzendruckgradient unter 50 mm Hg (39 Patienten) und milde periphere Pulmonalstenosen.
2. Patienten mit signifikanten supra-avalvulären Aortenstenose:
Systolischer Spitzendruckgradient von mehr als 50 mm Hg (20 Patienten) und milde peripheren Pulmonalstenosen.

3. Patienten mit signifikanten peripheren Pulmonalstenosen:

Systolischer Spitzendruckgradient von mehr als 50 mm Hg über den Pulmonalstenosen. Hierbei handelt es sich um 5 Patienten, bei ihnen wurde nur die rechte Koronararterie vermessen. Diese Patienten hatten außerdem höchstens leichte supraaortale Aortenstenosen.

5.4.2.2 Wachstum der Koronararterien

Von acht der Patienten mit WBS waren mehrere Angiokardiogramme verfügbar, ohne dass sich die Patienten zwischenzeitlich einer Herzoperation unterzogen hatten. Anhand der Daten dieser Patienten wurde das normale Wachstum der Koronararterien bei Patienten mit WBS untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Angiokardiographie war der jüngste Patient 0,25 Jahre, der älteste 19,3 Jahre alt. Die Zeitintervalle zwischen den Angiokardiogrammen betragen zwischen 1,4 und 18,5 Jahren.

5.4.2.3 Stenosen und andere Anomalien der Koronararterien

Die Angiokardiogramme der Patienten mit WBS wurden auch qualitativ im Hinblick auf Stenosen und andere Anomalien wie Aneurysmen, Hypoplasien oder abnormalen Ursprungs untersucht.

5.4.3 Ergebnisse

5.4.3.1 Referenzwerte

5.4.3.1.1 Durchmesser der Koronararterien

Der Zusammenhang zwischen dem lokalen Koronararteriendurchmesser (KoroD) und dem Körpergewicht (KG) wurde für jeden der 12 Messpunkte bestimmt und mit einer Potenzfunktion folgender Form beschrieben:

$$\text{KoroD} = \text{Konstante } a * \text{KG}^b.$$

Die Gleichungen sind in Tabelle 5.4.9.1 (Anhang 5.4.9, Seite 106 ff.) aufgelistet. Beispielhaft ist die Wachstumsabhängigkeit eines lokalen Durchmessers in Abbildung 5.4.2 dargestellt.

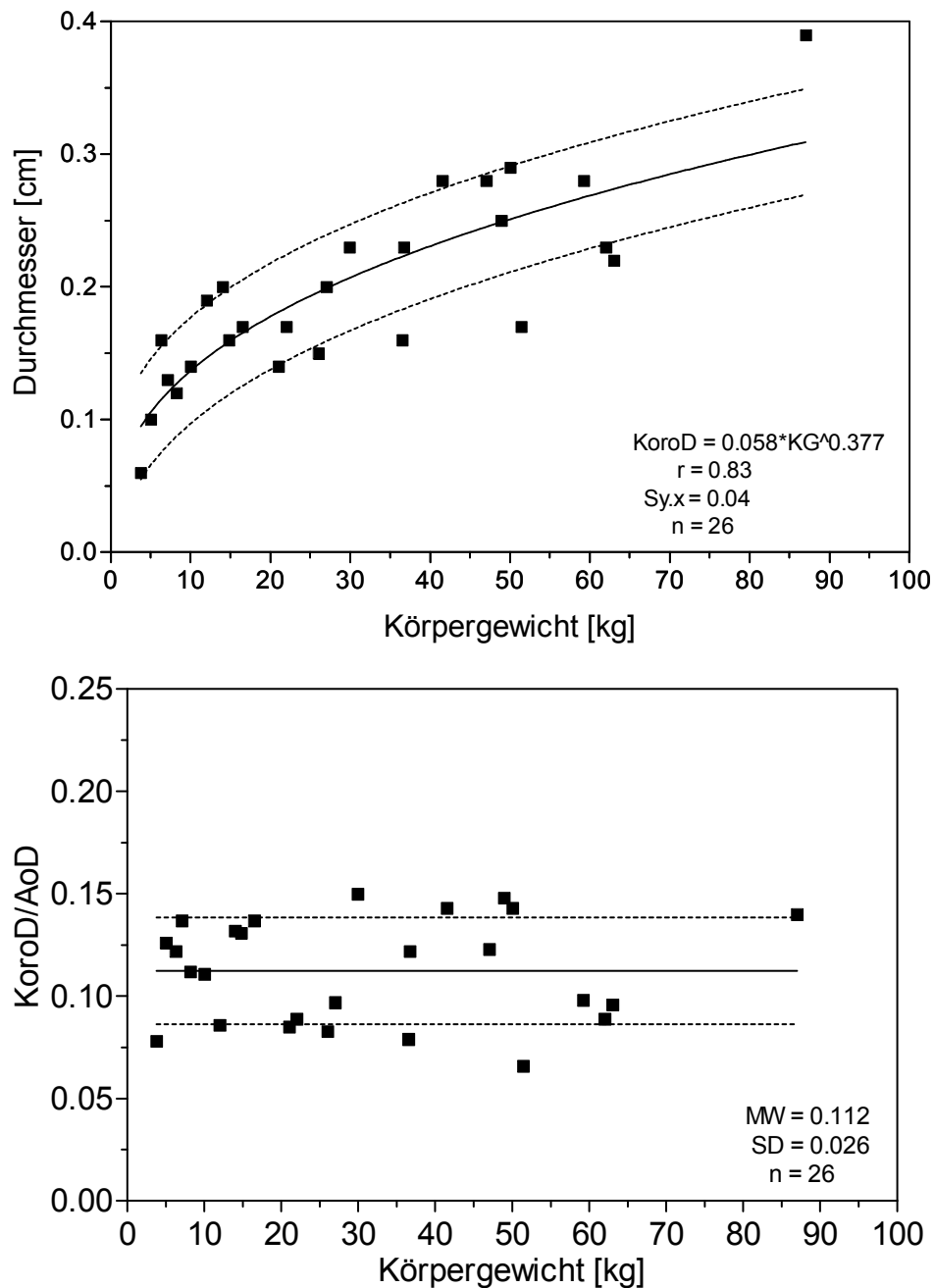


Abb. 5.4.2: *Oben:* Durchmesser (KoroD) des RIVA der linken Koronararterie in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) bei normalen Koronararterien (Messort „RIVA 2“).
Unten: Relative Koronararterienweite am selben Messort. Die Abhängigkeit vom Körpergewicht ist aufgehoben.

5.4.3.1.2 Relative Koronararteriendurchmesser

Die relativen Koronararteriendurchmesser wiesen keine Wachstumsabhängigkeit auf, denn in Bezug auf das Körpergewicht lagen die Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0,03$ und $r = 0,43$. Deshalb konnten wir voraussetzen, dass die relativen Durchmesser in praxi unabhängig vom Körper sind. So konnten die Mittelwerte dieser Parameter, die vom somatischen Wachstum unabhängig waren, ohne weitere Umrechnung für interindividuelle Vergleiche verwendet werden. Die Werte sind in der Tabelle 5.4.9.1 gelistet (Anhang 5.4.9, Seite 106 ff.) und ein Beispiel in der Abbildung 5.4.2 (Seite 96) graphisch dargestellt.

5.4.4 Patienten mit WBS

5.4.4.1 Koronararteriendurchmesser

Die Daten der relativen Koronararteriendurchmesser bei Patienten mit WBS sind in Tabelle 5.4.9.2 aufgelistet (Anhang 5.4.9). Als Vergleich sind auch die Werte des Referenzkollektivs angeführt. Man erkennt, dass sogar bei leichter supra-avalvulärer Aortenstenose (Spitzendruckgradient unter 50 mm Hg) der Ramus circumflexus größer war als normal. Bei Patienten mit hochgradiger supra-avalvulärer Aortenstenose und einem Spitzendruckgradienten über 50 mm Hg war sowohl der Ramus circumflexus als auch der Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie signifikant erweitert. Die rechte Koronararterie war trotz hochgradiger peripherer Pulmonalstenosen nicht signifikant weiter als beim Referenzkollektiv.

5.4.4.2 Wachstum der Koronararterien

Bei acht Patienten mit geringen supra-avalvulären Aortenstenosen mit Druckgradienten unter 50 mmHg war es möglich, das Wachstum der Koronararterien zu verfolgen, weil mehrere Angiokardiogramme ohne zwischenzeitliche Intervention vorlagen. Die Daten zeigen, dass das Wachstum der linken Koronararterie überwiegend normal verlief (Abb. 5.4.3, Seite 98). Der relative Durchmesser der rechten Koronararterie nahm über den Beobachtungszeitraum bei allen Patienten ab (Abb. 5.4.3). Dieser Effekt ist möglicherweise durch den wachstumsbedingten Rückgang der peripheren Pulmonalstenosen mit konsekutivem Absinken des Druckgradienten im Langzeitverlauf zu erklären (Wessel et al. 1994).

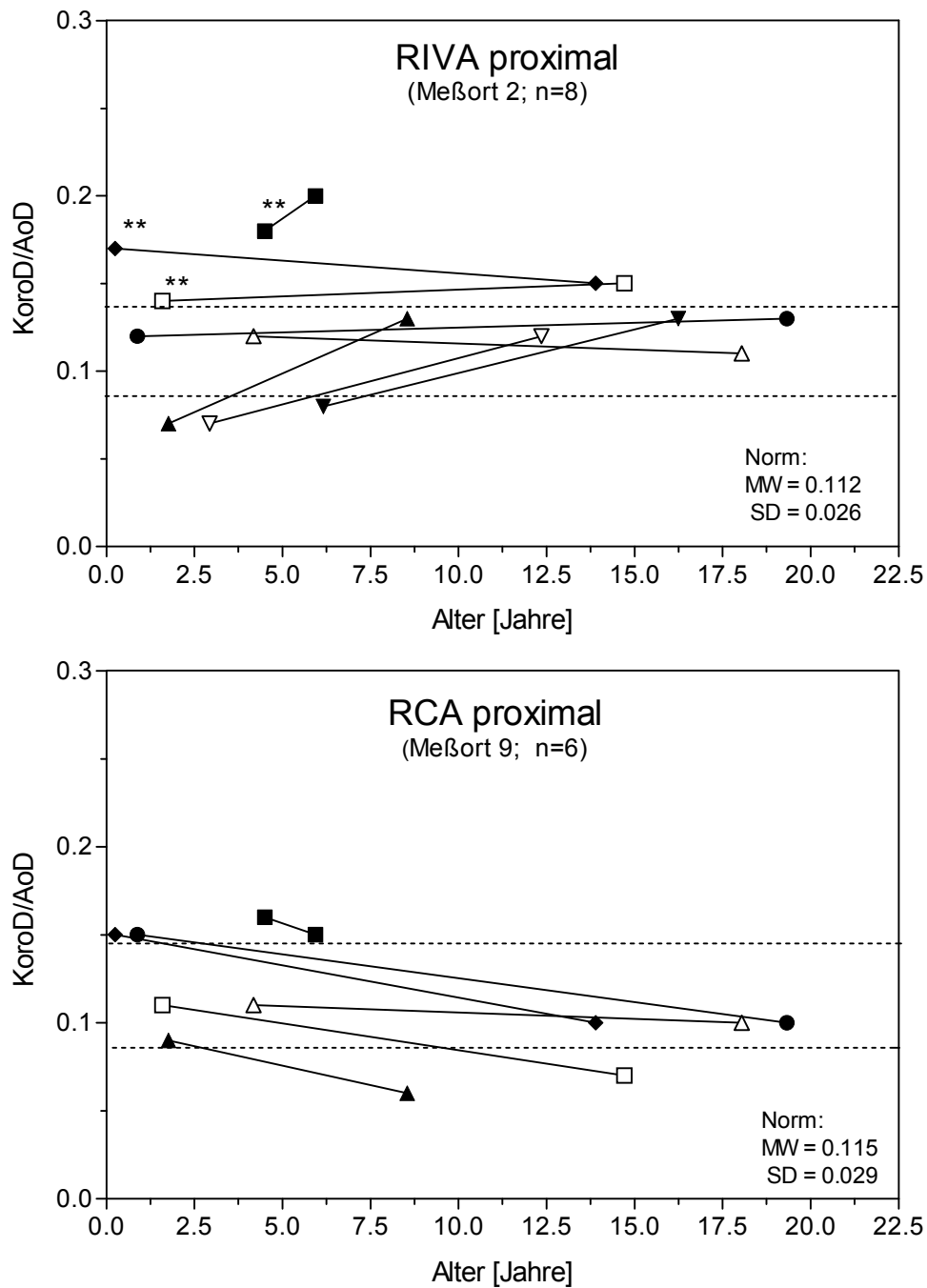


Abb. 5.4.3: Natürliches Wachstum der Koronarien bei Kindern und Jugendlichen mit WBS.
Oben: Durchmesser des proximalen RIVA der linken Koronararterie bei acht Patienten.
Unten: Kaliber der proximalen rechten Koronararterie (RCA) bei sechs Patienten. Gestrichelte Linien: Referenzbereich (MW \pm SD).
**** Patient mit arterieller Hypertension.**

5.4.4.3 Anomalien der Koronararterien

Neben der quantitativen Analyse der Koronararteriendurchmesser erfolgte auch eine qualitative Analyse im Hinblick auf Anomalien. Bei 11 von 64 Patienten (17%) ergaben sich pathologische Befunde. Bei neun der 64 Patienten (14%) gab es auffällige Befunde an der linken Koronararterie:

Sechs Patienten hatten eine 10 – 30%ige Hauptstammstenose. Bei zwei Patienten fand sich eine 20%ige bzw. eine 30%ige Stenose des Ramus interventricularis anterior und bei einem Patienten ein proximales Aneurysma des Ramus interventricularis anterior. Die rechte Koronararterie war bei zwei von 64 Patienten hypoplastisch (3%). Ein abnormal distaler Ursprung der linken Koronararterie nahe des sinu-tubulären Überganges wurde bei 16 von 64 Patienten (25%) dargestellt (Abb. 5.4.4). Das Elektrokardiogramm der Patienten mit WBS und Koronararterienanomalien war, abgesehen von Hypertrophiezeichen, in der Regel unauffällig. Bei keinem der Patienten zeigte das EKG Abnormalitäten der ST-Strecke oder andere Zeichen einer Myokardischämie.



Abb. 5.4.4: Das digitale Subtraktionsangiogramm der Aortenwurzel zeigt die SVAS Und den abnorm hohen Ursprung der linken Koronararterie nahe dem Sinu-tubulären Übergang.

5.4.5 Diskussion

5.4.5.1 Bildgebung

Von 64 Patienten mit WBS standen biplane Angiokardiogramme der Koronararterien aus der Zeit seit 1964 zur Verfügung (posterior-anteriore (pa) und laterale Projektion). Die Kontrastmittelinjektionen waren mehrheitlich in den linken Ventrikel oder die Aortenwurzel vorgenommen worden. Selektive Koronarangiogramme wurden erst in den 90er Jahren angefertigt. Somit waren die Bedingungen zur Analyse der Herzkranzgefäßmorphologie nicht immer ideal, mussten aber als gegeben akzeptiert werden, um überhaupt Informationen über die Morphologie der Koronarien beim WBS zu erhalten. Aus den genannten Gründen konnten auch nicht immer alle Abschnitte der Koronararterien vermessen werden.

Alle Messungen erfolgten in der pa-Projektion, weil die Koronararterien hier durchweg besser abgrenzbar waren als im seitlichen Bild, in dem der Hauptstamm der linken Koronararterie oft vom Aortenschatten überlagert wurde. In den Großbildserien - aus der Zeit bis 1980 - konnten die Herzphasen nicht voneinander differenziert werden, sodass herzyklusbedingte Durchmesseränderungen unberücksichtigt bleiben mussten und stets die größten Diameter am vorgegebenen Messpunkt verwendet wurden.

5.4.5.2 Relative Koronararteriendurchmesser

In den vor 1992 erstellten Herzkatheterfilmen war kein Maßstab eingeblendet worden, sodass die Vermessung der Koronararterien nicht ohne weiteres möglich war. Deshalb wurde der Parameter "relativer Koronararteriendurchmesser" durch Normierung des lokalen Koronardurchmessers auf den Aortenklappendurchmesser eingeführt (KoroD/AoD). Der Aortenklappendurchmesser wurde als Referenzgröße gewählt, weil er in jedem Bild einer Vermessung zugänglich war und gezeigt werden konnte, dass er bei den Patienten mit WBS nicht signifikant von der Norm abwich. Das war eine wichtige Voraussetzung, um bei Messwertvergleichen zwischen Erkrankten und Gesunden systematische Fehler zu vermeiden.

Es konnte schließlich gezeigt werden, dass die relative Koronararterienweite (KoroD/AoD) vom Körpergewicht und damit vom somatischen Wachstum weitgehend unabhängig ist (Abb. 5.4.2 und Tab. 5.4.9.1, s. Anhang 5.4.9, Seite 106 ff.). So konnte die relative Koronararterienweite ohne weiteres für interindividuelle Vergleiche verwendet werden. Es war aber unvermeidbar, dass durch die Normierung die Streuung der Werte zunahm, sodass der relative Fehler der Referenzwerte im Mittel ca. 26 % betrug (Tab. 5.4.9.1, s. Anhang 5.4.9).

Gleichartige Befunde erhoben Sheil et al. (1995) bei gesunden Kindern, bei denen sie zeigen konnten, dass die interne Standardisierung von Aortendurchmessern zu wachstumsunabhängigen relativen Durchmessern führt.

5.4.5.3 Durchmesser normaler Koronararterien im Kindesalter (Referenzwerte)

Referenzwerte angiographisch bestimmter Koronararteriendurchmesser im Kindesalter konnten für unsere Messmethode aus nahe liegenden Gründen nicht bei herzgesunden Kindern ermittelt werden. Deshalb stammen die Referenzwerte von $n = 26$ Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit normalen Koronararterien bei hämodynamisch wenig bedeutsamen Herzfehlern.

Die Zuverlässigkeit unserer Referenzwerte konnte nicht ohne weiteres überprüft werden, weil entsprechende Angaben in der Literatur fehlen. Deshalb wurde durch Kombination der Daten einer Publikation über den Zusammenhang zwischen dem autoptisch ermittelten linksventrikulären Myokardgewicht bei Kindern und deren Körpergewicht (Rowlatt et al. 1963) mit unseren angiokardiographischen Daten schlüssig hergeleitet, dass der Durchmesser der linken Koronararterie der linksventrikulären Wanddicke proportional ist oder, mit anderen Worten, die Weite der Herzkranzarterien von der Myokardmasse abhängt (s. Anhang 5.4.9). Die Tatsache, dass wir durch Zusammenführung unserer angiographischen Messwerte mit den anatomischen Daten einer anderen Arbeitsgruppe diesen offensichtlichen Zusammenhang zwischen Koronararteriendurchmesser und Myokardmasse theoretisch herleiten konnten, weist auf die Zuverlässigkeit unserer Messwerte hin.

Die Koronararteriendurchmesser Erwachsener, die Hort et al. (1982) nach Messungen an anatomischen Präparaten publizierten, liegen geringfügig über unseren Werten. Die Daten von Ino (1984) über angiographische Untersuchungen der Koronararterienweite von 41 Kindern mit normalen Herzkranzgefäßen, stimmen gut mit unseren Daten überein. Die von Oberhoffer et al. (1989) echokardiographisch ermittelten Koronararteriendurchmesser gesunder Kinder und Jugendlicher stimmen ebenfalls größenordnungsmäßig mit unseren überein.

Für relative Koronararteriendurchmesser standen keine Referenzwerte aus der Literatur zur Verfügung.

5.4.6 Koronararterien beim WBS

5.4.6.1 Koronararterienweite

Oben wurde bereits gezeigt, dass der Durchmesser der linken Koronararterie der linksventrikulären Wanddicke proportional ist. Es war deshalb sinnvoll, die Patienten entsprechend der Druckbelastung durch die supra-avalvuläre Aortenstenose (bzw. die peripheren Pulmonalstenosen) in Gruppen zu unterteilen.

Erwartungsgemäß waren bei leichter SVAS ($\Delta P < 50\text{mmHg}$) geringere Erweiterungen festzustellen als bei höhergradigen Stenosen. Bei signifikanter SVAS ($\Delta P > 50\text{mmHg}$) war das Kaliber der linken Koronarie an den proximalen Messorten von Ramus interventricularis anterior und Ramus circumflexus signifikant größer als normal ($p < 0,01$) (Abb. 5.4.4 und Tab. 5.4.9.2, s. Anhang 5.4.9, Seite 106 ff.). Im Gegensatz zur SVAS führte die Druckbelastung durch periphere Pulmonalstenosen nicht zu einer signifikanten Erweiterung der rechten Koronararterie.

5.4.6.2 Wachstum der Koronarien

Langzeitverläufe des Koronararterienwachstums beim WBS sind noch nicht publiziert worden. Aus unserem Kollektiv lagen von 8 Patienten mehrere Angiokardiogramme aus dem natürlichen Krankheitsverlauf vor. Die linke Koronararterie wuchs bei diesen Patienten überwiegend normal. Dabei ist zu beachten, dass alle Patienten eine leichte SVAS mit Druckgradienten unter 55 mm Hg hatten. Eine überdurchschnittlich starke Größenzunahme imponierte nur, wenn eine arterielle Hypertension bestand (Abb. 5.4.3, Seite 98; Wessel et al. 1997).

Dies belegt wiederum, dass eine Druckerhöhung bzw. die daraus resultierende Myokardhypertrophie die Weite der Koronararterien beeinflussen.

Der Durchmesser der rechten Koronararterie nahm bei allen Kindern während des Wachstums ab (Abb. 5.4.3, Seite 98). Dies könnte auf eine Verminderung der Druckbelastung des rechten Ventrikels durch Rückbildung der peripheren Pulmonalstenosen mit zunehmendem Lebensalter zurückzuführen sein, die bei Patienten mit WBS nahezu regelmäßig zu sehen ist (Wessel et al. 1994).

5.4.6.3 Stenosen und andere Anomalien

Wir fanden pathologische Koronararterienbefunde bei 17% der Patienten mit WBS (11 von 64 Patienten). Die linke Koronararterie war sehr viel häufiger betroffen als die rechte (LCA 14% vs RCA 3%). Ein hoher Ursprung der linken Koronararterie am „Sinu-tubulären Übergang“ imponierte bei 16 von 64 Patienten (Häufigkeit 25%). Die rechte Koronararterie war in zwei Fällen hypoplastisch (entsprechend 3% der Patienten).

In der Sammelstatistik einer Literaturübersicht (Ebeling und Bette 1968) werden bei 28 von 204 Patienten (13,7%) mit angiokardiographisch, chirurgisch oder autoptisch verifizierter supra-valvulärer Aortenstenose pathologisch veränderte Koronararterien beschrieben. Dabei waren die Herzkranzgefäße meist erweitert. Wesselhoeft et al. (1980) beobachteten bei Patienten mit WBS in einigen Fällen verstärkt geschlängelte oder dilatierte Koronararterien. In unserer Untersuchung schien dieser Befund überwiegend ein herzphasenabhängiges Phänomen zu sein, das sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten vorkam. Zalstein et al. (1991) diagnostizierten bei drei von 49 Patienten Koronararterienanomalien. In zwei Fällen lag der Ursprung der Herzkranzgefäße nahe oder innerhalb des sinu-tubulären Überganges; bei einem Fall lag eine proximale Stenose vor, außerdem wurden die Koronararterien als geschlängelt und dilatiert beschrieben. Wir sahen einen Ursprung der Koronarien im Bereich des sinu-tubulären Überganges bei 25% unserer Patienten. Abgangsstenosen konnten wir dabei nicht identifizieren. Letzteres könnte aber auf die Injektionstechnik (Aortenwurzelinjektion) zurückzuführen sein. Van Son et al. (1994) veröffentlichten die Ergebnisse autoptischer Untersuchungen von vier Patienten mit WBS. Alle wiesen dysplastische Koronararterien mit Veränderungen in allen Wandschichten auf. Bird et al. (1996) publizierten die Obduktionsergeb-

nisse von $n = 7$ plötzlich verstorbenen Kindern mit WBS. Von diesen hatten $n = 5$ Koronararterienstenosen und vermutlich daraus resultierend Myokardinfarkte. Die Ostien der Herzkranzgefäße lagen in zwei Fällen ungewöhnlich weit distal nahe des „sinu-tubulären Überganges“. Bonnet et al. (1997) berichten über ein dreijähriges Kind mit WBS, bei dem ein Myokardinfarkt durch einen Hauptstammverschluss der linken Koronararterie infolge einer Verdickung und Fibrosierung der Gefäßwand auftrat.

Bird et al. (1996) vermuteten, dass die Ausprägung der supraavalvulären Aortenstenose wenig Einfluss auf die Koronararterienstenose hat, da zwei von fünf Patienten mit Koronarstenosen keine signifikante SVAS hatten. Diese Vermutung bestätigte sich in unseren Untersuchungen. Wir sahen sogar eine Kaliberzunahme der Koronarien mit dem Schweregrad der supraavalvulären Aortenstenose und konnten diesen Zusammenhang auch theoretisch herleiten (s. Anhang 5.4.9, Seite 106 ff.). Außerdem könnte der erhöhte Druck, dem die Koronarien bei schwerer SVAS ausgesetzt sind, zu einer weiteren Kaliberzunahme führen (Stamm et al. 1997).

5.4.7 Limitationen

Die Tatsache, dass nur von einer geringen Anzahl der Patienten selektive Koronarangiogramme vorlagen, muss für die Präzision der Analysen als nachteilig angesehen werden. Oben wurde aber bereits erläutert, dass die Angiokardiographien teilweise als historisch angesehen werden müssen und seinerzeit die selektive Koronardarstellung bei Kindern unüblich war. Der Verzicht auf die alten Befunde hätte aber gleichzeitig einen wesentlichen Informationsverlust bezüglich der Koronarien beim WBS bedeutet.

Die Einführung der "relativen Koronararteriendurchmesser" hat es ermöglicht, Messungen an unkalibrierten Angiokardiographien durchzuführen. Dabei war aber eine verhältnismäßig große Streuung der Referenzwerte in Kauf zu nehmen (relativer Fehler ca. 25%). Trotzdem konnte auf der Basis dieser Referenzwerte eine Diskriminierung zwischen den Befunden bei Kranken und Gesunden vorgenommen werden.

5.4.8 Zusammenfassung

Die Körpergewichtsabhängigkeit der normalen Koronararterienweite im Kindesalter lässt sich mit Potenzfunktionen beschreiben. Für interindividuelle Vergleiche und für die Analyse unkalibrierter Angiogramme ist der Parameter "relativer Koronararteriendurchmesser", der durch Normierung des lokalen Durchmesser auf den Aortenklappendurchmesser ermittelt wird, gut geeignet, weil er vom somatischen Wachstum unabhängig ist und keine Kalibration des Angiogramme erfordert. Mit Hilfe des relativen Koronararteriendurchmessers konnten wir zeigen, dass die proximalen Segmente des Ramus circumflex und des Ramus interventrikularis anterior bei Kindern mit WBS erweitert sind. Das Ausmaß der Erweiterung ist vom Druckgradienten der supra-avalvulären Aortenstenose abhängig. Dieser Zusammenhang ließ sich für die rechte Koronararterie nicht erkennen. Sie war auch bei schweren peripheren Pulmonalstenosen im Mittel nicht signifikant erweitert. Das Wachstum des linken und rechten Herzkranzgefäßes verlief bei leichter SVAS überwiegend im Normbereich.

Infolge der Elastin-Arteriopathie kommen bei 14% - 17% der Patienten mit WBS Koronararterienanomalien vor. Sie sind klinisch schwer erkennbar und ihre ursächliche Bedeutung für die plötzlichen Todesfälle beim WBS (Wessel et al. 2004) ist unklar, weil systematische Untersuchungen hierzu fehlen.

5.4.9 Anhang

Tab. 5.4.9.1: Referenzwerte für normale Koronararteriendurchmesser (absolut: KoroD und relativ: (KoroD/AoD)) bei n= 26 Kindern mit unauffälligen Koronararterien.

Darstellung der absoluten Durchmesser in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG).

Die relativen Durchmesser sind vom KG unabhängig, deshalb sind die Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Messort	Normaler Koronararteriendurchmesser (Referenzwerte)								
	Absolut						Relativ		
	Funktion: $\text{KoroD} = a * \text{KG}^b$ [cm]						(KoroD/AoD)		
	a	b	r	n	$s_{y,x}$ [cm]	s [%]	MW	\pm SD	95% VB
LCA 1	0,114	0,236	0,70	24	0,05	20,83	0,145	0,035	0,131 - 0,160
RIVA 2	0,058	0,377	0,83	26	0,04	20,00	0,112	0,026	0,102 - 0,123
RIVA 3	0,060	0,345	0,71	26	0,05	25,00	0,106	0,029	0,099 - 0,116
RIVA 4	0,038	0,432	0,72	20	0,05	29,41	0,090	0,020	0,089 - 0,105
RIVA 5	0,041	0,404	0,77	17	0,04	25,00	0,086	0,020	0,081 - 0,980
RCX 6	0,031	0,518	0,72	25	0,06	35,29	0,096	0,028	0,085 - 0,108
RCX 7	0,043	0,424	0,82	18	0,04	21,05	0,098	0,024	0,093 - 0,114
RCX 8	0,035	0,490	0,74	13	0,07	35,00	0,098	0,028	0,084 - 0,115
RCA 9	0,083	0,272	0,65	26	0,05	25,00	0,115	0,029	0,103 - 0,127
RCA 10	0,056	0,379	0,73	26	0,06	31,60	0,113	0,026	0,103 - 0,121
RCA 11	0,070	0,284	0,70	25	0,04	22,22	0,105	0,023	0,094 - 0,112
RCA 12	0,083	0,237	0,60	20	0,04	21,05	0,100	0,030	0,091 - 0,112

Abkürzungen:
n: Anzahl
 $s_{y,x}$: Abweichung von y bei gegebenem x
s: mittlerer relativer Fehler 95%
VB: 95% Vertrauensbereich.

**Tab. 5.4.9.2: Relative Koronararterienweite:
Vergleich WBS - Referenzwerte (**: p < 0,01).**

Messpunkt	Williams-Beuren-Syndrom		p	Referenzwerte	
	MW	95% VB		MW	95% VB
	SVAS: $\Delta P < 50$ mmHg				
LCA 1	0,152	0,138 - 0,166	**	0,145	0,131 - 0,16
RIVA 2	0,126	0,115 - 0,136		0,112	0,102 - 0,123
RCX 6	0,123	0,113 - 0,133		0,096	0,085 - 0,108
RCA 9	0,116	0,106 - 0,127		0,115	0,103 - 0,127
	SVAS: $\Delta P > 50$ mmHg				
Messpunkt	MW	95% VB		MW	95% VB
LCA 1	0,167	0,145 - 0,189	**	0,145	0,131 - 0,160
RIVA 2	0,143	0,125 - 0,161		0,112	0,102 - 0,123
RCX 6	0,146	0,118 - 0,174		0,096	0,085 - 0,108
RCA 9	0,113	0,112 - 0,144		0,115	0,103 - 0,127
	PPS: $\Delta P > 50$ mmHg				
Messpunkt	MW	95% VB		MW	95% VB
RCA 9	0,113	0,034 - 0,193		0,115	0,103 - 0,127

Ableitung des funktionellen Zusammenhanges zwischen Koronararteriendurchmesser und Wanddicke des linken Ventrikels

Die Zuverlässigkeit unserer Referenzwerte konnte nicht ohne weiteres überprüft werden, weil entsprechende Angaben in der Literatur fehlen. Deshalb wurde, unter Einbeziehung einer Publikation über den Zusammenhang zwischen autoptisch ermitteltem linksventrikulärem Myokardgewicht bei Kindern und deren Körpergewicht (Rowlatt et al.1963), folgende Überlegung angestellt:

Es darf angenommen werden, dass das linksventrikuläre Myokard und die Koronararterien eine funktionelle Einheit bilden. Wenn unsere Referenzwerte valide sind, müsste sich durch Kombination der autoptischen und angiographischen Daten ein sinnvoller Zusammenhang zwischen einem Myokardparameter und beispielsweise dem Koronararteriendurchmesser nachweisen lassen.

Aus unseren angiokardiographischen Messungen lässt sich folgende Körpergewichtsabhängigkeit für den Mittelwert der wichtigsten lokalen Durchmesser der linken Koronararterie (Hauptstamm (LCA 1), proximaler Riva (RIVA 2), proximaler Ramus circumflexus (RXC6)) errechnen:

$$\text{KoroD} = 0,075 * \text{KG}^{0.32} [\text{cm}], s_{y,x} = 0,056 [\text{cm}], r = 0,65. [1]$$

Rowlatt et al. (1963) stellten die Abhängigkeit des linksventrikulären Myokardgewichts (LV_{GEW}) vom Körpergewicht mit folgender Funktion dar:

$$LV_{GEW} = 0,166 * KG^{1,007}. \quad [2]$$

Grundsätzlich gilt $LV_{GEW} = My_{VOL} * \rho$ (ρ : spezifisches Myokardgewicht). [3]

Die Zusammenführung der Gleichungen [1] und [2] ergibt

$$LV_{GEW} \sim My_{VOL} \sim KG^{1,007}. \quad [4]$$

Daraus folgt $My_{VOL} \sim KG^{1,007}$. [5]

Außerdem ist $My_{VOL} \sim LVW^3$, [6]

dann ergibt sich $My_{VOL} \sim LVW^3 \sim KG^{1,007}$ [7]

beziehungsweise $LVW^3 \sim KG^{1,007}$. [8]

Schließlich ergibt sich näherungsweise aus den anatomischen Messungen nach Gleichung [2]

$$LV_{GEW}^{1/3} \sim LVW \sim KG^{1/3}. \quad [9]$$

Für die Gewichtsabhängigkeit der Durchmesser der linken Koronararterie fanden wir angiokardiographisch

$$LCA = 0,075 * KG^{0,32} \quad [10]$$

oder näherungsweise $LCA \sim KG^{1/3}$. [11]

Das Zusammenführen der Gleichung [9] (anatomischen Daten (Rowlatt et al. 1963)) mit Gleichung [11] (unsere angiographischen Messungen) und Auflösung nach KG ergibt

$$KG^{1/3} \sim LVW \sim LCA \quad [12]$$

beziehungsweise $LCA \sim LVW$. [13]

Der Durchmesser der linken Koronararterie ist also der linksventrikulären Wanddicke proportional oder, in anderen Worten, die Weite der Herzkranzarterien hängt von der Myokardmasse ab.

5.5 Plötzliche Todesfälle beim WBS

Armin Wessel, Rainer Pankau

Die syndromtypischen Arterienveränderungen des WBS betreffen auch die Koronararterien (s. Kapitel 5.4). Ihre Veränderungen bei diesem Syndrom stehen möglicherweise im Zusammenhang mit den 21 in der Literatur dokumentierten plötzlichen Todesfällen (Bird et al. 1996; Soares-Mir und Morentin 1999; Imashuku et al. 2000). Trotz gelegentlicher Mitteilungen über plötzliche Todesfälle ist das Risiko eines plötzlichen Todes beim WBS nicht beziffert worden. Es stellte sich deshalb die drängende Frage: Wie hoch ist die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS.

5.5.1 Patienten und Methode

Aufgrund der zentralisierten Betreuung der norddeutschen Patienten standen Daten von 293 Patienten mit WBS im Alter zwischen 0,24 und 55,1 Jahren zur Verfügung. Zusammen genommen überblickten wir 5190 Patientenjahre mit einer Nachbeobachtungszeit zwischen 1,4 Monaten und 38 Jahren. Während dieser Zeit war kein Patient aus der Nachbeobachtung verloren gegangen.

In den Jahren, in denen keine molekularzytogenetischen Untersuchungen zur Verfügung standen, wurde die Diagnose "WBS" anhand klinischer und angiokardiographischer Daten überwiegend von Herrn Prof. Beuren selbst gestellt. Seit 1994 wurde die Diagnose WBS bei allen neu diagnostizierten Patienten und bei den meisten der älteren Patienten molekularzytogenetisch bestätigt.

5.5.2 Ergebnisse

Insgesamt verstarben 10 Patienten während des Nachbeobachtungszeitraums. Die Umstände des Todes konnten bei neun der 10 Patienten retrospektiv durch Interviews mit Angehörigen und Analyse der Krankengeschichten geklärt werden. Bei einem Patient blieb der Tod unklar (Patient 10 in Tabelle 5.5.1, Seite 110). Alle 10 Patienten hatten sich mindestens einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen und alle wiesen die typischen kardiovaskulären Anomalien auf (Tab. 5.5.1).

Die für einen plötzlichen Herztod typischen Umstände lagen bei vier der 10 Patienten vor. Diese vier waren im Alter zwischen 4,9 und 29,3 Jahren plötzlich ohne erkennbare Vorboten verstorben. Ihre Daten sind im Detail in der Tabelle 5.5.1 aufgeführt.

Die letzten kardiologischen Untersuchungen erfolgten bei ihnen zwischen 0,25 und 4,2 Jahre vor dem Tode.

Tab. 5.5.1: Daten der zehn verstorbenen Patienten mit WBS

m/w	Tod				Letzte Nachuntersuchung				Op Alter	Herzkatheterisierung Alter [J]	
	Jahr	Alter [J]	Umstände	Autopsie	Alter [J]	EKG	Befinden	Diagnose			
1	w	1976	15.9	Plötzlich im Schlaf	nein	15.1	normal	Wohlbefinden	SVAS, leicht. PPS, leicht. MI		SVAS 15 mmHg. PRV 25 mmHg. MI
2	w	1974	16.1	plötzlich zu Hause	nein	11.9	normal	Wohlbefinden	SVAS, leicht. PPS, leicht.		SVAS 40 mmHg PRV 38 mmHg
3	m	1994	29.3	plötzlich zu Hause	ja, KoroSt +	29	LVH, LSB	Wohlbefinden	po SVAS. Ao-Hypoplasie PPS, leicht	SVAS 7 J	SVAS 50 mmHg. PRV 35 mmHg
4	m	1989	4.9	plötzlich zu Hause	ja, KoroSt -	4.6	normal	Wohlbefinden	SVAS, leicht. PPS, leicht.		SVAS 20 mmHg. PRV 80 mmHg
5	m	1971	13.6	Retikulosarkom	nein	13	LVH	Wohlbefinden	SVAS, schwer.	geplant	SVAS: 110 mmHg PRV 31 mmHg
6	m	1967	10.4	Verkehrsunfall	nein	9		Wohlbefinden	SVAS, schwer Ao-Hypoplasie	SVAS 8 J	7.5 PRV 30 mm Hg
7	m	1965	4.1	postoperativ nach HerzOp	ja, KoroSt -	3.7	normal	Wohlbefinden	SVAS schwer PPS, leicht	SVAS 4 J	SVAS 50 mmHg. PRV 38 mmHg
8	m	1999	2.2	Postoperativ nach HerzOp	nein	1.7	LVH	Wohlbefinden	SVAS schwer PPS, leicht	SVAS 2 J	SVAS 85 mmHg. PRV 30 mmHg
9	w	2001	42.2	chron. Herzinsuffizienz	nein	33	normal	Wohlbefinden	po SVAS. PPS, Hypertension	SVAS 5 J	po SVAS 10 mmHg. PRV 80 mmHg
	w	10	10.4	unbekannt	nein	8.1	RVH leicht	Wohlbefinden	SVAS, leicht. Ao-Hypoplasie PPS, leicht		PRV 35 mmHg Ao-Hypoplasie

Op: Art der Herzoperation und Alter bei Herzoperation. Herzkatheterisierung: letzte derartige Untersuchung mit Angabe der wesentlichen Befunde (Druckgradienten) Abkürzungen: SVAS: supraavalvuläre Aortenstenose; PPS: Pulmonalarterienstenosen; MI: Mitralinsuffizienz; KoSt: Koronararterienstenose; PRV: rechtsventrikulärer systolischer Druck; LVH, RVH: links-, rechtsventrikuläre Hypertrophie; LSB: Linkschenkelblock; po: postoperativ nach Herzoperation

Nur bei dem ältesten Patienten, dem es klinisch gut ging, war ein pathologischer EKG-Befund erhoben worden. Dies ist auch der einzige Patient der Gruppe bei dem die supraavalvuläre Aortenstenose operiert worden war. Das Operationsergebnis wurde sieben Jahre postoperativ anhand einer Herzkatheteruntersuchung als befriedigend eingestuft. Retrospektiv jedoch fiel bei erneuter Auswertung der Angiokardiogramme ein Aneurysma der linken Koronararterie auf, das schon im präoperativen Angiokardiogramm, das im Alter von sechs Jahren durchgeführt worden war, sichtbar war. Der Bericht des Pathologen über die Autopsie, die 23 Jahre später

durchgeführt wurde, beschreibt eine Verengung der Koronararterie, die nicht näher spezifiziert wurde.

Die Autopsie des Jungen, der im Alter von 4,9 Jahren verstarb, erbrachte keine pathologischen Befunde an den Koronararterien.

Weitere Autopsien wurden nicht durchgeführt.

Bei dem fünften Patienten waren die Todesumstände nicht zu ermitteln. Wir nahmen hier auch einen plötzlichen Todesfall an, um eine Unterschätzung der Häufigkeit plötzlicher Todesfälle zu vermeiden.

Insgesamt gab es damit fünf plötzliche Todesfälle während einer kumulierten Beobachtungszeit von 5190 Patientenjahren. Hieraus lässt sich die Rate von einem plötzlichen Todesfall auf 1000 Patientenjahren berechnen.

5.5.3 Diskussion

Bevor wir unsere Untersuchungen publizierten, war über 21 plötzliche Todesfälle beim WBS in der Literatur berichtet worden (Bird et al. 1996; Soares-Mier und Morentin, 1999; Imashuku et al. 2000). Mit der Ausnahme der Zusammenstellung von 10 Todesfällen aus sechs verschiedenen pädiatrisch-kardiologischen Zentren in den USA (Bird et al. 1996) handelte es sich ausschließlich um Einzelfallberichte. Bird et al. (1996) schlossen aus ihrer Untersuchung, dass das Risiko des plötzlichen Herztodes beim WBS erhöht ist, das relative Risiko wurde aber nicht angegeben.

Wir konnten den kompletten Verlauf von 293 Patienten mit insgesamt 5190 Patientenjahren lückenlos überblicken. Während dieser Zeit verstarben vier Patienten unter den Umständen eines plötzlichen Herztodes. Die Todesumstände eines weiteren Patienten blieben unbekannt. Danach verstarben mindestens vier, wahrscheinlich aber fünf Patienten an einem plötzlichen Herztod, sodass wir die Inzidenz des plötzlichen Herztodes beim WBS mit 1 auf 1000 Patientenjahren beziffern können.

Diese Inzidenz würde auf 0,8 Todesfälle per 1000 Patientenjahre absinken, wenn man den Patienten, der 22,3 Jahre vor seinem Tode an einer supraavalvulären Aortenstenose operiert worden war, ausschließt. Bei ihm war das Risiko eines plötzlichen Herztodes besonders hoch gewesen, weil sich sein postoperatives Risiko, der "Herzoperation mit Koronararterienanomalie" (Silka et al. 1998) und das syndromspezifische Risiko addierten.

Anders als Bird et al. (1996) haben wir die Todesfälle, die im Zusammenhang mit medizinischen Eingriffen erfolgten nicht den Fällen des plötzlichen Herztodes zugeordnet. Folgt man unserer Definition, so wären acht von den 19 Patienten über die Bird et al. (1996) berichteten an einem plötzlichen Herztod verstorben. Die verbleibenden 11 starben während der Narkose bei verschiedenen Eingriffen. Derartige Todesfälle sind bei unseren Patienten nicht vorgekommen, obwohl zwei unserer Patienten binnen 24 Stunden nach operativer Korrektur einer hochgradigen supraavalvulären Aortenstenose verstarben.

Wir können die Befunde von Bird et al. (1996) dahingehend bestätigen, dass der Schweregrad der supraavalvulären Aortenstenose bei unseren vier plötzlich verstorbenen Patienten kein Prädiktor für einen plötzlichen Herztod darstellt. Bei diesen waren Herzkatheteruntersuchungen 1,6; 4,2; 7,2 und 15 Jahre vor dem Tode durchgeführt worden und erbrachten Druckgradienten von höchstens 50 mm Hg an der supraavalvulären Aortenstenose. Bei einem Patienten jedoch lagen extreme Pulmonalarterienstenosen mit einem rechtsventrikulären Druck von 80 mm Hg vor.

Es wird diskutiert, dass die Kausalkette aus reduzierter Koronarperfusion, myokardialer Ischämie und konsekutiver Arrhythmie für den Mechanismus des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit WBS verantwortlich ist (Bird et al. 1996). In diesem Zusammenhang ist der Befund, dass Koronararterienanomalien bei etwa 17% der Patienten mit WBS vorkommen von Bedeutung (s. Kapitel 5.4, Seite 92 ff.).

Die Frage, inwieweit Stenosen der Koronararterien eine Rolle bei den plötzlichen Todesfällen unserer Patienten spielte kann nur auf der Basis von Autopsien beantwortet werden. Eine Stenose der Koronararterien ohne weitere Detailangaben wurde autopsisch bei dem Erwachsenen, der im Alter von 29 Jahren starb, beschrieben. Interessanterweise war bei ihm im Alter von sechs Jahren (im Jahre 1971) ein Aneurysma der linken Koronararterie angiographisch darge-

stellt worden (Abb. 5.5.1, Seite 114). Bei seiner letzten Katheteruntersuchung im Alter von 14 Jahren (sieben Jahre postoperativ) stellte sich das Aneurysma unverändert dar. Er war aber nicht im Autopsieprotokoll beschrieben worden.

Hingegen wurden bei dem anderen, im Alter von 4,9 Jahren verstorbenen Jungen unauffällige Koronararterien gefunden.

Auch in der Zusammenstellung von Bird et al. (1996) wurden nicht in allen Fällen Koronararterienstenosen nachgewiesen. Es wurden sechs der acht Patienten, die unsere Kriterien des plötzlichen Herztodes erfüllten, autopsiert. Bei vier von ihnen fanden sich Koronararterienstenosen. Es kann deshalb angenommen werden, dass Koronararterienstenosen nicht der einzige Grund für den plötzlichen Tod bei Patient mit WBS sind. Plötzliche Todesfälle können bei Patienten mit WBS auch durch maligne Arrhythmien, insbesondere bei hypertrophiertem Myokard auftreten (Kantaria und Mittleman, 1999).



Abb. 5.5.1: Angiokardiogramm des linken Ventrikels und der Aorta mit Darstellung der Koronararterien bei Patient DK im Alter von sechs Jahren. Man erkennt die supra-avalvuläre Aortenstenose, die Hypoplasie der Aorta und die erweiterte linke Koronararterie mit einem sackulären Aneurysma

Die abstrakte Zahl von 1 Todesfall auf 1000 Patientenjahre ist besser zu verstehen, wenn man diesen Wert mit der Todesfallinzidenz bei anderen Erkrankungen vergleichen kann. Beispielsweise wird die Inzidenz von 0,9 Todesfällen auf 1000 Patientenjahre für Patienten nach Operation von angeborenen Herzfehlern während der Kindheit angegeben, die in den Jahren 1958 bis 1996 operiert wurden (Silka et al. 1998). Das Risiko eines plötzlichen Todesfalles beim WBS, einschließlich der operierten Patienten ist somit vergleichbar dem Todesfallrisiko für Kinder, die sich in den Jahren 1958 bis 1996 der Operation eines Herzfehlers unterzogen haben (1 auf 1.000 Patientenjahre beim WBS vs. 0,9 auf 1.000 Patientenjahre bei Herzoperierten).

Das Risiko beider Gruppen einen plötzlichen Herztod zu erleiden ist aber 25 bis 100 mal höher als das in der Normalbevölkerung, für die in diesem Alter 0,01 bis 0,04 Todesfälle pro 1000 Jahre angegeben werden (Driscoll und Edwards, 1985; Neuspiel und Kuller, 1985; National Center for Health Statistics, 1998).

5.5.4 Zusammenfassung

Durch die Analyse der lückenlosen Nachverfolgung von 293 Patienten mit WBS über 5190 Patientenjahre lässt sich die Rate der plötzlichen Todesfälle beim WBS mit 1 auf 1000 Patientenjahre beziffern. Das Risiko des plötzlichen Herztodes ist damit bei Patienten mit WBS 25 bis 100 mal höher als die in der Normalbevölkerung gleicher Alterstufe.

5.6 Renale Fehlbildungen und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau, Carl-Joachim Partsch

5.6.1 Einleitung

Die Assoziation aus kongenitalen Herzvitien mit Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege ist seit langem bekannt (Bruns, 1968; Krull und Ehrlich, 1992). In der Literatur finden sich zudem immer wieder Einzelberichte über Nierenfehlbildungen beim Williams-Beuren-Syndrom. Systematische Untersuchungen zum Spektrum renaler Veränderungen beim WBS sind dagegen eher selten.

Im Rahmen der ambulanten sowie stationären Diagnostik erfolgten systematische Untersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege bei 132 Patienten (59 w im mittleren Alter von 5,5 Jahren und 73 männlichen im mittleren Alter von 6,4 Jahren). Zudem wurde das Serumkreatinin routinemäßig bestimmt. Ergebnisse zur Kreatinin-Clearance liegen für 79 Patienten vor. Renale Angiographien sind für 18 Patienten dokumentiert.

5.6.2 Ergebnisse

Von den 132 untersuchten Patienten zeigten 24 und damit 18,2% auffällige renale Befunde. Das Spektrum der Fehlbildungen zeigt Tabelle 5.6.1 (Seite 116). Besonders hoch ist dabei die

Zahl einer unilateralen renalen Agenesie bei insgesamt fünf Patienten (3,8%). Neun zeigten Doppelnieren (6,8%), einen vesikoureteralen Reflux wiesen fünf (3,8%) auf. Bei einem Patienten besteht aufgrund des Ultraschallbefundes der Verdacht auf Blasendivertikel. Bei monozygoten Zwillingen konnten wir radiologisch ausgedehnte Blasendivertikel nachweisen. Rezidivierende Harnwegsinfekte sind nur für vier Patienten dokumentiert. Die Laborbefunde (Urinstatus, Serumkreatinin sowie die Kreatinin-Clearance) ergaben nur bei einer 13;6jährigen Patientin einen auffälligen Befund mit einer erniedrigten Kreatinin-Clearance auf $91 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ (Schwankungsbreite: $124 - 149 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$). Bei diesem Mädchen war die Nierensonographie sowie die 24stündige Blutdruckmessung unauffällig. Bei sechs Patienten ergab die abdominelle Angiographie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung eine Nierenarterienstenose. Eine Ureterabgangsstenose wurde bei einem neun Monate alten weiblichen Säugling operativ korrigiert. Die sonographische Untersuchung im Alter von 14 Jahren ergab ebenso wie die Blutdruckmessung einen Normalbefund. Bei einem 11 Monate alten männlichen Säugling erfolgte eine Antirefluxplastik aufgrund einer Hydronephrose bei Megaureter. Die Ultraschalluntersuchung im Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren war unauffällig. Das Serumkreatinin entsprach der Norm. Bei einem weiteren Jungen wurde im Alter von 12 Jahren eine Antirefluxplastik durchgeführt, nachdem es zu wiederholten Pyelonephritiden gekommen war. Im Alter von 24 Jahren erbrachte das Infusionspyelogramm mit Solustrast eine pyelonephritische Schrumpfniere rechts bei auffallender Atonie des Ureters. Das linke Nierenbecken stellte sich gedoppelt dar. Das Serumkreatinin entsprach der Norm. Die Kreatinin-Clearance ergab einen auf $91,1 \text{ ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ KOF erniedrigten Wert (Referenzbereich $94 - 140$).

Tab. 5.6.1: Spektrum der Fehlbildungen an Nieren und ableitenden Harnwegen bei 132 untersuchten Patienten mit WBS

Fehlbildung	Anzahl der Patienten
Nierenagenesie	5
Nierenhypoplasie	1
Doppelniere	9
Hufeisenniere	1
Dystope Niere	1
Hydronephrose mit Megaureter	1
Ureterabgangsstenose	1
Vesikoureteraler Reflux	5

5.6.3 Diskussion

Über die Häufigkeit und das Spektrum renaler Fehlbildungen beim Williams-Beuren-Syndrom wurde in den bekannten Syndrom-Nachschnlagewerken keine Aussage gemacht (Gorlin et al. 1990; Leiber, 1992). Jones (1988) sowie Wiedemann und Kunze (2001) erwähnen die Assoziation von renalen Fehlbildungen beim WBS, wobei in der 5. Auflage des Syndrom-nachschnlagewerks erstmals die Häufigkeit renaler Fehlbildungen mit 20 % angegeben wurde (Wiedemann und Kunze 2001). In der Arbeit von Wesselhoeft et al. (1980) sind von insgesamt 79 Patienten mit WBS nur zwei mit Nierenfehlbildungen aufgeführt. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass bei dieser Patientengruppe die Nieren nicht systematisch nachuntersucht worden sind. Bruns (1968) veröffentlichte Befunde von 65 Kindern mit angeborenen Herz- und Nierenfehlbildungen, darunter auch ein Kind mit Williams-Beuren-Syndrom. Morris et al. (1988) nannten drei Patienten mit einem vesikoureteralen Reflux und betonten, dass die Inzidenz renaler Fehlbildungen bei diesem Syndrom bisher unbekannt ist. Erste Angaben zur Häufigkeit renaler Veränderungen machten Stoermer et al. (1984). Sie berichteten über anatomische Veränderungen an den Nieren und ableitenden Harnwegen bei 11 von 14 Patienten. Côté et al. (1989) führten sonographische Untersuchungen an den Nieren bei 25 Kindern und Jugendlichen mit Williams-Beuren-Syndrom durch. Fünf zeigten eine erhöhte Echogenität des Nierenmarks als Hinweis einer Nephrokalzinose. Bei zwei von diesen konnte während der Säuglingszeit eine Hyperkalzämie dokumentiert werden. Andererseits entwickelte kein Kind mit normalen Serumkalziumwerten in den ersten 12 Lebensmonaten im weiteren Verlauf eine Nephrokalzinose.

Babbitt und Mitarbeiter (1979) führten Miktionszystourethrographien bei 14 Kindern mit WBS durch und fanden bei 8 von diesen Blasendivertikel. Ein vesikoureteraler Reflux oder rezidivierende Harnwegsinfekte konnten ausgeschlossen werden. Die Autoren vermuteten bereits, dass den Blasendivertikeln, die bei den älteren Kindern am ausgeprägtesten waren, auf die allgemeine Bindegewebsschwäche zurückzuführen sei, da Blasendivertikel bei gesunden Kindern und Jugendlichen selten sind. Morris et al. (1990) fanden Blasendivertikel in Kombination mit einem Reflux bei drei erwachsenen Patienten mit WBS. Im eigenen Patientengut sind diese dagegen selten diagnostiziert worden, wobei nicht durch entsprechende Untersuchungsmethoden systematisch danach gesucht wurde. Lediglich bei zwei männlichen mono-

zygoten Zwillingen haben wir diese im Alter von 19;5 Jahren beobachtet, bei einem weiteren besteht sonographisch der Verdacht auf Blasendivertikel.

Eine vermehrte Echogenität der Nieren als indirekter Hinweis auf eine Nephrokalzinose wurde bei keinem der 130 Untersuchten sonographisch diagnostiziert. Lediglich für zwei ist während der Säuglingszeit eine Hyperkalzämie dokumentiert. Zwischenzeitlich sind uns aber Befunde von zwei Säuglingen bekannt geworden, bei denen eine Hyperkalzämie sowie eine medulläre Nephrokalzinose im Stadium II a vorliegt.

Ingelfinger und Newburger (1991) sahen eine Nierenagenesie bei zwei von 27 und nannten weitere Nierenfehlbildungen bei 11 von 27 Personen mit WBS. Morris et al. (1990) diagnostizierten einen vesikoureteralen Reflux neben einer Urethralstenose und Blasendivertikel bei drei von insgesamt 13 Erwachsenen mit dem Syndrom.

Pober et al. (1993) waren die ersten, die systematisch Untersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege bei einer größeren Zahl von Patienten mit WBS durchführten (n = 40). Sieben von diesen (18%) wiesen auffällige Befunde auf. Die Häufigkeitsangabe von 18% renaler Veränderungen ist sehr gut mit den eigenen Ergebnissen aus einer Serie von 132 Patienten vergleichbar. Hier wiesen 24 und damit 18,2% renale Fehlbildungen auf, wobei das Spektrum von eher kleinen Auffälligkeiten, wie Blasendivertikel bis hin zu schweren Malformationen, beispielsweise in Form einer Nierenagenesie oder renalen Hypoplasie, reichte. Drei Patienten mussten sich im Verlauf einer Operation an den Nieren und ableitenden Harnwegen unterziehen. Bei einem konnte im Alter von 24 Jahren eine pyelonephritische Schrumpfniere diagnostiziert werden.

Auffällig hoch ist die Zahl der Nierenaplasie beim Williams-Beuren-Syndrom. Die Prävalenz dieser Fehlbildung beträgt in der Bevölkerung 0,2% (Grünwald, 1943) und beim WBS 3,8% (fünf von 130). Damit ist das relative Risiko für eine renale Aplasie beim WBS etwa 20 mal höher als in der Normalbevölkerung ($p < 0,0003$). Ein vergleichbar hohes Risiko gaben Ingelfinger und Newburger (1991) mit 7,4% an.

Die Prävalenz von Nierenfehlbildungen bei Kindern wird generell mit 0,5 - 1,5% angegeben (Sheih et al. 1989; Steinhart et al. 1988). Legt man die eigenen Untersuchungsergebnisse an

dem bisher größten untersuchten Patientenkollektiv zugrunde, so kann die Häufigkeit von Nierenfehlbildungen beim WBS mit etwa 18% angegeben werden. Diese Häufigkeitsangabe deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen von Pober et al. (1993), die auffällige Nierenbefunde bei ebenfalls 18% ihrer Patienten diagnostizierten. Damit ist das Risiko einer Fehlbildung der Nieren und ableitenden Harnwege beim WBS 12- bis 36mal höher im Vergleich zur Normalbevölkerung ($p < 0,00001$).

Rezidivierende Harnwegsinfekte zeigten lediglich vier der 132 untersuchten Patienten im Verlauf, von denen wiederum nur einer im Alter von 24 Jahren eine leicht verminderte Kreatinin-Clearance aufwies. Dagegen gaben Morris et al. (1988) bei knapp 30% von 70 Untersuchten Harnwegsinfekte an. Zwei Jahre später berichtete die gleiche Arbeitsgruppe (Morris et al. 1990), dass die Hälfte der 13 erwachsenen Patienten zu rezidivierenden Harnwegsinfekten neigte. Burn (1986) vermutete, dass diese spät auftretenden renalen Erkrankungen Folge einer Hyperkalzämie sein könnten. Nierenfehlbildungen wurden auch in dieser Arbeit nicht erwähnt.

Biesecker et al. (1987) berichteten von einem 19-jährigen Patienten mit dem WBS und multizystischen Nieren beidseits bei ausgeprägter Niereninsuffizienz. Steiger et al. (1988) erwähnten einen weiteren Fall mit zunehmender Niereninsuffizienz, der nach einer sechsmonatigen Hämodialyse erfolgreich nierentransplantiert werden konnte. Eine primäre Nierenfehlbildung bestand nicht. Eine eingeschränkte Nierenfunktion, kombiniert mit einer Nephrokalzinose, beschrieben auch Pober et al. (1993) bei zwei Kindern. Im Gegensatz dazu fanden Störmer et al. (1984) bei keinem der Untersuchten eine Niereninsuffizienz.

Nierenarterienstenosen, häufig in Kombination mit einem arteriellen Hypertonus, sind in der Literatur vereinzelt beschrieben (Ino et al. 1988; Störmer et al. 1984; Ingelfinger und Newburger, 1991; Pober et al. 1993). Leichte Nierenarterienstenosen fanden wir im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen bei acht von 18 Patienten. Diese erhielten mit einer Ausnahme eines 6 Monate alten Säuglings alle eine antihypertensive Therapie. Vermutlich ist die Häufigkeit von Nierenarterienstenosen höher. Diese These stützt sich auf die Beobachtungen, dass neben der supra-avalvulären Aortenstenose auch gehäuft Aortenbogenhypoplasien oder sogar langstreckige Stenosen der Aorta bei zahlreichen Patienten angiographisch diagnostiziert

worden sind (Wessel et al. 1994). Eine systematische Untersuchung der Nierengefäße im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung ist daher bei allen Patienten mit WBS zu fordern.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Williams-Beuren-Syndrom“ ist eine sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege sinnvoll, da Nierenfehlbildungen bei etwa 18% aller Patienten mit WBS zu erwarten sind.

5.7 Radioulnare Synostosen beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

Die radioulnare Synostose, die ein-, aber gelegentlich auch doppelseitig auftreten kann, ist eine weitere primäre Fehlbildung, die beim Williams-Beuren-Syndrom vorkommt.

Morris und Carey berichteten 1990 über eine Einschränkung in der Supination bei fünf von 48 untersuchten Patienten. Eine Einschränkung in der Supination war zuvor bei drei Patienten mit WBS berichtet worden (Dupont et al. 1970; Pagon et al. 1987). Im eigenen Patientengut von insgesamt 218 Patienten mit WBS wiesen eine Einschränkung in der Supination und anschließend eine radiologisch gesicherte radioulnare Synostose 14 Patienten auf. In zwei Fällen war diese beidseits vorhanden. Damit liegt die Häufigkeit einer radioulnaren Synostose im eigenen Patientengut bei etwa 6,5%. Morris und Carey gaben die Häufigkeit einer radioulnaren Synostose mit etwa 10% an.

Charvat et al. (1991) gaben die Häufigkeit einer radioulnaren Synostose sogar mit 26% an aus einer Gruppe von 23 Untersuchten. Diese Angabe ist sicher als viel zu hoch einzuschätzen. Möglicherweise handelt es sich bei der beschriebenen Gruppe um ein ausgesuchtes Patientenkollektiv. Zwischenzeitlich überblicken wir klinische Befunde von etwa 550 Patienten mit WBS, von denen alle gezielt auf eine mögliche radioulnare Synostose untersucht wurden. Die erwartete Häufigkeit von etwa 6 bis 7% wurde dabei bestätigt. Alle Patienten mit WBS sollten immer sorgfältig hinsichtlich einer Einschränkung der Supination und Pronation untersucht werden, da diese Bewegungseinschränkung nicht durch eine krankengymnastische Übungsbehandlung verbessert werden kann.

5.8 Sigmadivertikulitis beim Williams-Beuren-Syndrom

Carl-Joachim Partsch, Rainer Pankau

5.8.1 Einleitung

In der Literatur finden sich bisher keine Angaben zur Häufigkeit und dem Verlauf einer Sigmadivertikulitis bei Erwachsenen mit Williams-Beuren-Syndrom (WBS). Morris et al. (1990) diagnostizierten eine Divertikulitis bei drei von insgesamt 13 Erwachsenen mit dem WBS. In einer zweiten Arbeit zur Häufigkeit der Zöliakie bei diesem Syndrom, die 63 Patienten umfasst ist ein weiterer mit perforierter Colondivertikulitis erwähnt (Parsch et al. 2005). Wir geben erstmals eine Übersicht zur Häufigkeit, Altersverteilung und dem Verlauf einer Sigmadivertikulitis bei diesem Syndrom.

5.8.2 Ergebnisse

Im Rahmen einer retrospektiven Befragung zur Gewichtsentwicklung im Erwachsenenalter, die wir Anfang 2003 durchführten (hier sei auch auf das Kapitel 4 „Erwachsene Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom“ verwiesen, Seite 52 ff.), wurde auch von einer Sigmadivertikulitis bei 10 Patienten (2 w, 8 m) die zum Zeitpunkt der Erkrankung zwischen 17;5 und 39;7 Jahren alt waren (Median 25;1) berichtet. Bei 6 Patienten kam es zur Perforation mit Begleitperitonitis. Vier erhielten einen Anus praeter, der bei drei nach wenigen Monaten rückverlagert wurde. Der jüngste Patient wurde im Verlauf von 15 Monaten insgesamt fünf mal operiert. Zunächst drei mal laparoskopisch, wobei als Ursache der akuten Unterbauchschmerzen eine phlegmonöse Appendizitis diagnostiziert wurde. Die 3. Laparoskopie zwei Monate später ergab keinen pathologischen Befund. Nach sieben weiteren Monaten mit jetzt 17;5 Jahre wurde im Rahmen erneuter akuter Unterbauchschmerzen eine Sigmadivertikulitis diagnostiziert und eine konservative Therapie versucht. Schließlich kam es zur Sigma-resektion und nach weiteren drei Monaten zum Ileus mit erneuter Laparotomie. Lediglich bei einem Patienten (Nr. 8) war bisher die konservative Therapie erfolgreich. Für diesen ist zu erwähnen, dass es im Alter vom 33;1 Jahren zum Rektumprolaps kam mit anschließender partieller Mukosektomie. Altersverteilung, klinische Symptomatik, Therapie und Verlauf sind in der Tabelle 5.8.1 (Seite 122) zusammengefasst.

Bei allen 10 Patienten haben wir die klinische Diagnose durch den Nachweis der hemizygoten Deletion in der Region 7q11.23 bestätigt.

Tab. 5.8.1: Klinische Daten, Befunde und Behandlung von Patienten mit WBS mit Sigmadivertikulose und Sigmadivertikulitis.

Patient Geschlecht (w/m)	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Befunde	Verlauf und Therapie
Divertikulitis				
1(m)	17.9	19.5	Appendizitis, Abszesse, Sigmadivertikulitis, Adhäsionsileus	Appendektomie, Sigmaresektion, Adhaesiolyse, Komplikationen: 3 Laparoskopien, 2 Laparotomien
2(m)	17.1	23.4	Appendizitis, Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis, Rezidiv der Divertikulitis mit Fistel	Appendektomie, temporäre Kolostomie, Sigmaresektion, Dünndarmresektion, Anus praeter und Reanastomosierung
3(m)	19.1	20.9	Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis, Narbenhernie	Sigmaresektion, Anus praeter, Reanastomosierung, Rekonstruktion der Bauchwand
4(m)	23.3	19.8	Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis	Sigmaresektion, Anus praeter
5(m)	24.1	29.3	Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis, abdominaler Abszess	Sigmaresektion, Anus praeter, Reanastomosierung
6(m)	25.8	33.8	Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis	Sigmaresektion
7(m)	31.2	24.2	Sigmadivertikulitis	Sigmaresektion, Adhaesiolyse
8(m)	34.9	26.7	Sigmadivertikulitis (Rektumprolaps 2 Jahre vorher)	konservative Therapie
9(w)	39.6	31.1	Sigmadivertikulitis, Perforation, Peritonitis	Sigmaresektion
10(w)	36.1	31.6	Sigmadivertikulitis, Appendizitis	Appendektomie; konservative Therapie
Divertikulose				
11(m)	32.2	25.6	Sigmadivertikulose	konservative Therapie
12(w)	29.3	16.2	Sigmadivertikulose, Blutungen aus inneren Hämorrhoiden	Hämorrhoidenbehandlung, konservative Therapie der Divertikulose
13(m)	23.5	21.4	Sigmadivertikulose	konservative Therapie
14(m)	23.5	21.6	Sigmadivertikulose	konservative Therapie

5.8.3 Diskussion

Operationen beim WBS sind nicht selten. Im eigenen Patientengut erhielten fast 70% aller, mindestens eine Operation. Diese wurden überwiegend in jungen Jahren durchgeführt, wobei das Spektrum die Korrektur der kardiovaskulären Veränderungen, Herniotomien mit Orchidopexie, Tonsillektomien mit Parazentese und Adenotomie sowie Strabismusoperationen beinhaltete.

Nach unserem Kenntnisstand gibt es nur zwei Publikationen in denen insgesamt vier Patienten mit einer Divertikulitis erwähnt wurden, die bei einem kompliziert verlief (Morris et al. 1990; Giannotti et al. 2001).

Die Colondivertikulitis ist eine relativ häufige Erkrankung des 20. Jahrhunderts, wobei in 95% das Sigma mitbetroffen ist (Jun und Stollman, 2002; Krenzien und Roding, 1988). Cavallaro et al. (2002) berichteten über den klinischen Verlauf einer akuten Divertikulitis bei 261 Patienten, von denen 46 (18%) jünger als 40 Jahre (Median 35 Jahre) und von diesen 72% übergewichtig waren und 35% primär operiert wurden. Im Gegensatz dazu waren lediglich drei unserer Patienten mit WBS mit Divertikulitis adipös (BMI > 30 kg/m²) und alle unter 40 Jahre alt. Zudem war nur bei zwei Patienten die konservative Therapie bisher erfolgreich. Hernandez-Siverio et al. (1992) publizierten den Fallbericht eines 10-jährigen Kindes mit akuter Perforation einer Sigmadivertikulitis und wiesen darauf hin, dass es der erste Bericht eines Patienten mit dieser Erkrankung unter 20 Jahren war. Im eigenen Patientengut waren drei jünger als 20 Jahre. Diese drei Patienten wiesen auch die größten Komplikationen auf (Tab. 5.8.1, Seite 122).

Blasendivertikel sind in der Literatur für das Syndrom häufiger beschrieben worden (Morris et al. 1990; Giannotti et al. 2001; Schulman et al. 1996). Im Rahmen der nephrologischen Diagnostik konnten wir ebenfalls bei monozygoten Zwillingen im Alter von 19;5 Jahren ausgeprägte Blasendivertikel diagnostizieren. In Kenntnis der hohen Zahl an Sigmadivertikulitiden erfolgte bei beiden jetzt mit 23;6 Jahren eine Koloskopie, da beide wiederholt über Unterbauschmerzen klagten. Sigmadivertikel konnten für beide nachgewiesen werden.

Die Prävalenz von Colondivertikel vor dem 40. Lebensjahr wird in der Normalbevölkerung auf 10% geschätzt, von denen wiederum nur 20% eine Divertikulitis entwickeln (Ochsenkühn und Göke, 2002). Damit beträgt die geschätzte Prävalenz einer Divertikulitis in dieser Altersgruppe 2%.

Ghorai et al. (2003) diagnostizierten im Rahmen von elektiven Coloskopien eine Divertikulitis ohne klinische Symptome bei 0,8% der Patienten.

Die Häufigkeit von Sigmadivertikeln beim WBS ist unbekannt. Bei insgesamt 14 von 128 Erwachsenen mit WBS haben wir Sigmadivertikel nachgewiesen (10,9%), von denen zehn eine Divertikulitis entwickelten (71%). Diese Zahl ist annähernd dreimal höher als in der Normalbevölkerung. Die Prävalenz einer Divertikulitis bei den Erwachsenen im eigenen Patientengut liegt bei 7,8% im Vergleich zu etwa 2% in der Normalbevölkerung bis zum Alter von 40 Jahren (Ochsenkühn und Göke, 2002). Kürzlich haben wir von einer weiteren Patientin mit einer akuten Divertikulitis erfahren, die ebenfalls operiert werden musste.

Bei rezidivierenden abdominellen Beschwerden im jungen Erwachsenenalter sollte daher eine entsprechende Diagnostik eingeleitet werden (Ripolles et al. 2003; Werner et al. 2003), insbesondere dann, wenn im Verlauf eine akute Appendizitis als Ursache der Beschwerden ausgeschlossen werden konnte, da eine Divertikulitis gerade im jüngeren Alter häufiger schwerer verläuft (Afzal und Thomson, 2002), eine Erfahrung, die auch auf die eigenen Patienten zutrifft. Auch der Nachweis von Blasendivertikeln sollte Anlass zur weiteren Diagnostik sein, wie das Beispiel der beiden Zwillinge eindrucksvoll zeigt.

Gesamt beurteilt ist eine Sigmadivertikulitis drei bis viermal häufiger im jüngeren Erwachsenenalter beim WBS, als in der Normalbevölkerung. Die Prävalenz kann mit 7,8% bei diesem Syndrom angegeben werden und steht ursächlich sicher im Zusammenhang mit der hemizygoten Deletion für das Elastin-Gen.

5.9. Okuläre Besonderheiten und Erkrankungen beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau, Martin Winter

Bereits die Erstautoren Williams et al. (1961) gingen auf die okulären Veränderungen bei diesem Syndrom ein. Obwohl in der Folgezeit wiederholt die weißlichen sternförmigen Einschlüsse in der blauen Iris neben einem Strabismus und Gefäßveränderungen am Augenhintergrund als typische Symptome beim Williams-Beuren-Syndrom beschrieben wurden, sind systematische augenärztliche Untersuchungen an einem umfangreichen Patientengut selten. Im Rahmen der eigenen Nachuntersuchungen konnte auch eine größere Patientenzahl augenärztlich untersucht werden.

5.9.1 Patienten und Methode

Bei 152 augenärztlich untersuchten Patienten (66 w,86 m) im Alter zwischen sechs Monaten und 46 Jahren (Median 9 Jahre) konnten bei 52 von diesen(24 w,28 m; Schwankungsbreite 1,7- 46,7 Jahre; Median 5,5 Jahre) eine eingehende augenärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Eine Visusbestimmung war bei 25 (14 w,11 m; Schwankungsbreite 4,8 – 46,7 Jahre ; Median 6,7 Jahre) möglich, eine indirekte Ophthalmoskopie des Augenhintergrundes erfolgte bei 46 Patienten (23 w,23 m, Schwankungsbreite 2,3 – 46,8 Jahre , Median 11,3 Jahre).

5.9.2 Ergebnisse

Mit Ausnahme von zwei Patienten mit beidseitiger Ptosis zeigte kein Patient Veränderungen der Augenlider. Einer dieser beiden Patienten hatte ein Marcus-Gunn-Phänomen. Ein weiterer war wegen einer Tränengangstenose operiert worden. 82 (54%) aller schielten und/oder hatten eine Schielanamnese. Mit drei Ausnahmen schielten alle convergent. Bei 19 Kindern war der Strabismus im Verlauf mindestens einmal operativ korrigiert worden; von diesen zeigten neun zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch einen Schielwinkel. 39 der 63 bisher nicht operierten Patienten waren fünf Jahre alt oder jünger. Drei Patienten hatten eine Myopie,17 weitere von 25 waren mit refraktiven Sehfehlern hyperop (maximaler Hyperopiegrad + 4,00 dpt). Ein myoper Patient zeigte eine Anisometropie mit -7,00 dpt. rechts und -1,00 dpt. links. Bei keinem wurden astigmatische Sehfehler über 2,00 dpt. gemessen.

117 der 152 Patienten (77%) hatten eine blaue Iris, zehn (7%) eine grüne und 25 (16%) eine braune Iris. Die Kombination aus charakteristischer kraniofazialer Dysmorphie mit blauer Iris war bei 104 Patienten vorhanden. 112 (74%) zeigten die typischen weißlichen sternförmigen Strukturierungen der Iris (Abb. 5.9.1).



Abb. 5.9.1: 14-jähriger Patient mit ehemals blonden Haaren und blauen Augen

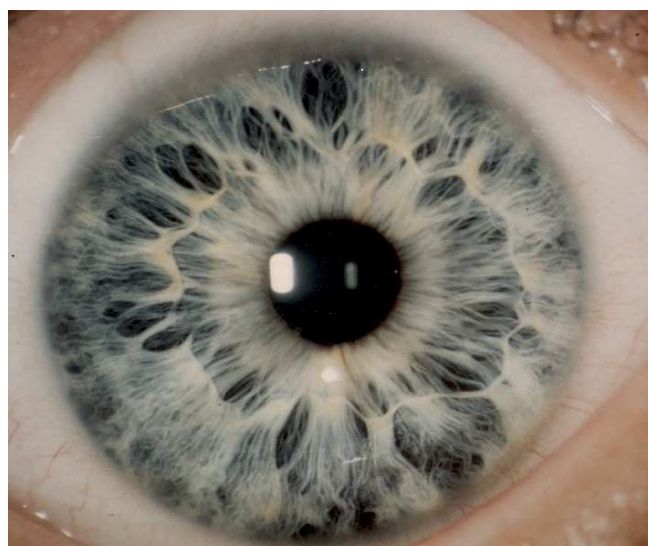


Abb. 5.9.2: Rechte blaue Iris eines Patienten im Alter von 14 Jahren. Auffällig ist die grobe, weißliche, sternförmige Strukturierung des vorderen Stromablattes

Die Iriskrause war häufig nicht vorhanden oder unvollständig. In den Augen der Patienten mit dem typischen „WBS-Gesicht“ konnten diese Irisveränderungen bei 77% beobachtet werden (Abb. 5.9.2). Im Gegensatz zu den im blauen Auge leicht erkennbaren weißlichen Irisveränderungen waren diese bei der klinischen Untersuchung in der braunen Iris nicht sichtbar (Abb. 5.9.3).



Abb. 5.9.3: Männlicher 19-jähriger Patient mit dunklen Haaren und braunen Augen

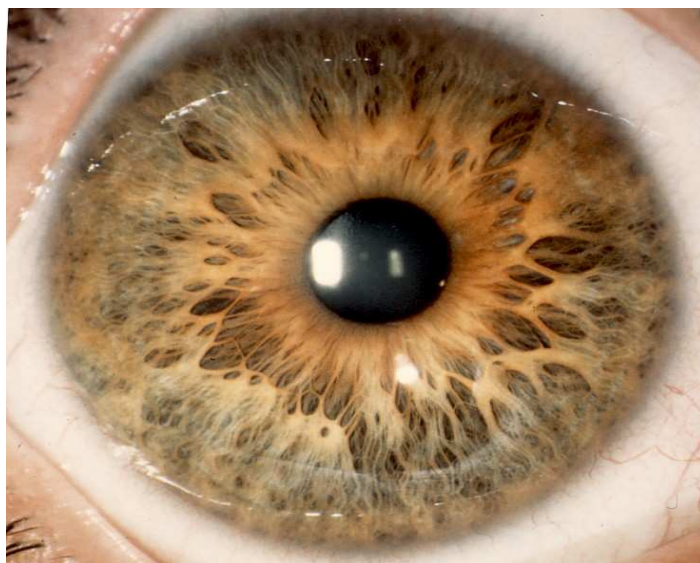


Abb. 5.9.4: Rechte braune Iris eines Patienten im Alter von 19 Jahren. Auffällig ist die grobe, sternförmige Strukturierung des vorderen Stromablattes mit weißlichen Einschlüssen.

Mittels Spaltlampenmikroskopie konnten jedoch auch in den braunen Augen weißliche sternförmige Iriseinschlüsse erkannt werden (Abb.5.9.4).

Bei einem Patienten wurde im Alter von neun Jahren der Verdacht auf ein Rieger-Syndrom gestellt. Die ophthalmologische Untersuchung ergab am rechten Auge bei ein- und zwei Uhr vordere Irissynechien neben einer Zahnhypoplasie, -Hypodontie und Prognathie, eine typische Befundkonstellation des Rieger-Syndroms. Ein Glaukom bestand nicht, die periumbilikale Haut war unauffällig. Zwei neunjährige Patienten zeigten eine leichte Trübung der linken Kapsel. Bei der ältesten Patientin waren beidseits beginnende Kerntrübungen der Linse mit 46 Jahren erkennbar.

Die Fundusuntersuchung mittels indirekter Ophthalmoskopie ergab bei 18 von 46 Patienten einen unauffälligen Befund. Bei sieben wurde eine sichere und bei drei weiteren der Verdacht auf eine Tortuositas vasorum der retinalen Gefäße gestellt. Das Durchschnittsalter dieser betrug 11,5 Jahre. Lediglich ein Patient litt unter einem manifesten arteriellen Hypertonus. Bei vier Patienten war der Fundus pigmentarm, bei sechs fanden sich hyperpigmentierte Pigmentepithelveränderungen. Sechs zeigten Papillenablassungen, zwei eine deutliche Papillenex-cavation und eine Patientin ein Kolobom der Papille. Ferner wurden bei einzelnen Patienten jeweils atypische Netzhautgefäße, eine epipapilläre Blutung und eine epipapilläre Bindegewebsvermehrung beobachtet.

Alle 152 Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung normokalzämisch, lediglich für zwei bestand eine dokumentierte Hyperkalzämie während der Kindheit. Okuläre Zeichen einer Hyperkalzämie in Form von Kalziumeinlagerungen in der Bindehaut, bandförmigen Degenerationen der Hornhaut oder punktförmigen Trübungen der Linse oder Netzhautveränderungen waren bei keinem Patienten zu beobachten.

5.9.4 Diskussion

Seit den Erstbeschreibungen des Syndroms durch Williams et al. (1961) und Beuren et al. (1962) berichteten zahlreiche Autoren über ophthalmologische Auffälligkeiten beim WBS. Der häufigste erwähnte Befund war ein Strabismus (Jones und Smith, 1975; Martin et al. 1984; Ott und Stengel-Rutkowski, 1985/86; Pagon et al. 1987) neben typischen sternförmigen

Irisveränderungen (Jones und Smith, 1975; Pagon et al. 1987). Lediglich die Arbeit von Greenberg und Lewis (1988) berichtete über systematische ophthalmologische Untersuchungen bei 44 Patienten mit WBS.

In der Literatur wird die Häufigkeit von Schielerkrankungen beim WBS zwischen 29% (Greenberg und Lewis 1988) und 70% (Lopez-Rangel et al. 1992) angegeben (Tab. 5.9.1). Die abweichenden Prozentangaben der einzelnen Autoren können einerseits auf die ganz erheblich unterschiedliche Patientenzahl zurückzuführen sein, andererseits kann ein Strabismus convergens auch durch die faziale Dymorphie der Augenregion diesen Befund klinisch vortäuschen (Pseudostrabismus). Im eigenen Patientengut lag die Häufigkeit eines Strabismus bei 54%, diese Angabe entspricht den Ergebnissen von Pagon et al. (1987), die neun Patienten klinisch untersuchten (Tab. 5.9.1). Die Inzidenz eines Strabismus beim WBS liegt damit deutlich über der in der Normalbevölkerung, die mit etwa 5 - 6% angegeben wird (deDecker, 1986). Die große Zahl der Kinder mit bisher nicht korrigiertem Strabismus (39 von 63) könnte mit dem hohen Anteil der unter Fünfjährigen erklärt werden. Ein Alter, in dem ein Strabismus routinemäßig noch nicht operiert wird.

Tab. 5.9.1: Überblick zur Inzidenz eines Strabismus bei Patienten mit WBS in der Literatur

	n	Strabismus
Jones und Smith 1975	19	35 %
Martin et al. 1984	41	50 %
Pagon et al. 1987	9	55 %
Greenberg und Lewis 1988	42	29 %
Lopez-Rangel et al. 1992	10	70 %
Eigene Untersuchung	152	54 %

Die typischen Irisveränderungen mit sternförmigen, weißlichen Strukturen des vorderen Stromablattes beobachten wir mit 74% genauso häufig wie Jones und Smith (1975). Sowohl die weißlichen Einschlüsse als auch die unvollständige oder fehlende Iriskrause kommen als physiologisch angeborene Variationen des vorderen Irisstromas vor. Eine Erklärung für dieses gehäufte Auftreten beim WBS oder des Pathomechanismus ist bisher nicht bekannt (Greenberg und Lewis, 1988). Es scheint eine hohe Korrelation zwischen hellen Irisfarben (blau,

grün) und dem WBS zu bestehen. Erste Eindrücke, dass Patienten mit dunkler Iris (braun) keine typischen sternförmigen Iriseinschlüsse aufweisen, konnten nicht bestätigt werden. Spaltlampenmikroskopische Untersuchungen ließen diese weißlichen Erhebungen auf den Iristrabekeln vor dem Irisstroma erkennen (Abb. 5.9.4, Seite 127). Die typischen Irisveränderungen beim WBS sind also wahrscheinlich auch bei vielen Patienten mit dunkler Irisfarbe vorhanden, werden jedoch vom dunklen Pigment überlagert.

Ein Patient mit blauer Irisfarbe zeigte vordere Irissynechien in Kombination mit Zahnhypoplasien und einer Mikrodontie. Obwohl der Augendruck normal war, besteht der Verdacht auf ein Rieger-Syndrom. Ein Glaukom, das fakultativ bei diesem Syndrom beobachtet wird, kann sich im Verlauf zwischen dem 5. und 30. Lebensjahr entwickeln (Balacco-Gabrieli et al. 1985). Einen weiteren Fallbericht mit der Kombination WBS und Rieger-Syndrom publizierten Balacco-Gabrieli et al. (1985).

Obwohl, wie schon beschrieben, eine fakultative Hyperkalzämie als ein häufiges Symptom des Syndroms genannt wird (Martin et al. 1984; Culler et al. 1985), konnte weder bei den beiden Patienten mit anamnestischer Hyperkalzämie noch bei den übrigen eine okuläre Kalziumablagerung festgestellt werden. Allerdings führten wir keine Biopsien der Konjunktiva zur Diagnosesicherung durch, wie von Jensen et al. (1976) in ihrer Publikation empfohlen.

Bei der indirekten Funduskopie fielen Veränderungen der retinalen Gefäße, der Papille und des Pigmentepithels auf. Obwohl keinem dieser Befunde eine größere klinische Bedeutung zukommt, war die Häufigkeit dieser retinalen Veränderungen beim WBS bemerkenswert, die ebenfalls Greenberg und Lewis (1988) beobachteten. Im Gegensatz zu deren Berichten fanden sich in unserem Patientengut unter den 29 funduskopierten fünf Kinder mit WBS, die eine gesicherte Tortuositas vasorum aufwiesen.

Die ophthalmologischen Befunde bei Patienten mit WBS wie Strabismus und retinalen Veränderungen sind relativ häufig und können längerfristig zu einer Einschränkung des Sehvermögens führen. Deshalb erscheint neben der kardiovaskulären und renalen Diagnostik die regelmäßige ophthalmologische Untersuchung insbesondere im frühen Kindesalter empfehlenswert.

5.10 Koinzidenz von Zöliakie und Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

5.10.1 Einleitung

Gedeihstörung, rezidivierendes Erbrechen und Durchfälle sind neben dem Kleinwuchs Symptome, die nicht nur beim Williams-Beuren-Syndrom (WBS) sondern auch der Zöliakie auftreten können. Ausgehend von der Tatsache, dass beide Erkrankungen unabhängig voneinander sind, ist das Vorliegen der Kombination bei einer geschätzten Inzidenz des WBS von etwa 1:8000 Lebendgeborene und der Häufigkeit der Zöliakie in Mitteleuropa von durchschnittlich 1:1000 sehr selten (1:8000000) und damit in Deutschland etwa alle 12 Jahre hypothetisch zu beobachten, wenn man von einer Geburtenzahl ausgeht, die im Kalenderjahr 2013 bei etwa 675.000 lag. Hinweise aus der Literatur neben einer eigenen Beobachtung lassen vermuten, dass die Kombination beider Erkrankungen häufiger ist. Daher soll im folgenden auf die klinische Besonderheit dieser Koexistenz anhand eines eigenen Fallberichtes und einer anschließenden Untersuchung über Serummarker zur Diagnostik der Zöliakie bei einer größeren Gruppe von Patienten mit WBS eingegangen werden.

5.10.2 Ergebnisse

Unser Patient wurde als erstes Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern in der 42. Schwangerschaftswoche geboren. Die Größe betrug 48 cm, das Gewicht 2950 g bei einem Kopfumfang von 31 cm. Im Alter von 2;3 Jahren wurde die Diagnose des Williams-Beuren-Syndrom klinisch gestellt und im Verlauf molekularzytogenetisch bestätigt. Seit der Geburt bestanden gastrointestinale Beschwerden in Form einer Trinkschwäche mit anschließend schlechtem Essverhalten, rezidivierendem Erbrechen und Durchfällen seit dem 2. Lebensjahr. Aufgrund des progredienten Kleinwuchses mit progredientem Körperlängendefizit im Vergleich zu den Wachstumsstandards für das WBS (Pankau et al. 1992) und einer unzureichenden Gewichtszunahme stellte sich im Alter von 5;9 Jahren der Verdacht auf eine Zöliakie (Abb. 5.10.1; Tab. 5.10.1, Seite 132).

Tab. 5.10.1: Übersicht des Wachstumsverlaufs und der Gewichtsentwicklung

Alter (Jahre)	Länge (cm)	Längen-SDS _{CA} (Norm) ^a	Defizit in cm (WBS) ^b	Längen-SDS _{CA} (WBS) ^b	Gewicht (kg)	Body-Mass-Index	Perzentile des Body-Mass-Index ^c
Geburt	48	-2,00	-1,00	-0,33	2,95	12,8	-
0,75	67	-2,60	-0,95	-0,31	7,4	16,5	25-50
1,9	76	-3,97	-4,58	-1,35	9,5	16,4	25-50
3,75	87	-4,30	-8,93	-2,03	11,9	15,7	25-50
4,9	95	-4,22	-9,34	-3,05	13,3	14,7	10-25
5,75^d	100	-4,15	-9,18	-1,71	13,5	13,5	<5
6,1	101,7	-3,97	-9,38	-1,51	15,3	14,8	25
6,4	105	-3,54	-7,82	-1,26	16,0	14,5	10-25
6,8	108	-3,33	-7,30	-1,18	17,5	15,0	25-50

SDS Standard-Deviation-Score (Abweichung vom altersentsprechenden Mittelwert des Normalkollektivs ausgedrückt in Standardabweichungen),

CA chronologisches Alter

^a Vergleich mit den Wachstumskurven gesunder Kinder nach Brandt, 1980, 1986; Brandt u. Reinken, 1988; Reinken et al. 1980; Reinken und van Oost, 1992

^b Vergleich mit den syndromspezifischen Wachstumskurven nach Pankau et al. 1992; Hammer et al. 1991

^d Diagnose Zöliakie, Einführung gliadinfreier Kost

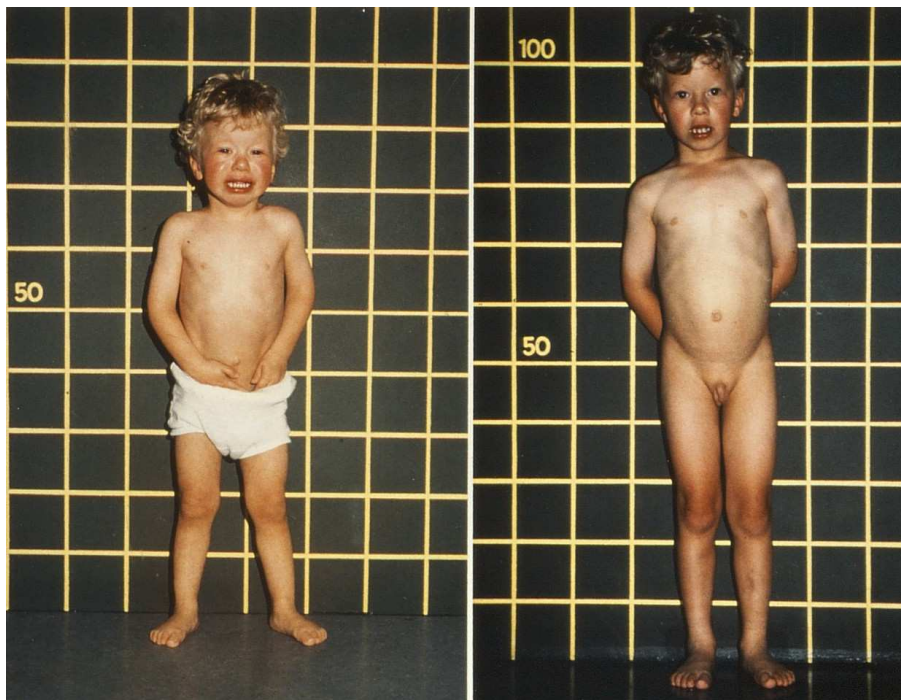


Abb. 5.10.1: Der Patient im Alter von 2,8 Jahren und 6,8 Jahren nach 12 Monaten Diät

Diese wurde durch den Nachweis spezifischer Antikörper (Gliadin-IgG-AK 1:10, Endomysium-IgA-AK positiv, einer Eisenmangelanämie und einer subtotalen Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie sowie eines lymphozytären Infiltrats in der Dünndarmbiopsie bestätigt. Nach Einführung der gliadinfreien Ernährung kam es innerhalb von sechs Monaten zu einer Gewichtszunahme von 2,5 kg. Während des ersten Behandlungsjahres zeigte unser Patient ein Aufholwachstum sowie eine weitere deutliche Gewichtszunahme, wobei der BMI von 13,5 kg/m², ein Wert der altersbezogen unterhalb der 5. Perzentile lag auf 15,0 kg/m² anstieg, ein Bereich der zwischen 25. und 50. Perzentile lag. Gleichzeitig normalisierte sich das rote Blutbild, die Gliadin- und Endomysium-IgA-AK wurden negativ. Zwischenzeitlich ist unser Patient 28;3 Jahre alt. Er hat eine Länge von 158 cm erreicht, ein Wert der deutlich unterhalb der zu erwartenden Endgröße liegt. Der BMI von 24,2 kg/m² entspricht der Norm.

Da im gleichen Jahr Pittschieler et al. (1993) einen weiteren Fall aus Norditalien publizierten, bei denen sie neben dem WBS mit zwei Jahren eine Zöliakie diagnostizieren, haben wir bei 71 Patienten mit WBS im Alter zwischen drei und 50 Jahren (Median 10 Jahre) serologische Untersuchungen durchgeführt, die als spezifische Marker für eine Zöliakie angesehen werden (Santer et al. 1996). Der sensitivste Serumparameter zur Diagnostik einer Zöliakie nach dem 2. Lebensjahr ist der Nachweis von Endomysium-IgA-AK (Bürgin-Wolff et al. 1991). Dieser Marker war nur bei jenem Patienten positiv, bei dem wir auch zuvor eine Zöliakie diagnostiziert hatten und bei den verbleibenden 70 Patienten mit WBS negativ. Der Nachweis von Gliadin-AK ist ebenfalls zur Diagnostik einer Zöliakie geeignet, ist aber ein leicht niedrigerer sensitiver, aber deutlich niedrigerer spezifischer Marker in dieser Altersgruppe. Wir fanden bei einem der 70 Patienten mit WBS einen grenzwertigen Gliadin-IgA-AK in einer Serumprobe, die in einer zweiten negativ war. Bei 13 von 70 Patienten (19%) waren die Gliadin-IgG-AK positiv. Dieses Ergebnis bestätigte sich in einer zweiten Serumprobe bei 11 Patienten, bei einem weiteren war die Kontrolle negativ, für einen Patienten war keine zweite Serumprobe verfügbar. Bei allen 71 Patienten konnte ein selektiver Immunglobulin A Mangel ausgeschlossen werden.

Bei jenen 13 Patienten mit positiven Gliadin-IgG-AK wurde keine Dünndarmbiopsie vorgenommen. Damit ist für diese Patientengruppe die Diagnose einer Zöliakie nicht sicher ausgeschlossen. Allerdings unterscheiden sich die klinischen Daten und weitere Laborbefunde dieser Patienten nicht von jenen mit negativen Gliadin-IgG-AK.

5.10.3 Diskussion

Die Kombination aus Zöliakie und numerischen Chromosomenaberrationen wie dem Down-Syndrom oder dem Ullrich-Turner-Syndrom ist bekannt (Hilhorst et al. 1993; Bonamico et al. 1998). Der erste Fallbericht einer Koexistenz aus WBS und Zöliakie erschien 1986 von Castro und Mitarbeitern (Castro et al. 1986). In der Folgezeit sind dann drei weitere Kasuistiken mit gleicher Kombination erschienen (Pankau et al. 1993; Pittschieler et al. 1993; Chiaravallotti et al. 1995). In Kenntnis dieser Einzelfälle und der Publikation von Santer et al. (1996) hat die Arbeitsgruppe um Giannotti 2001 ebenfalls serologische Untersuchungen bei 63 Patienten mit WBS im mittleren Alter von 11,1 Jahren (SD 7,8 Jahre) durchgeführt (Giannotti et al. 2001). Bestimmt wurden wiederum die Gliadinantikörper IgA und IgG sowie die Endomysium-IgA-AK, die alle drei positiv bei sieben Patienten waren. Bei sechs von diesen konnte daraufhin die Verdachtsdiagnose durch den typischen histologischen Befund in der Dünndarmbiopsie bestätigt werden; für einen wurde die Zustimmung zur Biopsie verweigert. Zwei Patienten zeigten isolierte positive Gliadin-IgA-AK, bei 54 Patienten waren alle drei serologischen Marker negativ. Bei allen sechs Patienten mit WBS mit gesicherter Zöliakie besserte sich die klinische Symptomatik unter gliadinfreier Ernährung, gleichzeitig kam es zur Normalisierung der Serummarker. Damit lag die Prävalenz für eine Zöliakie in dieser Patientengruppe bei 9,5% und ist vergleichbar mit der für das Down- bzw. Ullrich-Turner-Syndrom geschätzten Prävalenz von 4 bis 15%.

Die Zöliakie ist eine entzündliche Erkrankung des Dünndarms, die durch den Verzehr von Gluten bei genetisch disponierten Personen hervorgerufen wird. HLA-DQ2 oder DQ8 gilt heute als die genetische Prädisposition (Tonutti und Bizzaro, 2014). Grillo und Mitarbeiter sind seinerzeit der Frage nachgegangen, ob die Region 7q11.23 eine Kandidatenregion für die Zöliakie darstellt und damit Gene gefunden werden können, die mit dieser Erkrankung assoziiert sind (Grillo et al. 2000). Bei 74 Patienten mit gesicherter Zöliakie, deren Eltern und 70 Geschwistern und einem Zwillingspaar wurde mit Hilfe des ELN 17 Mikrosatellitenmarkers, der im Intron 17 des Elastin-Gens liegt, diese Region untersucht. Die Ergebnisse ließen keinen Zusammenhang zwischen der Zöliakie und dieser Genregion erkennen. Die Autoren wiesen aber gleichzeitig darauf hin, dass damit nur ein sehr kleiner Abschnitt, der etwa 1,6 Mb umfassenden Deletion für das WBS untersucht wurde. Überraschenderweise wurde unter den 74 Patienten mit einer Zöliakie auch einer mit einem WBS entdeckt. Insgesamt

bleibt auch weiterhin die Ursache einer erhöhten Prävalenz für die Zöliakie beim WBS ungeklärt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Giannotti et al. (2001) haben wir seinerzeit bei 70 untersuchten Patienten mit WBS keinen entdeckt, deren serologische Markerkombination für eine Zöliakie sprachen. Der alleinige Nachweis eines Gliadinantikörpers reicht zur Indikation einer Dünndarmbiopsie nicht aus. Im Rahmen einer prospektiv angelegten Studie haben wir im Alter von 24 Jahren bei einem weiteren männlichen Patienten mit WBS eine Zöliakie nachgewiesen. Gleichzeitig war dieser Patient mit einem BMI von $15,99 \text{ kg/m}^2$ untergewichtig. Die Endlänge von 164,6 cm lag 16,4 cm unterhalb der mittleren genetisch vorgegebenen Zielgröße, die normalerweise nur etwa 9 cm beträgt (s. auch Kap. 6).

Zu einem gleichen Ergebnis kamen Giannotti et al. (2001), die diese Diagnostik nur bei positivem Endomysium-IgA-AK empfahlen. Auch die Arbeitsgruppe um Bonamico konnte 1996 bei Patienten mit dem Down-Syndrom Gliadinantikörper im Serum nachweisen, ohne dass bei diesen eine Zöliakie vorlag (Bonamico et al. 1996).

Die unterschiedlichen Prozentangaben einer Koinzidenz von Zöliakie und WBS in den beiden vorgestellten Studien (Santer et al. 1996; Giannotti et al. 2001) kann mit den unterschiedlichen Populationen erklärt werden und der damit verbundenen Inzidenz für die Zöliakie, die in Europa sehr variiert. Sie liegt beispielsweise in Griechenland mit 0,13 auf 1.000 Geburten niedrig und in Schweden mit 4,3 auf 1.000 deutlich höher (Greco et al. 1992; Stenhammar et al. 1993). Santer et al. (1996) untersuchten ausschließlich deutsche Patienten mit WBS. Die Prävalenz einer Zöliakie für eine deutsche Population kann mit etwa 0,5 bis 1% angegeben werden. Bei Giannotti et al. (2001) waren es italienische Patienten mit WBS. In Italien liegt die Inzidenz einer Zöliakie bei 3,9:1.000 und damit um das vierfache höher (Catassi et al. 1994).

An eine Zöliakie beim Williams-Beuren-Syndrom sollte immer dann gedacht werden, wenn sich nach Einführung einer glutenhaltigen Kost aus Getreiden wie Weizen, Roggen, Gerste und Hafer klinische Symptome wie rezidivierendes Erbrechen, Durchfälle, schlechtes Essverhalten verstärken und sich das Kind gleichzeitig nicht mehr auf der individuellen Längensowie Gewichtsperzentile weiter entwickelt.

Im Rahmen einer routinemäßigen Blutuntersuchung sollte auch immer an die Bestimmung von HLA-DQ2/DQ8 als genetischer Risikofaktor für die Entstehung einer Zöliakie beim Williams-Beuren-Syndrom gedacht werden.

6. Wachstum beim Williams-Beuren-Syndrom

Carl-Joachim Partsch, Rainer Pankau

Der prä- und postnatale Kleinwuchs wird beim Williams-Beuren-Syndrom als ein häufiges Symptom angegeben (Gorlin et al. 1990; Jones und Smith, 1975; Morris et al. 1988; White et al. 1977). Detaillierte Wachstumsverläufe wurden bei diesem Syndrom für den deutschsprachigen Raum bisher nicht beschrieben.

Spezielle Perzentilenkurven für das Wachstum bei Krankheiten, die gehäuft mit einem Kleinwuchs kombiniert sind, geben den durchschnittlichen Wachstumsverlauf während der Entwicklung an und definieren gleichzeitig die Spannbreite der Endgröße. Sie sind daher wichtig für die Beratung der Eltern von Kindern mit besonderen Formen des Kleinwuchses und erlauben unter Umständen zusätzlich, weitere Erkrankungen aufzudecken, die das Wachstum dieser Kinder negativ beeinflussen könnten (Ranke, 1989).

6.1 Patienten und Methode

Von 165 Patienten mit WBS konnten bei 75 Mädchen 441 Größenangaben und bei 90 Jungen 542 Messdaten erfasst werden. Durchschnittlich lagen fünf bis sechs Messwerte pro Patient vor. Neben longitudinalen gingen auch Querschnittsdaten für die Größe in die Untersuchung mit ein. Da sich longitudinale und Querschnittsdaten in der Schwankungsbreite nicht voneinander unterschieden, fand eine Trennung der Messwerte bei der statistischen Auswertung nicht statt. Individuelle Messgrößen, die um -0,49 bis +0,5 Jahre von dem chronologischen Alter abwichen, wurden dem jeweiligen vollen Jahr zugeordnet. Die Auswertung zweier Messpunkte erfolgte nur dann, wenn das Intervall wenigstens 0,5 Jahre und nicht weiter als 1,5 Jahre auseinander lag. Die errechnete Wachstumsgeschwindigkeit wurde jenem vollen Lebensjahr zugerechnet, dem der Altersmittelwert am nächsten lag (Ranke et al. 1983). Die Wachstumsgeschwindigkeit für das erste und zweite Lebensjahr errechnete sich aus der Längendifferenz zwischen Geburt und erstem Geburtstag sowie zwischen erstem und zweiten Geburtstag. Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte nach der von Greulich und Pyle (1959) beschriebenen Methode. Für den statistischen Vergleich von Erwachsenengröße und -zielgröße diente der t-Test für gepaarte Stichproben. Die Testung der Korrelation zwischen chronologischem und Knochenalter erfolgte mit der Rangkorrelation nach "Spearman". Wei-

tere Korrelationen wurden mit dem Verfahren der multiplen linearen Regressionsanalyse berechnet.

6.2 Ergebnisse (Mädchen)

Die mittlere Geburtslänge für reife weibliche Neugeborene mit WBS liegt bei $48,2 \pm 2,6$ cm (Tab. 6.1 und 6.2). Verglichen mit dem Normalkollektiv reifer gesunder deutscher Mädchen liegt die mittlere Geburtslänge im unteren Normbereich ($51,6 \pm 2,2$ cm) (Brandt 1980; Brandt 1986). Während der ersten zwei Lebensjahre nimmt das Längendefizit schrittweise zu. Das Wachstum während der ersten zwei Lebensjahre von Mädchen mit WBS und Gesunden ist vergleichend in Tabelle 6.1 wiedergegeben.

Tab. 6.1: Größe der Mädchen und Jungen mit WBS im Vergleich zu Normalwerten (Mittelwert und Standardabweichung)

	Mädchen			Jungen		
	WBS Größe in cm	Normwerte Größe in cm	SDSb in cm	WBS Größe in cm	Normwerte Größe in cm	SDSb in cm
Geburt	$48,2 \pm 2,6$	$51,6 \pm 2,2$	-1,55	$49,0 \pm 3,0$	$51,8 \pm 1,9$	-1,47
1 Monat	$52,1 \pm 2,7$	$54,9 \pm 2,3$	-1,22	$52,5 \pm 2,4$	$55,4 \pm 1,9$	-1,53
3 Monate	$57,4 \pm 3,3$	$60,8 \pm 2,5$	-1,36	$57,4 \pm 3,2$	$62,0 \pm 2,1$	-2,19
6 Monate	$63,5 \pm 3,5$	$67,9 \pm 2,9$	-1,52	$63,6 \pm 2,8$	$69,4 \pm 2,3$	-2,52
1 Jahr	$70,4 \pm 3,2$	$75,7 \pm 3,0$	-1,77	$72,3 \pm 3,3$	$77,2 \pm 2,7$	-1,81
2 Jahre	$79,9 \pm 3,5$	$87,1 \pm 2,9$	-2,48	$81,5 \pm 3,4$	$88,3 \pm 3,1$	-2,21

a: Normwerte nach Brandt 1980, 1986

b: SDS: Unterschied zwischen den Normwerten und den WBS-Werten als Standardabweichung ausgedrückt.

Tab. 6.2: Körpergröße der Mädchen und Jungen mit WBS in unterschiedlichem Alter

Alter in Jahren	Mädchen			Jungen		
	n	Mittelwert in cm	SD in cm	n	Mittelwert in cm	SD in cm
Geburt	52	48,2	2,6	65	49,0	3,0
0,5	32	63,5	3,5	31	63,6	2,8
1	41	70,4	3,2	39	72,3	3,3
2	40	79,9	3,5	38	81,5	3,4
3	22	90,1	6,7	22	90,9	4,1
4	34	96,5	4,9	35	97,6	4,5
5	17	104,4	5,4	23	105,2	2,9
6	15	111,2	6,0	23	110,5	6,2
7	17	115,6	4,8	22	116,3	6,2
8	18	124,2	5,3	22	125,3	6,5
9	8	128,4	7,6	24	127,2	6,3
10	9	136,0	8,3	14	131,8	7,2
11	10	144,5	8,1	15	135,4	7,3
12	11	145,3	10,8	15	143,6	9,0
13	12	149,4	6,6	14	148,1	10,4
14	11	151,5	5,9	14	155,2	9,1
15	12	152,1	4,3	13	159,0	7,5
16	7	155,1	4,9	7	159,2	7,5
17	5	156,0	7,5	13	165,2	9,1
18	6	156,5	7,4	15	167,1	8,6
älter als 18	17	153,9	6,9	27	168,2	6,9

n: Anzahl der Messungen

Die Abbildung 6.1 (Seite 140) zeigt die Mittelwerte für die Länge weiblicher Patienten mit WBS von der Geburt bis zum Erwachsenenalter an. Mädchen mit WBS wachsen danach bis zum 9. Lebensjahr in etwa entlang der 3. Perzentile (Brandt, 1980; Brandt, 1986; Brandt und Reinken, 1988; Reinken et al. 1980). Der Pubertätswachstumsschub liegt zwischen dem 10.

und 11. Lebensjahr und damit etwa zwei Jahre vor dem gesunder Mädchen (Brandt und Reinken, 1988; Largo und Prader, 1983a). Während des Pubertätswachstumsschubes, der etwa zwei Jahre anhält, steigt die durchschnittliche Größe bis zur 25. Perzentile des Normalkollektivs an (Abb. 6.1). Nach dem Alter von 12 Jahren sinkt die mittlere Größe wieder auf die 3. Perzentile ab und verbleibt dort bis zum 18. Lebensjahr. Die Endgröße liegt bei $153,9 (\pm 6,9)$ cm ($n=17$). Die mittlere Differenz zur genetisch vorgegebenen Zielgröße beträgt 10,9 cm für diese 17 Patientinnen mit WBS ($164,8 \pm 3,9$ cm, $p < 0,00001$; Tanner et al. 1970). 59% (10/17) der weiblichen Erwachsenen zeigen eine Endgröße unterhalb der Zielgröße. Die Endgröße der Frauen mit WBS korrelierte mit der Größe ihrer Mütter ($166,5 \pm 3,4$ cm, $r = 0,563$, $p < 0,01$, $n = 17$) und mit der Zielgröße ($r = 0,447$, $p < 0,05$, $n = 17$), aber nicht mit der Größe ihrer Väter ($176,0 \pm 6,5$ cm, $r = 0,239$, $n = 17$).

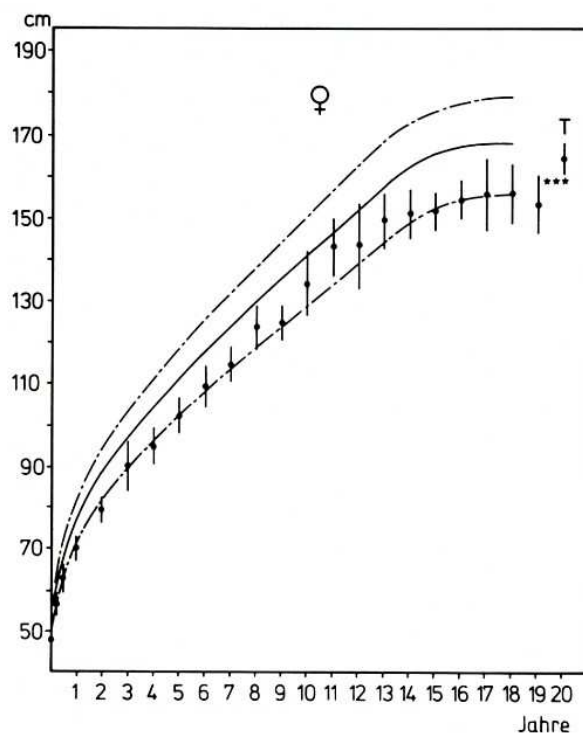


Abb. 6.1: Mittelwert (1 SD) für die Länge weiblicher Patienten mit WBS von der Geburt bis zum Erwachsenenalter bezogen auf die 3., 50. und 97. Perzentile eines Normalkollektivs (Brandt 1980, 1986; Brandt und Reinken 1988; Reinken et al. 1980). T: Zielgröße*: $p < 0,00001$**

6.3 Ergebnisse (Jungen)

Die mittlere Länge bei Geburt liegt für reife männliche Neugeborene mit WBS bei $49,0 \pm 3,0$ cm (Tab. 6.1, Seite 138 und Tab. 6.2, Seite 139) und damit im unteren Normbereich bezogen auf gesunde deutsche männliche Neugeborenen (Brandt 1980, Brandt 1986). Das Längendefizit nimmt während der ersten sechs Lebensmonate zu.

Die entsprechenden Mittelwerte der einzelnen Längenmessungen zeigt Abbildung 6.2 (Seite 142). Vom 6. Lebensmonat bis zum 11. Lebensjahr verläuft die mittlere Größe in etwa entlang der 3. Perzentile der Normalbevölkerung (Brandt, 1980; Brandt, 1986; Brandt und Reinken, 1988; Reinken et al. 1980). Der Pubertätswachstumsschub beginnt im Alter von 13 Jahren und damit etwa ein Jahr früher als in der Normalbevölkerung (Brandt und Reinken, 1988; Largo und Prader, 1983b). Verglichen mit der Normalbevölkerung ist die Zeitspanne des Pubertätswachstumsschubes deutlich verkürzt (Brandt und Reinken, 1988; Largo und Prader, 1983b). Im weiteren Verlauf fällt die mittlere Größe unterhalb der 3. Perzentile.

Die Endgröße beträgt $168,2 \pm 6,9$ cm ($n = 27$). Dieser Wert entspricht in etwa der 3. Perzentile einer normalen deutschen Population (Brandt und Reinken, 1988, Reinken et al. 1980). Die mittlere Differenz zur Zielgröße für diese 27 männlichen Erwachsenen liegt bei 9,1 cm ($177,2 \pm 4,6$ cm, $p < 0,00001$; Tanner et al. 1970). 59% (16/27) der männlichen Erwachsenen mit WBS weisen eine Endlänge auf, die unterhalb des Zielgrößenbereiches liegt. Die Endlänge der männlichen Patienten mit WBS korreliert nicht nur mit der Endgröße ihrer Mütter ($165,7 \pm 5,1$ cm, $n = 27$, $r = 0,415$, $p < 0,02$), sondern auch mit der Endgröße ihrer Väter ($175,7 \pm 7,2$ cm, $n = 27$, $r = 0,558$, $p < 0,01$) und damit auch mit der Zielgröße ($r = 0,661$, $p < 0,0001$).

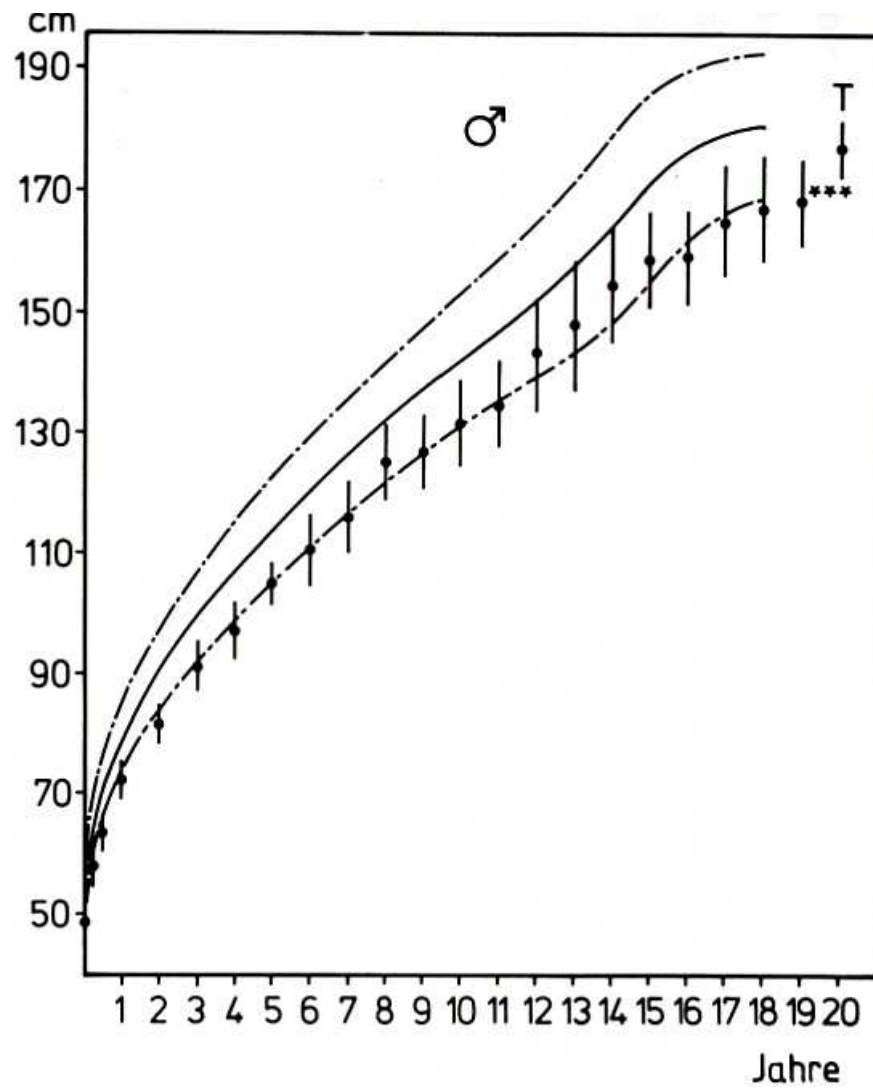


Abb. 6.2: Mittelwert (1 SD) für die Länge männlicher Patienten mit WBS von der Geburt bis zum Erwachsenenalter bezogen auf die 3., 50. und 97. Perzentile eines Normalkollektivs (Brandt 1980, 1986; Brandt und Reinken 1988; Reinken et al. 1980). T: Zielgröße***: $p < 0,00001$

6.4 Diskussion

Einige Autoren geben den Kleinwuchs als ein führendes Symptom beim WBS an (Gorlin et al. 1990; Jones und Smith 1975; Morris et al. 1988; Preus, 1984), obwohl bisher nur wenige Ergebnisse zum Wachstum an größeren Patientengruppen vorliegen.

Morris et al. (1988) berichteten über das Wachstum bei Patientinnen mit WBS. Aus ihrer Arbeit geht aber weder die Zahl der erfassten Messwerte hervor, noch ist geklärt, ob es sich dabei um longitudinale oder Querschnittsdaten handelt; auch die Datenerfassung bleibt unklar. Die hier vorliegende Studie stellt erstmals eine größere Zahl von Größenangaben zusammen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung erfasst wurden und den "gelben Untersuchungsheften zur Krankheitsfrüherkennung bei Kindern" neben Arztbriefen entnommen sind. Ein Großteil der gesammelten Daten stammt aus den Krankenunterlagen wiederholt stationär betreuter Kinder der Klinik für Pädiatrische Kardiologie der Universität Göttingen. Dadurch konnten erstmals nicht nur Wachstumskurven für beide Geschlechter getrennt erstellt werden. Diese Kurven ermöglichen erstmals eine für das Syndrom spezifische individuelle Wachstumsprognose (Abb. 6.3, Seite 146 und Abb. 6.4, Seite 147).

Der Wachstumsverlauf ist in beiden Geschlechtern ähnlich. Die Geburtslänge liegt in der unteren Hälfte des Normbereichs. Zu gleichen Ergebnissen kamen Jones und Smith (1975), die eine Geburtslänge zwischen 45 und 51 cm bei Kindern mit WBS angaben. Während der ersten zwei Lebensjahre nimmt das Längendefizit weiter zu. Eine ähnliche Beobachtung machten Morris et al. (1988), die ausführten, dass die Größen für die überwiegende Zahl der Patienten innerhalb der ersten vier Lebensjahre unterhalb der 5. Perzentile lagen. Pagon et al. (1987) berichteten ebenfalls von einem Wachstum unterhalb der 5. Perzentile bei den neun nachuntersuchten Kindern während der ersten drei Jahre. Morris et al. (1988) diskutierten, ob dieses schlechte Wachstum in der Säuglingszeit und frühen Kindheit auf eine nicht ausreichende Kalorienzufuhr einerseits und auf einen erhöhten Grundumsatz andererseits zurückzuführen sei. Über eine Trinkschwäche während der Säuglingszeit sowie anschließende Probleme bei der Ernährung wurde bei den eigenen Patienten häufig berichtet (79% für die Mädchen, 73% bei den Jungen). Da eine Wachstumsverlangsamung nur bei schweren und anhaltenden Malabsorptions- und Digestionsstörungen zu finden ist, kann eher davon ausgegangen werden, dass das unzureichende Wachstum während der ersten Lebensjahre ein syndromspezifisches

Phänomen darstellt. Der Kleinwuchs ist außerdem nicht mit den kardiovaskulären Fehlbildungen, die bei diesem Syndrom gehäuft auftreten, zu erklären. Über eine Herzinsuffizienz wurde weder anamnestisch berichtet, noch konnte diese bei den eigenen Nachuntersuchungen diagnostiziert werden. Zudem war nach einer Herzoperation kein Aufholwachstum zu beobachten, ferner bestand kein Unterschied im Wachstumsverlauf zwischen den Kindern mit und ohne kardiovaskuläre Fehlbildungen ($n = 10$).

Während der Kindheit verläuft das Wachstum für beide Geschlechter in etwa entlang der 3. Perzentile. Bei fast allen Patienten liegen die Größen altersbezogen unterhalb der 50. Perzentile. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Morris et al. (1988) und Pagon et al. (1987) überein. Nur bei den Mädchen mit WBS ist ein präpubertärer Wachstumsschub im normalen Alter von sieben Jahren erkennbar (Molinari et al. 1980). Dieser Eindruck, der sich allerdings nur auf wenige Messwerte bezieht, müsste allerdings durch weitere prospektive Studien belegt werden.

Im Gegensatz zu den eigenen Beobachtungen eines frühen Pubertätswachstumsschubes bei Mädchen berichteten Jones und Smith (1975) bei drei nachuntersuchten Patienten von einem altersgerechten Pubertätswachstumsschub.

In Übereinstimmung mit Morris et al. (1988) liegt die mittlere Endgröße auf bzw. unterhalb der 3. Perzentile, bezogen auf die Normalbevölkerung. Martin et al. (1984) berichteten von einer etwas niedrigeren Endgröße für acht Männer mit WBS (159 ± 9 cm) und sechs Frauen mit WBS (147 ± 5 cm). Andererseits entsprach die Differenz der Endgröße zur Zielgröße bei diesen 14 Patienten in etwa den eigenen Ergebnissen (10,9 cm für die Frauen und 9,1 cm für die Männer).

Abschließend sei die Bedeutung der syndromspezifischen Wachstumskurven an einem Fallbericht erläutert: Bei dem Patienten konnte aufgrund des progredienten Kleinwuchses und einer unzureichenden Gewichtszunahme im Alter von 5;9 Jahren der Verdacht auf eine Zöliakie gestellt werden. Seit Geburt bestanden Trinkschwäche bzw. später Störungen des Essverhaltens neben rezidivierendem Erbrechen und rezidivierenden Durchfällen; Symptome, die sowohl beim Williams-Beuren-Syndrom als auch bei der Zöliakie anzutreffen sind. Das zunehmende Körperlängendefizit wurde im Vergleich mit den syndromspezifischen Wachstums-

standards für das Williams-Beuren-Syndrom (Pankau et al. 1992) besonders deutlich und begründete den Verdacht auf eine Zweiterkrankung. Die weiterführende Diagnostik bestätigte die Verdachtsdiagnose einer Zöliakie. Unter einer gliadinfreien Kost war nach 12 Monaten ein Aufholwachstum erkennbar (Pankau et al. 1993). Diese Beobachtung bestätigt den von Ranke ausführlich dargelegten Stellenwert krankheitsspezifischer Wachstumskurven für die Langzeitbetreuung von Kindern mit syndromspezifischem Kleinwuchs (Ranke, 1989).

7. Pubertät beim Williams-Beuren-Syndrom

Carl-Joachim Partsch

7.1 Einleitung

Pubertät ist die Übergangsperiode vom Kindsein zum Erwachsen werden. Der Pubertätsbeginn wird klinisch erkennbar durch das auftreten der ersten sekundären Geschlechtsmerkmale, die in Mitteleuropa heute bei Mädchen im Alter von 8-14 und bei Jungen im Alter von 10-15 Jahren zu beobachten sind. Die volle Geschlechtsreife wird bei Mädchen zwischen dem 14.-18. Lebensjahr und bei Jungen zwischen dem 16.-20. Lebensjahr erreicht. Die Pubertätsdauer beträgt durchschnittlich drei bis fünf Jahre.

7.2 Pubertätsentwicklung bei Jungen

Die Vergrößerung des Hodenvolumens ($HV > 3$ ml) ist das erste Zeichen der Pubertätsentwicklung. Während der Präpubertät beträgt das Hodenvolumen durchschnittlich 1-2 ml. Etwa ab dem 10. Lebensjahr kommt es zu einer Zunahme des Hodenvolumens über 2 ml hinaus. Das ausgeprägteste Wachstum ist zwischen dem 13. und 15. Lebensjahr zu beobachten. Im Alter von 18 Jahren beträgt das Hodenvolumen etwa 15-25 ml. Der Zunahme des Hodenvolumens folgt die Vergrößerung des Penis, dieser ist im präpubertären Alter etwa 4-8 cm und nach dem 15. Lebensjahr etwa 10-17 cm lang. Erst wenn die Genitalreifung das sogenannte Stadium III nach Tanner erreicht hat, kommt es zum Auftreten der ersten Schambehaarung im Bereich der Peniswurzel. Die Axillarbehaarung tritt im allgemeinen ein bis zwei Jahre nach der Schambehaarung auf. Das Auftreten des ersten Samenergusses wird etwa mit 14,5 Jahren bzw. bei einem Knochenalter von 13,5 Jahren beobachtet. Das Hodenvolumen beträgt zu diesem Zeitpunkt 10-11 ml. Zum Auftreten eines Oberlippenbartes kommt es mit etwa 14-15 Jahren, der Stimmbruch setzt mit etwa 14,5 Jahren ein. Reife Spermien werden erst einige Jahre nach Pubertätsbeginn gebildet.

7.3 Pubertätsentwicklung bei Mädchen

Das erste Zeichen der Pubertätsentwicklung bei Mädchen ist mit wenigen Ausnahmen eine Vergrößerung der Brustdrüse, die dem Auftreten der Schambehaarung durchschnittlich um

etwa einem halben Jahr vorausgeht. Die ersten Pubertätszeichen werden bei Mädchen mit acht bis 13 Jahren beobachtet und sind mit etwa 14-18 Jahren abgeschlossen. Die Pubertätsperiode dauert durchschnittlich zwei bis sechs Jahre. Die erste Schambehaarung tritt in Mitteleuropa mit etwa 10,5 Jahren auf. Der endgültige weibliche Behaarungstyp ist im Alter zwischen 12-14 Jahren spätestens mit 17 Jahren erreicht. Bei den Mädchen kommt es im Gegensatz zu den Jungen bereits am Beginn der Pubertät zum Auftreten des Pubertätswachstumsschubes. Der Beginn kann sogar schon vor dem Auftreten der ersten Reifezeichen liegen. Die erste Regelblutung (Menarche) wird im allgemeinen nach der Phase des Pubertätswachstumsschubes und etwa 1,5 Jahre nach dem Auftreten der ersten Schambehaarung beobachtet. Die Axillarbehaarung tritt etwa ein Jahr nach Bildung der Schambehaarung auf. Sie ist meist mit Eintritt der Menarche abgeschlossen. Die Menstruationszyklen sind zunächst anovulatorisch. Erst gegen Ende der Pubertätsperiode treten ovulatorische Zyklen auf. Mit dem Eintritt der Pubertät kann erst gerechnet werden, wenn das Knochenalter bei Mädchen 10-11 Jahre beträgt. Eine zu früh eintretende Pubertät (Pubertas praecox) liegt vor, wenn bei Mädchen vor dem 8. Geburtstag sekundäre Geschlechtsmerkmale nachweisbar sind, bzw. vor dem 9. Geburtstag eine Regelblutung (Menarche) auftritt. Bei Jungen spricht man von einer Pubertas praecox, wenn erste Pubertätszeichen vor dem 9. Geburtstag zu beobachten sind.

Eine Pubertätsverzögerung (Pubertas tarda) liegt bei Jungen vor, wenn bis zum Alter von 13,5 Jahren noch keine Hodenvergrößerung nachzuweisen bzw. bis zum Alter von 15 Jahren noch keine Schambehaarung aufgetreten ist. Bei Mädchen liegt definitionsgemäß eine Verzögerung der Pubertät vor, wenn bis zum Alter von 13,25 Jahren noch keine Brust oder Schambehaarung nachweisbar bzw. bis zum Alter von 15,5 Jahre die Menarche noch nicht eingetreten ist. Die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei Jungen und Mädchen wird von Tanner in fünf verschiedene Stadien eingeteilt (Tanner, 1962). Das Stadium I entspricht jeweils dem präpubertären Zustand.

7.4 Patienten und Methode

Bis zum Jahr 2000 wurden insgesamt 373 Kinder, Jugendliche und Erwachsene (171 w, 202 m) mit WBS ambulant oder stationär untersucht. Für alle Patienten wurden die Pubertätsstadien nach Tanner (1962) bewertet und bei den männlichen die Hodenvolumina mit einem Orchidometer gemessen (Prader, 1966; Zachmann et al. 1974).

Bei den Mädchen mit WBS wurde zudem das jeweilige Menarchealter dokumentiert. Anhand des Untersuchungsalters, der Pubertätsstadien und des Geschlechts erfolgte eine Einteilung der Patienten in jeweils drei Gruppen. Zur Gruppe der präpubertären Kinder gehörten alle jene ohne Pubarche bzw. Thelarche (P1 / B1). Zur Gruppe der pubertären Patienten mit dem WBS zählten wir jene, die zum Untersuchungszeitpunkt ein Pubertätsstadium von mindestens B2 bzw. P2 aufwiesen und nicht älter als 18 Jahre waren. Die Gruppe der Erwachsenen umfasste alle über 18-jährigen.

Da für den Vergleich des Menarchealters mit der Normalpopulation kaum aktuelle Daten für mitteleuropäische Mädchen vorliegen (Marshall und Tanner, 1969; Roy et al. 1972; Taranger et al. 1976; Largo und Prader, 1983a; Engelhardt et al. 1995), wurden zwischen 1992 und 2000 insgesamt 1447 Mädchen und junge Frauen der Jahrgänge 1966 bis 1989 zum Menarchealter befragt. Die Auswertung erfolgte anonym. Angegeben wurden Geburtsjahr und -monat sowie Menarchejahr und -monat. Daraus ermittelten wir das durchschnittliche Menarchealter nicht nur für jeden einzelnen Jahrgang, sondern darüber hinaus für zwei Gruppen, den Jahrgängen 1977 bis 1980 und 1981 bis 1983. Das durchschnittliche Menarchealter des eigenen Normalkollektivs ist der Mittelwert aller Probandinnen der Jahrgänge 1977 – 1983.

Angaben zum Untersuchungs- bzw. Menarchealter wurden in Dezimalzahlen angegeben, damit entspricht beispielhaft ein Alter von 11 Jahren und drei Monaten 11,25 Jahren.

Zur statistischen Ermittlung der Signifikanz bei den Menarchealterverteilungen der Patientinnen mit WBS und des Normalkollektivs wurde der χ^2 -Test angewendet.

7.5 Ergebnisse

7.5.1 Menarchealter bei gesunden norddeutschen Mädchen

Zwischen 1992 und 2000 konnten insgesamt 1447 Mädchen und Frauen hinsichtlich ihres Menarchealters befragt werden. Es handelt sich hierbei um die Geburtsjahrgänge 1966 bis einschließlich 1989.

Ein Menarchealter über 17 Jahren wurde insgesamt nur dreimal für die Geburtsjahrgänge 1969, 1972 und 1974 dokumentiert, wobei der späteste Zeitpunkt der Menarche mit 17,92 Jahren von einer Probandin des Geburtsjahrganges 1974 angegeben wurde.

Ein Menarchealter unter 10 Jahren findet sich im Gesamtkollektiv erstmals für den Geburtsjahrgang 1978, der Menarchezeitpunkt wurde mit 9,93 Jahren angegeben. In den folgenden Jahrgängen bis 1984 wurde ein Menarchealter unter 10 Jahren mit der Ausnahme von 1981 jeweils ein- bis zweimal gesehen. Ein Mädchen aus dem Normalkollektiv mit einer Pubertas praecox und damit einer Menarche vor dem 9. Geburtstag wurde nicht dokumentiert.

In die Berechnung des mittleren Menarchealters gehen nur die Geburtsjahrgänge 1977 bis einschließlich 1983 ein ($n=759$), da für diese Jahrgänge in der Literatur bisher keine Angaben vorliegen. Daten von Probandinnen aus jüngeren Geburtsjahrgängen finden keine Berücksichtigung, da diese zum Zeitpunkt der letzten Befragung das 17. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

Für die Geburtsjahrgänge 1984 bis 1989 sind der jeweilige prozentuale Anteil der Mädchen mit stattgehabter Menarche und das entsprechende mittlere Menarchealter jahrgangsweise tabellarisch aufgelistet.

In der Tabelle 7.1a (Seite 152) sind die Geburtsjahrgänge 1977 bis 1980 mit ihrem jeweiligen mittleren Menarchealter aufgeführt. Das mittlere Menarchealter schwankt zwischen 12,85 (1978) und 13,13 Jahren (1979). Daraus berechnet sich für diese Gruppe ($n=428$) ein mittleres Menarchealter von 13,02 Jahren mit einer Schwankungsbreite zwischen 9,92 und 16,59 Jahren.

Tab. 7.1a: Menarchealter gesunder norddeutscher Mädchen der Jahrgänge 1977 – 1980

Geburtsjahrgang	Probanden (n)	Mittleres Menarchealter (J)	Schwankungsbreite (J)
1977	66	13,06	10,92-15,01
1978	92	12,85	9,92-15,60
1979	123	13,13	9,92-16,59
1980	147	13,04	9,92-15,18
Summe	428	13,02	9,92-16,59

n = Anzahl der Probanden, J = Jahre

Die Tabelle 7.1b gibt die Zahlen für die Geburtsjahrgänge 1981 bis 1983 wieder. Das mittlere Menarchealter liegt in dieser Gruppe zwischen 12,36 (1983) und 12,96 (1981) Jahren. Die Gesamtgruppe umfasst 331 Probandinnen, für die sich ein mittleres Menarchealter von 12,68 Jahren ergibt, dessen Schwankungsbreite zwischen 9,76 und 16,42 Jahren liegt.

Tab. 7.1b: Menarchealter gesunder norddeutscher Mädchen der Jahrgänge 1981 – 1983

Geburtsjahrgang	Probanden (n)	Mittleres Menarchealter (J)	Schwankungsbreite (J)
1981	163	12,96	10,17-15,67
1982	103	12,71	9,76-16,42
1983	65	12,36	9,84-16,25
Summe	331	12,68	9,76-16,42

n = Anzahl der Probanden, J = Jahre

Der Vergleich beider Gruppen zeigt, dass die Menarche innerhalb weniger Jahre um 0,34 Jahre und damit um vier Monate früher einsetzt. Legt man die Werte aus den beiden Tabellen 7.1a, 1b für die Berechnung eines mittleren Menarchealters bei gesunden norddeutschen Mädchen zugrunde, so ergibt sich aus den Angaben von insgesamt 759 Befragten ein durchschnittliches Menarchealter von 12,87 Jahren. Die Verteilung der Zahl der Normalpersonen hinsicht-

lich des Alters bei Menarche ist in Abb. 7.1 (Seite 156) im Vergleich zu den Patientinnen mit WBS dargestellt.

Die Tabelle 7.2a listet das mittlere Menarchealter sowie den prozentualen Anteil jener Mädchen mit dokumentierter Menarche für die Geburtsjahrgänge 1984 bis 1989 auf. Die Geburtsjahrgänge 1984 und 1985 sind zweimal aufgeführt, da die Befragung dieser Altersgruppe 1996 und 2000 möglich war. Die Befragung im Sommer 1996 an einem Gymnasium in Südniedersachsen ergab für den Geburtsjahrgang 1984 ein durchschnittliches Menarchealter von 11,51 Jahren (n=30) und für den Jahrgang 1985 (n=5) ein mittleres Menarchealter von 11,02 Jahren. Für diese Jahrgänge konnten retrospektiv nur die Mädchen mit dokumentierter Menarche erfasst werden. Angaben zur Größe des Gesamtkollektivs liegen nicht vor.

Tab. 7.2 a: Menarchealter gesunder norddeutscher Mädchen der Jahrgänge 1984 – 1989

Geburtsjahrgang	Probanden (n)	Dokumentierte Menarche (%)	Mittleres Menarchealter (J)	Schwankungsbreite (J)
1984*	30	-	11,51	9,95-12,76
1984**	44	100	13,14	10,50-15,58
1985*	5	-	11,02	10,34-11,50
1985**	65	95,4	12,70	10,42-14,50
1986	89	89,9	12,48	10,42-14,17
1987	81	42,0	12,16	11,00-13,00
1988	76	19,7	11,17	10,42-11,91
1989	29	3,5	11,08	-

n = Anzahl der Probanden, J = Jahr, * = Befragung 1996, ** = Befragung 2000

Bei der Befragung dieser beiden Jahrgänge vier Jahre später konnten alle weiteren 44 Mädchen des Geburtsjahrgangs 1984 den Zeitpunkt ihrer ersten Menstruation angeben. Daraus ergibt sich ein durchschnittliches Menarchealter von 13,14 Jahren (Tab. 7.2a). Für den Geburtsjahrgang 1985 wurden 65 weitere Mädchen befragt, von denen 62 (95,4%) ihr Menarchealter angaben. Hieraus errechnet sich ein durchschnittliches Menarchealter von 12,70 Jahren.

In der Tabelle 7.2a (Seite 153) sind darüber hinaus für die Geburtsjahrgänge 1986 bis 1989 das mittlere Menarchealter sowie die Schwankungsbreite angegeben. Deutlich erkennbar wird, dass der Zeitpunkt der ersten Regelblutung von durchschnittlich 12,48 auf 11,08 Jahre fällt. Diese Beobachtung ist darauf zurückzuführen, dass für diese Jahrgänge nur jene Mädchen mit relativ früh einsetzender Menarche erfasst werden konnten. Gaben bei der Befragung im Sommer 2000 alle Mädchen des Geburtsjahrgangs 1984 ein Menarchealter an, so war es für den Jahrgang 1989 lediglich ein Mädchen von 29 Befragten im Alter zwischen 10,83 und 11,42 Jahren (Tab. 7.2a).

Das mittlere Menarchealter für die beiden Geburtsjahrgänge 1984 und 1985, die zweimal befragt werden konnten, ist in der Tabelle 7.2b angegeben. Es berechnet sich für den Jahrgang 1984 ein mittleres Menarchealter von 12,48 bzw. von 12,57 Jahren für den Jahrgang 1985. Die Schwankungsbreiten liegen ähnlich denen der früheren Jahrgänge (Tab. 7.1a und 7.1b, Seite 152) zwischen 9,59 und 15,58 Jahren (1984) sowie 10,34 und 14,50 Jahren (1985).

Tab. 7.2b: Menarchealter gesunder norddeutscher Mädchen der Jahrgänge 1984 und 1985 (gesamt)

Geburtsjahrgang	Probanden (n)	Mittleres Menarchealter (J)	Schwankungsbreite (J)
1984	74	12,48	9,95-15,58
1985	70	12,57	10,34-14,50

n = Anzahl der Probanden, J = Jahre

7.5.2 Menarchealter bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom

Aus dem Gesamtkollektiv von 373 Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom, die zwischen 1990 und 2000 untersucht wurden, liegen von insgesamt 171 Mädchen klinische Befunde vor. Patientinnen ab dem 8. Lebensjahr bzw. deren Eltern wurden regelmäßig und zuletzt im Dezember 2000 zum Menarchealter befragt, sofern keine Pubertas praecox zuvor diagnostiziert worden war.

Von insgesamt 83 Patientinnen ist das Menarchealter dokumentiert. Für 14 waren die klinischen Kriterien einer Pubertas praecox erfüllt, bei drei von diesen war die Menarche zum Erhebungszeitpunkt noch nicht aufgetreten. Von weiteren 20 Patientinnen älter als acht Jahre konnten keine aktuellen Angaben erfragt werden. Wie Tabelle 7.3 zeigt, liegt bei den verbleibenden 72 Mädchen mit WBS mit dokumentierter Menarche das mittlere Menarchealter bei 11,83 Jahren mit einer Schwankungsbreite zwischen 9,75 und 18 Jahren.

Tab. 7.3: Menarchealter bei Patientinnen mit WBS (ohne dokumentierte Pubertas praecox)

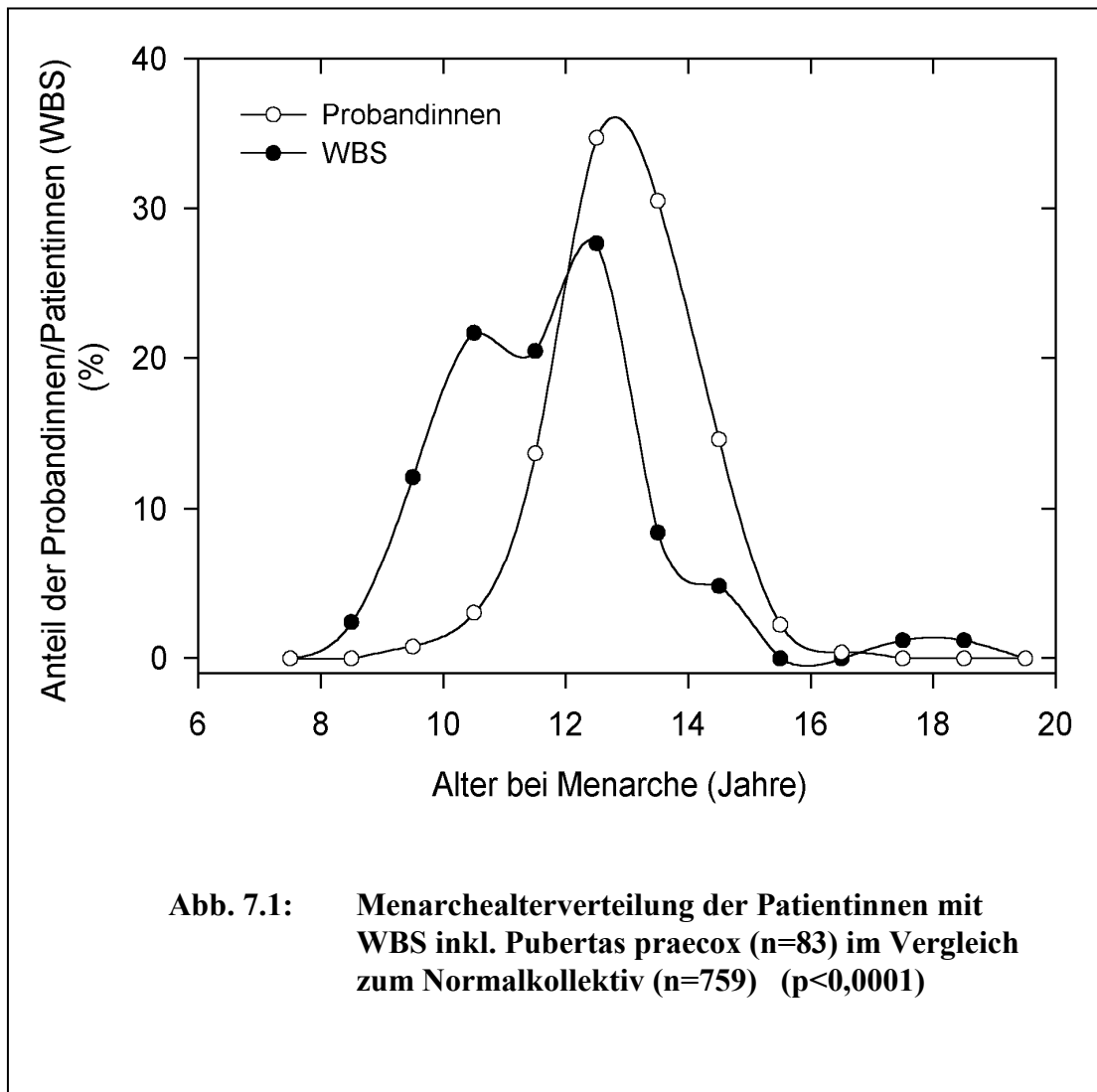
Geburtsjahrgang	Patienten (n)	Mittleres Menarchealter (J)	Schwankungsbreite (J)
1944 - 1992	72	11,83	9,75 - 18,00

n = Anzahl der Patienten, J = Jahre

Legt man die Gesamtzahl von 106 Patientinnen über acht Jahre unter Einschluss der 14 Mädchen mit einer Pubertas praecox zugrunde, so ergibt sich eine Inzidenz von etwa 1:7 für die Häufigkeit der vorzeitigen Pubertät bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom.

Die Abb. 7.1 (Seite 156) zeigt die Verteilungen der Menarchealterangaben im Vergleich. Die Verteilung des Menarchealters von Patientinnen mit WBS und denjenigen gesunder norddeutscher Mädchen ist signifikant unterschiedlich ($p < 0.0001$). Im Durchschnitt setzt bei Patientinnen mit WBS die Menarche 1,4 Jahre früher ein als bei gesunden norddeutschen Mädchen.

Weiterhin fallen die zwei Gipfel der Verteilungskurve des Menarchealters der Patientinnen auf. Eine Gruppe der Mädchen erlebt die Menarche bereits kurz nach dem vollendeten 10. Lebensjahr, eine weitere Gruppe etwa im Alter von 12,5 Jahren.



7.5.3 Pubertätsbeginn bei Jungen mit Williams-Beuren-Syndrom

Grundlage für die Festlegung des Pubertätsbeginns bei Jungen mit WBS ist die Bestimmung des Hodenvolumens. Bis zum Alter von 10 Jahren haben Jungen ein durchschnittliches Hodenvolumen von 2,0 ml. Zeitgleich mit dem Beginn des Pubertätswachstumsschubs zwischen 10 und 11 Jahren vergrößert sich das Hodenvolumen im Mittel auf 5,6 ml (Tab. 7.4, Seite 157). 14 der 15 Jungen in dieser Altersgruppe weisen ein Hodenvolumen von 3 ml oder größer auf. Damit ist das Kriterium für den Beginn der Pubertät erreicht (Biro et al. 1995; Largo und Prader, 1983b; Tanner und Whitehouse, 1976).

Tab. 7.4: Entwicklung des Hodenvolumens (ml) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit WBS (< 6 - > 17 Jahre)

Alter	n	Median	MW	SD	Range	
< 6	26	1,0	1,1	0,4	0,5	2,0
7	9	1,0	1,8	1,0	1,0	3,5
8	5	1,5	1,7	0,8	1,0	3,0
9	13	2,0	2,2	1,2	0,5	5,0
10	12	2,0	2,0	0,8	1,0	3,5
11	15	6,0	5,6	2,7	2,0	10,0
12	7	7,0	12,2	7,5	2,5	25,0
13	12	12,5	11,5	5,2	3,0	20,0
14	7	15,0	11,8	4,8	3,0	16,0
15	5	16,0	16,4	7,5	8,5	25,0
16	7	9,0	11,2	7,8	3,0	25,0
17	5	12,0	12,9	7,9	4,0	25,0
>17	23	15,0	15,6	5,2	6,0	25,0

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, Range = Spannweite, n = Anzahl der Meßwerte

7.6 Diskussion

Eine frühzeitig einsetzende Pubertät bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom (WBS) wird von einigen Autoren als eine der möglichen Ursachen für den Kleinwuchs, der als eines der führenden diagnostischen Kriterien dieses Syndroms gilt, angesehen (Martin et al. 1984; Morris et al. 1988; Pagon et al. 1987; Pankau et al. 1992; Boscherini et al. 1993; Partsch et al. 1999).

Die pubertäre Brustentwicklung der Mädchen erfolgt unter dem Einfluss der Östrogene, vor allem des Östradiols. Das Pubertätsstadium B2 nach Tanner (1962), die Thelarche, markiert den Beginn der sichtbaren Pubertätsentwicklung.

Der Anstieg intratestikulärer Testosteronspiegel bewirkt beim Jungen die beginnende Spermatogenese, indem Testosteron eine direkte Wirkung auf die Sertoli-Zellen ausübt. Dies ist die Voraussetzung für die Fertilität.

Kürzlich konnten wir durch pubertär erhöhte Testosteronspiegel bei zwei Jungen im Alter von 10,3 und 10,7 Jahren den frühen Beginn der Pubertät nachweisen. Dazu passend fanden sich

Hodenvolumina von 4/4 ml bzw. 8/10 ml. Die Testosteronspiegel waren für die Hodenvolumina normal.

In der Arbeit von Cherniske et al. (1999) sind ebenfalls Plasmaspiegel für das Testosteron angegeben. Drei Jungen im Alter zwischen 10 und 13 Jahren mit dokumentiertem frühzeitigem Pubertätsbeginn wiesen für ihr Alter erhöhte Testosteronwerte auf, Pubertätsstadien waren hier nicht vermerkt.

Die Menarche markiert einen wesentlichen Punkt in der Physiologie der Pubertät. Zum Menarchealter bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Martin et al. (1984) gaben ein durchschnittliches Menarchealter von 11,2 Jahren ihrer 31 untersuchten Mädchen an, Morris et al. (1988) fanden bei sieben Patientinnen mit WBS, dass die Menarche im Schnitt mit 10,3 Jahren einsetzt. Pankau et al. (1992) gaben in ihrer Arbeit zum Wachstumsverlauf beim WBS ein Menarchealter von 11,6 Jahren (n=28) an, Partsch et al. (1999) berechneten bei 45 Mädchen mit dem WBS ein mittleres Menarchealter von 11,3 Jahren.

Cherniske et al. (1999) führten aus, dass 40% der Mädchen mit WBS unter 11 Jahren bereits ihre Menarche haben sowie 100% bis 13 Jahre (n=16), ohne Einzelwerte zu nennen.

Mehrere Autoren berichteten von Einzelfällen mit auffällig früher Menarche. Pagon et al. (1987) untersuchten neun Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom. Das einzige Mädchen wies ein Menarchealter von neun Jahren auf.

Morris et al. (1990) erwähnten in ihrer Studie über sieben männliche und sechs weibliche Patienten zwischen 17 und 45 Jahren nur das Menarchealter von 11 Jahren bei einer Patientin.

Scothorn et al. (1997) publizierten Untersuchungsergebnisse eines Mädchens mit WBS, bei dem die Thelarche mit 7,5 Jahren und die Menarche mit 8,5 Jahren einsetzte und stellten die Frage nach der Häufigkeit der Pubertas praecox bei Patientinnen mit Williams-Beuren-Syndrom.

Unsere Auswertungen der Menarchezeitpunkte von 72 Mädchen mit WBS ergeben ein mittleres Menarchealter von 11,83 Jahren (Tab. 7.3, Seite 155). In diese Auswertung gehen die Menarchezeitpunkte der Patientinnen mit dokumentierter Pubertas praecox nicht mit ein. Rechnet man diese noch hinzu, so ergibt sich ein mittleres Menarchealter von 11,49 Jahren (n=83).

Die eigene Gruppe umfasst insgesamt 171 Patientinnen mit WBS, davon 106 älter als acht Jahre, von denen bei 14 Mädchen prospektiv oder retrospektiv aufgrund klinischer und anamnestischer Daten die Diagnose einer Pubertas praecox (Hiort et al. 2010) gestellt werden konnte. Damit ist eine vorgezogene Pubertät bei Patientinnen mit Williams-Beuren-Syndrom mit einer Häufigkeit von etwa 1:7 zu erwarten. Die Häufigkeit einer Pubertas praecox in der Bevölkerung wird zwischen 1:5000 und 1:10000 angegeben (Gonzales 1982). Sie ist damit weit aus seltener zu beobachten als beim Williams-Beuren-Syndrom.

Wir haben außerdem die Resultate zum mittleren Menarchealter beim WBS mit den Angaben zum Menarchealter gesunder Mädchen verglichen. Die in der Literatur publizierten Daten basieren teilweise auf Untersuchungen, die sehr lange zurück liegen (Tab. 7.5, Seite 160). Mit der Ausnahme von Engelhardt et al. (1995) handelt es sich auch nicht um Studien, die sich auf gesunde deutsche Mädchen beziehen. Wir haben daher zwischen 1992 und 2000 eine eigene Befragung zum Menarchealter bei gesunden norddeutschen Mädchen durchgeführt, um den Daten zum WBS eine aktuelle und ethnisch vergleichbare Kontrollgruppe gegenüberstellen zu können.

Tab. 7.5: Angaben zum mittleren Menarchealter gesunder Mädchen Literaturübersicht und eigene Erhebung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Probandenzahl	-	-	-	142	-	-	-	8703	759
Erscheinungsjahr	1969	1972	1976	1983	1990	1990	1993	1995	2001
Mittleres Menarchealter (J)	13,47	13,01	13,03	13,4	13,28	13,35	12,9	13,46	12,87

J = Jahre - = keine Angabe

1: Marshall und Tanner (USA)

2: Roy et al. (Frankreich)

3: Taranger et al. (Skandinavien)

4: Largo und Prader (Schweiz)

5: Roede (Niederlande)

6: Buckler (Großbritannien)

7: Dober und Kiralyfalvi (Süd-Ungarn)

8: Engelhardt et al. (DDR)

9: eigene Studie (Norddeutschland)

Die Auswertung der Angaben von 759 Probandinnen der Geburtsjahrgänge 1977 bis 1983 ergeben ein mittleres Menarchealter von 12,87 Jahren. Lediglich Dober und Kiralyfalvi (1993) gaben für Mädchen in der Region Süd-Ungarn ein nahezu vergleichbares Menarchealter von 12,9 Jahren an. Engelhardt et al. (1995) fanden dagegen ein mittleres Menarchealter von 13,46 Jahren für Mädchen in der Region Mecklenburg-Vorpommern (Tab. 7.5).

Der Vergleich der Menarchealterverteilung von Mädchen mit WBS und gesunden norddeutschen Mädchen ist in der Abb. 7.1 (Seite 156) dargestellt. Der Unterschied der Altersverteilung beider Gruppen bei Menarche ist signifikant ($p < 0,0001$). Auffällig sind die zwei Gipfel der Altersverteilungskurve für die Menarche der Mädchen mit WBS. Dies stimmt weitgehend mit den Ergebnissen von Partsch et al. (1999) überein, die anhand der Wachstumsgeschwindigkeiten für Mädchen mit WBS zwei Gruppen beobachtet haben; eine mit früh und eine weitere mit früh-normal einsetzender Pubertät. Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Menarche bei Mädchen mit WBS im Mittel 1,4 Jahre früher eintritt als bei gesunden norddeutschen Mädchen.

8. Behandlung der zentralen Pubertas praecox und frühnormalen Pubertät bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom mit einem GnRH-Agonisten

Carl-Joachim Partsch, Rainer Pankau, Sarah Spielmann

8.1 Einleitung

Über die Behandlung einer Pubertas praecox bei Mädchen mit Williams-Beuren-Syndrom (WBS) finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. So führten Partsch et al. (2002) allgemein aus, dass von 17 Mädchen mit nachgewiesener zentraler Pubertas praecox fünf eine Suppressionstherapie mit einem GnRH-Agonisten erhielten. In der Literatur findet sich dann nur ein Fallbericht, in dem Ergebnisse über die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten bei einem Mädchen mit WBS und zentraler Pubertas praecox publiziert wurden (Utine et al. 2006). Wir haben daher die eigenen Daten zum Wachstum und dem Menarchealter von mittlerweile erwachsenen weiblichen Patienten, die wegen einer zentralen Pubertas praecox bzw. einer frühnormalen Pubertät mit einem GnRH-Agonisten (Leuprorelinacetat) behandelt worden waren, zusammengestellt und diese mit einer Gruppe von weiblichen Patienten verglichen, bei denen ebenfalls eine zentrale Pubertas praecox bzw. eine frühnormale Pubertät bestanden hatte, diese aber nicht behandelt worden war (sogenannte Kontrollgruppe).

8.2 Patienten und Methode

Wir konnten longitudinale Daten zur somatischen Entwicklung bei 13 weiblichen Patienten mit WBS, die über einen unterschiedlichen Zeitraum mit dem GnRH-Agonisten Enantone bzw. Trenantone behandelt worden waren und zwischenzeitlich das Erwachsenenalter erreicht hatten, zusammenstellen. Erfasst wurde das Geburtsgewicht und die Geburtslänge unter Berücksichtigung der Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Geburt. Im präpubertären Alter wurde ein weiterer Wert zum Gewicht und der Länge dokumentiert, für acht der 13 Patientinnen (62%) nach dem 4. Geburtstag. Für alle konnte vor Therapiebeginn das Pubertätsstadium nach Tanner (Marshall und Tanner, 1969) bestimmt werden. Dokumentiert wurden auch endokrinologische Befunde, wobei für drei (Pat. 6, 7, 12) der stimulierte LH-/FSH-Quotient vor Therapiebeginn nicht mehr rückblickend ermittelt werden konnte. Bei acht Patientinnen (62%) waren die Kriterien der zentralen Pubertas praecox nach den Leitlinien erfüllt (www.awmf.org, 2012). Die verbleibenden fünf (38%) zeigten eine frühnormale Pubertät und

eine Akzeleration im Knochenalter beurteilt nach Greulich und Pyle (1959). Die Berechnung der prospektiven Endlänge erfolgte nach Bayley und Pinneau (1952).

Fünf Mädchen erhielten Leuprorelinacetat in Retardmicrokapseln (Enantone) als Monatsdepot subcutan, von denen eine im Verlauf auf das Präparat Trenantone als Dreimonatsdepot umgestellt wurde. Insgesamt sieben Mädchen erhielten von Anbeginn Trenantone. Bei einem Mädchen aus dieser Gruppe erfolgte eine Therapieumstellung auf Buserelin als Nasenspray, da es unter der Gabe von Trenantone wiederholt zu sogenannten kalten Abszessen gekommen war. Für alle 13 Mädchen wurde das Alter bei Therapiebeginn, die Therapiedauer und das Menarchealter nach Therapieende festgehalten (Tab. 8.1, Seite 165). Die letzte Nachuntersuchung erfolgte bei allen nach dem 18. Geburtstag, im Rahmen derer wiederum Größe und Gewicht gemessen wurde.

Die sogenannte Kontrollgruppe bestand aus 11 weiblichen Patienten mit WBS, deren Pubertas praecox nicht behandelt worden war und für die in gleicher Weise klinische Daten im Verlauf erhoben werden konnten (Tab. 8.2, Seite 166).

8.3 Ergebnisse

Klinische, auxiologische und anamnestische Daten der Gruppe der behandelten Mädchen ist in der Tabelle 8.1 zusammengestellt. Der früheste Zeitpunkt des Therapiebeginns lag bei 7,25 Jahren (Pat. 6) und im Mittel bei $9,4 \pm 1,0$ Jahren und das Therapieende bei durchschnittlich $12,5 \pm 0,86$ Jahren. Die Daten für die sogenannte Kontrollgruppe sind in der Tabelle 8.2 zusammengestellt.

8.3.1 Wachstum

Vier Mädchen in beiden Gruppen erfüllten zum Zeitpunkt der Geburt das Kriterium eines sogenannten SGA-Kindes (small for gestational age), definiert als Geburtslänge unterhalb von - 2 SD im Vergleich zu einer Normalpopulation. Die mittlere Endgröße lag bei $157,2 \pm 6,5$ cm und damit im Mittel 10,5 cm unterhalb der mittleren genetisch vorgegebenen Zielgröße von $167,4 \pm 3,8$ cm (Tab. 8.1, Seite 165; Abb. 8.1, Seite 167). Die niedrigste Abweichung zur Zielgröße erreichte die Patientin 9 mit nur -1 cm bei einer Therapiedauer von 3,42 Jahren.

Gleichzeitig war diese Patientin mit einem BMI von $22,23 \text{ kg/m}^2$ normalgewichtig nach den Perzentilenkurven von Kromeyer-Hauschild et al. (2001). Die größte Abweichung zum genetisch vorgegebenen Zielgrößenbereich lag bei $-19,5 \text{ cm}$ bei einer Therapiedauer von 1,92 Jahren. Gleichzeitig bestand für diese erwachsene Patientin eine extreme Adipositas mit einem BMI von $41,32 \text{ kg/m}^2$ ($> P 99,9$; $>34,8 \text{ kg/m}^2$).

In der Kontrollgruppe lag die Endgröße bei durchschnittlich $151,4 \pm 5,6 \text{ cm}$ und damit $12,3 \pm 4,3 \text{ cm}$ unterhalb der genetisch vorgegebenen Zielgröße von $163,7 \pm 3,6 \text{ cm}$ (Tab. 8.2, Seite 166; Abb. 8.2, Seite 167). Die niedrigste Abweichung zur Zielgröße zeigte Patientin 11 mit $-6,5 \text{ cm}$ bei gleichzeitig extremer Adipositas und einem BMI von $38,61 \text{ kg/m}^2$. Die niedrigste Endgröße erreichte Patientin 3 mit nur 142 cm ; ein Wert, der unterhalb der -2 Sigmalinie nach den syndromspezifischen Wachstumskurven von Pankau und Partsch (Pankau et al. 1992) lag. Gleichzeitig war für diese Patientin die Differenz zur genetisch vorgegebenen Zielgröße mit $-19,5 \text{ cm}$ am größten bei einem BMI von $18,9 \text{ kg/m}^2$, der in etwa der 10. Perzentile entspricht (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Vergleicht man beide Gruppen hinsichtlich der erreichten Endgröße, so waren die behandelten Mädchen signifikant größer (Abb. 8.3, Seite 168; $p = 0,032$ im Kolmogorov-Smirnov-Test). Andererseits bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Differenz von genetisch vorgegebener Zielgröße zur erreichten Endgröße. Bemerkenswert ist, dass in beiden Gruppen kein Mädchen die mittlere Zielgröße erreichte. Den Zielgrößenbereich erreichten in Gruppe 1 fünf Mädchen (38%) und in Gruppe 2 vier Mädchen (36%).

8.3.2 Menarche

In der Gruppe der behandelten Mädchen lag das Menarchealter zwischen 8,25 und 15,25 Jahren. Bei vier Mädchen kam es bereits vor Therapiebeginn zur ersten Regelblutung im mittleren Alter von $9,4 \pm 0,5$ Jahren (Tab. 8.1, Seite 165). Nach Therapieende setzte die Menarche durchschnittlich 11 Monate später ein, das mittlere Menarchealter der Kontrollgruppe lag bei $9,3 \pm 0,3$ Jahren (Tab. 8.2, Seite 166).

8.3.3 Gewicht

Der Body Mass Index (BMI) lag in der Gruppe der Behandelten im präpubertären Alter bei durchschnittlich $14,95 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$ und bei der letzten Untersuchung im Erwachsenenalter bei $26,5 \pm 10,9 \text{ kg/m}^2$. Somit war keines der Mädchen im präpubertären Alter übergewichtig oder adipös. Der mittlere BMI von $26,5 \text{ kg/m}^2$ lag dagegen über der 90. Perzentile nach den Kurven von Kromeyer-Hauschild et al. (2001). Nach der Pubertät kam es somit zu einer deutlich perzentilenflüchtigen Gewichtszunahme, wobei drei erwachsene Frauen (Pat. 2, 10, 11) sogar die Kriterien der extremen Adipositas erfüllten ($> P 99,9$) (Tab. 8.1, Seite 165).

Eine ähnliche Gewichtsentwicklung wurde in der Gruppe der nicht behandelten Mädchen deutlich. Im präpubertären Alter entsprach der mittlere BMI von $14,36 \pm 1,96 \text{ kg/m}^2$ einem Normalgewicht. Im Erwachsenenalter war er dann im Mittel auf $28,9 \pm 8,2 \text{ kg/m}^2$ angestiegen; ein Wert, der im Mittel über der 97. Perzentile nach den Kurven von Kromeyer-Hauschild et al. (2001) lag. Vier Erwachsene waren extrem adipös (Pat. 4, 7, 10, 11) (Tab. 8.2, Seite 166). Ein signifikanter Unterschied für den mittleren BMI im Erwachsenenalter zwischen beiden Gruppen bestand nicht ($p = 0,588$ mit Kolmogorov-Smirnov-Test).

Zur Gewichtsentwicklung beim Williams-Beuren-Syndrom sei auch auf das Kapitel 4 (Erwachsene mit WBS, Seite 52 ff.) verwiesen.

Tab. 8.1: Klinische, auxiologische und genetische Daten von Mädchen mit WBS, die mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden (n=13)

Pat.	Alter bei Thelarche (Jahre)	Alter bei Therapiebeginn (Jahre)	Alter bei Menarche (Jahre)	LH/FSH Quotient (stim.)	Behandlungsdauer GnRH Agonist (Jahre)	Zielgröße (cm)	Endgröße (cm)	Abweichung (cm)	BMI Erwachsenenalter (kg/m ²)
1	7,9	9,08	13 ^b	1,4	3	165	154	-11	23,61
2	kA	8,33	8,25 ^a	1,42	3,67	168	165	-3	39,3
3	7,83	9,33	14,17 ^b	2,34	2,83	163,5	150	-13,5	27,11
4	9,08	9,75	14,25 ^b	0,87	3,5	167	157	-10	18,66
5	9	10,5	15,25 ^b	0,89	3,83	167	163,7	-3,3	16,64
6	7,08	7,25	12,17 ^b	kA	4	160	155,3	-4,7	19,11
7	8	10,0	14,17 ^b	kA	3	166,5	148	-18,5	20,54
8	8	9,16	12,33 ^b	1,4	2,67	171	167	-4	25,1
9	9	9,83	9,75 ^a	2,53	3,42	168	167	-1	22,23
10	8,16	10,25	13,33 ^b	2,4	1,92	173,5	156	-17,5	52,19
11	8	10,25	9,75 ^a	3,8	1,92	173,5	154	-19,5	41,32
12	8	10,6	10 ^a	N/S	3,42	168	150	-18	20,89
13	7,75	8,33	13 ^b	1,82	4,25	165	156,2	-12,8	17,24
Mittelw. ± SD	8,2±0,6	9,4±1,0	12,3±2,2	1,89±0,9	3,2±0,7	167,4±3,8	157,2±6,5	-10,5±6,7	26,5±10,9

kA = keine Angabe; ^a vor Therapie; ^b nach Therapie

Tab. 8.2: Klinische, auxiologische und genetische Daten von Mädchen mit WBS, Kontrollgruppe (n=11)

Pat.	Alter bei Thelarche (Jahre)	Alter bei Menarche (Jahre)	Zielgröße (cm)	Endgröße (cm)	Abweichung (cm)	BMI Erwachsenenalter (kg/m ²)
1	7,8	9,1	162,5	154	-8	28,69
2	8	9,5	162,5	148	-14,5	31,05
3	kA	9	161,5	142	-19,5	18,9
4	8	9,25	167	151	-16	31,6
5	7,9	9,5	165	153	-12	24,78
6	7,2	9	163,5	156	-7,5	19,1
7	7,9	9,9	161	144	-17	33,7
8	8	9,3	164,4	151	-13,4	23,24
9	8	9,6	169,5	157	-12,5	23,12
10	8	9	156,5	148,5	-8	45,18
11	kA	9	167,5	161	-6,5	38,61
Mittelw. ± SD	7,9±0,3	9,3±0,3	163,7±3,6	151,4±5,6	-12,3±4,3	28,9±8,2

kA = keine Angabe

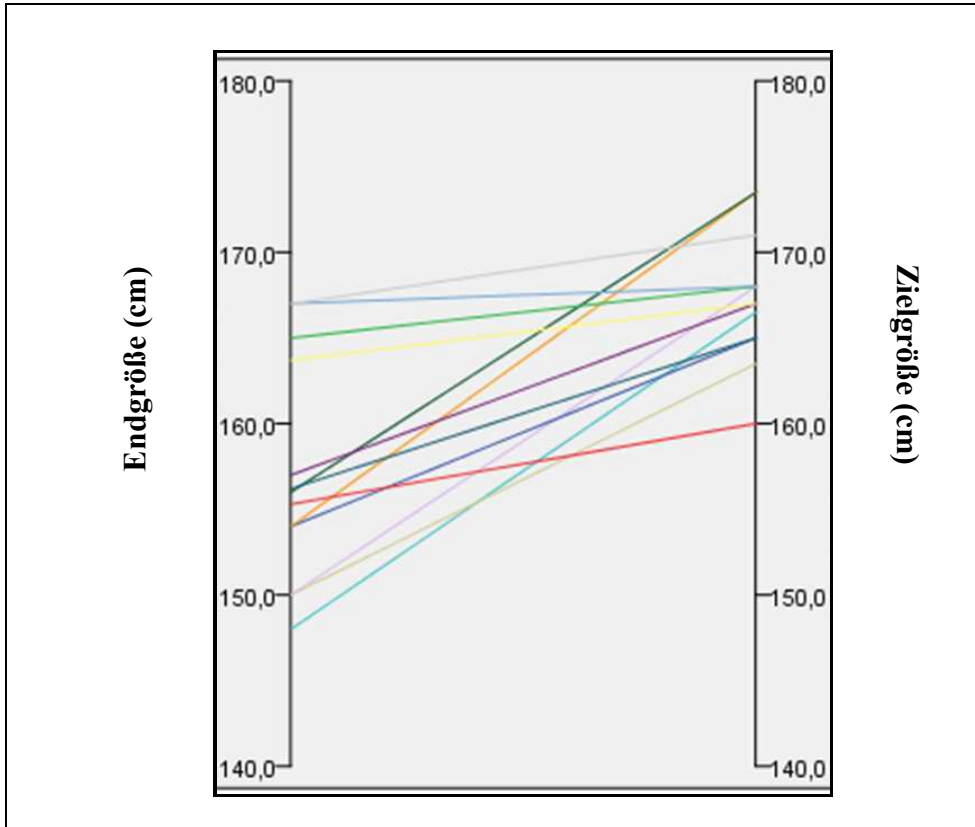


Abb. 8.1: Vergleich der Endgröße mit der genetischen Zielgröße bei Mädchen mit WBS, behandelt mit einem GnRH-Agonisten (n=13)

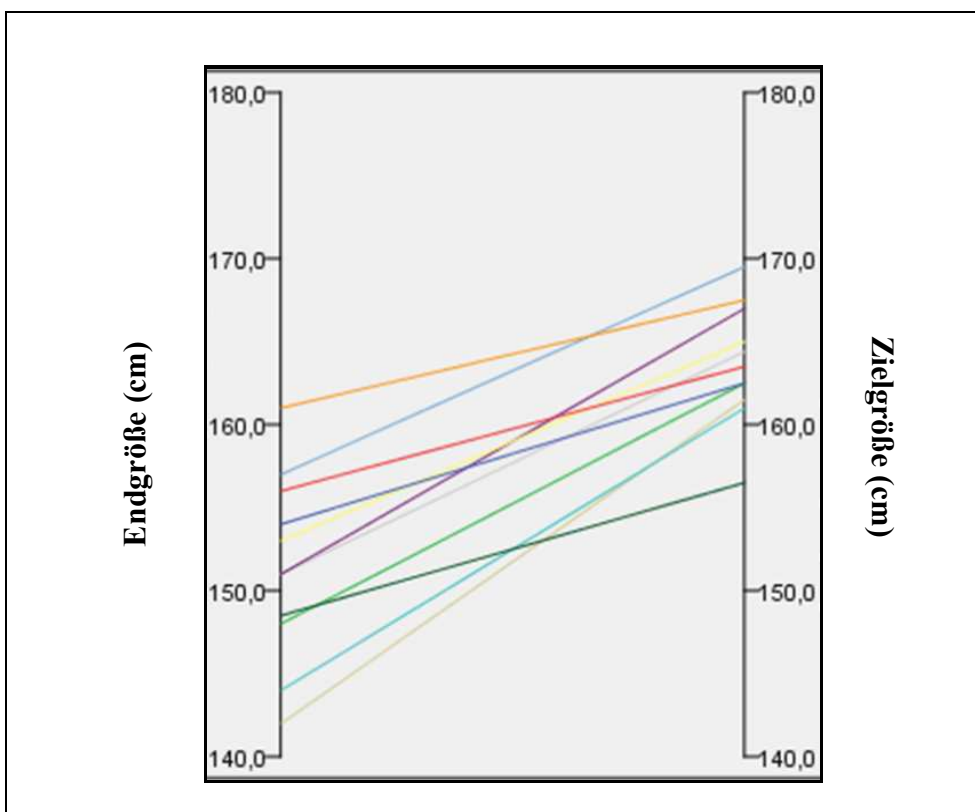


Abb. 8.2: Vergleich der Endgröße mit der genetischen Zielgröße bei Mädchen mit WBS (Kontrollgruppe)(n=11)

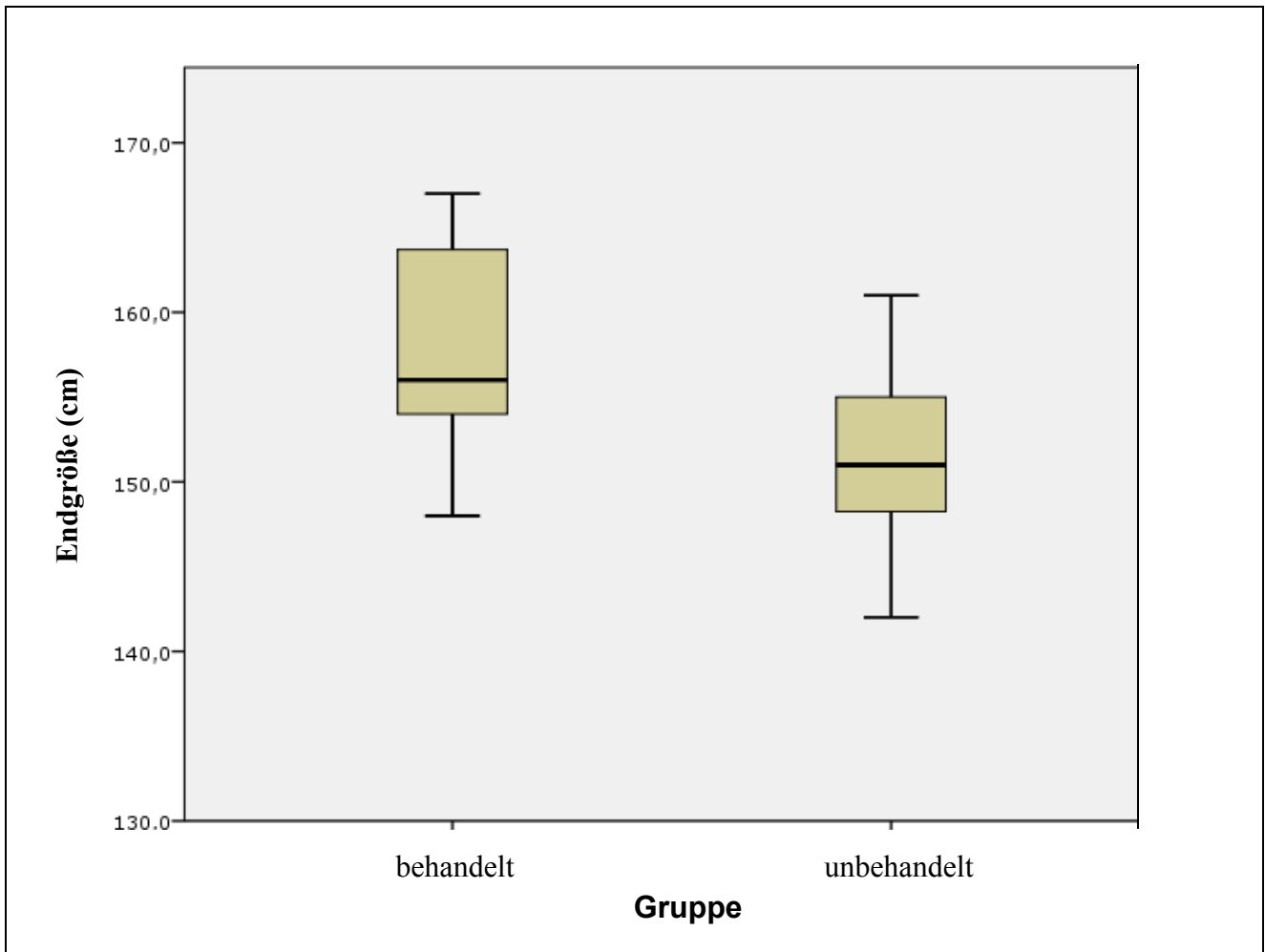


Abb. 8.3: Vergleich der Endgröße zwischen behandelten und nicht behandelten Mädchen mit WBS ($p=0,032$)

8.4 Diskussion

Eine zentrale Pubertas praecox tritt beim Williams-Beuren-Syndrom mit einer Häufigkeit von etwa 18,3% auf (Parsch et al. 2002), gleichzeitig beginnt der Pubertätswachstumsschub etwa zwei Jahre früher (Pankau et al. 1992). Wir konnten erstmals prospektiv auxiologische Daten für 13 Mädchen mit WBS, die wegen einer zentralen Pubertas praecox vera bzw. einer frühnormalen Pubertät mit einem GnRG-Agonisten behandelt worden waren, von der Geburt bis zum Erwachsenenalter zusammenstellen und diese mit einer sogenannten Kontrollgruppe vergleichen. Acht Patientinnen erfüllten die Kriterien der zentralen Pubertas praecox. Bei den verbleibenden fünf lag eine frühnormale Pubertät vor mit einem beginnenden Pubertätswachstumsschub und einer Akzeleration im Knochenalter. Carel et al. (2004) sowie Kletter und Kelch (1994) konnten zeigen, dass Kinder mit schneller Pubertätsentwicklung bei gleichzeitiger Knochenalterakzeleration ein erhöhtes Risiko für eine deutlich erniedrigte Endgröße tra-

gen. Neben dieser deutlich schlechteren Endgrößenprognose muss beim Williams-Beuren-Syndrom bei der Indikationsstellung zur Therapieeinleitung die fast regelhaft bestehende mentale Entwicklungsstörung und das charakteristische Persönlichkeitsprofil dieser Menschen mit berücksichtigt werden. So wissen wir aus Gesprächen mit Eltern von Jugendlichen mit WBS, dass eine frühe sexuelle Aktivität nicht ungewöhnlich bei diesem Syndrom ist. Darüber hinaus sind uns auch zahlreiche sexuelle Übergriffe, vorwiegend an Mädchen im pubertären Alter, bekannt geworden. Ferner sollte bei der Indikationsstellung zur Suppressionstherapie auch immer berücksichtigt werden, ob eine Jugendliche mit WBS bei früh einsetzender Menarche auch in der Lage ist, entsprechende Hygienemaßnahmen einzuhalten, was sehr häufig aufgrund eines deutlich verminderten Selbständigkeitsalters nicht gegeben ist.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, dass die Endgröße der behandelten Mädchen unterhalb der genetisch vorgegebenen Zielgröße blieb, diese aber im Vergleich zur nicht behandelten Gruppe signifikant größer wurden (Abb. 8.3, Seite 168). Bereits Pankau et al. (1992) und Partsch et al. (2002) wiesen darauf hin, dass die Menarche beim WBS im Vergleich zu einer Normalpopulation vorzeitig einsetzt. Dies wird wiederum bei der Gruppe der nicht behandelten Mädchen deutlich, deren mittleres Menarchealter bei 9,3 Jahren lag (Tab. 8.2, Seite 166). Erstmals konnte auch für eine größere behandelte Patientengruppe mit WBS das durchschnittliche Zeitintervall zwischen Therapieende und Einsetzen der Menarche ermittelt werden, das im Durchschnitt bei 11 Monaten lag und sich nicht von anderen Patientengruppen unterschied (Heger et al. 1999: $1,1 \pm 0,9$ Jahre, Spannweite 0,1-5,8 Jahre).

Betrachtet man schließlich die Gewichtsentwicklung, so konnte gezeigt werden, dass in beiden Gruppen alle Mädchen im präpubertären Alter normalgewichtig waren, im Erwachsenenalter dagegen mehrheitlich ein Übergewicht bzw. eine Adipositas vorlag (Tab. 8.1, Seite 165; 8.2, Seite 66), wobei sich der BMI weder im präpubertären noch im Erwachsenenalter signifikant zwischen beiden Gruppen unterschied. Somit hat eine Behandlung mit einem GnRH-Agonisten keinen Einfluss auf die Entwicklung des BMI im Erwachsenenalter; ein Ergebnis auf das auch Heger et al. (2005) und Cassio et al. (2006) hingewiesen hatten.

Gesamt beurteilt war die hormonelle Unterdrückung durch die verwendeten GnRH-Agonisten-Präparate überwiegend gut und mit den Ergebnissen aus großen Studien zur Therapie der Pubertas praecox vergleichbar.

9. Kopfwachstum beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

9.1 Einleitung

Obwohl die psychomentele Entwicklungsstörung ein wesentliches Merkmal des Williams-Beuren-Syndroms ist und zwischen Hirnwachstum und Schädelwachstum enge Beziehungen bestehen, ist es erstaunlich, dass in der Literatur kaum Angaben über Kopfumfangsmessungen bei Patienten mit WBS zu finden sind. Da die Zunahme des Kopfumfangs - insbesondere in den ersten Lebensjahren - als indirekter Parameter der Hirnentwicklung angesehen werden kann, wurde systematisch das Kopfwachstum bei 63 Mädchen mit WBS und 88 Jungen mit WBS untersucht und diese Ergebnisse mit Normaldaten aus der Literatur und Daten einer eigenen Studie zum Kopfwachstum gesunder Kieler Kinder, verglichen (Brandt, 1979; Ounsted et al. 1985; Roche et al. 1987; Prader et al. 1988).

9.2 Patienten und Methode

Wir konnten Daten zum Kopfwachstum bei 151 am Termin geborener Mädchen und Jungen mit WBS sammeln. Insgesamt lagen bei den 63 Mädchen 251 Einzelmessungen und bei den 88 Jungen 298 Messungen vor. Die Zahl der Einzelmessungen in beiden Geschlechtern während der ersten vier Lebensjahre betrug 162 bei den Mädchen und 189 bei den Jungen. Die Messwerte entstammten eigenen Untersuchungen bei 132 Patienten mit WBS und Angaben aus Arztbriefen, sowie den "gelben Untersuchungsheften zur Krankheitsfrüherkennung bei Kindern", die uns zur Auswertung vorlagen. Auf die ersten vier Lebensjahre entfielen bei 23 Mädchen und 21 Jungen vier oder mehr Einzelmesswerte. Der Vergleich zwischen den longitudinalen und Querschnittsdaten ergab keine Unterschiede in den Messgrößen, eine Trennung fand daher nicht statt. Mittelwerte und Standardabweichung wurden für Mädchen und Jungen, getrennt für die Geburt (Geburt am Termin bis zum 10. Lebenstag), im Alter von 1 Monat (± 1 Woche), 3 Monaten (± 1 Woche), 6 Monaten (± 1 Monat), 12 Monaten (± 1 Monat), 24 Monaten (± 1 Monat) und 48 Monaten (± 1 Monat) berechnet. Mittelwert und Standardabweichung konnten ferner für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter ermittelt werden. Für den statistischen Vergleich zwischen Patienten und der Kieler Normalpopulation diente der t-Test für ungleiche Stichproben.

9.3 Ergebnisse (Mädchen)

Der mittlere Kopfumfang bei Geburt reifgeborener weiblicher Säuglinge mit WBS beträgt im Mittel $33,4 (\pm 1,4)$ cm ($n = 38$, Tab. 9.1). Im Alter von einem Monat liegt der Wert bei $35,9 (\pm 1,2)$ cm. Ein Messwert von 13 (8%) befindet sich unterhalb der 3. Perzentile nach den Wachstumskurven von Prader et al. (1988). Einen Vergleich der Kopfumfangswerte während der ersten vier Lebensjahre neben der Endgröße zwischen weiblichen Patienten mit WBS und gesunden Probandinnen zeigt Tabelle 9.1.

Tab. 9.1: Vergleich der Kopfumfangswerte während der ersten vier Lebensjahre neben der Endgröße zwischen weiblichen Patienten mit WBS und gesunden Probandinnen

	1	2	3	4	5	6
Geburt	$34,6 \pm 0,98$	$34,60 \pm 1,21$ (n=128)	$33,88 \pm 1,42$ (n=165)		$34,7 \pm 1,3$ (n=415)	$33,4 \pm 1,4$ (n=38)
1 Mo	$36,8 \pm 0,95$		$36,42 \pm 1,13$ (n=247)	$36,41 \pm 1,07$ (n=154)	$37,5 \pm 1,2$ (n=150)	$36,0 \pm 1,2$ (n=13)
3 Mo	$40,1 \pm 1,07$		$39,10 \pm 1,65$ (n=247)	$39,78 \pm 1,06$ (n=152)	$40,6 \pm 1,2$ (n=99)	$38,1 \pm 1,1$ (n=18)
6 Mo	$43,0 \pm 1,16$	$43,02 \pm 1,19$ (n=125)	$42,20 \pm 1,22$ (n=285)	$42,73 \pm 1,08$ (n=160)	$43,4 \pm 1,2$ (n=199)	$41,6 \pm 1,5$ (n=27)
12 Mo	$45,9 \pm 1,18$	$46,09 \pm 1,21$ (n=127)	$45,46 \pm 1,33$ (n=270)	$45,84 \pm 1,19$ (n=160)	$46,1 \pm 1,3$ (n=154)	$44,2 \pm 1,6$ (n=27)
24 Mo	$48,3 \pm 1,17$	$48,63 \pm 1,34$ (n=118)	$48,02 \pm 1,40$ (n=261)	$48,30 \pm 1,27$ (n=152)	$48,6 \pm 1,3$ (n=139)	$46,1 \pm 1,5$ (n=22)
48 Mo	$50,2 \pm 1,22$	$50,67 \pm 1,41$ (n=115)	$50,11 \pm 1,27$ (n=161)	$50,20 \pm 1,30$ (n=137)	$50,5 \pm 1,3$ (n=88)	$48,6 \pm 1,0$ (n=17)
≥ 18 Ja			$54,55 \pm 1,33$ (n=110)	$54,4 \pm 1,46$ (n=146)	$55,7 \pm 1,8$ (n=46)	$52,9 \pm 1,8$ (n=16)

- | | | | |
|----|--------------------------------------|----|--------------------------------|
| 1. | Brandt (1979) - Bonn | 4. | Prader et al. (1988) - Zürich |
| 2. | Ounsted et al. (1985) - Oxford | 5. | Kieler Normalpopulation (1993) |
| 3. | Roche et al. (1987) - Yellow Springs | 6. | Williams-Beuren-Syndrom |

Das Kopfwachstum verläuft nach dem 3. Lebensmonat bis zum 4. Lebensjahr in etwa entlang der 10. Perzentile (Abb. 9.1). Bei drei Monaten liegen drei von 18 Messwerten (17%), bei sechs Monaten vier von 27 (15%), 12 Monaten acht von 27 (30%), bei zwei Jahren sechs von 22 (27%) und bei vier Jahren wiederum zwei von 17 Messwerten (12%) unterhalb der 3. Perzentile. Die Endgröße des Kopfumfangs von 16 Erwachsenen mit WBS entspricht mit $52,9 \pm 1,8$ cm etwa der 10. Perzentile (Abb. 9.2, Seite 173).

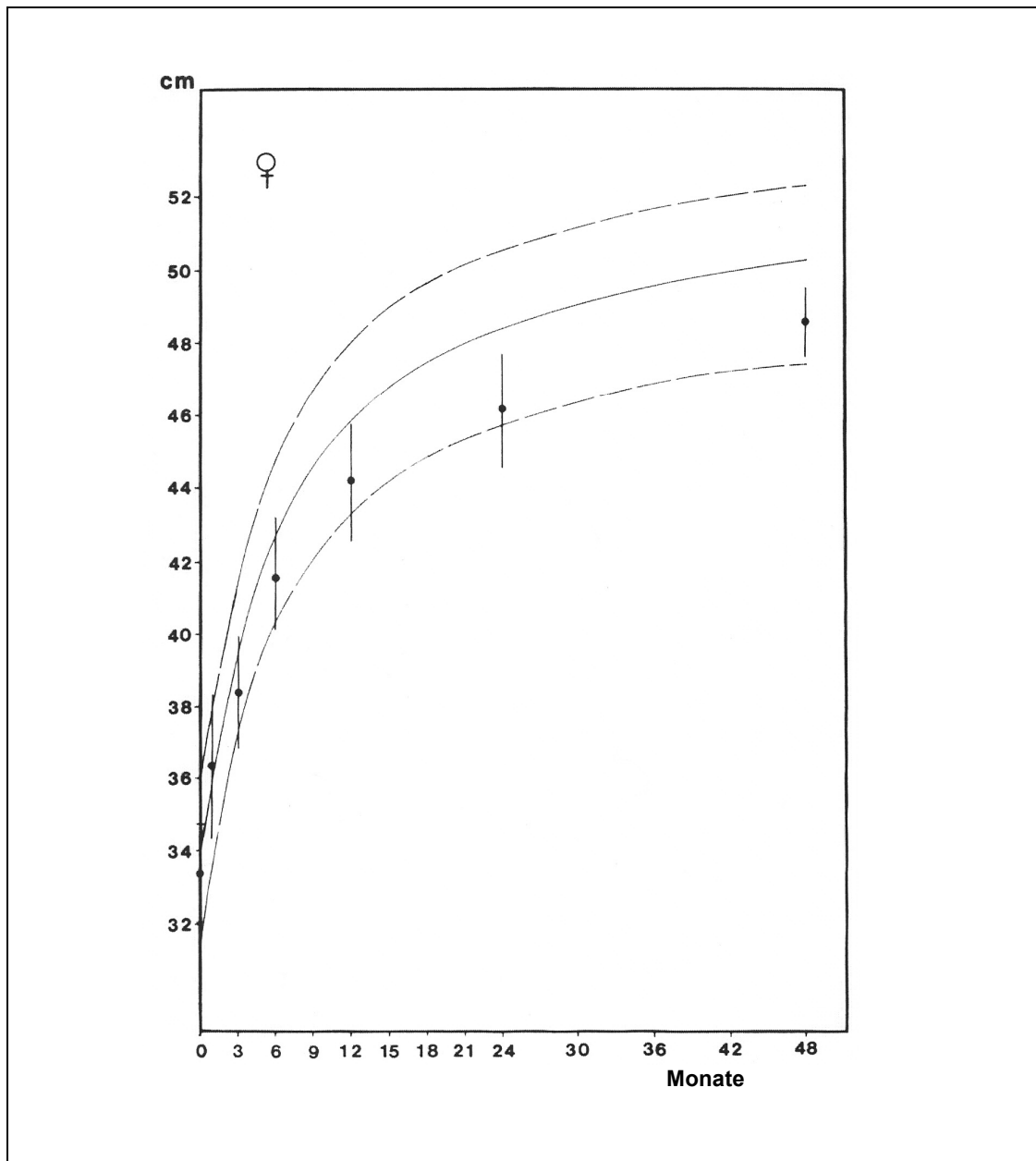


Abb.9.1: Mittelwert (\pm SD) für den Kopfumfang während der ersten vier Lebensjahre von Mädchen mit WBS im Vergleich zur 3., 50. und 97. Perzentile einer Normalpopulation (Prader et al. 1988)

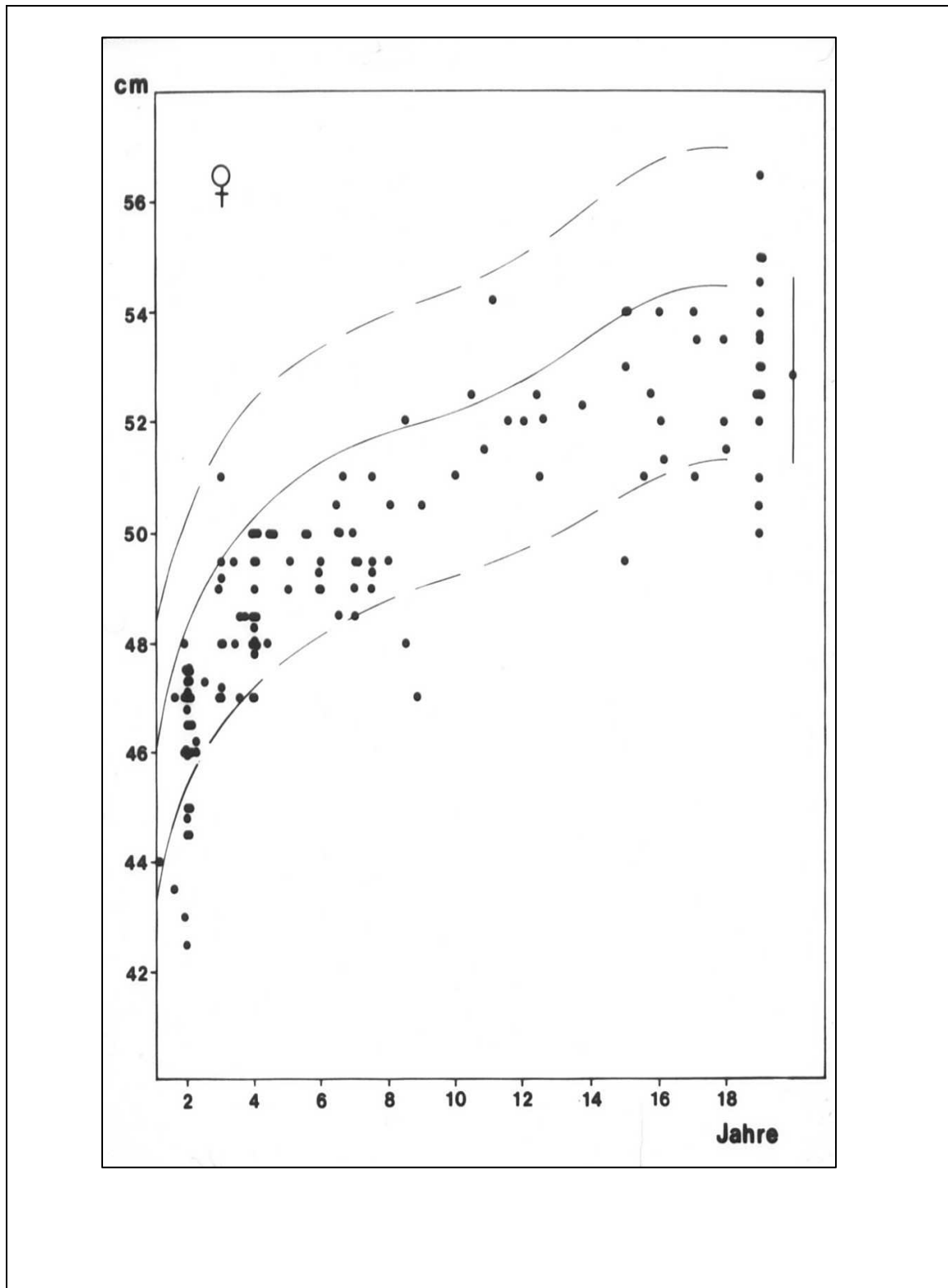


Abb. 9.2: Einzelmesswerte für den Kopfumfang vom 2. Lebensjahr bis zum Erwachsenenalter der weiblichen Patienten mit WBS im Vergleich zur 3., 50. und 97. Perzentile einer Normalpopulation (Prader et al. 1988). Der Mittelwert (\pm SD) für Erwachsene ist ebenfalls angegeben.

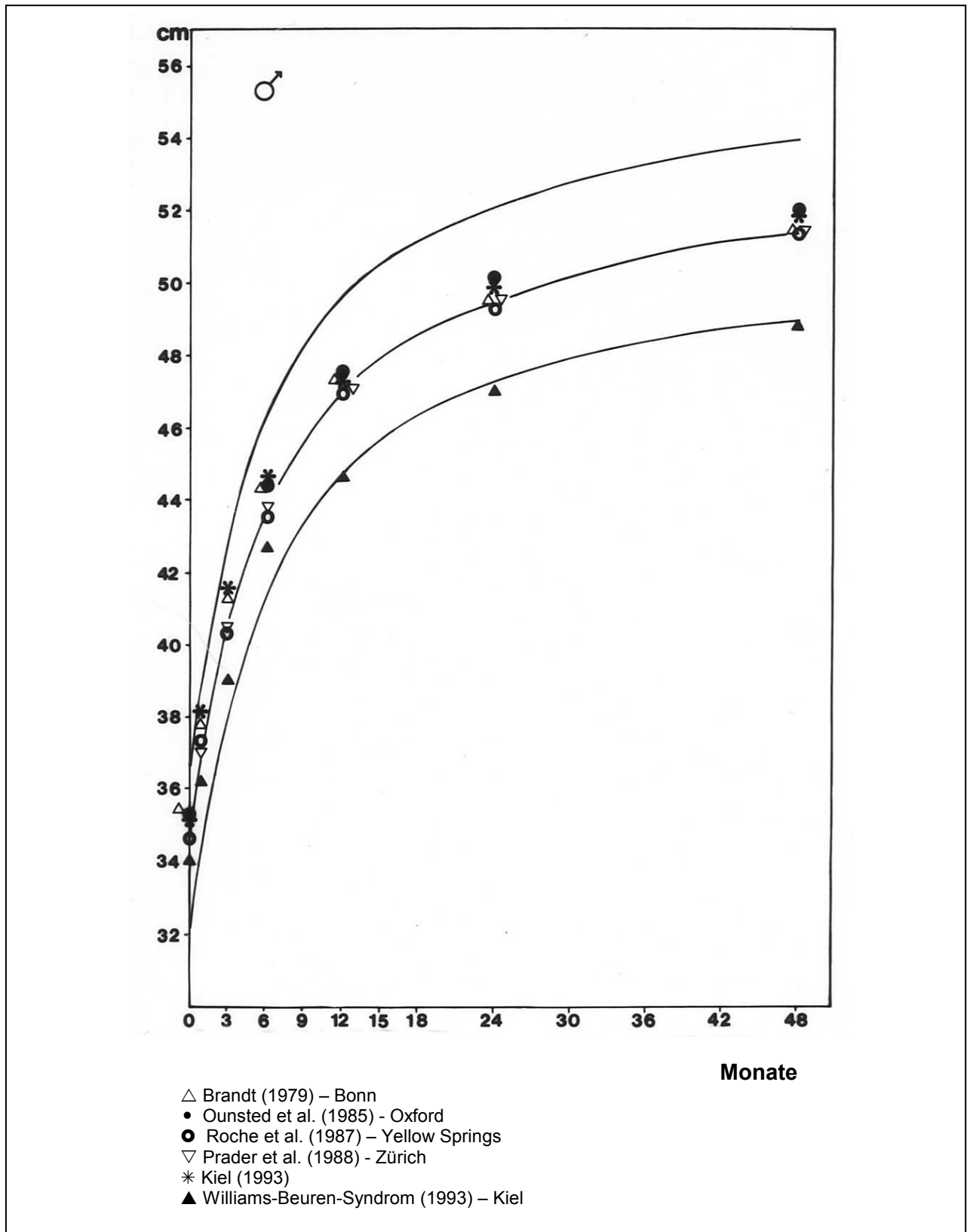


Abb. 9.3: Mittelwerte des Kopfumfangs weiblicher Patienten mit WBS (▲) im-Vergleich mit publizierten Normalwerten (△Brandt, 1979; ●Ounstedt et al. 1985; ○Roche et al. 1987, ▽Prader et al. 1988) und einer Kieler Normalpopulation (*). Angegeben sind die 3., 50. und 97. Perzentile der Wachstumskurven von Prader et al. (1998)

Der Vergleich zwischen den fünf Mittelwertskurven von Brandt (1972), Ounsted et al. (1985), Roche et al. (1987), Prader et al. (1988), Kieler Normalpopulation (1993) und der Mädchen mit WBS innerhalb der ersten vier Jahre zeigt einen ähnlichen Kurvenverlauf, der aber vom 3. Lebensmonat an bei den Mädchen mit dem WBS um etwa 0,5 - 2 cm niedriger liegt (Abb. 9.3, Seite 174). Signifikante Unterschiede zwischen den Mädchen mit WBS und der normalen Kieler Population bestanden von Geburt bis zum Erwachsenenalter ($p < 0,00001$).

9.4 Ergebnisse (Jungen)

Der mittlere Kopfumfang bei Geburt reifgeborener männlicher Säuglinge mit WBS beträgt im Mittel $34,0 \pm 1,4$ cm ($n = 53$, Tab. 9.2, Seite 176). Die Kopfumfangswerte der männlichen Patienten mit WBS während der ersten vier Lebensjahre und der Endgröße sind mit gesunden Probanden in Tab. 9.2 vergleichend dargestellt. Bis zum Alter von sechs Monaten verläuft das Kopfwachstum etwa entlang der 25. Perzentile nach den Kurven von Prader et al. (1988) (Abb. 9.4, Seite 177). Bei einem Monat liegen nur ein von 22 (5%) und mit sechs Monaten drei von 23 Messwerten (13%) unterhalb der 3. Perzentile. Im weiteren Verlauf ist bis zum Alter von vier Jahren eine Verlangsamung des Kopfwachstums erkennbar (Abb. 9.4). Mit 12 Monaten entspricht der Mittelwert von $44,6 \pm 1,2$ cm ($n = 30$) in etwa der 3. Perzentile. 15 Messwerte und damit 50% befinden sich unterhalb dieser Mittelwerte. Eine weitere Abnahme bis zum 4. Lebensjahr ist nicht zu verzeichnen. Mit 48 Monaten beträgt der Mittelwert $49,1 \pm 1,1$ cm ($n = 17$). Sechs und damit 35% der Messwerte liegen unter der 3. Perzentile. Bei den Mädchen mit WBS ist mit 48 Monaten etwa 78% der Endgröße erreicht, gegenüber 75% zum Normalkollektiv. Der Kopfumfang nimmt bei den Jungen mit WBS in den ersten vier Lebensjahren durchschnittlich um 14,7 cm zu. Dies bedeutet 69% des gesamten Kopfwachstums. Dieser Wert entspricht nicht ganz dem 75%igen Zuwachs im Normalkollektiv. Die Endgröße des Kopfumfanges der 30 Erwachsenen mit WBS entspricht bei einem Mittelwert von $55,5 \pm 1,7$ cm wieder der 25. Perzentile (Abb. 9.5, Seite 178).

Die Verteilung von 141 Einzelmesswerten im Alter von 21 Monaten bis zum Erwachsenenalter liegt wie bei den Mädchen im unteren Normbereich. 31% der Werte ($n=43$) liegen unter der 3., wiederum keiner befindet sich oberhalb der 97. Perzentile (Abb. 9.5).

Auch der Vergleich der fünf Mittelwertskurven des Normalkollektivs (Brandt 1972, Ounsted 1985, Roche et al. 1987, Prader et al. 1988, Kieler Normalpopulation 1993) mit der der Jungen mit WBS zeigt einen ähnlichen Verlauf, wobei sich die Größenzunahme bei den Patienten mit WBS nach dem 6. Lebensmonat verlangsamt. Die Differenz zwischen den Kurven der Gesunden und der Kinder mit WBS beträgt bei einem und sechs Monaten etwa 2 cm; danach sind es bis zum Alter von vier Jahren durchschnittlich 3 cm (Abb. 9.6, Seite 179). Der Unterschied im Kopfumfang zwischen Jungen mit WBS und einer Kieler Normalpopulation war von Geburt bis zum Erwachsenenalter signifikant ($p < 0,00001$).

Tab. 9.2: Vergleich der Kopfumfangswerte während der ersten vier Lebensjahre neben der Endgröße zwischen männlichen Patienten mit WBS und gesunden Probanden

	1	2	3	4	5	6
Geburt	35,4±1,01	35,3±1,30 (n=154)	34,61±1,62 (n=177)		35,2±1,4 (n=460)	34,0±1,4 (n=53)
1 Mo	37,8±1,06		37,30±1,47 (n=277)	37,05±1,31 (n=164)	38,2±1,3 (n=182)	36,2±1,3 (n=22)
3 Mo	41,3±1,15		40,28±1,42 (n=291)	40,52±1,23 (n=154)	41,6±1,3 (n=116)	39,1±1,5 (n=25)
6 Mo	44,3±1,34	44,37±1,25 (n=154)	43,52±1,34 (n=303)	43,78±1,22 (n=158)	44,6±1,3 (n=204)	42,6±1,2 (n=22)
12 Mo	47,3±1,34	47,57±1,35 (n=154)	46,87±1,32 (n=307)	47,13±1,29 (n=160)	47,3±1,3 (n=194)	44,6±1,2 (n=30)
24 Mo	49,5±1,30	50,14±1,47 (n=145)	49,20±1,36 (n=299)	49,48±1,37 (n=151)	49,8±1,4 (n=165)	47,0±1,0 (n=19)
48 Mo	51,4±1,32	52,05±1,48 (n=137)	51,23±1,40 (n=178)	51,46±1,36 (n=147)	51,8±1,5 (n=102)	49,1±1,1 (n=17)
≥ 18 Ja			56,74±1,77 (n=108)	56,4±1,31 (n=141)	57,9±1,3 (n=31)	55,5±1,7 (n=30)

- | | | | |
|----|--------------------------------------|----|--------------------------------|
| 1. | Brandt (1979) - Bonn | 4. | Prader et al. (1988) - Zürich |
| 2. | Ounsted et al. (1985) - Oxford | 5. | Kieler Normalpopulation (1993) |
| 3. | Roche et al. (1987) - Yellow Springs | 6. | Williams-Beuren-Syndrom |

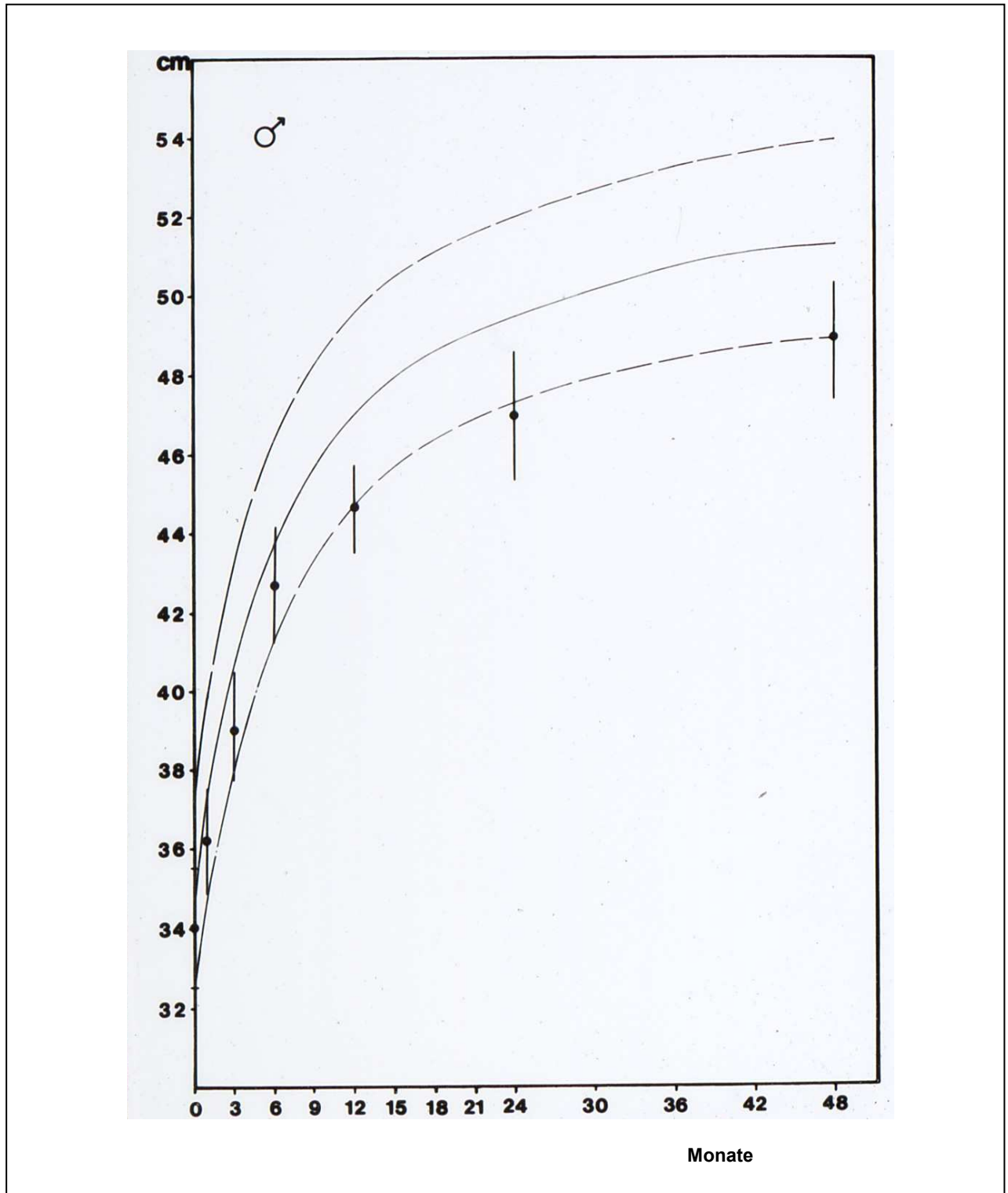


Abb. 9.4: Mittelwert (\pm SD) für den Kopfumfang während der ersten vier Lebensjahre von Jungen mit WBS im Vergleich zur 3., 50. und 97. Perzentile einer Normalpopulation (Prader et al. 1988)

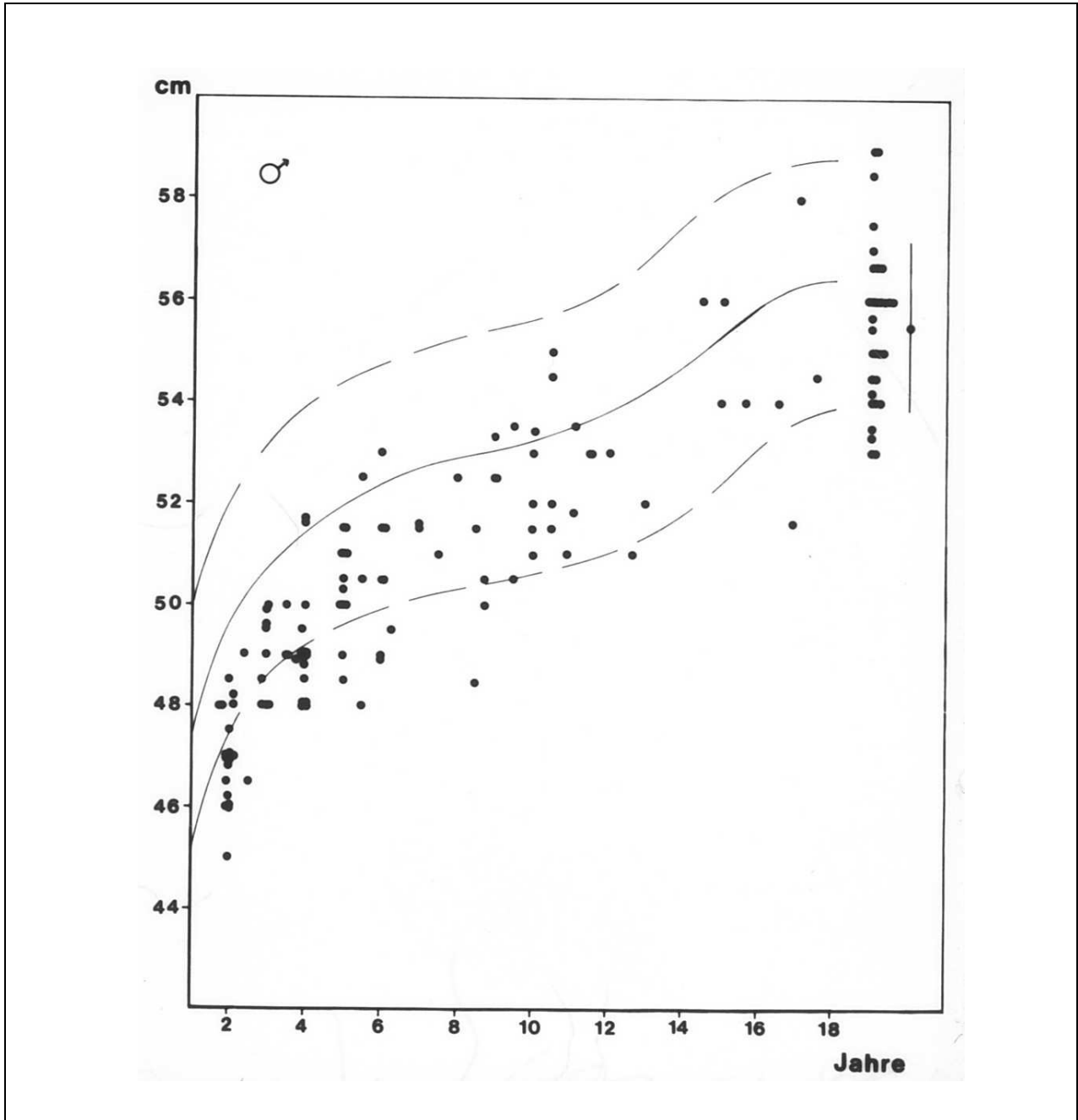


Abb. 9.5: Einzelmaßwerte des Kopfumfangs vom 2. Lebensjahr bis zum Erwachsenenalter bei männlichen Patienten mit WBS

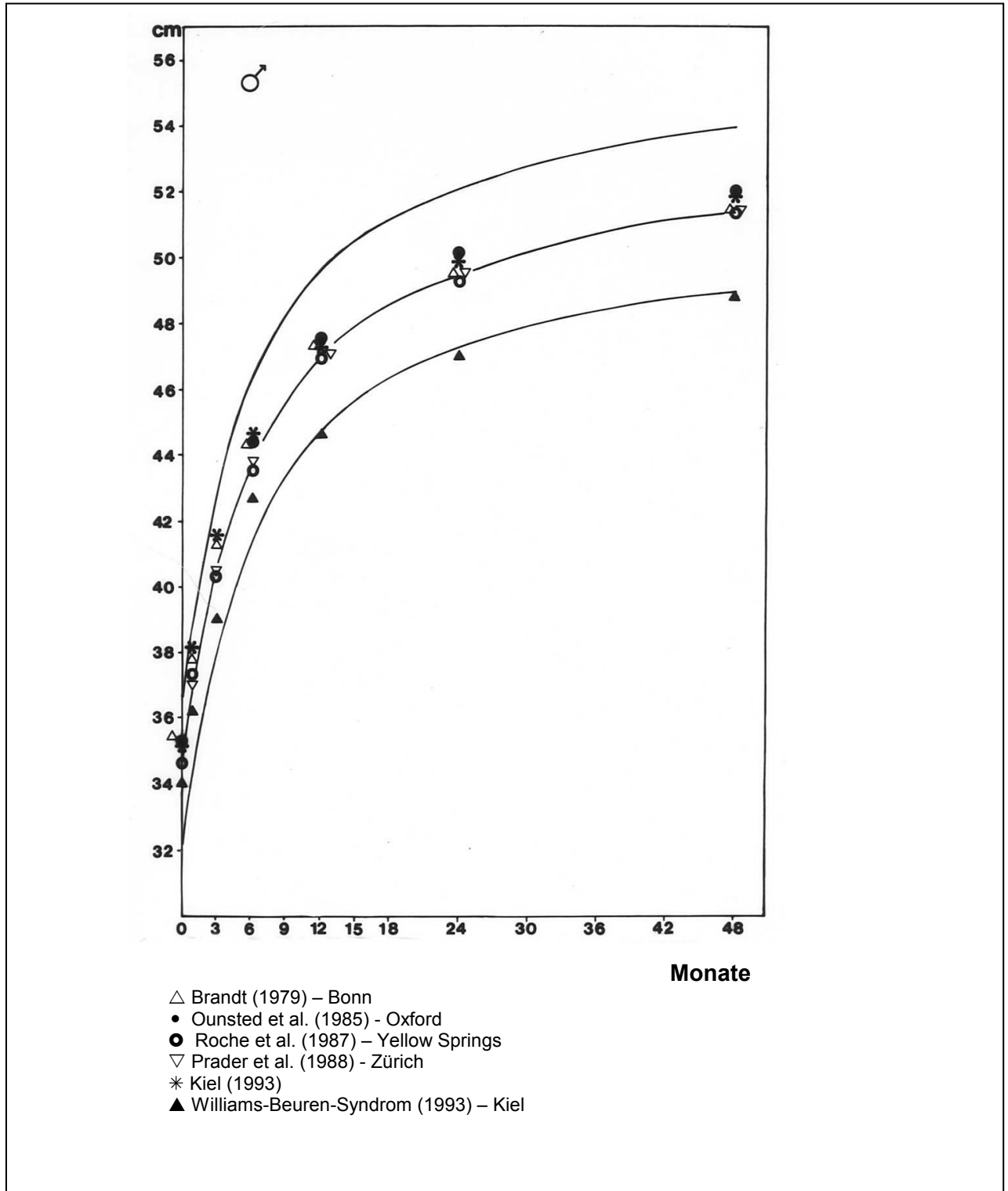


Abb. 9.6: Mittelwerte des Kopfumfangs männlicher Patienten mit WBS (▲) im Vergleich mit publizierten Normalwerten (△ Brandt, 1979; • Ounsted et al. 1985; ● Roche et al. 1987; ▽ Prader et al. 1988) und einer Kieler Normalpopulation (*). Angegeben sind die 3., 50. und 97. Perzentile der Wachstumskurven von Prader et al. (1998)

9.5 Diskussion

Der occipito-frontale Kopfumfang kann als indirekter Parameter des Hirnwachstums angesehen werden (Bray et al. 1969, Winick und Rosso 1969). Der regelmäßigen Dokumentation des Kopfwachstums kommt daher während der Säuglingszeit und dem Kleinkindesalter eine besondere Bedeutung zu, da in beiden Geschlechtern innerhalb der ersten vier Lebensjahre etwa 75% der Schädelendgröße erreicht ist.

Syndromspezifische Kopfumfangskurven bei mental entwicklungsgestörten Kindern sind in der Literatur selten. Palmer et al. (1992) publizierten für das Down-Syndrom Wachstumskurven während der ersten 3 Lebensjahre. Bei 50% aller Kinder mit Trisomie 21 beiderlei Geschlechts liegt der Kopfumfang nach den Perzentilenkurven von Roche et al. (1987) noch im Bereich der Norm. Auf die Bedeutung des Kopfumfanges bei der klinischen Diagnostik des Ullrich-Turner-Syndroms wiesen Eggert et al. (1990) hin. Die Studie machte deutlich, dass Ullrich-Turner-Mädchen einen relativ zu großen Kopf, bezogen auf die Körperlänge, aufwiesen.

Obwohl die psychomentale Entwicklungsstörung ein führendes Symptom des WBS darstellt (Jones und Smith, 1975; Martin et al. 1984; Morris et al. 1988; Bellugi et al. 1990; Dilts et al. 1990; Gorlin, 1990; Lopez-Rangel et al. 1992; Morris et al. 1990), liegen systematische Untersuchungen zum Kopfwachstum bei diesem Syndrom nicht vor. Auch die beiden Erstbeschreiber Williams et al. (1961) und Beuren et al. (1962), nennen keine Kopfumfangswerte.

In der Folgezeit berichteten einige Autoren allgemein von einer Mikrozephalie beim WBS, ohne Kopfumfangsmesswerte zu nennen (Dilts et al. 1990; Jones und Smith, 1975; Burn, 1986; Bellugi et al. 1990; Boraz, 1991; Morris et al. 1990; Lopez-Rangel et al. 1992). Den ersten Hinweis zum Kopfumfang gaben Hooft et al. (1963), die klinische Befunde bei einem 5;8- und 8jährigen Mädchen mit WBS und einer Mikrozephalie publizierten. Auch die beiden von White et al. (1977) erwähnten Patienten waren mikrozephal. In der Arbeit von Pagon et al. (1987) entsprachen zwei Kopfumfangswerte von insgesamt neun Kindern der 2. Perzentile. Morris et al. (1988) führten allgemein aus, dass der Kopfumfang beim Williams-Beuren-Syndrom bis zum 4. Lebensjahr in etwa entlang der 2. danach auf der 25. Perzentile wächst.

Bei den Kindern unter vier Jahren ($n = 8$) waren vier mikrozephal. Die Arbeitsgruppe folgerte, dass das Kopfwachstum einen ähnlichen "ungewöhnlichen Verlauf" wie das Längenwachstum zeigt, ohne aber exakte Zahlen zu nennen. Zu einem anderen Ergebnis kam die Studie von Martin et al. (1984). Ihren Untersuchungen zufolge wuchs der Kopfumfang unterhalb der 50. Perzentile, nur sechs Werte entsprachen einer Mikrozephalie. Die mittlere Endgröße des Kopfumfanges gaben die Autoren mit 54,8 cm bei den männlichen ($n = 6$) und 52,8 cm bei den weiblichen Patienten ($n = 8$) an. Diese Werte liegen in guter Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen von $55,5 \pm 1,7$ cm bei den Männern mit WBS ($n = 30$) und $52,9 \pm 1,8$ cm bei den WBS-Frauen ($n = 16$). Der Mittelwert liegt bei den Frauen mit WBS auf der 10. und bei den Männern mit WBS auf der 25. Perzentile.

Reiss et al. (2000) führten hochauflösende MRT-Untersuchungen des Gehirns bei 14 jungen Erwachsenen mit WBS durch und konnten zeigen, dass das Hirnvolumen bei diesem Syndrom um durchschnittlich 13% niedriger liegt, als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Diese Verminderung fiel aber nicht harmonisch aus. Sie war am größten bezogen auf beide Großhirnhälften, jene Bereiche, die maßgeblich das Kopfwachstum und damit den Kopfumfang mitbestimmen. Das Volumen des Kleinhirns beim WBS war dagegen nur um etwa 7% kleiner und damit nicht signifikant vermindert. Der größte Unterschied zeigte sich aber für den Hirnstamm, der um 20% kleiner ausfiel als bei der Kontrollgruppe. Diese neuroanatomischen Veränderungen des Gehirns beim WBS stehen vermutlich im kausalen Zusammenhang mit der hemizygoten Deletion mehrerer Gene in der Region 7q11.23, die wiederum mitverantwortlich ist für den charakteristischen Verhaltensphänotyp bei diesem Syndrom.

10. Häufigkeit und Spektrum von Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom

Rainer Pankau

10.1 Hörprozess und Häufigkeit angeborener Hörstörungen

Der gesamte Hörprozess kann in drei Bereiche eingeteilt werden, der Schalleitung, der Schallumwandlung in bioelektrische Signale und die nervale Verarbeitung im Nervensystem. Grundsätzlich kann bei einer Hörstörung jeder Teilbereich einzeln oder aber in Kombination betroffen sein. Eine Störung des Schalltransports durch das Medium Luft bis hin zum Innenohr führt zur Schalleitungsschwerhörigkeit. Ist die Reizaufnahme sowie –umwandlung zwischen Steigbügel Fußplatte und erstem Neuron des Hörnerven gestört, handelt es sich um eine Schallempfindungsschwerhörigkeit. Liegt die Störung in der Reizweiterleitung, -verarbeitung und –wahrnehmung liegt eine retrocochleäre und zentrale Schwerhörigkeit vor. Sind mehrere Prozessabläufe betroffen, handelt es sich definitionsgemäß um eine kombinierte Schwerhörigkeit.

Die Häufigkeit angeborener therapiebedürftiger Hörstörungen kann für Deutschland mit etwa ein bis zwei auf 1.000 Neugeborene angegeben werden (Ptok, 2004). Durch die Messung der otoakustischen Emissionen (OAE) und die Hirnstammaudiometrie (ABR), zwei in Bezug auf die Mitarbeit des zu Untersuchenden objektive Hörprüfverfahren, können Hörstörungen bereits im Neugeborenenalter erkannt werden. In einem Übersichtsartikel zum Thema „Früherkennung von Schwerhörigkeiten im Neugeborenen- und Säuglingsalter“ lautet unter anderem eine Kernaussage, dass nach bisheriger Datenlage die Fortführung des universellen Neugeborenen-Screenings (UNHS) durch sorgfältig geschultes Personal gerechtfertigt ist, Risiken sowie Nachteile eines UNHS dagegen gering sind (Ptok, 2011).

Seit Januar 2009 gilt in Deutschland das Neugeborenen-Hörscreening als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen. Viele Geburts- und Kinderkliniken in Deutschland haben ein universelles Hörscreening schon weit früher eingeführt, daher müssten theoretisch in den letzten Jahren auch alle Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom ein Neugeborenen-Screening erhalten haben.

10.2 Fragestellung

Da sich in der Literatur bis vor einigen Jahren nur wenige Angaben zu Hörstörungen bei diesem Syndrom fanden bei jeweils geringer Fallzahl und die Ergebnisse von Schönweiler et al. (2002), die zwischen 1997 und 1999 erhoben wurden, vermuten ließen, dass Hörstörungen bei diesem Syndrom nicht selten sein dürften, wurde mit Hilfe eines Fragebogens Häufigkeit und Schweregrad möglicher Hörstörungen systematisch erfasst mit dem Ziel, bei einer großen Patientenzahl nicht nur alters- und geschlechtsspezifisch Aussagen über Hörstörungen machen zu können, sondern auch zu klären, ob es sich dabei eher um angeborene oder erworbene Hörstörungen handeln könnte.

10.3. Patienten und Methode

10.3.1 Patienten

Zwischen 2008 und 2009 erfolgte eine Erhebung zu angeborenen bzw. erworbenen Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom (WBS) mit Hilfe eines Fragebogens, an dem sich insgesamt 223 Familien mit jeweils einem Kind mit WBS beteiligten. Dieser wurde für 68 Familien im Rahmen einer stationären Diagnostik in der Finkelstein-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Heidekreis-Klinikum Walsrode von einem Elternteil ausgefüllt; für die Verbleibenden erfolgte die Befragung postalisch.

10.3.2 Methode

Erhoben wurden Angaben zu gehäuften Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich während der Kindheit, einer medikamentösen Behandlungen sowie zu durchgeführten Operationen (Tab. 10.1, Seite 184).

Tab. 10.1: Operationen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich

- Tonsillektomie
- Adenotomie
- Parazentese
- Einlage von Paukenröhrchen
- Weitere Operationen im HNO-Bereich

In einem zweiten Fragenkomplex zum Gehör des Kindes wurde erfasst, ob jemals eine Hörprüfung erfolgte und wenn ja, durch welches Verfahren. Bei auffälligen Untersuchungsergebnissen konnten die entsprechenden Befunde für jeden Patienten eingeholt werden. Dokumentiert wurde auch, ob eine Hörgeräteversorgung erfolgte. Für die Patientengruppe mit einem pathologischen Hörbefund wurde nach zusätzlichen Risikofaktoren, die zu angeborenen Hörstörungen führen können, gefragt und in Einzelfällen auch eine telefonische Rücksprache gehalten (Tab. 10.2).

Tab. 10.2: Risikofaktoren für eine angeborene Schwerhörigkeit

- Positive Familienanamnese bezüglich einer angeborenen Hörstörung
- Intrauterine Infektionen, hervorgerufen durch Herpesviren, Rubella Virus, Toxoplasma gondii, Zytomegalievirus
- Perinatale Hypoxie
- Apgar-Werte von 0 – 6 in den ersten 5 Minuten
- Geburtsgewicht < 1.500 g
- Bakterielle Meningitis
- Hyperbilirubinämie mit zusätzlicher Hämolyse und Austauschtransfusion
- Maschinelle Beatmung > 120 Stunden
- Gabe ototoxischer Medikamente während der Neugeborenenperiode

Die in der Tabelle 10.3 (Seite 186) aufgeführte Altersverteilung in drei Gruppen wurde für die vergleichende Diskussion gewählt. Die Einteilung der Hörstörung in Schweregrade zeigt Tabelle 10.4 (Seite 185).

Tab. 10.4: Einteilung der Hörstörungen in Schweregrade

Schweregrad der Hörstörung	Hörschwelle (dB)
Leichte Hörminderung	20 – 39
Mittelgradige Hörminderung	40 – 69
Hochgradige Hörminderung	70 – 94
Resthörigkeit bzw. Gehörlosigkeit	> 95

dB: Dezibel

Die Altersangaben erfolgten wieder in der für die Kinder- und Jugendmedizin üblichen Schreibweise in Monaten und Jahren. Ein Alter von 6;7 Jahren bedeutet sechs Jahre und sieben Monate.

10.4 Ergebnisse

10.4.1 Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten

Von den 223 befragten Patienten mit WBS waren 110 weiblich und 113 männlich. Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Befragung lag im weiblichen Geschlecht zwischen sieben Monaten und 66;7 Jahren, der Median bei 10;8 Jahren. Der jüngste männliche Patient war bei Dokumentation erst vier Wochen alt. Eine Hörprüfung mit unauffälligem Ergebnis erfolgte im Rahmen des Neugeborenen Screenings durch otoakustische Emissionen (OAE). Die Verdachtsdiagnose des Syndroms wurde aufgrund der charakteristischen kraniofazialen Dysmorphie in Kombination mit einer supra-valvulären Aortenstenose (SVAS) und peripheren Pulmonalstenosen (periph. PS) gestellt und schließlich durch den Nachweis der hemizygoten Deletion im langen Arm eines der beiden Chromosomen 7 in der Region 7q11.23 molekularzytogenetisch gesichert. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Befragung 61;5 Jahre alt, der Median lag bei 12;8 Jahren.

Bei insgesamt 189 Patienten (84,7%) wurde im Verlauf mindestens ein Hörtest durchgeführt, wobei die Geschlechterverteilung mit 96 weiblichen und 93 männlichen Patienten annähernd gleich war. Die Altersverteilung zeigt Tabelle 10.3 (Seite 186).

Tab. 10.3: Altersverteilung der insgesamt 189 weiblichen und männlichen Patienten mit mindestens einem Hörtest

Alter	W - n -	Alter	M - n -
7 Mo – 6 J.	35 (36,4%)	1 Mo – 6 J.	29 (31,2%)
7 – 18 J.	44 (45,8%)	7 – 18 J.	42 (45,2%)
Erwachsene	17 (17,7%)	Erwachsene	22 (23,6%)
Gesamt	96		93

Mo: Monate J: Jahre n: Anzahl W: Weiblich M: Männlich

35 weibliche Patienten (36,4%) waren zwischen sieben Monate und sechs Jahre, 44 (45,8%) sieben bis 18 Jahre alt. Die Gruppe der Erwachsenen umfasste 17 Patienten (17,7%), wobei die älteste zum Zeitpunkt der Befragung 66;7 Jahre alt war und die erste Hörprüfung mit 54 Jahren erfolgte (Tab. 10.5a, Seite 188).

Bei den 93 männlichen Patienten mit mindestens einem Hörtest sieht die Altersverteilung folgendermaßen aus. Von den erfassten 29 Kindern (31,2%) bis zum Alter von sechs Jahren war das jüngste zum Zeitpunkt der Befragung vier Wochen alt. Zwischen dem 7. und 18. Lebensjahr waren es 42 (45,2%), die Gruppe der Erwachsenen umfasste 22 Patienten (23,6%). Der älteste männliche Patient war zum Zeitpunkt der Befragung 61;5 Jahre alt. Der letzte Hörtest mit unauffälligem Ergebnis erfolgte im Alter von 41 Jahren.

In beiderlei Geschlecht war die Altersgruppe zwischen sieben und 18 Jahren mit n=44 (w) bzw. n=42 (m) nicht nur annähernd gleich groß, ihr Anteil war mit 45,8% (w) und 45,2% (m) bezogen auf die drei Altersgruppen am größten.

Für 30 (11 w, 19 m) der insgesamt 189 Patienten mit erfolgtem Hörtest war dieser auffällig. Das entspricht einem Anteil von 15,9%. In den Tabellen 10.5a und b (Seite 188 und Seite 190) sind diese, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Befragung, aufgelistet unter gleichzeitiger Angabe des Alters bei der Diagnose einer Hörstörung, den Untersuchungsverfahren und dem Befund. Vermerkt wurde auch, ob eine Hörgeräteversorgung erfolgte.

10.4.2 Weibliche Patienten mit nachgewiesener Hörstörung

Die Altersspanne der weiblichen Patienten mit einem auffälligen Hörbefund zum Zeitpunkt der Befragung lag zwischen 2;11 und 66;7 Jahren (Median 14;6 Jahre) und das Alter zum Zeitpunkt der Diagnostik zwischen 2;6 und 54 Jahren (Median 10;6 Jahre) (Tab. 10.5a, Seite 188). Die Verteilung der Hörstörung in Schweregrade unter Berücksichtigung von Lokalisation, Symmetrie sowie Angabe zur Hörgeräteversorgung zeigt die Tabelle 10.6a (Seite 188).

10.4.2.1 Verteilung der Hörstörungen nach Schweregrad, Lokalisation, Symmetrie und Angabe zur Hörgeräteversorgung

Bei zwei Patientinnen lag eine Schalleitungsschwerhörigkeit vor, die jeweils leicht, einmal symmetrisch und bei der 2. Patientin rechtsseitig war. Neunmal ist eine Schallempfindungsschwerhörigkeit dokumentiert, die für vier leicht und die verbleibenden fünf als mittelgradig befundet wurde. Diese bestand siebenmal symmetrisch und bei zwei Patientinnen (W1, W8) rechtsseitig. Zwei wurden mit einem Hörgerät versorgt (W7, W10), wobei die Patientin W7 die Hörgeräte nur für 1;6 Jahre trug, die erst im Alter von 10;8 Jahren verordnet worden waren, obwohl die Hörstörung schon mit 5;5 Jahren bekannt war. Zwei (W9, W11) lehnten eine Hörgeräteversorgung ab, bei der jüngsten wurde eine Hörgeräteversorgung empfohlen.

Tab. 10.5a: Weibliche Patienten mit WBS und nachgewiesener Hörstörung geordnet nach dem Alter bei Befragung (1)

Patienten	1	2	3	4	5	6
W1	2;11 J.	2;6 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit rechts	mittelgradig	a/c/d	empfohlen
W2	9;4 J.	4;10 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit rechts	leicht	a/d	nein
W3	11;1 J.	7;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	a/b/c/d	nein
W4	11;3 J.	10;6 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	a/d	nein
W5	13;7 J.	10;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	a	nein
W6	14;6 J.	13;9 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	b/c	nein
W7	19;11 J.	5;5 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	a/b/c	ja *
W8	24;3 J.	14;11 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit rechts	leicht	a	nein
W9	35;9 J.	28;2 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	b/c	nein **
W10	50;4 J.	46;2 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	b/c	ja
W11	66;7 J.	54;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	b/c	nein **

*: nur für einige Zeit getragen (n=1) **: Hörgeräteversorgung vom Patienten abgelehnt (n=2) J = Jahre

2: Alter bei Diagnose

3: Klassifikation der Hörstörung nach Lokalisierung

4: Schweregrad der Hörstörung

5: Diagnostisches Verfahren: a) BERA b) Tonschwellenaudiometrie c) Impedanzaudiometrie d) DPOAE

6: Hörgeräteversorgung

Tab. 10.6a: Verteilung der Hörstörungen nach dem Schweregrad. Angabe von Lokalisation und Symmetrie sowie zur Hörgeräteversorgung bei den weiblichen Patienten mit WBS

Lokalisation	Patient - n -	leicht - n -	mittel - n -	hochgradig - n -	gehörlos - n -	rechts - n -	links - n -	symmetrisch - n -	Hörgeräte - n -
Schallleitungs- schwerhörigkeit	2	2 -	- -	- -	- -	1 -	- -	1 -	
Schallempfindungs- schwerhörigkeit	9	4 -	- 5	- -	- -	1 1	- -	3 4	- 1 (* / **) 1 empfohlen

n = Anzahl * Hörgerät nur 1;6 J. getragen (n=1) ** Hörgeräteversorgung vom Patienten abgelehnt (n=2)

10.4.3 Männliche Patienten mit nachgewiesener Hörstörung

In der Gruppe der männlichen Patienten sind es 19 mit dokumentierter Hörstörung (Tab. 10.5b, Seite 190). Die Altersspanne bei Befragung lag zwischen 11;7 und 53;7 Jahren (Median 24;6 Jahre). Zum Zeitpunkt der Diagnose war der jüngste Patient 1;3 Jahre alt (M8) und der älteste 46 Jahre (M19) (Median 11;0 Jahre).

10.4.3.1 Verteilung der Hörstörungen nach Schweregrad, Lokalisation, Symmetrie und Angabe zur Hörgeräteversorgung

Die Verteilung der Hörstörung nach dem Schweregrad zeigt Tabelle 10.6b (Seite 191). Eine Schalleitungsschwerhörigkeit ist für neun Patienten dokumentiert, die viermal als leicht, fünfmal als mittelgradig und einmal als hochgradig und rechtsseitig befundet wurde. Bei fünf Patienten war diese symmetrisch und bei zwei einseitig rechts in leichter Form vorhanden. Bei einem weiteren Patient (M16) lag rechts eine hochgradige und links eine mittelgradige Hörstörung vor. Auch dieser Patient wurde mit einem Hörgerät versorgt.

Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit hatten neun Patienten, die einmal leicht und symmetrisch ausfiel (M10), bei fünf weiteren war diese mittelgradig, davon dreimal symmetrisch und bei zwei linksseitig. Bei zwei weiteren war diese hochgradig, davon einmal symmetrisch und einmal rechtsseitig (M8, M14) mit jeweiliger Hörgeräteversorgung. Der Patient M18 war linksseitig gehörlos, lehnte aber eine Hörgeräteversorgung ab. Ein Patient fiel durch eine mittelgradige linksseitige kombinierte Schwerhörigkeit auf (M12), der auch einseitig mit einem Hörgerät im Alter von sieben Jahren versorgt wurde. Rechtsseitig besteht eine leichte Schalleitungsschwerhörigkeit. Eine retrocochleäre Schwerhörigkeit rechts wurde bei einem Patienten (M3) diagnostiziert, auch dieser trägt ein Hörgerät.

Tab. 10.5b: Männliche Patienten mit WBS und nachgewiesener Hörstörung geordnet nach dem Alter bei Befragung (1)

Patienten	1	2	3	4	5	6
M1	11;7 J.	3;0 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	a/b/c/d	nein
M2	14;6 J.	2;6 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	a/b/c	ja
M3	17;1 J.	15;6 J.	Retrocochleäre Schwerhörigkeit re.	gehörlos	b/c	ja
M4	19;2 J.	8;4 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	a/b/c	nein
M5	19;9 J.	9;0 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit re.	mittelgradig	a/b/c	ja
M6	19;9 J.	9;2 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit re.	leicht	a/b/c	nein
M7	21;1 J.	9;8 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	a/b/c	ja *
M8	22;0 J.	1;3 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	hochgradig re. mittelgradig li.	a/b/c	ja
M9	23;5 J.	11;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit li.	mittelgradig	b/c	ja *
M10	24;6 J.	21;5 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	b	ja*
M11	24;8 J.	11;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	b/c	ja *
M12	29;2 J.	7;0 J.	kombinierte Schwer- hörigkeit li. Schallleitungs- schwerhörigkeit re.	mittelgradig leicht	a/b	ja linksseitig
M13	34;11 J.	22;3 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	b/c	nein
M14	37;3 J.	8;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	hochgradig	a/b	ja
M15	38;9 J.	37;9 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	leicht	a/b/c	nein
M16	39;4 J.	36;11 J.	Schallleitungs- schwerhörigkeit bds.	hochgradig re. mittelgradig li.	b/c	ja
M17	41;2 J.	41;2 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	a/d/c	nein**
M18	44;3 J.	24;8 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit li.	gehörlos	b/c	nein **
M19	53;7 J.	46;0 J.	Schallempfindungs- schwerhörigkeit bds.	mittelgradig	b/c	nein **

* nur für einige Zeit getragen (n=4) **Hörgeräteversorgung vom Patienten abgelehnt (n=3) J=Jahre

2: Alter bei Diagnose

3: Klassifikation der Hörstörung nach Lokalisierung

4: Schweregrad der Hörstörung

5: Diagnostisches Verfahren: a) BERA

b) Tonschwellenaudiometrie

c) Impedanzaudiometrie

d) DPOAE

6: Hörgeräteversorgung

Tab. 10.6b: Verteilung der Hörstörungen nach dem Schweregrad. Angabe von Lokalisation und Symmetrie sowie zur Hörgeräteversorgung bei den männlichen Patienten mit WBS

Lokalisation	Patient - n -	leicht - n -	mittel - n -	hochgradig - n -	gehörlos - n -	rechts - n -	links - n -	symmetrisch - n -	Hörgeräte - n -
Schalleitungs- schwerhörigkeit	9	4 - -	- 5 -	- - 1	- - -	2 1 1	- 1 -	2 3 -	4 (* n=1)
Schall- empfindungs- schwerhörigkeit	9	1 - - -	- 5 - -	- - 2 -	- - - 1	- - 1 -	- 2 - 1	1 3 1 -	5 (*n = 3) (**n=3)
Retrocochleäre Schwerhörigkeit	1	-	-	-	1	1	-	-	1
Kombinierte Schwerhörigkeit	1	-	1	-	-	-	1	-	1

n = Anzahl * Hörgerät nur kurze Zeit getragen (n=3) ** Hörgeräteversorgung vom Patienten abgelehnt (n=3)

M12: Kombinierte mittelgradige Schwerhörigkeit links mit Hörgeräteversorgung links; leichte Schalleitungsschwerhörigkeit rechts.

Eine Hörgeräteversorgung erfolgte für insgesamt elf männliche Patienten. Diese war bei sieben beidseits (M2, M7, M8, M10, M11, M14, M16) und für die vier verbleibenden (M3, M5, M9, M12) einseitig. Für drei weitere Patienten (M17, M18, M19) wurde aufgrund der Schallempfindungsschwerhörigkeit eine Indikation zur Hörgeräteversorgung gesehen, diese aber abgelehnt. Vier Patienten haben ihr Hörgerät nur für kurze Zeit toleriert. Die Patienten M7 und M10 trugen die Hörgeräte jeweils nur für zwei Jahre, der dritte Patient (M9) vom 11. bis 14. Lebensjahr und nach Verordnung eines Innenohrhörgerätes mit 17 Jahren dann noch ein weiteres Jahr. Der 4. Patient tolerierte seine Hörgeräte kaum. Er trug diese nur am Wochenende und insgesamt für wenige Monate. Obwohl für fast Dreiviertel (n=14; 73,7%) eine Indikation zur Hörgeräteversorgung bestand, werden Hörgeräte im Verlauf von weniger als der Hälfte (n=7; 36,8%) getragen.

Ähnlich verhält es sich bei den 11 weiblichen Patienten. Eine Indikation zur Hörgeräteversorgung bestand bei fünf und damit knapp der Hälfte. Zwei Erwachsene (W9; W11) lehnten eine Hörgeräteversorgung ab, obwohl eine symmetrische mittelgradige Hörstörung bekannt ist.

Eine weitere (W7) hatte die Hörgeräte nur für 18 Monate bis zum Alter von 12;2 Jahren getragen, obwohl die Schallempfindungsschwerhörigkeit schon mit 5;5 Jahren diagnostiziert wurde. Für die jüngste Patientin (W1) wurde die Hörgeräteversorgung rechts empfohlen, die allerdings zum Zeitpunkt der Befragung im Alter von 2;11 Jahren noch nicht erfolgt war.

10.4.3.2 Ursachen der dokumentierten Hörstörungen

Für alle 30 Patienten mit dokumentierter Hörstörung wurde gezielt nach Risikofaktoren für eine angeborene Hörstörung gefragt (Tab. 10.2, Seite 184). Lediglich für die Patientin W11 mit symmetrischer Schallempfindungsschwerhörigkeit ergeben sich Hinweise auf eine kongenitale Hörstörung. So lag auch bei der Mutter eine symmetrische Schwerhörigkeit vor. Bis zu ihrem Tod im Alter von 94 Jahren trug sie Hörgeräte. Bei zwei älteren Geschwistern besteht ebenfalls eine symmetrische Schwerhörigkeit, wobei der Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Klassifikation der Hörstörung nicht erfragt werden konnte. Bei einem am Termin geborenen männlichen Patienten (M14) mit einem Geburtsgewicht von 1720 g und einer Länge von nur 40,5 cm lag der erste Apgar-Wert bei 6. Diagnostiziert wurde ein Atemnotsyndrom, das, wie im Entlassungsbrief dokumentiert, mit hohen Sauerstoffgaben und einer antibiotischen „Abschirmung“ von Totocillin behandelt wurde. Erst in der zweiten Lebenswoche sei es zu einer deutlichen Befundbesserung gekommen, sodass eine perinatale Hypoxie als ein Risikofaktor nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Für erworbene Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom könnte die Tatsache sprechen, dass bei fünf Patienten (4 w, 1 m) das Neugeborenencreening auf angeborene Hörstörungen unauffällig und bei zwei Patienten die Impedanzaudiometrie mit 2;6 Jahren (M3) bzw. eine BERA mit 4 Jahren (M5) unauffällig war. Zwischenzeitlich haben wir Befunde von neun weiteren Kleinkindern (4 w; 5 m) mit WBS erhalten, bei denen das Neugeborenencreening auf angeborene Hörstörungen unauffällig ausfiel.

Als eine mögliche Ursache der Hörstörungen können rezidivierende Mittelohrentzündungen, die nicht selten beim Williams-Beuren-Syndrom auftreten angesehen werden. Bei 14 der 19 männlichen Patienten (73,7%) gaben Eltern rezidivierende Mittelohrentzündungen im Kindesalter an (Tab. 10.7b, Seite 194). Fünf Kinder bekamen eine Adenotomie, teilweise in Kombination mit einer Paracentese oder Anlage von Paukenröhrchen, zwei Kinder erhielten

eine isolierte Paracentese, wobei das Alter zum Zeitpunkt des Eingriffs nicht erfragt werden konnte.

Der jüngste Patient (M1) litt seit dem Kleinkindalter an chronischer foetider Otorrhoe. Mit 9;11 Jahren kam es zur Adenotomie mit Anlage von Paukenröhrchen, einen Monat später wurde eine Tympanoplastik Typ IIIb und Duraplastik links durchgeführt. Auch für den Patienten M14 sind rezidivierende Otitiden im Kindesalter dokumentiert. Im Alter von 18;9 Jahren erfolgte eine Pansinektomie mit Septumkorrektur nach Cottle. Mit Hörgeräten wurde dieser im Alter von 14;6 Jahren versorgt.

Bei den 11 weiblichen Patienten traten rezidivierende Mittelohrentzündungen nur bei der Hälfte auf. Lediglich für eine (W5) war eine Adenotomie im Alter von drei Jahren zu erfragen (Tab. 10.7a).

Tab. 10.7a: Anamnestische Angaben über rezidivierende Mittelohrentzündungen im Kindesalter sowie erfolgter Operationen im HNO-Bereich bei den 11 weiblichen Patienten mit WBS und dokumentierter Hörstörung

Patient	rezidivierende Mittelohrentzündung im Kindesalter	Adenotomie	Paracentese	Paukenröhrchen
W1	-	-	-	-
W2	-	-	-	-
W3	-	-	-	-
W4	+	-	-	-
W5	+	+ (3;0 J.)		
W6	-	-	-	-
W7	-	-	-	-
W8	-	-	-	-
W9	+	-	-	-
W10	+	-	-	-
W11	+	-	-	-

J = Jahre

Tab. 10.7b: Anamnestiche Angaben über rezidivierende Mittelohrentzündungen im Kindesalter sowie erfolgter Operationen im HNO-Bereich bei den 19 männlichen Patienten mit WBS und dokumentierter Hörstörung

Patient	rezidivierende Mittelohrentzündung im Kindesalter	Adenotomie	Paracentese	Paukenröhrchen
M1 *	+	+ (9;11 J.)	-	+ (9;11 J.)
M2	+	+ (2;6 J.)	-	+ (2;6 J.)
M3	-	-	-	-
M4	+	-	-	-
M5	-	+ (4 J.)	+ (4 J.)	-
M6	+	-	-	-
M7	+	-	+	-
M8	+	-	+	-
M9	+	-	-	-
M10	+	-	-	-
M11	+	-	-	-
M12	+	+ (4;7 J.)	-	-
M13	-	-	-	-
M14 **	+	-	-	-
M15	+	-	-	-
M16	+	+ (4;3 J.)	-	-
M17	-	-	-	-
M18	+	-	-	-
M19	-	-	-	-

* Tympanoplastik Typ III und Duraplastik li. (10 J.)

** Pansinektomie u. Septumkorrektur nach Cottle (18;9 J.)

J = Jahre

10.5 Diskussion

In der 6. Auflage des Wiedemanns Atlas Klinischer Syndrome, herausgegeben von Jürgen Kunze (2010) werden Hörstörungen als ergänzende Befunde oder gar Hauptauffälligkeiten bei Williams-Beuren-Syndrom nicht genannt. Auch die American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, die 2001 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie für Patienten mit WBS publizierten, erwähnten als ein häufiges Symptom zwar die chronische Otitis media sowie eine Geräuschempfindlichkeit ohne den Hinweis auf angeborene oder erworbene Hörstörungen (American Academy of Pediatrics, 2001). In den Leitlinien des Wissenschaftlichen Beirates des Bundesverbandes WBS zur Diagnostik und Therapie beim Williams-Beuren-Syndrom (Pankau et al. 2005) wird eine Hörprüfung möglichst objektiv als initiale altersunabhängige Diagnostik empfohlen und gegebenenfalls eine Wiederholungsuntersuchung vor der Einschulung und nach der Pubertät. Die Empfehlung basierte auf den Ergebnissen, die im Rahmen eines Feldversuchs durch die Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der Medizinischen Hochschule Hannover mit automatisch bewerteten TEOAE und einer neu entwickelten Blitz-BERA gewonnen wurden (Schönweiler et al. 2002). Untersucht wurden 19 Kinder und Jugendliche mit WBS, die eine Blitz-BERA erhielten. Insgesamt konnten rechts vier Ohren und links ein Ohr als schwerhörig identifiziert werden, entsprechend einem Anteil von 26,3%.

Miani et al. (2001) berichteten von einer 27-jährigen Patientin mit WBS, die unter einer anhaltenden Geräuschempfindlichkeit litt und bei der zusätzlich eine Schallleitungsschwerhörigkeit beidseits diagnostiziert wurde, wobei anamnestisch der Hörverlust drei Jahre zuvor begonnen hatte. Hörstörungen in der Familie bestanden nicht. Diskutiert wurde eine Otosklerose als Ursache der Schallleitungsschwerhörigkeit mit dem gleichzeitigen Hinweis, dass es sich um die erste Beschreibung einer Otosklerose bei diesem Syndrom handelt und neben der häufig zu beobachtenden Geräuschempfindlichkeit eine Hörstörung nur sporadisch auftritt.

Liane et al. (2001) leiteten transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE) und Tympanometrien bei neun Patienten mit WBS im Alter zwischen neun und 25 Jahren ab, bei denen anamnestisch von einer anhaltenden Hyperakusis berichtet worden war. Die Autoren diagnostizierten bei drei Patienten im Alter von 18, 24 und 25 Jahren erstmalig eine, wie sie formulierten, nicht erwartete leichte Schallempfindungsschwerhörigkeit für hohe Frequenzen.

Gleichzeitig empfahl die Arbeitsgruppe eine Langzeitbeobachtung dieser Patientengruppe zur Beurteilung des cochleären Hörvorgangs im Verlauf.

Cherniske et al. (2004) fassten in ihrem Artikel Klinische Befunde von 20 erwachsenen Patienten mit WBS (10 w, 10 m), die älter als 30 Jahre waren, zusammen (Schwankungsbreite 30 bis 51 Jahre; Mittelwert 38,8 Jahre). In dieser Arbeit finden sich auch erstmals Angaben zur Häufigkeit von Hörstörungen, wobei keine exakte Angabe zum Untersuchungsverfahren gemacht wurde, das sie bei 16 ohne weitere Altersangabe durchführten und nur bei vier Patienten normal ausfiel. Achtmal lag eine beidseitige, leichte bis mittelgradige Schallempfindungsschwerhörigkeit vor, bei einem weiteren war diese einseitig. Bei den verbleibenden drei bestand eine Kombination aus Schalleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit. Die Autoren leiteten daraus die Empfehlung ab, dass routinemäßig Hörprüfungen ab dem 30. Lebensjahr durchgeführt werden sollten und im Verlauf in Abständen von fünf Jahren oder entsprechend dem Befund vorzeitiger.

Marler et al. (2005) leiteten bei 27 Patienten mit WBS Tonschwellenaudiometrien und bei 25 von diesen zusätzlich otoakustische Distorsionsprodukt (DPOAE) ab, ein Verfahren zur direkten frequenzspezifischen Erfassung der cochleären Leistung. Die Altersspanne dieser 25 lag zwischen sechs und 48 Jahren (Median 15;1 Jahre), die in zwei Gruppen aufgeteilt wurde. Die erste umfasste 18 Patienten im sogenannten Schulalter zwischen sechs und 21 Jahren (Median 11;4 Jahre). Die Gruppe der Erwachsenen bestand aus neun Patienten mit einem Altersmedian von 39;2 Jahren. Bei zwei Patienten im Schulalter war eine DPOAE-Untersuchung aufgrund einer ausgeprägten Geräuschempfindlichkeit nicht möglich. Das Hörvermögen wurde von den Eltern bei allen 27 untersuchten Patienten als normal eingeschätzt, ebenso wurden eigene Hörstörungen verneint.

Bei insgesamt 84% aller Untersuchten fiel die Tonschwellenaudiometrie pathologisch aus, wobei es in der Gruppe der Erwachsenen alle waren und in der Altersgruppe zwischen sechs und 21 Jahren mehr als Dreiviertel (77%). Einen einseitigen pathologischen Befund zeigten 39% der Schulkinder, bei den Erwachsenen waren es 33%.

Die DPOAE-Messung von 10 der 16 untersuchten Patienten der ersten Altersgruppe ergab uni- oder bilateral pathologische Befunde, entsprechend einem Anteil von insgesamt 62,5%,

wobei diese in der Altersgruppe zwischen sechs und neun Jahren ($n=4$) sogar bei 75% lagen. Bei allen neun Erwachsenen fiel die DPOAE-Messung pathologisch aus. Vergleicht man beide Untersuchungsverfahren, so ergaben die DPOAE-Messungen insgesamt 76% auffällige Befunde (19 von 25) gegenüber 84% (16 von 19) bei der Tonschwellenaudiometrie.

Als ein möglicher pathophysiologischer Mechanismus in der Ätiologie der Hörstörungen wurde die hemizygote Deletion für das Elastin-Gen diskutiert, die zu einer verminderten Produktion von Elastin führt. Elastische Fasern in der Basilarismembran tragen ganz wesentlich zur gesunden Funktion der Cochlea, aber auch der Haarzellen bei, die sich je nach Frequenz um bis zu das dreifache verlängern können (Osborne und Comis 1990; Mikuni et al. 1994).

Die Arbeitsgruppe um Gothelf ging der Frage nach, ob der Geräuschempfindlichkeit beim WBS eine Hyperakusis oder eine Phonophobie zugrunde liegt (Gothelf et al. 2006). Untersucht wurden 49 (29 w, 20 m) Patienten im Alter zwischen einem und 35 Jahren, von denen wiederum 21 (16 w, 5 m) eine BERA und Tonschwellenaudiometrie erhielten. Das Alter dieser Gruppe lag zwischen sechs und 26 Jahren (Mittelwert $15,8 \pm 5,5$ Jahre). Bei zwei Patienten (10%) ergab die Untersuchung eine leichte Schalleitungsschwerhörigkeit und für 12 (57%) eine Schallempfindungsschwerhörigkeit für den Hochtonbereich, die bei neun beidseitig vorhanden war. Als eine mögliche Ursache für den Pathomechanismus der Schallempfindungsstörung wurde die Haploinsuffizienz für das Elastin-Gen diskutiert und die These vertreten, dass ein Verlust von Elastin das synchrone Schwingungsmuster der Stereozilien, die als feine Membranen auf den Haarzellen sitzen, die Schallausbreitung in der Cochlea beeinflusst, wobei die äußeren Haarzellen Schallwellen innerhalb der Cochlea verstärken und die inneren mechanische Schwingungen in Nervenimpulse umwandeln, die dann über den Nervus Cochlearis ins Gehirn gelangen.

Die Arbeitsgruppe um Marler untersuchte das Hörvermögen bei 81 Patienten mit WBS im Alter zwischen 5,33 und 59,5 Jahren, die sie in zwei Altersgruppen einteilten (Marler et al. 2010). Die erste umfasste 43 Patienten (17 m, 26 w) im Schulalter zwischen 5,33 und 17,92 Jahren (Median 11,67 Jahre, Gruppe 1). Die sogenannte Erwachsenengruppe (Gruppe 2) bestand aus insgesamt 38 Patienten im Alter zwischen 18 und 59,5 Jahren (Median 28,5 Jahre), von denen 20 männlich und 18 weiblich waren und bei allen das subjektive Hörvermögen als normal eingestuft wurde. Alle Patienten erhielten eingangs eine Otoskopie, die bei sieben den Befund eines Cerumen obturans ergab und von denen wiederum zwei eine unauffällige Tym-

panometrie aufwiesen. Für 34 Kinder und Jugendliche mit WBS der 1. Gruppe konnte für beide Ohren eine Tympanometrie durchgeführt werden mit unauffälligem Ergebnis. In der Erwachsenengruppe (Gruppe 2) fiel die Tympanometrie für sieben von 32 (22%) ein- oder beidseitig pathologisch aus. Diese sieben Patienten wurden bei der statistischen Auswertung der anschließend durchgeführten DPOAE-Messungen nicht berücksichtigt, sodass insgesamt 66 Patienten (Gruppe 1, n = 34; Gruppe 2, n = 32) in die Bewertung der DPOAE-Messungen einfließen mit dem Ergebnis einer auffallend hohen Zahl pathologischer Befunde. Die cochleäre Schallempfindungsschwerhörigkeit für hohe Frequenzen lag in der 1. Gruppe bei 63% und in der 2. sogar bei 92%, wobei es sich dabei um die Gesamtmenge ein- und doppelseitiger pathologischer Befunde handelte. Die Arbeitsgruppe folgerte daraus, dass Schallempfindungsschwerhörigkeiten beim WBS altersabhängig auftreten. Als ein ganz wesentlicher Pathomechanismus für die Entstehung dieser Hörstörungen wurde wiederum die hemizygote Deletion für das Elastin-Gen diskutiert, da Elastin nicht nur in der Eustachischen Röhre, dem runden Fenster, der Stapediussehne, sondern auch in der Basilarmembran und den Haarzellen der Cochlea, dem eigentlichen Hörorgan, nachgewiesen wurde.

In einer Studie von Zarchi et al. (2011) wurde das Hörvermögen von zwei Mikrodeletionsyndromen, dem Velocardiofazialen- (VCFS) und dem Williams-Beuren-Syndrom, untersucht und mit den Ergebnissen beim Ullrich-Turner-Syndrom und dem Down-Syndrom verglichen, da für die beiden letztgenannten Hörstörungen als ein häufiges Symptom bekannt sind. Bei 44 Patienten mit WBS im Alter zwischen 5,7 und 35,6 Jahren ($16,1 \pm 8,1$ J.) konnten Tonschwellenaudiogramme erstellt werden, die mit einer Rate von 56,8% pathologisch ausfielen und damit deutlich höher lag als beim Down-Syndrom (39,8%) bzw. dem Ullrich-Turner-Syndrom (4,8%). Am höchsten lag die Rate beim VCFS mit 64,5%. Überwiegend wurde eine leichte Hörstörung für alle vier untersuchten Syndrome diagnostiziert. Eine mittlere bis schwere Hörstörung hatten 11,3% der Patienten mit WBS, wobei es sich bei 26,1% um eine Schallempfindungsschwerhörigkeit, bei 9,1% um eine Schalleitungs- und bei 21,6% um eine kombinierte Schwerhörigkeit handelte. Erwähnt wurde außerdem, dass ein Patient mit WBS und schwerer beidseitiger Hörstörung ein Cochleaimplantat erhielt. Die Arbeitsgruppe konnte außerdem eine positive Korrelation zwischen dem Alter und einer Hörstörung nachweisen. So erhöhte sich mit zunehmendem Alter die Rate der Schallempfindungsschwerhörigkeit für die hohen Frequenzen. Als mögliche Kandidatengene diskutierten die Autoren wiederum das Elastin-Gen, aber auch das LIMK1-Gen, dessen Genprodukt während der Embryonalentwicklung in

der Cochlea in hoher Konzentration exprimiert wird und beim Williams-Beuren-Syndrom ebenfalls deletiert ist (Arber et al. 1998). Limkinase reguliert durch Phosphorylierung des Proteins Cofilin die Hydroxylierung von ATP an beiden Enden eines Aktinfilaments. Dieser Kreislauf, der auch als sogenannter Treitmühleneffekt bezeichnet wird, ist für die Zellbewegungen von Bedeutung. Ist dieser Kreislauf gestört, wird die Zellbewegung beeinträchtigt. In der Cochlea kann dies die Signalweiterleitung über die Haarzellen, aber auch die Umwandlung in elektrische Signale negativ beeinflussen (Matsumoto et al. 2001)

Bedeschi und Coautoren publizierten 2011 klinische Befunde von insgesamt 45 jungen Erwachsenen mit WBS im Alter zwischen 17 und 39 Jahren (Median 23 Jahre), die sie über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,7 Jahren (Schwankungsbreite 1 bis 14 Jahre) wiederholt untersucht hatten. Allgemein wurde angeführt, dass 13 von 45 (28,8%) Probleme mit dem Gehör aufwiesen. Bei fünf bestand seit der Säuglingszeit eine anhaltende Hyperakusis, für acht von den 13 Patienten sind im Verlauf pathologische Tonschwellenaudiogramme dokumentiert (61,6%), wobei einer eine Schalleitungs-, fünf eine Schallempfindungsschwerhörigkeit und zwei eine kombinierte aufwiesen. Bei allen acht Patienten handelte es sich um eine leichte bilaterale Hörstörung, die erst im Erwachsenenalter begann.

Barozzi et al. (2012) analysierten das Hörvermögen bei 96 Patienten mit WBS im Alter zwischen 2 bis 30 Jahren durch verschiedene Untersuchungsmethoden. Eine visuelle Verstärkungsaudiometrie erhielten 16 Patienten (Gruppe 1), von denen 14 unter 15 Jahren waren (Median 2;7 Jahre). Zweimal wurde eine leichte bzw. mittelgradige Schalleitungsschwerhörigkeit mit gleichzeitig nachgewiesener Otitis media diagnostiziert. Die zweite Gruppe bestand aus 53 Patienten (5 – 30 Jahre; Median 19;9 Jahre), die alle eine Tonschwellenaudiometrie erhielten und die unter dem Gesichtspunkt des Alters in zwei Untergruppen geteilt wurde [Kinder, Jugendliche (5 – 14 Jahre; n=36 / ältere Jugendliche/Erwachsene (15 – 30 Jahre; n=17)]. Knapp ein Viertel aller (22,6%) hatte eine Hörstörung, die mit 9,4% als Schalleitungsschwerhörigkeit und bei 13,2% als Schallempfindungsschwerhörigkeit befundet wurde. Jene Patienten mit einer Schalleitungsschwerhörigkeit waren mit einer Ausnahme alle jünger als 15 Jahre. Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit wurde in beiden Untergruppen diagnostiziert. TEOAE-Messungen erhielten 44 Patienten, von denen nur zwei im Kindesalter waren und emittierte Signale beidseits fehlten. Insgesamt führten die Messungen bei 48,6% der rechten und 39% der linken Ohren zu keiner Signalantwort. Befunde, die für eine Funkti-

onseinschränkung der äußeren Haarzellen sprachen. Schließlich wurden noch Hirnstamm-audiometrien bei 14 Patienten (9 m, 5 w) im Alter zwischen 9 und 30 Jahren (Median 16,5 Jahre) abgeleitet, die für alle normal ausfielen. Insgesamt stellten die Autoren fest, dass 30% der getesteten Ohren eine Schallempfindungsschwerhörigkeit für die hohen Frequenzen zeigten, die deutlich häufiger bei den Erwachsenen diagnostiziert wurde (46,2%) als bei Kindern und Jugendlichen (23,5%). Diskutiert wurde von den Autoren wiederum der Pathomechanismus für eine cochleäre Schwerhörigkeit bei diesem Syndrom. So vertrat die Arbeitsgruppe die These, dass die veränderten cochlearen Funktionen beim WBS auch im Zusammenhang einer fehlenden Abstimmung im efferenten System der äußeren Haarzellen begründet sein könnte, die wiederum auf die hemizygote Deletion für das Elastin-Gen zurückzuführen sei. Dafür spräche auch die klinische Beobachtung der ausgeprägten Geräuschempfindlichkeit, die bis hin zur Phonophobie reichen kann.

In der Tabelle 10.8 (Seite 204) sind die Ergebnisse der einzelnen Publikationen mit den eigenen Daten vergleichend dargestellt. Aufgrund der großen Zahl der untersuchten eigenen Patienten (n=189) konnte auch erstmals eine geschlechtsspezifische Bewertung vorgenommen werden mit dem Ergebnis, dass Hörstörungen im männlichen Geschlecht fast doppelt so häufig auftreten wie im weiblichen. Außerdem wurde ersichtlich, dass die Zahl von Hörstörungen mit dem Alter deutlich zunimmt; ein Befund auf den auch mehrere Autoren hingewiesen haben (Marler et al. 2005; Marler et al. 2010; Bedeschi et al. 2011). Die aufgeführten Prozentzahlen sind allerdings nicht unbedingt vergleichbar, da es sich häufig um die Angabe getesteter Ohren (Marler et al. 2010) und nicht wie in der eigenen Studie um die Zahl untersuchter Patienten handelt. Auffällig hoch im Vergleich zu den eigenen Ergebnissen ist der Anteil pathologischer Befunde bei den untersuchten Patienten der Arbeitsgruppe Marler et al. (2005) mit 84%, Zarchi et al. (2011) mit 56,8% und Bedeschi et al. (2012) mit 62,6%. Kritisch muss darauf hingewiesen werden, dass die Tonschwellenaudiometrie, auf der die Untersuchungsergebnisse basieren, keine objektive Hörprüfung darstellt. Außerdem ist die Zahl der Untersuchten bei Bedeschi et al. (2011) mit 13 Patienten relativ klein und zudem nicht ersichtlich, in welchem Alter eine Tonschwellenaudiometrie erfolgte. Mit 75% lag die Rate von Hörstörungen in der Publikation von Cherniske et al. (2004) ebenfalls sehr hoch. Dies könnte mit dem Alter der untersuchten Patienten erklärt werden, die alle 30 Jahre und älter waren. Kritisch muss darauf hingewiesen werden, dass keine Aussage zum Untersuchungsverfahren gemacht wurde.

Eine Auflistung in zwei Altersgruppen nahmen Barozzi et al. (2012) bei ihren Untersuchungen vor, wobei die erste Gruppe 16 Patienten umfasste, von denen 14 wiederum jünger als 15 Jahre waren (Median 2;7 Jahre). Alle erhielten eine visuelle Verstärkungsaudiometrie und damit ein nicht objektives Untersuchungsverfahren. Lediglich zwei Patienten zeigten eine Schallleitungsschwerhörigkeit mit gleichzeitiger Otitis media (12,5%) (Tab. 10.8, Seite 204). Eine objektive Hörprüfung in Form einer TEOAE-Messung konnte bei 44 Patienten abgeleitet werden mit dem allgemeinen Hinweis, dass nur zwei im Kindesalter waren und bei diesen beiden emittierte Signale für beide Ohren fehlten. Für die Verbleibenden wurden dann wiederum nur die Prozentzahlen auffälliger Ohrbefunde genannt. Insgesamt ergaben die Messungen für 30% der getesteten Ohren eine Schallempfindungsschwerhörigkeit, die deutlich höher bei den Erwachsenen auftrat (46,2%) als bei Kindern und Jugendlichen (23,5%). Eine Hirnstammaudiometrie und damit eine objektive Untersuchungstechnik konnte schließlich noch bei 14 Patienten durchgeführt werden, wobei die Altersspanne der Untersuchten zwischen neun und 30 Jahren (Median 16;5 Jahre) lag mit jeweils unauffälligem Ergebnis.

Abgesehen von der eigenen Studie und den Untersuchungen von Barozzi et al. (2012) finden sich nur in der Arbeit von Gothelf et al. (2006) Ergebnisse über Hirnstammaudiometrien beim WBS, von denen insgesamt 14 (66,7%) eine Hörstörung aufwiesen (Tab. 10.8). Der Altersmittelwert dieser Patienten stimmte gut mit dem von Barozzi et al. (2012) überein ($15,8 \pm 5,5/16;5$ Jahre).

In der eigenen Studie hat jeder Patient mit auffälligem Hörbefund mindestens eine objektive Hörprüfung erhalten. Insbesondere der Anteil der Hirnstammaudiometrien (BERA) ist mit $n=18$ [60% (7 w, 11 m)] relativ hoch. Bis zu einem Alter von 10 Jahren erhielten sogar alle mit auffälligem Hörbefund eine BERA, sodass insbesondere die Prozentangaben der Hörstörungen in der Altersgruppe bis sechs Jahren als verlässlich anzusehen sind. Diese Diagnostik wurde jeweils vor der Einleitung der logopädischen Fördermaßnahme durchgeführt.

Eine Schallempfindungsschwerhörigkeit wurde von allen Autoren am häufigsten genannt und steht im Einklang mit den eigenen Ergebnissen (60%). Am zweithäufigsten lag eine Schallleitungsschwerhörigkeit vor (37%). Ähnliche Ergebnisse fanden auch Gothelf et al. (2006), Zarchi et al. (2011) und Barozzi et al. (2012). Überwiegend betraf es die jüngeren Patienten in der eigenen Untersuchung ($n=7$; Tab. 10.5a/b, Seite 180, 190). Die in der Literatur publizierten

Ergebnisse lassen keine sichere Aussage zum Altersspektrum der Patienten mit einer Schallleitungsschwerhörigkeit zu. Lediglich Barozzi et al. (2012) wiesen darauf hin, dass in der ersten Gruppe aus 16 Patienten mit einem Altersmedian von 2;7 Jahren zwei eine leichte bzw. mittelgradige Schallleitungsschwerhörigkeit hatten und gleichzeitig eine Otitis media bestand; ein Befund, der nicht selten bei Kindern mit diesem Syndrom ist (Tab. 10.7a/b, Seite 193, 194). Eine kombinierte Schwerhörigkeit scheint beim Williams-Beuren-Syndrom eher selten zu sein (Tab. 10.8, Seite 204). Eine retrocochleäre Schwerhörigkeit trat bisher nur einmal und diese in der eigenen Studie auf.

Erstmals konnten durch die eigene Untersuchung auch Aussagen zur Hörgeräteversorgung gemacht werden, die in der Literatur bisher fehlten. So erhielten 13 Patienten (43%) teilweise schon in relativ jungen Jahren ein Hörgerät, das allerdings häufig nur kurze Zeit getragen wurde. Außerdem wurde das Tragen von Hörgeräten für weitere fünf erwachsene Patienten empfohlen (2 w, 3 m), dies aber jeweils abgelehnt. Auch die jüngste weibliche Patientin mit einer mittelschweren Schallempfindungsschwerhörigkeit rechts hatte nach erneuter Rücksprache mit den Eltern zwischenzeitlich ein Hörgerät mit 3;6 Jahren erhalten, dies aber im Verlauf der ersten Monate nicht toleriert, sodass die Eltern einen zweiten Versuch abgelehnt haben. Somit bestand für annähernd Zweidrittel aller Patienten (n=19; 63,3%) mindestens eine mittelgradige Schwerhörigkeit unterschiedlicher Lokalisation mit der Indikation zur Hörgeräteversorgung.

Die Ätiologie der Hörstörung wurde von mehreren Autoren diskutiert (Marler et al., 2005; Gothelf et al. 2006; Marler et al. 2010; Zarchi et al. 2011; Barozzi et al. 2012). Für eine erworbene Hörstörung könnte die Tatsache sprechen, dass eine wiederholte Otitis media beim WBS nicht ungewöhnlich ist und im eigenen untersuchten Patientengut mit einer Häufigkeit von 73,7% bei den männlichen bzw. 45,5% bei den weiblichen mit nachgewiesener Hörstörung auftrat. Zudem konnten mittlerweile insgesamt 14 unauffällige Befunde im Neugeborenen-Screening auf angeborene Hörstörungen erfragt werden. Bei zwei weiteren Patienten (M3, M5) war die erste Hörprüfung im Alter von 2;6 bzw. 4 Jahren unauffällig. Auch der Hinweis, dass Hörstörungen beim WBS mit zunehmendem Alter immer häufiger auftreten (Tab.10.8) untermauert diese These.

Als mögliche Kandidatengene für die Entstehung, insbesondere einer Schallempfindungsschwerhörigkeit, wurde das Elastin-, aber auch das LIMK1-Gen genannt. Eine Haploinsuffizienz für das LIMK1-Gen kann in der Cochlea die Signalweiterleitung über die Haarzellen, aber auch die Umwandlung in elektrische Signale negativ beeinflussen (Matsumoto et al. 2001). Schmelzer et al. (2012) untersuchten die Elastinstruktur aus gewonnenen Hautstanzen bei Patienten mit WBS und konnten mittels elektronenmikroskopischer Aufnahmen zeigen, dass die hemizygote Deletion für das Elastin-Gen nicht nur zur verminderten Produktion von Elastinfasern im Gewebe führt, sondern auch die Quervernetzung in einer Weise verändert wird, wie man sie beispielsweise bei 90-jährigen Probanden findet. Elastin konnte unter anderem in der Basilarismembran und den Haarzellen der Cochlea nachgewiesen werden. Im Mittelohr befinden sich auch zwei Binnenmuskeln, der *Musculus stapedius*, der am Steigbügelhals ansetzt und das *Ligamentum anulare* spannt sowie der *Musculus tensor tympani*, der am Hammergriff ansetzt und das Trommelfell spannt. Letzterer ist gleichzeitig der feinste Muskel des Menschen, da nur drei Muskelfasern von einer Nervenfasern des *Nervus tensoris tympani* innerviert werden. Durch den *Musculus stapedius* wird die Schwingungsfähigkeit des Steigbügels herabgesetzt. Dadurch wird das Innenohr vor hohen Schallpegeln geschützt. Die hemizygote Deletion für das Elastin-Gen führt, wie vorab beschrieben, zu einem veränderten Genprodukt, dem Elastin, nicht nur hinsichtlich der Quantität, sondern auch seiner Qualität. Dies könnte nicht nur eine ganz wesentliche Erklärung für die immer wieder beschriebene Geräuschempfindlichkeit bei diesem Syndrom sein, sondern auch für die Beobachtung der Schallempfindungsschwerhörigkeit für hohe Frequenzen. Auch wenn sich eine Hörstörung bei diesem Syndrom mehrheitlich erst im Verlauf des Lebens entwickelt, so dürfte der Pathomechanismus nicht primär auf exogene Ursachen, wie eine wiederholte Otitis media zurückzuführen, sondern vielmehr im Zusammenhang mit der hemizygoten Deletion in der für das Williams-Beuren-Syndrom kritischen Region zu sehen und damit primärer Genese sein.

Gesamt beurteilt untermauern die eigenen Ergebnisse die in den Leitlinien des Wissenschaftlichen Beirates des Bundesverbandes WBS zur Diagnostik und Therapie veröffentlichten Empfehlungen, die unter anderem besagen, dass eine Hörstörung möglichst objektiv als initiale altersunabhängige Diagnostik empfohlen wird (Pankau et al. 2005). Diese Empfehlung sollte dahingehend ergänzt werden, dass nach dem 20. Lebensjahr möglichst objektive Hörprüfungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden sollten.

**Tab. 10.8: Häufigkeit und Spektrum von Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom
Literaturübersicht neben eigenen Ergebnissen und Berücksichtigung des Untersuchungsverfahrens**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Patientenzahl	1	9	20 (16)	27 (25)	21	81	44	45 (13)	96	189 w ^{a)} 96 m ^{a)} 93
Altersspanne [Jahre]	27	9 – 25	>30	6 – 48 (15,1)	6 – 26 (15,8)	5,33 – 59,5	5,7 – 35,6 (16,1)	17 – 39 (23)	2 – 30	0,6 – 66,6 (10,7)
				18 9 6 – 21 (14,4) >21 (39,2)		43 38 5,33 – 17,92 (11,67) 18 – 59,5 (28,5)				
Pathologische Befunde [%]	100	33	75	84 (6) 77 (b) 100 (b) 62,5 (d) 100 (d)	66,7	63 92	56,8	61,6	12,5 22,6	I ^{b)} 11,5 II ^{b)} 8,6 III ^{b)} 11,4 IV ^{b)} 17,6
Schallleitung [n %]	1	-	-	?	2	-	-	1	2	2
Schallempfindung [n %]	-	3 Erw.	9	?	12	63%	26,1% ^{c)}	5	-	9
Kombinierte [n %]	-	-	3	?	-	-	21,6% ^{c)}	2	-	-
Retrocochl. [n %]	-	-	-	?	-	-	-	-	-	-
Untersuchungsverfahren ^{d)}	?	e/f	?	b/d	a/d	d/f	b	b	b	a/b/c/d
Hörgerät	?	?	?	?	?	?	?	?	?	2

1 Miani et al. 2001 6 Marler et al. 2010 ^{a)} a) BERA b) Tonschwellenaudiometrie c) Impedanzaudiometrie d) DPOAE e) TEOAE f) Tympanometrie

2 Liane et al. 2001 7 Zarchi et al. 2011 ^{b)} Die Prozentangaben beziehen sich nur auf die 11,3% mit mittlerer und schwerer Hörstörung

3 Chermiske et al. 2001 8 Bedeschi et al. 2011 ^{c)} I: Altersspanne aller weiblichen bzw. männlichen Patienten; II: Altersspanne 7-18 Jahre; III: Altersspanne 7-18 Jahre; IV: Erwachsene

4 Marler et al. 2005 9 Barozzi et al. 2012 ^{d)} w: weiblich; m: männlich

5 Gothelf et al. 2006 10 Eigene Untersuchungen

11. Intelligenzentwicklung

Angela Gosch

11.1 Einleitung

Die Diagnose der Intelligenzminderung ist funktional, sie sagt nichts über die Ätiologie oder Pathogenese aus. Es muss eine deutliche Intelligenzminderung und Störung der Adaptation vorliegen, damit die Diagnose gestellt werden kann. In der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Dilling et al. 1991) werden vier Stufen der Intelligenzminderung unterschieden:

Die ICD-10 unterscheidet:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| • Leichte Intelligenzminderung | IQ-Bereich: 50-69 |
| • Mittelgradige Intelligenzminderung | 35-49 |
| • Schwere Intelligenzminderung | 20-34 |
| • Schwerste Intelligenzminderung | < 20 |

In dem neuen Klassifikationssystem, dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM V, American Psychiatric Association, 2013) wird nicht mehr zwischen diesen Graden der Intelligenzminderung unterschieden. Es wird von einer intellektuellen bzw. kognitiven Entwicklungsstörung gesprochen, wenn die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten mehr als zwei Standardabweichungen unter dem mittleren Intelligenzquotienten ($IQ \leq 70$) liegen und vor allem sich die Beeinträchtigungen auf drei Bereiche der Adaptation auswirken: 1. den konzeptuellen Bereich, der Sprach-, Lese-, Schreib-, Rechenfertigkeiten, das abstrakte Denken, Wissen und Gedächtnisleistungen umfasst, 2. den sozialen Bereich, der sich auf die Empathie, soziale Urteilsfähigkeit, interpersonale Kommunikationsfähigkeiten, die Fähigkeiten Freundschaften aufzubauen und aufrechtzuerhalten (u.a.) bezieht und 3. der praktische Bereich, der sich auf die Selbststeuerung bzw. das Selbstmanagement bei der persönlichen Pflege, bei beruflichen Verantwortlichkeiten, den Umgang mit Geld, mit der Freizeit und der Organisation von Schul- und beruflichen Aufgaben zentriert.

Die Entwicklung von Kindern mit Intelligenzminderung verläuft verzögert, das heißt, frühe Entwicklungsschritte wie beispielsweise das Greifen oder Sitzen, Laufen und Sprechen (u.a.) werden verzögert erworben, und die Entwicklungsverzögerung bzw. der -abstand zu unauffällig bzw. normalentwickelten Kindern nimmt in den verschiedenen Leistungsbereichen im Laufe der Zeit zu. Bezogen auf die Entwicklungsstadien der geistigen Entwicklung von Piaget wird angegeben, dass Kinder mit Intelligenzminderung in der Regel nicht die Stufe des anschaulichen Denkens überschreiten. Das bedeutet, dass sie Schwierigkeiten haben, konkrete oder formale Denkopoperationen durchzuführen. Bei Testverfahren, die auf dem Intelligenzkonzept von Binet und Simon basieren, wird angegeben, dass Menschen mit Intelligenzminderung ein Intelligenzalter von maximal sieben Jahren erreichen (Meyer, 2000).

Bei Menschen mit WBS ist von Interesse, wie sich ihre Intelligenzentwicklung beschreiben lässt. Mit anderen Worten, inwieweit sie verlangsamt ist, und welche Variationsbreite der IQ-Werte in der Gruppe vorliegt. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob ein charakteristisches Leistungsprofil vorliegt, und wie stabil die Leistungen der Menschen mit WBS über verschiedene Altersstufen hinweg sind.

In der Mehrzahl der Studien über das WBS liegen die mittleren Intelligenztestwerte im Bereich der leichten bis mittleren Intelligenzminderung. Eine Variationsbreite von IQ-Werten zwischen 40-60, mit mittleren Werten zwischen IQ von 50-60 wird angegeben (Martens et al. 2008; Pryweller et al. 2012). In verschiedenen Studien werden für 73% bis 100% der Kinder mit WBS Intelligenztestwerte im Bereich der Intelligenzminderung genannt (Greer et al. 1997; Mervis und Klein-Tasman, 2000; Udwin et al. 1996). Greer et al. (1997) sowie Mervis, Kistler, John und Morris (2012) fanden darüber hinaus keine Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

Zur Streuung der Intelligenzleistungen geben Mervis und Klein-Tasman (2000) an, dass die Standardabweichung von 14.73 bei den 188 Probanden mit WBS, mit denen der Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT, Kaufman und Kaufman, 1990) durchgeführt wurde, der der Normierungsgruppe entspricht. Die Spannbreite der Leistungen liegt zwischen einem IQ von 32 und 78. Das heißt, sie variiert zwischen dem Bereich der schweren Intelligenzminderung und Lernschwierigkeiten. Demgegenüber ist die Standardabweichung bei Durchführung der Differential Ability Scales (Elliott, 1990) in der Gruppe von 76 Probanden mit WBS im Ver-

gleich zur Normierungsgruppe reduziert, was die Autorinnen auf eine geringere Variation der Leistungen bezüglich der räumlich-visuomotorischen Leistungen zurückführen. In diesem Verfahren liegen die IQ-Werte zwischen IQ 40 und 98, also dem Bereich der mittleren Intelligenzminderung bis zum Normbereich.

Insgesamt wird eine große Variationsbreite der Intelligenzleistungen gesehen, die auch davon abhängt, mit welchem Intelligenztest die Leistungen und welcher Leistungsbereich erfasst werden. Eine Reihe von Studien belegen bessere sprachliche Leistungen der Kinder im Vergleich zu den visuomotorischen Fertigkeiten (Bellugi et al. 1988; Gosch und Pankau, 1998; Karmiloff-Smith, 1992; Martens et al. 2008; Pryweller et al. 2012).

Zum Beispiel haben Mervis and John (2010) in ihrer Studie die Differential Ability Scales-II (DAS-II; Elliott, 2007) mit 120 Kindern mit WBS durchgeführt. Deren Globalwert (general conceptual score, entspricht einem IQ-Wert) liegt im Mittel bei 65 (Spannweite: 31-96). Gleichzeitig liegen bessere Leistungen für das sprachliche (Mittelwert=74, Spannweite: 30-111) und für das nichtsprachliche abstrakt-logische Denken (Mittelwert=79, Spannweite: 37-118) im Vergleich zu den räumlichen abstrakt-logischen Fertigkeiten (Mittelwert=53, Spannweite: 32-81) vor. Die Autorinnen berichten bei 85 % der Kinder von einer signifikanten Leistungsdifferenz zwischen den verbalen bzw. nichtsprachlichen abstrakt-logischen sowie den räumlichen Intelligenzleistungen. Eine derartige Leistungsdifferenz wird in anderen Studien nicht gefunden. So haben beispielsweise Howlin, Davies und Udwin (1998) 62 Erwachsene mit einem mittleren Alter von 26 Jahren mithilfe der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R; Wechsler, 1986) untersucht. Der mittlere Gesamt-IQ lag bei 61, während der Verbal-IQ mit 65 höher als der Handlungs-IQ von 61 war. Der Unterschied zwischen Verbal- und Handlungsteil erreicht nicht die von den Testautoren geforderte Differenz. Die Autoren berichten von besseren Leistungen der Probanden bezüglich des allgemeinen Denkens und Wortschatzes im Vergleich zu den anderen Untertests des WAIS-R und von einer geringeren Variation der Testwerte im Handlungsteil. In diesem Rahmen halten Mervis und John (2010) fest, dass gerade beim Einsatz der Wechsler-Intelligenztestverfahren die Leistungsdifferenzen bei den Kindern schwerer nachzuweisen seien.

Zur Prüfung der Stabilität der Leistungen sind Längsschnittstudien, in denen die Intelligenzentwicklung der Kinder mit WBS erhoben wird, besonders aufschlussreich. In seiner Studie

an 14 Kindern mit WBS hat Crisco (1990) die Intelligenz zu zwei Testzeitpunkten überprüft. Zum ersten Testzeitpunkt waren die Kinder durchschnittlich 50.4 Monate alt (Altersspannbreite: 42-63 Monate) und wiesen einen mittleren Intelligenzquotienten von 67 (Standardabweichung: SD=16.5) in der Stanford-Binet Intelligence Scale (SIT; Terman und Merrill, 1973) auf. Fünf Jahre später wiesen die Kinder mit WBS einen mittleren Intelligenzquotienten von 66 (SD=11.9) auf. Der Unterschied zwischen beiden Testzeitpunkten war nicht signifikant, somit schließt der Autor auf eine stabile Leistungsentwicklung bei den Kindern mit WBS, die der normalentwickelter Kinder gleicht.

In ihrer Längsschnittstudie über einen Zeitraum von zwei Jahren haben Gosch und Pankau (1995) 18 Kinder mit WBS im durchschnittlichen Alter von 6;6 und 8;6 Jahren einbezogen. Die Leistungen der Kinder im Mann-Zeichen-Test sind über die zwei Jahre hinweg stabil (t_1 : mittlerer Mann-Zeichen-Quotient: MZQ= 63.5, SD=13.2; t_2 : mittlerer MZQ=65, SD=10.7; $t=-.63$, $p=.54$), aber im Vergleich dazu fällt ein signifikanter Leistungsabfall bei der Columbia Mental Maturity Scale auf (CMM; Bondy et al. 1969) auf (t_1 : IQ=77, SD=14.7; t_2 : IQ= 68, SD=13.1; $t=2.69$, $p=.015$). Die Autoren diskutieren, dass die Ergebnisse für eine stabile Entwicklungsrate in einigen Bereichen der kognitiven Entwicklung sprechen, aber die Entwicklungsrate in anderen, mehr sprachgebundenen kognitiven Bereichen (CMM) nicht vergleichbar zu der normalbegabter Kinder zunimmt, somit ein Leistungsabfall auftritt.

In ihrer Längsschnittstudie (Mervis et al. 2012) über einen Zeitraum von fünf Jahren wurde den 40 Kindern mit WBS der Kaufman Brief Intelligence Test (KBIT-2; Kaufman und Kaufman, 2004), ein kurzes Screeningverfahren zur Erfassung der verbalen und nichtverbalen Intelligenz, vier bis sieben Mal vorgegeben. Im Durchschnitt war die Intelligenzleistung zwischen dem Alter von vier bis siebzehn Jahren stabil, wenngleich deutliche interindividuelle Differenzen vorlagen. Zusätzlich fanden die Autorinnen, dass die mütterliche Bildung mit den verbalen Leistungen ihrer Kinder korrelierte.

In der bisher über den längsten Zeitraum andauernden Studie haben Udwin et al. (1996) 23 Jugendliche, die sie mittels WISC-R (Wechsler, 1976) untersucht haben, acht Jahre später mit dem WAIS-R (Wechsler, 1986) nachuntersucht. Ein Leistungsanstieg wurde bei den Erwachsenen gefunden. Die Autoren diskutieren den Gesichtspunkt, dass es sich um verschiedene Testverfahren handelt. Auch in anderen Studien, in denen sowohl der WISC-R als auch später

der WAIS-R eingesetzt worden waren, war ein Anstieg der IQ-Werte beobachtet worden. Trotz alledem seien die Ergebnisse ihrer Studie von Bedeutung, da sie auf eine stabile Intelligenzentwicklung der Menschen mit WBS hinweisen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Kinder mit WBS in der Regel einen Intelligenzquotienten aufweisen, der im Bereich der leichten bis mittleren Intelligenzminderung einzuordnen ist. Es werden auch regelhaft bessere Ergebnisse im Verbal- als Handlungsteil gefunden. Somit unterstützen die bisherigen Studien die These, dass bei dem WBS ein charakteristisches Leistungsprofil bzw. eine Dissoziation zwischen sprachlichen und praktischanschaulichen Leistungen vorliegt.

Schließlich weisen erste Längsschnittstudien auf eine stabile Entwicklungsrate der Kinder mit WBS hin. Eine Ausnahme bildet der Leistungsabfall der Kinder mit WBS bezüglich der Testwerte in der Columbia Mental Maturity Scale (CMM, Bondy et al. 1969) über den Zeitraum von zwei Jahren. In zwei Längsschnittstudien bis ins Erwachsenenalter kommen Mervis et al. (2012) und Udwin et al. (1996) zum Schluss, dass beim WBS kein Leistungsabfall zu notieren ist. Dies stehe auch im Gegensatz zu Studien über andere genetische Syndrome, bei denen Leistungsminderungen zu beobachten seien.

11.2 Verteilung der Intelligenz- bzw. Entwicklungsquotienten

Ziel dieser Studie ist es, anhand einer größeren Stichprobe von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen die Verteilung der Intelligenz- bzw. Entwicklungsquotienten zu erfassen.

11.2.1 Stichprobe und Methode

Es wurden insgesamt 173 Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit WBS mit einem mittleren Alter von 9;6 Jahren (Altersspannbreite: 2–41;2 Jahre) in diese Studie einbezogen. Dabei handelt es sich um 83 weibliche und 90 männliche Probanden. Mit den Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen wurden je nach Alter verschiedene Entwicklungs- oder Intelligenztestverfahren durchgeführt. Mit jüngeren Kindern wurde die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik (MFED, Köhler und Egelkraut, 1984), mit älteren eines der Wechsler Verfahren (Hamburg Wechsler Intelligenztest) oder weitere Intelligenztestverfahren (z.B. Grundintelligenztest, CFT 1) durchgeführt.

Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das 2. und 3. Lebensjahr

Bei der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik für das 2. und 3. Lebensjahr (MFED, Köhler und Egelkraut, 1984) handelt es sich um einen Entwicklungstest, mit dem die kindlichen Leistungen in sieben Funktionsbereichen überprüft werden: Grob- und Feinmotorik, Perzeption, aktive Sprache und Sprachverständnis, Sozialverhalten und Selbständigkeit. Pro Funktionsbereich liegt eine Liste von Items mit zunehmender Schwierigkeit vor. Bei der Auswertung wird pro Skala die Bestimmung des Entwicklungsalters vorgenommen. Der Entwicklungsstand eines Kindes bezüglich der einzelnen Funktionsbereiche wird durch die 50%-Monatsangabe bestimmt, die einen Vergleich mit der durchschnittlichen Entwicklung der Referenzgruppe normalentwickelter Kinder darstellt. Psychometrische Kennwerte der MFED haben befriedigende Retest-Reliabilitäten (mit Ausnahme der Perzeptionsskala) ergeben (Rennen-Allhoff, 1990).

Für die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik wurde vor dem Hintergrund der Ergebnisse der 50% Perzentile aller Funktionsbereiche ein Gesamt-Entwicklungsquotient berechnet (MFED-Gesamt), d.h. die Untersuchungsergebnisse für die 50%-Perzentile wurden in Beziehung zum Lebensalter gebracht. Darüber hinaus wurden noch ein Motorik-Quotient, der auf den beiden Skalen Lauf- und Handgeschicklichkeitsalter basiert (MFED-Motorik), und ein Sprach-Quotient (MFED-Sprache), der die Skalen aktives Sprechalter und Sprachverständnis einbezieht, gebildet. Schließlich wurde noch ein „Selbständigkeitsquotient“ (MFED-Selbständigkeit) berechnet, der sich auf die Skala Selbständigkeitsalter bezieht.

Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder, Revision

Der Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder in der revidierten Fassung von 1983 (HAWIK-R, Tewes, 1983) basiert auf dem Intelligenzkonzept von Wechsler (1974), das davon ausgeht, dass „Intelligenz die allgemeine Fähigkeit des Individuums [ist], die Welt, in der es lebt, zu verstehen, und sich in ihr zurechtzufinden“ (zitiert nach Tewes, 1983). Demzufolge ist „Intelligenz die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen“ (Matarazzo, 1982). Um die Variation intelligenten Verhaltens erfassen zu können, sollte ein Test aus möglichst vielen unterschiedlichen Aufgabenbereichen bestehen.

Der HAWIK-R besteht aus zehn Untertests zu den beiden Bereichen der sprachlichen und praktisch-anschaulichen Fertigkeiten sowie einem zusätzlichen Subtest, zu der akustischen Merkfähigkeit bzw. zum Kurzzeitgedächtnis. Zu den beiden Bereichen und dem Gesamtest lassen sich Intelligenzquotienten berechnen. Der HAWIK-R setzt sich aus dem Verbalteil mit den folgenden Subtests: Allgemeines Wissen (AW), Allgemeines Verständnis (AV), Rechnerisches Denken (RD), Gemeinsamkeiten-Finden (GF), Wortschatz-Test (WT), Zahlennachsprechen (ZN) und dem Handlungsteil mit den Skalen: Zahlen-Symbol-Test (ZS), Bilderergänzen (BE), Bilderordnen (BO), Mosaiktest (MT) und schließlich Figurenlegen (FL) zusammen. Jedem Subtest liegen eine Reihe von Aufgaben zugrunde, bei denen sich sowohl die Rohpunkte richtig gelöster Aufgaben berechnen lassen als auch Wertpunkte, die einen altersunabhängigen Vergleich der Leistung zulassen. Dabei liegen der Mittelwert der Wertpunkte bei 10 und der Normbereich zwischen 7 – 13 Punkten.

Der HAWIK-R wird als Einzeltest durchgeführt und dauert in der Regel mindestens 90 Minuten. Das Verfahren wurde an 1898 Kindern der Bundesrepublik standardisiert. Es wurden für die zehn Altersgruppen vom siebten bis zum sechzehnten Lebensjahr jeweils Wertpunkte und Intelligenzquotienten getrennt berechnet.

Für die Testgütekriterien wie Objektivität und Reliabilität liegen Angaben des Autors vor. Die Objektivität bezieht sich auf die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität. Pro Untertest sind genaue schriftliche Durchführungs- als auch Auswertungsanweisungen formuliert, die einen hohen Grad der Standardisierung der Untersuchungssituation gewährleisten. Zur Reliabilität liegen Angaben zur internen Konsistenz, zum Standardmessfehler und Stabilität vor. Zum Beispiel liegt die jahrgangsbezogene interne Konsistenz für den Verbalteil zwischen .67 und .96 (ohne Zahlennachsprechen) und für den Handlungsteil zwischen .55 bis .91 (ohne Zahlen-Symbol-Test). Die interne Konsistenz und auch die weiteren Angaben zum Standardmessfehler und zur Stabilität der Skalen werden für den HAWIK-R als befriedigend bezeichnet. Zur Validität liegen keine Angaben vor.

Anhand der berechneten Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten wurde eine Einteilung in sechs IQ-Gruppen vorgenommen: ≤ 34 , 35-49, 50-69, 70-84, 85-99, > 100 .

11.3 Ergebnisse

Die Spanne der erreichten IQ-Werte umfasst die Bereiche von EQ/IQ's zwischen ≤ 34 bis zum Bereich von 85 bis 99. Für keines der Kinder, Jugendlichen oder Erwachsenen mit WBS liegt ein IQ von mehr als 100 vor; daher wird diese Kategorie in der folgenden Abbildung nicht aufgenommen. Die genaue Verteilung der EQ- bzw. IQ-Werte ist in der folgenden Abbildung 11.1 dargestellt.

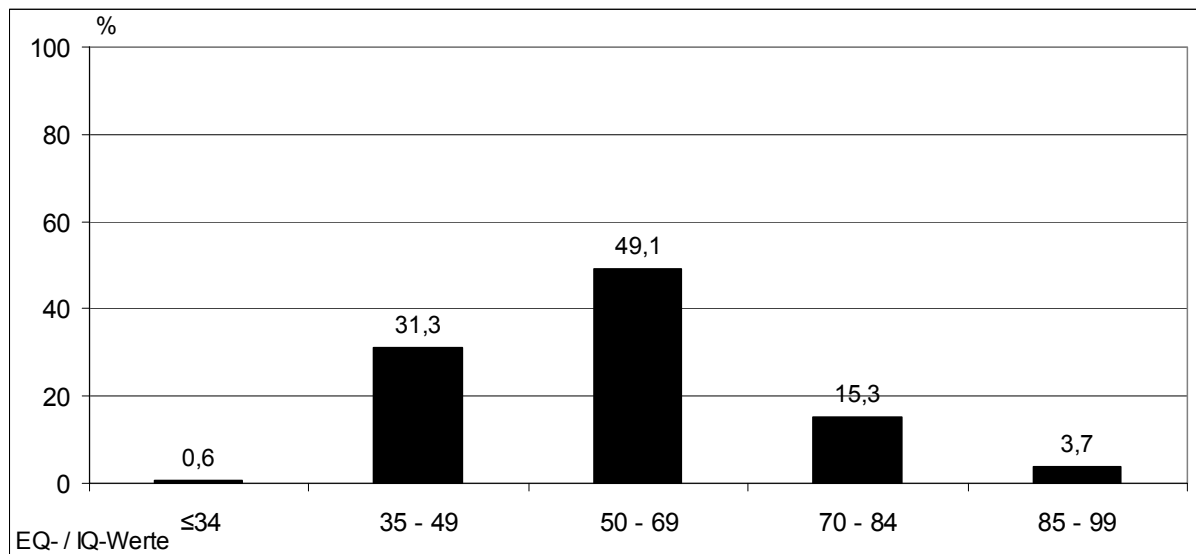


Abb. 11.1: Verteilung der Entwicklungs- (EQ) bzw. Intelligenzquotienten (IQ) bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit WBS

Bei knapp der Hälfte der Probanden liegt deren Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotient im Bereich der leichten Intelligenzminderung und bei weiteren 31,1% im Bereich der mittleren Intelligenzminderung. Bei weiteren 15,3% ($n=25$) ist der Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotient im Bereich der Lernschwierigkeiten bzw. -behinderung und bei 3,7% ($n=6$) im Normbereich einzuordnen. Seltener wird eine schwere geistige Behinderung gesehen, dies trifft auf 0,6% dieser Gruppe zu. Der Vergleich der Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten zwischen Mädchen und Jungen weist auf keine Unterschiede in der Verteilung hin. Zusätzlich wurde eine Korrelation zwischen dem EQ- bzw. IQ-Wert und dem Alter berechnet. Dieser signifikante negative Zusammenhang ($r=-2,2$, $p=0.002$) bedeutet, dass der IQ mit zunehmenden Alter abnimmt.

11.4 Diskussion

Achtzig Prozent der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen weisen einen Entwicklungs- oder Intelligenzquotienten in den Bereichen der leichten bis mittleren Intelligenzminderung auf. Dieses Ergebnis bestätigt bisherige Studien aus dem angloamerikanischen Raum, bei denen für 73% bis 100% der Kinder mit WBS Intelligenztestwerte im Bereich der Intelligenzminderung gefunden wurden (Greer et al. 1997; Martens et al. 2008; Mervis und Klein-Tasman, 2000; Mervis und John, 2010; Pryweller et al. 2012; Udwin et al. 1996). Ebenfalls in Übereinstimmung zu amerikanischen Studien (Greer et al. 1997; Mervis et al. 2012) wurden in dieser Untersuchung aus dem deutschsprachigen Raum keine Leistungsunterschiede zwischen Mädchen und Jungen gefunden. Allerdings ergibt sich ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und dem EQ bzw. IQ. Da jedoch verschiedene Entwicklungs- und Intelligenztests zum Einsatz gekommen sind, sollte dieses Ergebnis möglichst in einer Gruppe von Probanden, die mit demselben Intelligenztestverfahren untersucht worden sind, bestätigt werden.

11.4.1 Intelligenz von Kindern und Jugendlichen mit WBS im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom, Lernschwierigkeiten oder Intelligenzminderung unklarer Ätiologie und normalentwickelten Kindern

In dieser Studie werden die Intelligenzquotienten und das Leistungsprofil von Kindern und Jugendlichen mit WBS mit denen verschiedener Kontrollgruppen verglichen. Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom (DS), eine mit gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen mit Lernschwierigkeiten bzw. -behinderung sowie Intelligenzminderung unklarer Ätiologie (LB/GB) und eine Gruppe jüngerer normalentwickelter Kinder (Vergleichsgruppe VG).

11.4.2 Stichprobe und Methode

Es wurden insgesamt 128 Familien in diese Studie, die Teil eines DFG-Forschungsprojektes (DFG GO 716 /2-1) war, einbezogen. Alle 128 Kinder und Jugendlichen wurden psychodiagnostisch unter anderem bezüglich ihres Wortschatzes mithilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK – R; Tewes, 1983) untersucht, und die Mütter wurden gebeten, die Child Behavior Checklist und die Kurzform der Vineland Social Maturity Scale

auszufüllen sowie weitere Fragen zum familiären sozioökonomischen Status zu beantworten. Von den 128 einbezogenen Familien haben insgesamt 111 Mütter die Fragen beantwortet: 37 Mütter von Kindern mit WBS (Response Rate: 97%), 14 Mütter von Kindern mit DS (Response Rate: 93%), 25 Mütter von Kindern mit LB/GB (Response Rate: 68%) sowie 35 mit normalentwickelten Kindern (VG; Response Rate: 92%) mit gleichen Wortschatztestleistungen im Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R; Tewes, 1983). Bei den Familien mit WBS handelt es sich um Mitglieder des Bundesverbandes Williams-Beuren-Syndrom e.V. aus dem gesamten Bundesgebiet, die seit 1990 an einer Längsschnittstudie der Universitätskinderklinik Kiel teilnehmen. Die Gruppe mit Familien mit DS wurde mit Unterstützung der Selbsthilfegruppe Arbeitskreis Down-Syndrom e.V. zusammengestellt und ebenfalls im Elternhaus untersucht. Bei Vorliegen des elterlichen Einverständnisses wurden die Kinder mit LB/GB und VG im Kindergarten oder der Schule psychodiagnostisch untersucht.

Tab. 11.1: Angaben zur Untersuchungsstichprobe

Variable	WBS	DS	LB/GB	VG	Gesamt
Anzahl (n)	38	15	37	38	128
Geschlecht	20w: 18m	8w: 7m	19w: 18m	20w: 18m	67w: 60m
Alter (M: Jahre; Monate)	12;10	13;0	12;9	8;2	11;5
Altersrange	10;1-17;5	10;11-16;11	9;11-16;11	5;11-12;5	5;11-17;5

WBS: Williams-Beuren-Syndrom; DS: Down-Syndrom; LB/GB: Jugendliche mit Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung; VG: Vergleichsgruppe von Kindern mit gleichem sprachlichen Entwicklungsalter; n: Anzahl; M: Mittelwert; w: weiblich; m: männlich

Bei den Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom handelt es sich um 20 Mädchen und 18 Jungen. Das mittlere Alter liegt bei 12;10 Jahren. Die mittlere Wortschatztestleistung liegt bei neun richtig gelösten Aufgaben und der mittlere Verbal-Intelligenzquotient gemessen mit Hilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK-R; Tewes, 1983) bei 63.3 (SD=9.2). Die Diagnose des WBS wurde mittels genetischer Analysen bestätigt.

Die Gruppen der Kinder mit Down-Syndrom und mit Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung (LB/GB) ohne syndromale Ätiologie wurden nach dem Alter, Geschlecht und der Wortschatztestleistung im HAWIK-R (Tewes 1983) im Vergleich zu den Kindern mit WBS zusammengestellt. Es wurden acht Mädchen und sieben Jungen mit DS im durchschnittlichen

Alter von 13;0 Jahren einbezogen. Es ergibt sich eine mittlere Leistung im Wortschatztest von fünf richtig gelösten Aufgaben, und der mittlere Verbal-Quotient liegt bei 52.5 (SD=5.2).

Bei der Gruppe der Kinder mit Lernschwierigkeiten/-behinderung und Intelligenzminderung ohne syndromale Ätiologie (LB/GB) handelt es sich um 19 Mädchen und 18 Jungen im mittleren Alter von 12;11 Jahren. Durchschnittlich lösten die Kinder und Jugendlichen 10 Aufgaben bezüglich des Wortschatztestes richtig, und es ergibt sich ein durchschnittlicher Verbal-Quotient von 72 (SD=8.7).

Schließlich wurde noch eine Vergleichsgruppe unauffällig bzw. normalentwickelter Kinder in die Studie (VG) einbezogen. Die Gruppe wurde nach dem sprachlichen Entwicklungsstand der Kinder mit WBS (Wortschatztest des HAWIK-R) zusammengestellt. Die 38 normalentwickelten Kinder sind im Mittel 8;2 Jahre alt. Eine Testung mit dem HAWIK-R wurde nicht durchgeführt. Um zu klären, ob die Kinder altersgemäß entwickelt waren, wurden sowohl die Betreuerinnen (Lehrerinnen oder Erzieherinnen) im Gespräch und die Eltern im Fragebogen befragt.

Vor dem Hintergrund dieser Einschätzungen wurde folgende vierstufige Intelligenzeinteilung vorgenommen: Wert 0 entspricht $IQ \leq 55$; Wert 1: $IQ 55-70$; Wert 2: $IQ 70-84$; Wert 3: $IQ \geq 85$.

Um den Intelligenzquotienten sowie sprachliche als auch praktisch-anschauliche Fertigkeiten differenziert erfassen zu können, wurde den Kindern und Jugendlichen (mit Ausnahme der Kinder der Vergleichsgruppe, VG) der Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder in der revidierten Fassung von 1983 (HAWIK-R; Tewes, 1983) vorgegeben. Zur genauen Beschreibung dieses Tests wird auf Kapitel 11.1. verwiesen.

11.5 Ergebnisse

Im Folgenden werden in Tabelle 11.2 die Intelligenzunterschiede in den verschiedenen Untersuchungsgruppen der knapp 13-Jährigen für den Verbal- und Handlungsbereich sowie den Gesamtest dargestellt, in Tabelle 11.3 (Seite 217) die Verteilung der Intelligenzquotienten in den Gruppen und in Abbildung 11.2 (Seite 218) die mittleren Wertpunkte pro Untertest der

drei Untersuchungsgruppen. Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Einfluss des Geschlechts, des elterlichen Bildungsgrades, des familiären sozioökonomischen Status und des Geburtsgewichts auf die Intelligenztestwerte berichtet. Für drei Untersuchungsgruppen, Kinder und Jugendliche mit WBS, DS und Lernschwierigkeiten bzw. -behinderung/Intelligenzminderung (LB/GB) ergeben sich für den HAWIK-Gesamtwert, den Verbal- und Handlungs-IQ folgende Werte, die in der Tabelle 11.2 aufgeführt sind.

Tab. 11.2: Mittelwerte und Standardabweichungen des Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ's sowie der Differenz zwischen Verbal- und Handlungs-IQ in den Gruppen der Jugendlichen mit WBS, DS und LB/GB

Intelligenzquotient	WBS	DS	LB/GB	F	p	Eta ²
	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
Verbal-IQ	63.1 (8.0)	52.3 (5.1)	72.7 (9.0)	41.0	<.001	0.49
Handlungs-IQ	47.6° (7.2)	45.8 (3.6)	74.8 (14.3)	50.4 #	<.001	
Gesamt-IQ	50.0° (8.2)	43.9 (1.7)	70.4 (11.3)	50.8 #	<.001	
Absolute VT-HT-Differenz	15.4° (6.1)	6.6 (6.1)	9.6 (7.0)	10.6	<.001	0.22

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38. °n=29); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Jugendliche mit Lernbehinderung bzw. Intelligenzminderung (n=37); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; p: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke; #: χ^2 : Chi²-Test ohne Angabe von Effektstärken

Aus Tabelle 11.2 geht hervor, dass sich die drei Untersuchungsgruppen bei Berechnung von einfaktoriellen Varianzanalysen hinsichtlich des Verbal-Intelligenzquotienten signifikant und mit einer bedeutsamen Effektstärke von .49 voneinander unterscheiden. Post-hoc Vergleiche nach Scheffé ergeben signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen. Das bedeutet, die Gruppe mit LB/GB weist bezüglich der sprachlichen Fertigkeiten signifikant bessere Leistungen auf als die Kinder mit Syndromen, und Kinder mit WBS signifikant bessere als die Gruppe mit DS.

Bei Berechnung von nonparametrischen Verfahren ergeben sich ebenfalls für die drei Untersuchungsgruppen signifikante Unterschiede bezogen auf den Handlungs- und Gesamt-Intelligenzquotienten. Während sich alle drei Gruppen signifikant bezüglich des Gesamt-Intelligenzquotienten unterscheiden, ergeben sich für den Handlungs-IQ zwar signifikante Unterschiede

zwischen der Gruppe mit LB/GB und den Syndromgruppen, aber nicht zwischen den beiden Gruppen mit WBS und DS.

Im Weiteren wurden die absoluten Differenzen zwischen dem Verbal- und Handlungsquotienten berechnet. Beim HAWIK-R wird eine IQ-Punkte-Differenz von mehr als 15 zwischen dem Verbal- und Handlungsteil als klinisch bedeutsam angesehen. Die Gruppe der Kinder mit WBS reduziert sich auf 29, da nicht mit allen der handlungstheoretische Teil durchführbar war. Bei diesen 29 Kindern liegt der mittlere Verbal-Intelligenzquotient bei 63.2 (Standardabweichung: SD=8.7) und der Handlungs-Intelligenzquotient bei 47.6 (SD=7.2; Differenz: M=15.4). Bei Berechnung einer einfaktoriellen Varianzanalyse unterscheiden sich die drei Gruppen signifikant bezüglich der Differenz zwischen Verbal- und Handlungs-Intelligenzquotient, wenngleich mit einer nur mittleren Effektstärke von .22. Scheffé-Tests weisen darauf hin, dass sich die Gruppe mit WBS signifikant von den beiden anderen Gruppen unterscheidet, während letztere nicht signifikant voneinander differieren.

Wie sich die Intelligenztestwerte der Kinder und Jugendlichen der verschiedenen Gruppen verteilen, zeigt die folgende Tabelle 11.3.

Tab. 11.3: Verteilung der Intelligenzquotienten (Anzahl und Prozent) in den Untersuchungsgruppen

Bereiche der Intelligenz	WBS			DS			LB/GB		
	GT-IQ ^o n (%)	VT-IQ n (%)	HT-IQ ^o n (%)	GT-IQ n (%)	VT-IQ n (%)	HT-IQ n (%)	GT-IQ n (%)	VT-IQ n (%)	HT-IQ n (%)
Normbereich IQ \geq 85		1 (2.6)	-	-	-	-	4 (10.8)	2 (5.4)	12 (32.4)
LB IQ: 84 – 70	1 (3.4)	7 (18.4)	1 (3.1)	-	-	-	18 (48.7)	22 (59.5)	11 (29.7)
Leichte GB IQ: 69 – 50	11 (37.9)	30 (78.9)	8 (25.0)	-	12 (80.0)	3 (20.0)	14 (37.8)	13 (35.1)	13 (35.1)
Mittlere GB IQ < 50	17 (58.6)	-	19 (59.4)	15 (100)	3 (20.0)	12 (80.0)	1 (2.7)	-	1 (2.7)

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38, ^on=28); DS: Down-Syndrom (n=14); LB: Kinder und Jugendliche mit Lernbehinderung/Intelligenzminderung (n=37); GT-IQ: Gesamt-IQ; VT-IQ: Verbal-IQ; HT-IQ: Handlungs-IQ; n: Anzahl; %: Prozentangaben

Legt man die Intelligenzunterteilung in vier Kategorien (IQ <50, 50-69, 70-84, \geq 85) zugrunde, lassen sich 37,9% und 58,6% der Gesamt-Intelligenzquotienten der Kinder mit WBS im Bereich der leichten und mittleren Intelligenzminderung einordnen. Allerdings gilt das nicht für ihre verbalen Fähigkeiten, hier weisen 78,9% der Kinder Leistungen auf, die im Bereich der

leichten Intelligenzminderung einzustufen sind. Kein Verbal-IQ dieser Gruppe liegt im mittleren Bereich der Intelligenzminderung. Bei den Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom ist die Leistung aller Kinder im Bereich der mittleren Intelligenzminderung anzusiedeln.

Betrachtet man die Gruppe der Probanden mit Lernschwierigkeiten/-behinderung bzw. Intelligenzminderung wird deutlich, dass der Gesamt-IQ für den großen Teil (n=18) in den Bereich der Lernschwierigkeiten bzw. -behinderung fällt (48,7%). Erwartungsgemäß weist ein weiterer Teil einen Gesamt-IQ auf, der in dem Bereich der Intelligenzminderung einzuordnen ist (n=15, 40,5%). Aus der Tabelle 11.3 (Seite 217) wird aber auch ersichtlich, dass vier Kinder und damit 10,8% einen Gesamt-IQ aufweisen, der im Normbereich liegt.

Schließlich geht aus der Tabelle 11.3 hervor, dass kein Jugendlicher der drei Untersuchungsgruppen einen Gesamt-IQ zeigt, der in den Bereich der schweren Intelligenzminderung fällt (IQ<35). Vergleicht man die Leistungen der Gruppen in den einzelnen Untertests (Abb. 11.2) miteinander, ergeben sich für die 10 Untertests (ohne Wortschatz-Test) signifikante Unterschiede.

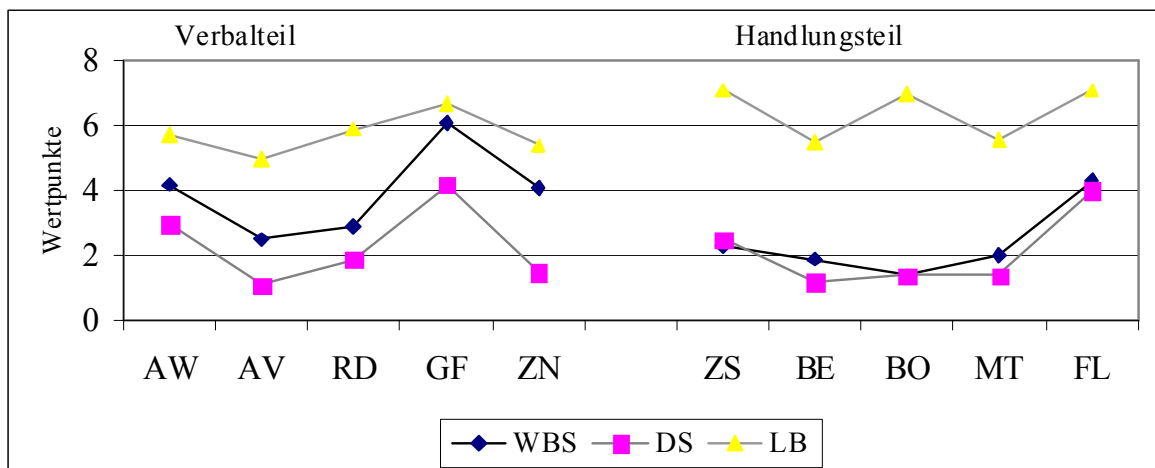


Abb. 11.2: Darstellung der Leistungsprofile der drei Untersuchungsgruppen (WBS, DS, LB/GB) in den Untertests des HAWIK-R (Tewes, 1983)

In Abbildung 11.2 werden die Leistungsunterschiede der drei Untersuchungsgruppen nochmals auf der Subtestebene verdeutlicht. Es fällt auf, dass sich die Profile im Verbalteil zwischen den drei Gruppen ähneln, obwohl das der Gruppe LB/GB insgesamt homogener ist als die der Gruppen mit WBS und DS. In allen drei Gruppen fallen schwächere Leistungen bezüglich des Verständnisses allgemein lebenspraktischer Situationen (AV) und des Zahlen-

nachsprechens (ZN) auf, während eine Leistungsstärke hinsichtlich des abstrakt-logischen Denkens (Gemeinsamkeiten-Finden, GF) vorliegt. Während sich die Leistungen der Kinder mit WBS im Verbalteil zwischen den anderen beiden Gruppen befinden, sind sie im Handlungsteil deutlich schwächer. Ihr Leistungsprofil deckt sich aber im Großen und Ganzen mit dem der Kinder mit DS. Demgegenüber liegen die Handlungsteil-Ergebnisse der Kinder mit LB/GB signifikant über denen der beiden anderen Gruppen. Ihr Leistungsprofil kennzeichnet sich aber durch Schwächen bezüglich des Bilderergänzens (BE) und des Mosaik-Tests (MT).

Schließlich soll noch auf den Einfluss des Geschlechts, des elterlichen Bildungsgrades, des familiären sozioökonomischen Status und des Geburtsgewichts auf die Intelligenztestwerte eingegangen werden. Bei Berechnung von zweifaktoriellen Varianzanalysen mit den beiden unabhängigen Variablen Gruppe und Geschlecht (bzw. sozioökonomischer Status) ergibt sich jeweils ein signifikanter Haupteffekt für die Gruppenzugehörigkeit, aber der weitere Haupteffekt und die Interaktion wurden jeweils nicht signifikant. Auch bei Berechnung einer Kovarianzanalyse mit der Kovariaten Geburtsgewicht, ergibt sich ein signifikanter Haupteffekt für die unabhängige Variable „Gruppenzugehörigkeit“, aber der Einfluss des Geburtsgewichts auf die Intelligenzleistung des HAWIK-R ist nicht signifikant.

11.6 Diskussion

Trotz der Parallelisierung der Gruppen nach dem sprachlichen Entwicklungsstand bzw. ihrer Wortschatzleistungen ergeben sich bei Durchführung des HAWIK-R (Tewes, 1983) deutliche, signifikante Unterschiede bezüglich der Intelligenzquotienten. Dies gilt sowohl für den Verbal- als auch den Handlungsquotienten. Erwartungsgemäß weisen die Kinder mit LB/GB signifikant bessere Leistungen auf als die der anderen beiden Gruppen. Ihre Leistungen liegen im Mittel im unteren Bereich der Lernschwierigkeiten bzw. -behinderung, während die Leistungen der anderen beiden Gruppen im Bereich der Intelligenzminderung einzuordnen sind. Die Kinder und Jugendlichen mit WBS unterscheiden sich zudem signifikant von den Kindern mit DS bezüglich ihrer sprachlichen Leistungen, aber nicht im Handlungsteil. Im Verbalteil zeigen sie signifikant bessere Leistungen als Kinder und Jugendliche mit DS.

Die Differenz zwischen verbalen und praktisch-anschaulichen Leistungen ist bei Kindern und Jugendlichen mit WBS signifikant und auch signifikant stärker ausgeprägt als in den anderen

Untersuchungsgruppen. Dieses Ergebnis bestätigt bisherige Befunde einer Dissoziation zwischen sprachlichen und praktisch-anschaulichen Leistungen. Eine solche Asynchronie findet sich nicht bei den anderen beiden Untersuchungsgruppen, und kann daher als charakteristisch für den Phänotyp des WBS angesehen werden. Bei den Kindern und Jugendlichen mit WBS und DS muss allerdings angemerkt werden, dass ihre Leistungen im Handlungsteil sehr schwach sind, so dass ein Test „Floor-effect“ angenommen werden muss. Das heißt, das Verfahren differenziert im unteren Bereich nicht mehr gut genug zwischen den Leistungen, da diese für das Verfahren insgesamt zu schwach sind. Tewes (1983) gibt an, dass mit dem HAWIK-R nur IQ-Werte bis 45 berechnet werden können. Dies entspricht 3.66 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes. Laut Autor wären extremere Werte nicht mehr interpretierbar. Da bei 14 von 29 (48%) der Kinder mit WBS, sieben der 15 (47%) Kinder mit DS und einem Kind (2,8%) mit LB/GB ein Handlungs-IQ vorliegt, der kleiner als der untere angegebene Wert ist, kann vermutet werden, dass die oben genannte Differenz in der Realität größer ist als hier beschrieben. Mit anderen Worten, würde der HAWIK-R im unteren Leistungsbereich des Handlungsteils stärker differenzieren, wären bei knapp der Hälfte der Kinder mit WBS und DS noch niedrigere Werte zu erwarten, was dann die Differenz zwischen Verbal- und Handlungsteil noch erhöhen würde. Der Einsatz anderer Verfahren, die die praktisch-anschaulichen Leistungen der Kinder besser erfassen, lässt mehr Informationen über tatsächliche Gruppenunterschiede erwarten.

Schließlich weisen die Ergebnisse darauf hin, dass keine signifikanten Unterschiede in den Intelligenztestwerten zwischen Mädchen und Jungen gefunden worden sind. Auch der elterliche Bildungsgrad, der familiäre sozioökonomische Status und das kindliche Geburtsgewicht wirken sich nicht signifikant auf die Intelligenzleistungen der Kinder aus.

11.7 Stabilität des intellektuellen Leistungsstandes von Kindern mit WBS

11.7.1 Einleitung

Aussagen über die Prognose zur Entwicklung von Kindern mit Entwicklungsverzögerung sind von besonderer Bedeutung. Wenn Kinder mit einer Entwicklungsverzögerung zum Beispiel in einem Sozialpädiatrischen Zentrum vorgestellt werden und es zu einer psychodiagnostischen Abklärung kommt, interessiert Eltern in der Regel nicht nur der aktuelle Entwicklungsstand

ihres Kindes, sondern sie möchten gerne Angaben zum weiteren Verlauf bzw. zur Prognose erhalten. Auch für Diagnostiker, die eine entwicklungsdiagnostische Untersuchung bei einem Kleinkind vornehmen, ist von außerordentlicher Bedeutung, welche Aussagekraft die Testergebnisse bzw. welche prognostische Bedeutung sie haben. Für Kinder mit WBS fehlen solche Längsschnittstudien vom Kleinkind- bis zum Schulalter. Daher lag das Ziel dieser Untersuchung darin, eine Aussage zur Prognosefähigkeit von kindlichen Entwicklungstestergebnissen bis zum Schulalter zu machen.

11.7.2 Stichprobe und Methode

In dieser Studie wurden 23 Kinder mit WBS im durchschnittlichen Alter von 3;3 Jahren (Altersspannbreite: 23 bis 66 Monate) einbezogen, davon waren 13 Mädchen und 10 Jungen. Die Diagnose des WBS wurde durchschnittlich mit knapp zwei Jahren gestellt und in allen Fällen durch genetische Analysen bestätigt. Siebzehn (77,3%) der Kinder wiesen einen Herzfehler (z.B. supralvalvuläre Aortenstenose, periphere Pulmonalstenosen) auf. Im Alter von 10;4 Jahren besuchen 61% der Kinder eine Schule mit dem Förderschwerpunkt der geistigen Entwicklung, 17,4% bzw. 8,7% eine Schule mit dem Förderschwerpunkt Lernen bzw. der körperlichen Entwicklung. 13% der Kinder werden in einer Regelschule integriert.

Mit den durchschnittlich 3;3 Jahre alten Kindern wurde die Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das 2. und 3. Lebensjahr (Köhler und Egelkraut, 1984) und dann im Alter von durchschnittlich 10;4 Jahren (Range: 7;9-13;10 Jahre) der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R; Tewes, 1983) durchgeführt. (Zur genauen Beschreibung der beiden Verfahren siehe Kapitel 11.2, Seite 209 ff.).

Die Untersuchungsergebnisse der MFED für die 50% - Perzentile wurden in Beziehung zum Lebensalter gebracht und somit ein Gesamt-Entwicklungsquotient (MFED-Gesamtleistung) für die Kinder berechnet. Darüber hinaus wurden ein Motorikquotient, der auf den beiden Skalen Lauf- und Handgeschicklichkeitsalter basiert, und ein Sprachquotient, der sich auf das Sprechalter und Sprachverständnis bezieht, gebildet. Für die Auswertung wurden des Weiteren der Gesamt-Intelligenzquotient, der Verbal- und der Handlungsquotient des HAWIK-R zugrundegelegt.

11. 8 Ergebnisse

Zur Veranschaulichung werden in der Abbildung 11.3 die Entwicklungsquotienten (EQ) der Kinder im Alter von 39 Monaten und die Intelligenzquotienten (IQ-Werte) der Kinder im Alter von 130 Monaten dargestellt. Die statistische Analyse bezieht sich auf z-Werte, d.h., die Entwicklungs- und Intelligenzquotienten wurden in z-Werte transformiert, um ein vergleichbares Skalenniveau mit gleichem Mittelwert und Standardabweichung zu erhalten. Es wurden t-Tests für abhängige Variablen berechnet.

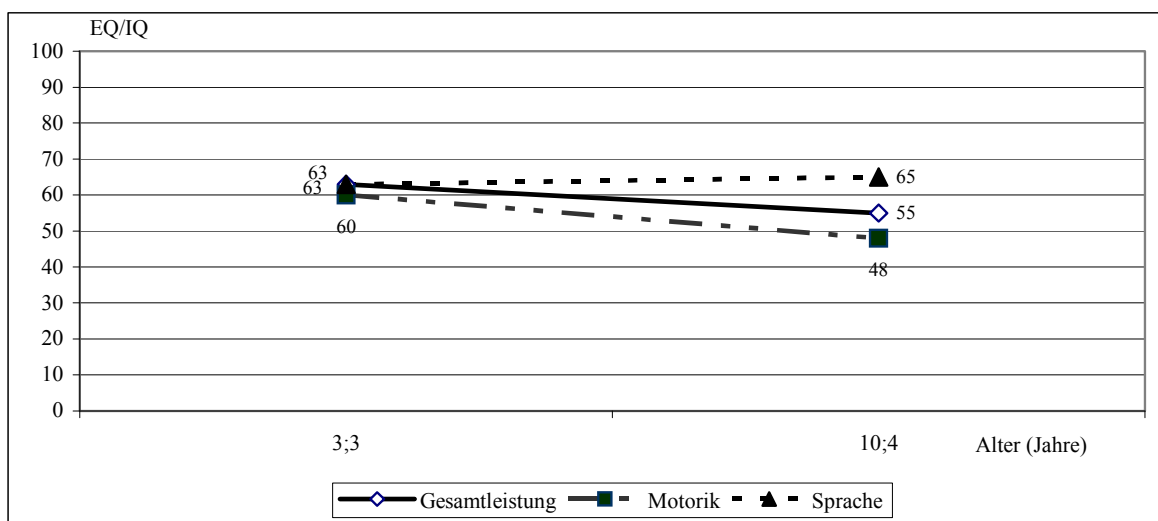


Abb. 11.3: Entwicklungsquotienten von 23 Kindern mit WBS im Alter von 3;3 Jahren und ihre Intelligenzquotienten im Alter von 10;4 Jahren

Dieser Abbildung ist zu entnehmen, dass sich die Entwicklungsquotienten der Kinder im mittleren Alter von 3;3 Jahren mit durchschnittlich 63 für den Gesamtwert und die Sprachleistungen sowie 60 für die motorischen Fertigkeiten ähneln. Im durchschnittlichen Alter von 10;4 Jahren liegt der mittlere Verbal-IQ bei 65. Die Veränderung zwischen dem Sprach-Entwicklungsquotienten der MFED und dem Verbal-IQ des HAWIK-R zu den beiden Untersuchungszeitpunkten ist nicht signifikant. Der Vergleich der Quotienten zeigt, dass sowohl der Gesamt- als auch der Motorik-Quotient zum zweiten Untersuchungszeitpunkt (mittlerer GT-IQ=55; mittlerer HT-IQ=48) abnimmt, und diese Unterschiede signifikant sind (Gesamtleistung: $t=2,4$, $p=0.03$; Motorische Leistung: $t=3,8$, $p=0.001$).

In der folgenden Tabelle 11.4 (Seite 223) sind die Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen aufgeführt.

Tab. 11.4: Korrelationen zwischen den Entwicklungsquotienten der MFED und den Intelligenzquotienten des HAWIK-R in der Gruppe von 23 Kindern mit WBS

MFED/ HAWIK-R	Gesamt-IQ	VT-IQ	HT-IQ
MFED-Gesamtleistung	.53*	.57**	.47*
MFED-Sprache	.43	.49*	.36
MFED-Motorik	.36	.42*	.44
*p<.05, **p<.001			

Die Gesamtleistung (MFED-Gesamtleistung) der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik korreliert signifikant mit allen Quotienten des Hamburg Wechsler Intelligenztests für Kinder (Tewes, 1983). Für die sprachlichen und motorischen Leistungen der MFED liegen jeweils signifikante Korrelationen mit dem Verbal-IQ des HAWIK-R, aber nicht zu dem HAWIK-R Gesamt-IQ und dem Handlungsteil (HT-IQ) vor. Neben den Korrelationen wurden Regressionsanalysen berechnet, um den Einfluss von Prädiktoren wie Entwicklungsquotienten der MFED, Geburtsgewicht des Kindes und soziökonomischer Status der Familie auf die abhängigen Variablen, hier die HAWIK-R Quotienten zu prüfen.

28% und 32% der Varianz des Gesamt-IQ und des VT-IQ des HAWIK-R von Kindern mit WBS im Alter von 10;4 Jahren wird durch den Gesamtentwicklungsquotienten der MFED erklärt. Ein etwas niedrigerer Aufklärungsbeitrag des VT-IQ von 26% der Varianz ergibt sich, wenn der sprachliche Entwicklungsquotient der MFED in die Analyse einbezogen wird. Die Einbeziehung weiterer Prädiktoren wie der sozioökonomische Status der Familie, das Geburtsgewicht des Kindes oder das Geschlecht liefert keine weitere signifikante Varianzaufklärung.

20% bzw. 22% der Varianz des Handlungsquotienten werden durch den MFED Motorik- bzw. Gesamt-Quotienten erklärt, wobei nur für den MFED-Gesamtquotienten ein signifikantes Ergebnis vorliegt ($p=0.05$). Auch hier erhöht sich durch die Einbeziehung weiterer Prädiktoren wie der familiäre sozioökonomische Status oder das Geburtsgewicht die Varianzaufklärung nur unwesentlich und ist nicht signifikant.

11.9 Diskussion

In Übereinstimmung mit der Mehrzahl bisheriger Studien liegen auch in dieser Gruppe von 23 Kindern mit WBS die Entwicklungsquotienten und Intelligenzquotienten im Bereich der leichten Intelligenzminderung (ICD-10; Dilling et al. 1991). Während zum ersten Untersuchungszeitpunkt nur minimale Differenzen zwischen den verschiedenen Entwicklungsquotienten der MFED vorliegen, weisen die Kinder mit WBS im durchschnittlichen Alter von 10;4 Jahren zwar einen Gesamt-IQ und Verbal-IQ auf, der im leichten Bereich der Intelligenzminderung anzusiedeln ist, aber ihr Handlungs-IQ ist im Bereich der mittleren Intelligenzminderung einzuordnen. Somit belegen auch die Ergebnisse dieser Studie das Vorliegen einer Dissoziation zwischen sprachlichen und visuo-motorischen Leistungen für Kinder mit WBS. Es muss hier von asynchroner Entwicklung gesprochen werden.

Für die sprachlichen Leistungen erweisen sich die Ergebnisse der 23 Kinder mit WBS zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten, d.h. über einen Zeitraum von sieben Jahren, stabil. Das bedeutet, dass die sprachlichen Leistungen von Kindern mit WBS vom Kleinkind- bis zum späten Kindesalter kontinuierlich zunehmen, und in Relation zu ihrer Altersgruppe bleibt der Abstand erhalten.

Demgegenüber lösen Kinder mit WBS zwar auch zunehmend visuo-motorische Aufgaben, aber das Entwicklungstempo ist hier langsamer, sodass der Leistungsabstand zur Altersgruppe größer wird. Der Leistungsunterschied zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten wird signifikant, mit durchschnittlich schwächeren Leistungen der Kinder mit 10;4 Jahren. In weiteren Studien sollte insbesondere der geringere Leistungszuwachs visuo-motorischer Fertigkeiten untersucht werden und darüber hinaus, mit welchen heilpädagogischen Maßnahmen diese Fertigkeiten unterstützt werden können.

Für die HAWIK-R-Quotienten liegen die höchsten und signifikanten Korrelationen mit der MFED-Gesamtleistung und nicht mit den MFED-Sprach- und Motorik-Quotienten vor. Dies wird auch durch die Ergebnisse der Regressionsanalysen unterstützt. Um nicht nur den Zusammenhang zwischen den Entwicklungs- und Intelligenzquotienten zu prüfen, sondern auch die Vorhersagekraft von Prädiktoren auf die spätere Intelligenzleistung, wurden Regressionsanalysen mit den HAWIK-R Quotienten als abhängige Variable berechnet. Die Gesamtleis-

tung in der MFED erklärt 28% der Varianz der Gesamt-Intelligenzleistung, 32% der Varianz des Verbal-IQ und 22% des Handlungs-IQ im HAWIK-R. Der Beitrag des MFED-Sprach- und Motorik-Quotienten zur Varianzaufklärung des VT- bzw. HT-IQ des HAWIK-R sind jeweils niedriger. Weitere Variablen wie das familiäre Bildungs- und ökonomische Umfeld, das Geschlecht und Geburtsgewicht tragen nur unwesentlich zur Varianzaufklärung der HAWIK-R IQs bei.

Aus dem Beschriebenen ergibt sich, dass die Prädiktion des Gesamt-IQ und Verbal-IQ des HAWIK-R in einem hohen Maß durch die MFED-Gesamtleistung des Kindes erklärt werden kann. Aussagen über Prognosen der Leistungsfähigkeit sollten bevorzugt mithilfe des MFED-Gesamtquotienten gemacht werden und sind für den motorischen Quotienten weniger empfehlenswert. Darüber hinaus zeigt der Vergleich, dass durch den MFED-Gesamtquotienten mit 28%-32% für den GT-IQ und VT-IQ des HAWIK-R der Anteil der erklärten Varianz größer ist als der in anderen Studien (Rauh, 1999: 26%). Dies spricht für ein bedeutsames prädiktives Gewicht des MFED-Gesamtwertes für die spätere Intelligenzleistung von Kindern mit WBS im Schulalter.

12. Gedächtnisentwicklung

Angela Gosch

12.1 Einleitung

Nach Markowitsch (1999) stellt Gedächtnis „das Endprodukt eines Lernvorgangs, und Lernen stellt die erfahrungsbedingte Modifikation von Verhalten dar. Lernen kann bedeuten, etwas Faktisches oder Episodenartiges zu lernen, oder aber eine Handlungsweise“. „Heutzutage ist Gedächtnis ein in der Regel nach der Zeit und nach dem Inhalt unterteiltes Systemgeflecht, dessen Verarbeitung durch unterschiedliche neuronale Netzwerke erfolgt. Informationsaufnahme, Einspeicherung, Festigung, Ablagerung und Abruf erfolgen über teilweise sehr unterschiedliche Strukturkombinationen, und z.T. scheinen hier sogar, in Abhängigkeit von der Schnelligkeit des Verarbeitungsvorgangs, parallele Verarbeitungswege gegeben“.

Beim Lernen wird zwischen dem intentionalen und inzidentellen unterschieden, wobei sich hier die Bewusstseinssebene bei der Einspeicherung unterscheidet. Informationen können intentional, also mit dem bewussten Ziel der nachfolgenden Einspeicherung, oder inzidentell, also beiläufig, ohne bewusste Einspeicherung, erworben werden.

Bei der zeitlichen Unterteilung des Gedächtnisses wird zwischen dem Ultrakurzzeitgedächtnis, dem Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis unterschieden. Das Ultrakurzzeitgedächtnis (auch ikonisches, echoisches Gedächtnis oder sensorisches Register genannt) liegt im Millisekundenbereich. Angaben zum Kurzzeitgedächtnis variieren im Minutenbereich (bis zu 10 Minuten, Markowitsch, 1999, 2011). Das Langzeitgedächtnis wird zeitlich dem Kurzzeitgedächtnis nachgeordnet.

Weitere Maße für das Kurzzeitgedächtnis sind die Informationsmenge oder Speicherkapazität bzw. Merkmalsspanne. Miller (1956) spricht von 7 ± 2 Einheiten, die „am Stück“ aufgenommen werden können. Durch Bildung von Chunks, d.h. Gruppierung und Organisation von Elementen, können größere Informationsmengen verarbeitet werden. Nach Birbaumer und Schmidt (2010) passen fünf bis sieben Chunks in das Kurzzeitgedächtnis. Die akustische Merkmalsspanne verweist auf die Menge der Informationen, die kurzfristig gespeichert werden kann (z.B. mehrere vorgegebene Ziffern nachsprechen). Dieses Maß ist nach Marko-

witsch (1999) im neuropsychologisch klinischen Anwendungsbereich von Bedeutung. Weiterhin ist der Begriff des Arbeitsgedächtnisses mit dem des Kurzzeitgedächtnisses verknüpft. Dabei wird das Kurzzeitgedächtnis als ein überwachendes, aktives Monitorsystem verstanden, während es traditionell eher als passiver Speicher verstanden wird. Nach Baddeley (1992) ist das Arbeitsgedächtnis ein Mehrspeichermodell, bei dem drei Subsysteme vorhanden sind: Ein für die Verarbeitung sprachlicher Informationen (phonological oder verbal rehearsal loop) zuständiges Subsystem, ein weiteres für die Verarbeitung visuo-perzeptiver Informationen (visual-spatial scratch-pad) zuständiges sowie ein exekutives System (executive system), das die beiden koordiniert.

In der Regel wird zwischen verschiedenen Gedächtnissystemen unterschieden. Es wird angenommen, dass verschiedene Hirnareale auf die Speicherung und Wiedergabe spezifischer Informationen spezialisiert sind. In Anlehnung an Tulving (1995) sowie Birbaumer und Schmidt (2010) werden folgende Gedächtnissysteme unterschieden: Das prozedurale Gedächtnis, das perzeptuelle Repräsentationssystem (Priming), das Wissenssystem, das Primärgedächtnis und das episodische Gedächtnis (vgl. Tab. 12.1). Das Gedächtnis ist hierarchisch geordnet, das prozedurale ist das Einfache und das episodische das Komplexe.

Tab. 12.1: Auflistung der Gedächtnissysteme mit ihren Subsystemen, Art der Wiedergabe und der Funktion

System	Alternative Termini	Subsysteme	Wiedergabe	Funktion
Prozedurales Gedächtnis	Nicht- bzw. Nondeklaratives Gedächtnis	Motorische und kognitive Fertigkeiten, einfaches Konditionieren, einfaches assoziatives Lernen	Implizit	Identifizieren
Perzeptives Repräsentationssystem	Priming (Bahnung)	Objektidentifikation (Gestalterkennen: visuelle und auditive Wortform)	Implizit	(Ver-) ändern
Semantisches Gedächtnis	Generisches Gedächtnis Kategorien und Faktenwissen	Räumlich, Relational	Implizit	Wissen
Primäres Gedächtnis	Kurzzeitgedächtnis Arbeitsgedächtnis	Visuell, Auditiv	Explizit	Halten
Episodisches Gedächtnis	Autobiographisches Gedächtnis, Gedächtnis für Ereignisse	Visuell, Auditiv	Explizit	Erinnern

Schließlich wird noch zwischen dem impliziten und expliziten Gedächtnis differenziert. Hierbei handelt es sich um Abrufstrategien, die sich ebenfalls nach dem Bewusstseinsgrad unterscheiden. Beim expliziten Erinnern werden Gedächtnisinhalte bewusst abgerufen, während

dies beim impliziten Erinnern unbewusst erfolgt. Die Begriffe implizit - explizit werden häufig synonym mit prozedural - deklarativ verwendet. Vor dem Hintergrund neuro- und entwicklungspsychologischer Studien werden heute zwei Gedächtnissysteme unterschieden: Ein sich früh entwickelndes Gedächtnissystem, in dem bis ca. zum achten Lebensmonat die Informationen ausschließlich gespeichert werden (Schacter und Moscovitch, 1984), und in dem die Informationsverarbeitung automatisch, implizit, sensomotorisch und/oder prozedural erfolgt. Daneben entwickelt sich später ein weiteres Gedächtnissystem, nach dem achten Lebensmonat, in dem bewusste Informationen gespeichert werden, das auf expliziter, konzeptueller und deklarativer Information basiert (vgl. Knopf und Schneider, 1998).

Zum akustischen und visuellen Kurzzeitgedächtnis sowie expliziten und impliziten Gedächtnis bei Kindern mit WBS sind eine Reihe von Studien veröffentlicht worden. Crisco et al. (1988) fanden keine Unterschiede bezüglich des akustischen Kurzzeitgedächtnisses bei 25 Kindern mit WBS und einer nach Geschlecht, Alter und sprachfreiem IQ parallelisierten Kontrollgruppe, und in der Arbeit von Bellugi et al. (1994) schnitten neun Jugendliche mit WBS im Vergleich zu Jugendlichen mit Down-Syndrom bei diesen Aufgaben besser ab.

Mervis et al. (1999) haben in ihrer Studie 87 Patienten mit WBS im Alter von 4 bis 51 Jahren bezüglich ihrer akustischen Merkfähigkeit untersucht. Mit den Probanden wurde der Subtest Zahlennachsprechen der Differential Abilities Scales (DAS, Elliott, 1990) durchgeführt. Ein konsistenter Leistungsanstieg während der Kindheit (Korrelation von $r=.58$ zwischen dem Alter und der Leistung im Untertest Zahlennachsprechen) und ein gleichbleibendes Leistungsniveau im Erwachsenenalter (Korrelation: $r=.37$) wurden gefunden. 71% der Patienten zeigen Ergebnisse beim Zahlennachsprechen, die im Normbereich liegen und bei 13% liegen sie über der 50% Perzentile. Der mittlere T-Wert von 36.55 entspricht einem Prozentrang von 9 und liegt nach Einschätzung der Autoren ebenfalls im Normbereich. Mervis et al. (1999) schließen, dass bei Patienten mit WBS eine relative Stärke bezüglich des akustischen Kurzzeitgedächtnisses vorliegt. Weitere Analysen, in denen das einfache Nachsprechen und das „Rückwärts-Nachsprechen“ von Zahlen geprüft wurde, unterstützen diese Aussage.

In weiteren Studien wurden die akustische Merkfähigkeit bzw. das sprachliche Gedächtnis und die räumlich-visuelle Gedächtnisspanne bei Kindern mit WBS im Vergleich zu normalentwickelten Kindern gleichen mentalen Entwicklungsstandes und Jugendlichen mit DS un-

tersucht (Jarrold, Baddeley und Hewes, 1999; Vicari, Brizzolara, Carlesimo, Pezzini und Volterra, 1996; Wang und Bellugi, 1994). Es wurden Aufgaben zum Zahlennachsprechen (digit span) und Corsi Block Test Aufgaben (Probanden werden auf einem Holzbord (mit der Hand) oder auf einem PC-Monitor räumlich Serien gezeigt, die sie aus dem Gedächtnis nachzeigen sollen). In allen Studien schneiden Kinder mit WBS signifikant schwächer bezüglich der räumlich-visuellen Merkfähigkeitsaufgaben ab, aber signifikant besser bezüglich des sprachlichen Gedächtnisses. Dies gilt allerdings ausschließlich für Aufgaben, bei denen keine weiteren kognitiven Bearbeitungsstrategien eingesetzt werden müssen (Mervis und John, 2010). Bei Aufgaben, bei denen die Kinder und Jugendlichen vorgeschene Zahlen rückwärts produzieren sollten, unterschieden sich die Gedächtnisleistungen der Kinder mit WBS nicht signifikant von denen gleichaltriger Kinder mit Intelligenzminderung unterschiedlicher Ursache und jüngeren normalentwickelten Kindern vergleichbarem mentalen Alters (Wang und Bellugi, 1994; Devenny et al. 2004).

Jarrold et al. (1999) haben in einem Experiment eine weitere visuomotorische Aufgabe, bei der mehr die visuelle und weniger die räumliche Bearbeitungskomponente im Vordergrund stehen sollte, einbezogen. Kinder mit WBS ($n = 16$, mittleres Alter: 209,3 Monate), mit Intelligenzminderung ($n = 16$, mittleres Alter: 156,1 Monate) und normalentwickelte Kindern gleichen mentalen Entwicklungsalters ($n = 16$; mittleres Alter 63,1 Monate) wurden somit drei Aufgaben zum Kurzzeitgedächtnis vorgelegt: Zahlennachsprechen, Corsi-Aufgaben und Mustererkennen (vgl. Mosaiktest). Auf dem PC-Bildschirm sollten die Kinder zuvor gezeigte Muster erinnern und zeigen. Die Ergebnisse weisen auf vergleichbare Leistungen in allen drei Gruppen bezüglich aller drei Gedächtnisaufgaben hin. Bei Berechnung einer Kovarianzanalyse mit der Kovariaten sprachliches Entwicklungsalter unterscheiden sich die drei Untersuchungsgruppen ebenfalls nicht bei den Aufgaben zur akustischen Merkfähigkeit, aber Kinder mit WBS weisen signifikant schlechtere Leistungen sowohl bei den räumlich-visuellen (Corsi-) Gedächtnisaufgaben als auch bei den visuomotorischen (Mustererkennungs-) Aufgaben im Vergleich zu den Kontrollgruppen auf. Die Autoren interpretieren dieses Ergebnis dermaßen, dass Kinder mit WBS räumlich-visuelle und visuomotorische Gedächtnisleistungen zeigen, die mit ihren sprachfreien, aber nicht mit ihren sprachlichen bzw. gesamten Intelligenzleistungen übereinstimmen. In Relation zu den sprachlichen Leistungen zeigen sie Defizite. Kinder mit WBS weisen Probleme im Bereich der Visuoperzeption auf, die zudem die Leistungen bezüglich des räumlich-visuellen Gedächtnisses beeinträchtigen.

Neuere Studien belegen eine globale Schwäche bei Gedächtnisleistungen, die zeigen, dass verbale und visuelle Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisspeichersysteme gleichartig betroffen sind (Brock et al. 2006; Sampaio et al. 2008). Neben dieser Dissoziation innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses verweisen Autoren auf eine weitere Dissoziation bei Jugendlichen mit WBS bezüglich des expliziten und impliziten Langzeitgedächtnisses.

Vicari (2001) hat implizite und explizite Langzeitgedächtnisleistungen bei jeweils 12 Kindern mit WBS, 14 mit DS und 32 nichtbehinderten Kindern gleichen Entwicklungsalters geprüft. Die Kinder sollten Aufgaben zum verbalen und räumlich-visuellen expliziten sowie impliziten Gedächtnis bearbeiten. Kinder mit WBS und nichtbehinderte Kinder gleichen Entwicklungsalters weisen bessere Leistungen bei expliziten Gedächtnisaufgaben auf als Kinder mit DS. Bei Aufgaben des impliziten Gedächtnisses (z. B. Erkennen fragmentierter Bilder) bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen, aber Kinder mit WBS weisen jedoch Schwierigkeiten auf, neue visuomotorische Prozeduren zu erlernen (z. B. Lernen einer visuomotorischen Sequenz). Die Autoren schließen auf ein unterschiedliches Antwortmuster bei expliziten und impliziten Gedächtnisaufgaben bei Kindern mit DS im Vergleich zu Kindern mit WBS. Bei den Kindern mit WBS liegen ihrem Entwicklungsalter vergleichbare explizite, aber schwächere Leistungen bei impliziten visuomotorischen Lernaufgaben vor. In einer weiteren Studie konnten Vicari, Verucci und Carlesimo (2007) belgen, dass verschiedene implizite Gedächtnisleistungen unabhängig von Intelligenzleistungen sind, aber sich je nach Syndrom unterscheiden. Aus dem Beschriebenen geht hervor, dass es an Studien mangelt, in denen bei Kindern mit WBS und DS neben Aspekten des Kurzzeitgedächtnisses noch weitere Gedächtnisleistungen und deren Zusammenhänge mit weiteren Variablen überprüft wurden. In der vorliegenden Studie sollen daher neben verschiedenen Aspekten des Kurzzeit- solche des Langzeitgedächtnisses sowie inzidentelle Gedächtnisleistungen eingehender untersucht werden. Darüber hinaus soll der Zusammenhang der Gedächtnisleistungen mit weiteren Variablen wie u. a. dem Geschlecht und dem sozioökonomischen Status der Familien geprüft werden.

12.2 Stichprobe und Methode

Die Stichprobe der 128 Kinder und Jugendlichen setzt sich aus Gruppen von Kindern und Jugendlichen mit WBS, Down-Syndrom (DS), vergleichbarer Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung unterschiedlicher Ätiologie (LB/GB) und jüngeren normalentwickelten Kin-

dern (VG) zusammen. Für die genaue Beschreibung dieser Untersuchungsgruppen wird auf das Kapitel 11.2 (Seite 209 ff.) verwiesen. Insgesamt liegen die Daten von 25 Kindern mit WBS vor. Somit verringert sich die Gesamtzahl untersuchter Kinder auf $n=114$.

Erfassung der Gedächtnisleistungen: Um verschiedene visuelle Gedächtnisleistungen erfassen zu können, wurden Gedächtniskarten konstruiert, mit denen Aufgaben zum räumlich-seriellen, sequentiell-seriellen, inzidentellen und Langzeitgedächtnis mit freier Reproduktion bzw. bei Kategorienvorgabe durchgeführt werden können. Diese Gedächtniskarten wurden in Anlehnung an die Arbeit von Burack und Zigler (1990) erstellt. Die vorliegenden Testverfahren wie beispielsweise die Rey Osterrieth Complex Figure (Osterrieth, 1944; Rey, 1941), bei der ein vorgezeichnetes komplexes Muster aus dem Gedächtnis nachgezeichnet werden soll (direkt nach dem Anschauen und eine halbe Stunde später), schienen für die Syndromgruppen zu schwierig zu sein. Bei den Gedächtniskarten handelt es sich um sechs Karten, auf denen jeweils ein Tier auf der linken Seite und ein Fahrzeug auf der rechten Seite dargestellt sind. Bei den Zeichnungen der Tiere und Fahrzeuge handelt es sich um schwarze Umrisse, die dem Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT, aus der TBGB, Bondy, Cohen, Eggert und Lüer, 1972) entnommen sind. Die schwarzweißen Zeichnungen wurden gewählt, um auf einem einfachen Niveau Gegenstände zu verdeutlichen, ohne dass Schraffierungen oder Farben einen störenden Effekt (z.B. ein rotes Feuerwehrauto) auf die Gedächtnisleistungen haben. Es handelt sich um folgende sechs Paare: 1. Hund – Zug, 2. Fisch - Bus, 3. Schaf - Bagger, 4. Katze - Trecker, 5. Pferd - Fahrrad, 6. Vogel - Schiff.

Räumlich-serielle Aufgaben: Bei diesen Aufgaben soll die Position einer in einer Reihe vor dem Kind liegenden Karte reproduziert werden. Vor das Kind werden Kärtchen verdeckt gelegt (zunächst zwei, dann steigert sich die Anzahl). Die Kärtchen werden dann auf- und wieder zugedeckt. Anschließend wird dem Kind ein weiteres Kärtchen gezeigt, das eines der vor ihm liegenden zeigt. Das Kind soll die passende Karte aufdecken. Pro Bildersequenz werden zwei Durchgänge gemacht und pro korrekt gelöster Aufgabe ein Punkt vergeben (maximale Punktzahl: 10).

Sequentiell-serielle Aufgaben: Hier sollen Bilderreihen reproduziert werden. Pro Bildersequenz (von zwei bis sechs Bildern) werden zwei Durchgänge gemacht (maximale Punktzahl:

10). Um diese Aufgabe zu lösen, muss sich das Kind die visuelle Reihenfolge merken, oder es kann die Bilder auch sprachlich speichern.

Inzidentelle Aufgaben: Bei diesen Aufgaben sollen nicht explizit genannte und gelernte Paarassoziationen reproduziert werden. Das Kind kann maximal sechs Rohpunkte erzielen. Hiermit wird geprüft, inwieweit das Kind Informationen, auf die bisher nicht eingegangen wurde, aufgenommen und miteinander verknüpft hat.

Langzeitgedächtnis / freie Reproduktion: Bei dieser Aufgabe sollen Kinder Objekte der Bilder-Gedächtniskarten langfristig erinnern und benennen. Dabei soll es alle Objekte frei reproduzieren.

Langzeitgedächtnis / mit Kategorienvorgabe: Ist das Kind fertig mit der freien Reproduktionsaufgabe, werden ihm die Kategorien „Tiere“ und „Fahrzeuge“ genannt, und die Objekte, die dem Kind noch einfallen, werden zusätzlich notiert. Bei beiden Aufgaben zum Langzeitgedächtnis sind maximal 12 Rohpunkte erreichbar.

Freienstein (2001) hat die Validität der Aufgaben mit den Gedächtniskarten an 71 normalentwickelten Kindern im Alter von sechs bis neun Jahren überprüft. Es bestehen signifikante Korrelationen zwischen dem Alter und den sequentiell-seriellen Gedächtnisleistungen ($r=.34$, $p<.01$), den Aufgaben zum Langzeitgedächtnis (je $r=.49$, $p<.01$) und zum inzidentellen Gedächtnis ($r=.25$, $p<.05$), aber nicht zum räumlich-seriellen Gedächtnis ($r=.22$). Das kindliche Geschlecht und der familiäre sozioökonomische Status haben keinen signifikanten Einfluss auf die Gedächtnisleistungen. Eine Ausnahme besteht zwischen dem Geschlecht und den Langzeitgedächtnisaufgaben mit freier Reproduktion ($r=-.21$, $p=.04$), hier lösen eher Jungen die Aufgaben richtig als Mädchen.

Die kriterienbezogene Validität, die Korrelationen zu anderen Gedächtnistests, die vergleichbare Leistungen erfassen, sind für die inzidentellen Aufgaben (Korrelation zu weiteren inzidentellen Aufgaben: $r=.58$, $p<.01$), die sequentiell-seriellen Aufgaben (Korrelationen zum „Räumlichen Gedächtnis“ der K-ABC: $r=.55$, $p<.01$; zum Knox Cube Test: $r=.43$, $p<.01$; zum „Zahlennachsprechen“ des PET: $r=.30$, $p<.01$; zur „Imitation von Sätzen“ des HSET: $r=.26$, $p<.05$) und die Langzeitgedächtnisaufgaben mit freier Reproduktion versus Kategorienvor-

gabe (Korrelation zur Rey Osterrieth Complex Figure: $r = .34$ bzw. $.35$, jeweils $p < .01$ für das Abzeichnen, $r = .31$, $p < .01$ bzw. $.22$, $p = .07$ für die Zeichnung nach einer halben Stunde) hypotesengemäß signifikant (bzw. es besteht eine statistische Tendenz). Nur bei den räumlich-seriellen Aufgaben und dem Untertest „Räumliches Gedächtnis“ der K-ABC ($r = .22$) ist die Korrelation nicht signifikant, sondern mit der Rey Osterrieth Complex Figure ($r = .30$, $p = .01$ beim Abzeichnen und $r = .26$, $p < .05$ beim Zeichnen nach einer halben Stunde). Insgesamt hält die Autorin fest, dass für die seriell-visuellen, die inzidentellen und die Aufgaben des visuellen Langzeitgedächtnisses der Bildergedächtniskarten befriedigende Reliabilitätskoeffizienten vorliegen. Die räumlich-seriellen Aufgaben der Bildergedächtniskarten weisen jedoch eine vergleichsweise niedrige Validität auf.

Um die Leistungen zum akustischen Gedächtnis zu erfassen, wurden zwei Untertests aus schon beschriebenen Tests durchgeführt, bei denen die Kinder entweder gehörtes Zahlenmaterial oder Sätze reproduzieren sollen. Es handelt sich zum einen um den Subtest „Zahlen nachsprechen“ des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (HAWIK-R, Tewes, 1983) und zum anderen um den Untertest „Imitation grammatischer Satzstrukturen“ des Heidelberger Sprachentwicklungstests (HSET, Grimm und Schöler, 1991). Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistical Program for Social Sciences.

Da ein enger Zusammenhang zwischen Gedächtnisleistungen und der Intelligenz angenommen wird, werden bei Vorliegen der Voraussetzungen mit den Gedächtnisvariablen einfaktorielle Varianzanalysen mit der Kovariaten Intelligenz berechnet. Es wird dabei auf folgende Intelligenzklassifikation zurückgegriffen: Altersgerechte Intelligenz ($> IQ 85$) entspricht dem Wert 3, Intelligenz im Bereich der Lernbehinderung (IQ zwischen 71 bis 85) entspricht dem Wert 2, Intelligenz im Bereich der leichten Intelligenzminderung (IQ zwischen 50 bis 70) entspricht dem Wert 1 und Intelligenz im mittleren Bereich der Intelligenzminderung ($IQ < 50$) entspricht dem Wert 0. Bei den Aufgaben zu den sequentiell-seriellen Gedächtnisleistungen und dem Untertest „Imitation von Satzstrukturen“ des HSET liegen die Voraussetzungen der Varianzanalyse nicht vor, sodass mit diesen Variablen der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test zur Prüfung von Gruppenunterschieden berechnet wird. Neben der Berechnung der beschriebenen statistischen Verfahren wurden Mittelwerte, Standardabweichungen sowie das jeweilige Signifikanzniveau (P) und die Effektstärken berechnet.

12.3 Ergebnisse zu den Gedächtnisleistungen

Die Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen sowie Ergebnisse der Kovarianzanalysen und des nonparametrischen Kruskal-Wallis-Tests sind in der folgenden Tabelle 12.2 dargestellt.

Tab. 12.2: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen hinsichtlich der verschiedenen Gedächtnisaufgaben der vier Untersuchungsgruppen

Gruppe	WBS	DS	LB/GB	VG	F		Eta ² Gesamt IQ Gruppe # χ^2
					Gesamt IQ Gruppe # χ^2	p Gesamt IQ Gruppe	
Gedächtnis- leistungen	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)			
Räumlich-seriell	4.8 (2.2)	4.4 (2.4)	6.2 (2.4)	7.3 (2.1)	8.5	<.001	.24
					6.6	.01	.06
					.2	.90	.01
Sequentiell- seriell	2.1 (1.4)	2.0 (.9)	5.1 (1.8)	5.2 (2.2)	52.2	<.001	#
Inzidentell	3.3 (2.2)	2.6 (2.0)	4.0 (2.1)	3.2 (1.9)	4.4	.002	.14
					10.0	.001	.09
					5.0	.003	.12
Langzeit / Freie Reproduktion	6.9 (2.1)	3.0 (2.1)	8.8 (2.6)	7.3 (2.5)	19.2	<.001	.41
					8.6	.004	.07
					17.7	<.001	.33
Langzeit / Kate- gorienvorgabe	8.4 (1.6)	5.1 (2.1)	9.5 (2.2)	9.1 (2.1)	14.6	<.001	.35
					3.5	.06	.03
					11.2	<.001	.24
Sätzenach- sprechen	13.3 (7.7)	3.1 (6.8)	16.4 (5.3)	20.4 (4.1)	48.8	<.001	#
Zahlennach- sprechen	4.1 (2.1)	1.5 (1.1)	5.4 (1.4)	-	33.7	<.001	.54
					26.4	<.001	.24
					8.5	<.001	.17

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=25); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/ Intelligenzminde-
rung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen Entwicklungsalters (n=38); M: Mittelwert; SD: Standardab-
weichung; F: F-Wert für 1. Zeile: Gesamtwert, 2. Zeile: Kovariate Intelligenz, 3. Zeile: Gruppenzugehörigkeit;
P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke; # χ^2 : Chi-Quadrat-Test

Zum visuellen Kurzzeitgedächtnis: Wie aus Tabelle hervorgeht, unterscheiden sich die Mittelwerte gelöster räumlich- und sequentiell-serieller Aufgaben in den vier Gruppen. Die Syndromgruppen (WBS und DS) weisen jeweils schwächere Leistungen auf als die Gruppen LB/GB und die VG. Bei den räumlich-seriellen Aufgaben wurde eine Varianzanalyse mit der Kovariaten Intelligenz berechnet. Weder für die Kovariate Intelligenz noch für die Gruppen-

unterschiede ergeben sich bedeutsame Effektstärken. Bei den sequentiell-seriellen Aufgaben wurde der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test berechnet, deren Ergebnisse auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen verweisen.

Zum inzidentellen Gedächtnis: Bei Berechnung der einfaktoriellen Varianzanalyse ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede und ein signifikanter Einfluss der Kovariate Intelligenz. Die Betrachtung der niedrigen Effektstärken (.09 und .12) weist auf die geringe Bedeutsamkeit dieser Ergebnisse. Kontrastberechnungen ergeben signifikant bzw. tendenziell niedrigere Ergebnisse der Gruppen mit DS und der VG im Vergleich zu der Gruppe mit LB/GB, während sich die Kinder mit WBS hinsichtlich ihrer Leistungen von keiner anderen Gruppe signifikant unterscheiden.

Zum visuellen Langzeitgedächtnis: In Tabelle 12.2 (Seite 234) sind die Gruppenmittelwerte für die Langzeitgedächtnisleistungen ohne und mit verbaler Kategorienvorgabe dargestellt. Bei beiden Variablen ist der Haupteffekt Gruppenzugehörigkeit hochsignifikant, und die Effektstärken liegen bei .33 bzw. .24. Auch der Einfluss der Kovariaten Intelligenz ist jeweils signifikant, wenngleich von geringer Bedeutung, wie man aus den Effektstärken von .07 und .03 ersehen kann. Kontrastberechnungen weisen bei den Aufgaben zum Langzeitgedächtnis mit freier Reproduktion auf signifikant schwächere Leistungen der Gruppe von Kindern mit DS im Vergleich zu den anderen Gruppen und tendenziell schwächere der Kinder mit WBS im Vergleich zu den Gruppen LB/GB und VG hin. Wird das visuelle Langzeitgedächtnis mit Kategorienvorgabe geprüft, weisen die Kinder mit DS auch hier die schwächsten Ergebnisse auf, während sich die anderen drei Gruppen nicht signifikant unterscheiden.

Im Weiteren wurden die Differenzen zwischen den Langzeitgedächtnisaufgaben mit Kategorienvorgabe und der freien Reproduktion und im Folgenden eine einfaktorielle Varianzanalyse berechnet, um zu prüfen, welche der Gruppen am meisten von der Kategorienvorgabe profitiert. Es ergibt sich ein signifikanter Gruppenunterschied ($F=4.0$, $df=3$, $p=.01$), wenngleich die Effektstärke mit .10 sehr niedrig ist und auf die geringe Bedeutung dieses Ergebnisses hinweist. Die Differenz ist bei der Gruppe mit DS ($M=2.1$, $SD=1.9$) am größten und im Vergleich zu der von Kindern mit LB/GB ($M=.70$, $SD=1.1$) signifikant. Es besteht darüber hinaus ein tendenzieller Unterschied zwischen der Gruppe mit LB/GB und der VG ($M=1.8$, $SD=1.98$). Die Gruppe mit WBS ($M=1.5$, $SD=1.5$) unterscheidet sich von keiner der anderen

Gruppen. Daraus kann gefolgert werden, dass die Gruppe mit DS signifikant und die mit VG tendenziell mehr von der Kategorienvorgabe profitieren als die Gruppe mit LB/GB.

Zur akustischen Merkfähigkeit / zum sprachlichen Gedächtnis: Auch bei den Aufgaben zur akustischen Gedächtnisspanne unterscheiden sich die Gruppen signifikant voneinander. Bei dem Untertest „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse berechnet, und sowohl der Gruppenunterschied als auch die Kovariate Intelligenz haben einen signifikanten Einfluss. Die Bedeutsamkeit dieser Ergebnisse wird durch die mittleren Effektstärken von .24 für die Kovariate Intelligenz und .20 für die Gruppenzugehörigkeit dokumentiert. Kontrastberechnungen ergeben, dass Kinder mit DS im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen WBS und LB/GB signifikant schwächere Leistungen aufweisen, und sich die Leistungen von Kindern mit WBS und LB/GB nicht unterscheiden. Bei dem Untertest „Imitation grammatischer Strukturformen“ des HSET wurden mittels Kruskal-Wallis-Test Gruppenunterschiede geprüft. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt, dass die Kinder mit DS die schwächsten Ergebnisse im Vergleich zu den anderen Gruppen aufweisen.

Um die Gruppenunterschiede nochmals zu verdeutlichen, sind die Ergebnisse der Untertests in der folgenden Abbildung 12.1 dargestellt. Dazu wurden die jeweiligen Rohwerte (bzw. Wertpunkte des Untertests „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R) in z-Werte transformiert.

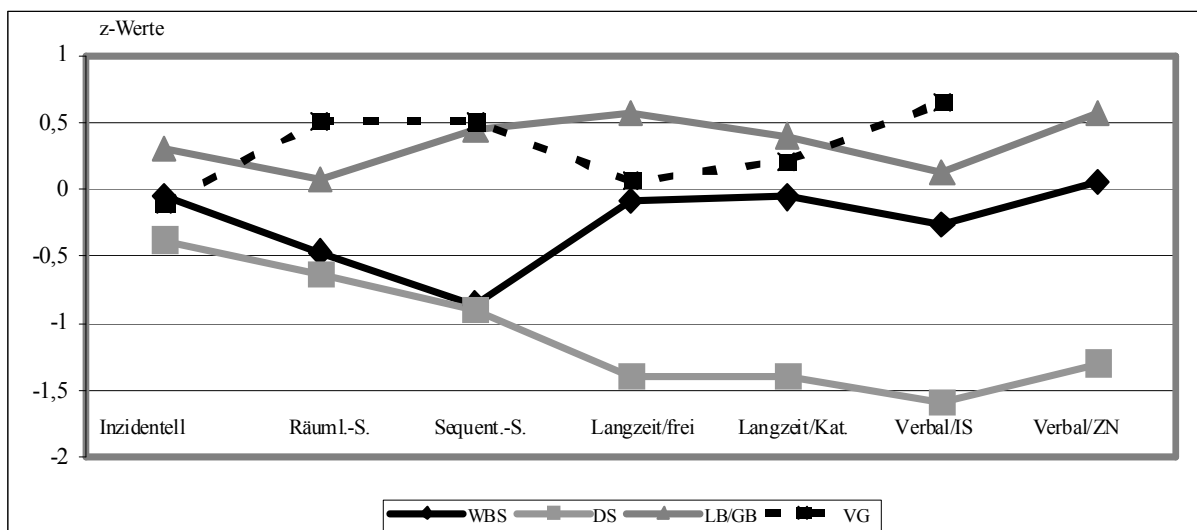


Abb. 12.1: Mittlere z-Werte der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der verschiedenen Gedächtnisleistungen

Die Abbildung 12.1 verdeutlicht, dass die Leistungen der Kinder mit WBS bezüglich der inzidentellen und visuellen Kurzzeitgedächtnisaufgaben denen der Kinder mit DS ähneln, aber

bezüglich der Aufgaben zum Langzeitgedächtnis und akustischen Kurzzeitgedächtnis denen der Kinder mit LB/GB und der VG. Im Weiteren wurde eine Differenz der z-Werte zwischen den akustischen (Untertest „Imitation von Satzstrukturen“ des HSET) und visuellen Kurzzeitgedächtnisleistungen (seriell-sequentielle Aufgaben) und ein Gruppenvergleich berechnet, um zu prüfen, ob die Leistungsdiskrepanz bei den Kindern mit WBS im Vergleich zu den anderen Gruppen signifikant ist. Bei Berechnung einer einfaktoriellen Varianzanalyse ergeben sich signifikante Gruppenunterschiede ($F=7.6$, $df=3$, $p<.001$) mit einer niedrigen Effektgröße von .17. Die Gruppe mit WBS ($M=.62$, $SD=1.1$) weist bei Berechnung von Scheffé-Tests eine signifikant größere Differenz zwischen akustischen bzw. sprachlichen und visuellen Kurzzeitgedächtnisleistungen auf als die Gruppen mit DS ($M=-.65$, $SD=.86$) und LB/GB ($M=-.31$, $SD=.86$), aber nicht im Vergleich zur Vergleichsgruppe VG ($M=.14$, $SD=.88$). Scheffé-Tests weisen ebenfalls auf einen tendenziellen Unterschied zwischen den Gruppen mit DS und VG hin. Berechnet man diese Differenz mit den z-Werten des Untertests „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R statt des Untertests „Imitation von Satzstrukturen“ des HSET, sind die Ergebnisse vergleichbar, auch hier ist die Diskrepanz in der Gruppe mit WBS im Vergleich zu denen mit DS und LB/GB signifikant größer.

Im Weiteren sind die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Gedächtnisleistungen und zu anderen Variablen wie dem kindlichen Geschlecht, Alter, IQ und familiären sozioökonomischen Status von Interesse. Die Korrelationen wurden berechnet, und die Ergebnisse sind in Tabelle 12.3 (Seite 238) aufgeführt.

Aus dieser wird ersichtlich, dass fast alle Gedächtnisleistungen signifikant miteinander korrelieren (mit Ausnahme der Aufgaben zum inzidentellen Gedächtnis). Es liegen bedeutsame positive Korrelationen zwischen den Aufgaben des visuellen Kurzzeit-, Langzeitgedächtnisses und den Aufgaben zum akustischen Kurzzeitgedächtnis vor. Außerdem bestehen zwischen diesen Gedächtnisleistungen und der Intelligenz positive Korrelationen. Zusätzlich steigen die Leistungen bezüglich dieser Gedächtnisaufgaben mit dem Alter der normalentwickelten Kinder (Alter 2) signifikant an (Ausnahme „Zahlennachsprechen“), während kein Zusammenhang zum sozioökonomischen Status der Familien besteht. Bei den Kindern mit WBS, DS und LB/GB besteht demgegenüber keine signifikante Korrelation zum Alter. Es besteht allerdings eine negative Korrelation zum sozioökonomischen Status dieser Gruppen. Schließlich hat das Geschlecht keinen Einfluss auf alle Gedächtnisvariablen.

Tab. 12.3: Korrelationskoeffizienten zwischen den Gedächtnis- und weiteren Variablen

Gedächtnis- leistungen/ weitere Variablen	Räumlich- Seriell	Sequent.- Seriell	Inzidentell	Langzeit/ freie Repr.	Lang- zeit/Kateg orien	Akust. Gedächt. (IS)	Akust. Gedächt. (ZN)
Sequent.-S.	.46**	1.0					
Inzidentell	.15	.10	1.0				
Langzeit/frei	.33**	.47**	.43**	1.0			
Lang- zeit/Kat.	.41**	.55**	.37**	.82**	1.0		
Akust. / IS	.38**	.49**	.23*	.51**	.54**	1.0	
Akust. / ZN	.36**	.59**	.18	.52**	.54**	.81**	1.0
Intelligenz	.47**	.61**	.14	.34**	.39**	.63**	.74**
Geschlecht	-.04	-.08	-.19	-.17	-.20	-.07	-.16
Alter 1	.09	.03	-.19	.06	.14	.26	.14
Alter 2	.48**	.56**	-.04	.43*	.71**	.40**	-.26
SÖS 1	-.41*	-.46**	-.16	-.41*	-.36*	-.29	-.16
SÖS 2	-.09	-.32	.03	-.09	-.21	.09	.37

* $p \leq .01$, ** $p \leq .001$; $n=114$; Alter 1 + SÖS 1: Gruppen WBS, DS, LB/GB; Alter 2 + SÖS 2: nur die Gruppe VG; Sequent.-S.: Sequentiell-serielle Aufgaben; Langzeit/frei: Aufgaben des Langzeitgedächtnisses mit freier Reproduktion; Langzeit/Kat.: Aufgaben des Langzeitgedächtnisses mit Kategorienvorgabe; Akust./IS: Aufgaben des Untertests „Imitation von Satzstrukturen“ des HSET; Akust./ZN: Aufgaben des Untertests „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R

Die Aufgaben zum inzidentellen Gedächtnis hängen signifikant mit den Leistungen zum Langzeitgedächtnis und der akustischen Merkfähigkeit bzw. dem sprachlichen Kurzzeitgedächtnis, d.h. dem Nachsprechen von Sätzen, zusammen. Neben diesen beschriebenen bestehen zu keiner anderen Gedächtnisaufgabe oder zur Intelligenz signifikante Korrelationen.

12.4 Diskussion

Für die Kinder mit LB/GB und der nach dem mentalen Alter zusammengesetzte Vergleichsgruppe (VG) normalentwickelter Kinder ergeben sich bezüglich der meisten Gedächtnisaufgaben vergleichbare Leistungen. Das gilt für die Aufgaben zum visuellen Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie mit leichter Einschränkung für die Leistungen zum inzidentellen Gedächtnis.

Bei den Aufgaben zum sprachlichen bzw. akustischen Gedächtnis, dem Untertest „Imitation von Satzstrukturen“ des HSET, lösen normalentwickelte Kinder mehr Aufgaben korrekt als Kinder mit LB/GB. Dieses Ergebnis unterstützt den Befund von Weiss et al. (1986), die ebenfalls von schwächeren Leistungen hinsichtlich des akustischen Kurzzeitgedächtnisses bei Kindern mit Intelligenzminderung sprechen. Da in der vorliegenden Arbeit der Untertest „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R nicht mit den normalentwickelten Kindern durchgeführt wurde, kann nicht angegeben werden, ob auch bei Vorgabe von Zahlenmaterial schwächere Leistungen von Kindern mit LB/GB bezüglich der akustischen Merkmalsspanne gesehen werden würden. Diese Frage müsste in weiteren Studien geklärt werden.

Für die Kinder mit WBS ergeben sich bezüglich der Aufgaben zum inzidentellen und Langzeitgedächtnis sowie zum sprachlichen Gedächtnis (Untertest „Zahlennachsprechen“ des HAWIK-R) keine signifikanten Unterschiede zu den Gruppen mit LB/GB und der VG. Kinder mit WBS unterscheiden sich zwar tendenziell bei der freien Reproduktion der Langzeitgedächtnisaufgabe von Kindern mit LB/GB, aber nicht mehr bei der Langzeitgedächtnisaufgabe mit Kategorienvorgabe. Das bedeutet, sie profitieren etwas mehr von der Kategorienvorgabe als die Kinder mit LB/GB, die diese Gedächtnisstrategie wahrscheinlich spontan bei der freien Reproduktionsaufgabe einsetzen.

Auch bezüglich der akustischen Merkfähigkeit bzw. dem sprachlichen Gedächtnis, d. h. dem Zahlen-Nachsprechen, zeigen sich keine Differenzen zwischen den Leistungen der Kinder mit WBS und LB/GB. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit einer Reihe von Arbeiten zum WBS zu sehen (Crisco et al. 1988; Mervis und John, 2010; Vicari et al. 1996; Wang und Bellugi, 1994). Allerdings fallen schwächere Leistungen der Kinder mit WBS im Vergleich zu den Kindern mit LB/GB und VG hinsichtlich des Sätze-Nachsprechens (Untertest IS des HSET) auf. Dieser Leistungsunterschied könnte darauf zurückgeführt werden, dass bei dem korrekten Wiederholen von Sätzen nicht nur das Kurzzeitgedächtnis beteiligt ist, sondern auch das semantische und syntaktische Wissen der Kinder relevant ist (vgl. Mervis und John, 2010). In Kapitel 13 konnte gezeigt werden, dass die syntaktischen Leistungen von Kindern mit WBS schwächer sind als die der Gruppen mit LB/GB und VG.

Unterschiede werden darüber hinaus bezüglich der räumlich-seriellen Gedächtnisaufgaben gesehen. Bei diesen Aufgaben unterscheiden sich die Leistungen der Kinder mit WBS nicht

von denen mit DS, aber von denen mit LB/GB und der VG. In ihren Studien haben Vicari et al. (1996) sowie Wang und Bellugi (1994) eine Dissoziation zwischen der sprachlichen und räumlich-visuellen Gedächtnisspanne bei Kindern mit WBS gefunden. Auch nach Mervis und John (2010) ist dieses Muster von besseren verbalen und schwächeren räumlich-visuellen Gedächtnisleistungen für Kinder mit WBS charakteristisch.

Bezogen auf das Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley (1992) bedeutet dies, dass Kinder mit WBS weniger Schwierigkeiten bei der Verarbeitung bezüglich des phonologischen Subsystems (phonological loop), wohl aber bezüglich des visuell-räumlichen Subsystems (visual-spatial scratch-pad) aufweisen.

Korrelationen mit weiteren Variablen verweisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Intelligenz- und meisten Gedächtnisleistungen. Da heißt, je höher das kindliche Intelligenzniveau, desto bessere Gedächtnisleistungen werden produziert. Für die verbalen Gedächtnisleistungen bei Kindern mit WBS liegen ähnliche Ergebnisse vor (Mervis und John, 2010). Während normalentwickelte Kinder mit zunehmendem Alter mehr Gedächtnisaufgaben richtig lösen, trifft dies nicht auf die Gruppen mit WBS, DS und LB/GB zu. Hier kann man nicht davon ausgehen, dass Kinder mit Intelligenzminderung mit zunehmendem Alter mehr Gedächtnisaufgaben zu lösen vermögen. Für die Kinder mit WBS könnte dies mit einer globalen Schwäche bei Gedächtnisleistungen erklärt werden, die zeigen, dass verbale und visuelle Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisspeichersysteme gleichartig betroffen sind (Brock et al. 2006; Sampaio et al. 2008). Es müsste geprüft werden, ob weitere Moderatorvariablen einen Einfluss auf die Gedächtnisleistungen haben. Oder es wäre zu klären, ob zwar bei jüngeren Kindern mit Syndromen und LB/GB ein Alterseffekt nachzuweisen ist, aber nicht mehr im Alter zwischen 10 und 17 Jahren. Im Weiteren besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Gedächtnisleistungen normalentwickelter Kinder und dem familiären sozioökonomischen Status, aber eine negative Korrelation bei den Gruppen mit WBS, DS und LB/GB. Das bedeutet, je niedriger der familiäre sozioökonomische Status, desto höher sind die Gedächtnisleistungen der Kinder (mit Ausnahme der Aufgaben zum inzidentellen Gedächtnis und denen zur akustischen Merkfähigkeit). Als Erklärung kann hier möglicherweise die Gruppenzusammensetzung gelten, da vor allem in den Familien mit DS ein höherer sozioökonomischer Status vorliegt und dies die Ergebnisse beeinflussen kann. Schließlich liegt kein Zu-

sammenhang zwischen den Gedächtnisleistungen und dem Geschlecht vor, d. h. Mädchen und Jungen lösen vergleichbar viele Aufgaben richtig.

Die praktische Relevanz dieser Ergebnisse liegt darin, dass bei Kindern mit Syndromen spezifische Stärken und Schwächen vorliegen, die beim Lernen zum Beispiel einen unterschiedlichen Materialeinsatz sinnvoll erscheinen lassen. Bei Kindern mit WBS liegen Schwierigkeiten des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses vor, sodass hier Lernen mehr über sprachliches Material erfolgen sollte und die Lehrenden sollten den Kindern zusätzlich Lern- und Gedächtnisstrategien an die Hand geben, da die Kinder mit WBS und DS sie in der vorliegenden Studie seltener spontan einsetzen und durch die Hilfe profitierten.

13. Sprachliche Entwicklung

Angela Gosch

13.1 Einleitung

Zunächst wird ein allgemeiner Überblick über die sprachliche Entwicklung sowie zu unterscheidende Sprachbereiche gegeben, bevor auf die Studien zur Sprachentwicklung bei Kindern mit WBS eingegangen wird. Daran schließt sich die Darstellung der vorliegenden Studie mit der Beschreibung der Stichprobe und Methode sowie die Ergebnisdarstellung und die Ergebnisdiskussion an.

13.1.1 Allgemeine Einführung zur sprachlichen Entwicklung

Die Sprachentwicklung steht in einem engen Zusammenhang mit anderen kognitiven und sozialen Fähigkeiten sowie zur Verhaltensregulation. Nach Grimm (2012) stellt die Sprachentwicklung einen struktursuchenden und strukturbildenden Prozess dar. Das Kind muss aus der Menge der gehörten Sprache sinnvolle Einheiten und die Regeln ihres Zusammenwirkens erkennen. Die Sprache ist nicht als einheitliches System zu betrachten, sondern setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, die das Kind erwerben muss. Somit ist auch nicht von einem einheitlichen Entwicklungsmechanismus auszugehen. Nach Grimm (2012) liegt die Aufgabe eines Kindes darin, die Entwicklungsmechanismen zu erwerben, d.h. die Erwerbs- und Aufbauregeln, die den einzelnen Komponenten zugrunde liegen. Dabei sind jeweils andere Erwerbs- und Aufbauregeln von Bedeutung, je nachdem ob Wortbedeutungen oder syntaktische Strukturen erworben werden. Es werden also verschiedene Repräsentationen unterschiedlicher sprachlicher Teilfertigkeiten aufgebaut. Bei diesen Komponenten bzw. sprachlichen Teilfertigkeiten unterscheidet die Autorin zwischen der prosodischen, linguistischen und pragmatischen Kompetenz, die ein Kind im Verlauf des Sprachentwicklungsprozesses erwirbt.

Unter prosodischer Kompetenz ist die Fähigkeit zu verstehen, die Rhythmik von Spracheinheiten über Merkmale wie Betonung, Lautstärke, Länge der Sprachlaute und Pausengebung zu erkennen oder zu produzieren. Nach Grimm (2012) handelt es sich bei der prosodischen Kompetenz um eine bedeutsame Vorausläuferfähigkeit, die es dem Kind in der Auseinander-

setzung mit der Umwelt ermöglicht, erste Wörter zu produzieren. Zu den Vorausläuferfähigkeiten gehören sprachrelevante Operationen der sozialen Kognition (z.B. Aufmerksamkeit auf Gesicht und Stimme, soziale Imitation, etc.), der Wahrnehmung (z.B. Differenzierung sprachlicher Kontraste, Präferenz für die Muttersprache, Nutzung prosodischer Merkmale, etc.) und der Kognition (z.B. Objektkategorisierung, referentielle Gesten, Gedächtnis für Sprache, etc.). Diese Vorausläuferfähigkeiten sind notwendig, damit sich das Kind erste Worte aneignen kann. Den Prozess des Zusammenwirkens dieser sprachrelevanten Operationen und den Anregungen aus der Umwelt des Säuglings bezeichnet die Autorin als eigenständiges Sprachmodul. Es handelt sich nicht um ein fertiges Sprachmodul im Sinne einer Universalgrammatik, sondern um das Ergebnis eines Lernprozesses.

Tab. 13.1: Komponenten der Sprache nach Grimm (2012)

Komponenten	Funktion	Erworbenes Wissen
Suprasegmentale Komponenten	Betonung Prosodische Gliederung	Prosodische Kompetenz
Phonologie Lexikon Morphologie Syntax	Organisation von Sprachlauten Wortbedeutung Wortbildung Satzbildung	Linguistische Kompetenz
Pragmatik	Sprechhandlungen Konversationssteuerung Diskurs	Pragmatische Kompetenz

Bei der linguistischen Kompetenz wird zwischen den Wörtern und den regelorientierten Systemen der Morphologie und Syntax unterschieden. Bei der Phonologie handelt es sich um eine Teildisziplin der Sprachwissenschaft, die sich mit bedeutungsunterscheidenden Sprachlauten (Phonemen) und ihren relevanten Eigenschaften sowie ihren Relationen beschäftigt. Bei dem Lexikon handelt es sich laut Autorin um die Bedeutung von Wörtern, die Wortsemantik.

Die Morphologie beschäftigt sich mit den Konstruktionsprinzipien von Wörtern und Phrasen. Dabei wird zwischen der Ableitungsmorphologie (z.B. besteht das Wort „Handlung“ aus dem Verb „handeln“ und dem Ableitungsmorphem „ung“) und Flexionsmorphologie (Veränderung der Wortstruktur, z.B. Präsens „sie läuft“ wird zur Vergangenheitsform „sie lief“) unterschieden (Grimm, 2012). Die Syntax bezieht sich auf die Regeln, die dem Satzbau zugrunde liegen.

Schließlich versteht die Autorin unter der pragmatischen Kompetenz die angemessene kommunikative Verwendung von Sätzen in unterschiedlichen Kontexten. Dabei wird unter Sprechhandlungen (Wissen, wann welche sozial akzeptierten Kommunikationsformen eingesetzt werden wie zu bitten, befehlen etc.), Konversationshandlungen (Wissen um gesprächssteuernde Prinzipien wie beispielsweise wann man spricht oder eine Pause macht, etc.) und dem Diskurs (Wissen, wie man eine Geschichte erzählt, in welcher Weise neue Informationen im Gegensatz zu alten hervorgehoben werden, etc.) unterschieden. Bei der Pragmatik handelt es sich um ein nicht fest abgrenzbares Gebiet, in das auch die soziale Kognition hineinspielt.

Nach Grimm (2012) erfolgt der Spracherwerb von Kindern innerhalb von Zeitfenstern und beruht auf nichtsprachlichen Vorausläuferfähigkeiten. Das Kind betrachtet Sprache nicht als etwas außerhalb von ihm liegendes, das verinnerlicht werden muss, vielmehr „wächst [es] in sprachliche Handlungsformen hinein. Im interaktiven Austausch mit wichtigen Personen seiner Umwelt erwirbt es die Regeln der Sprache auf implizite Weise. Das sprachliche Handeln ist im menschlichen Entwicklungssystem genetisch verankert und ist damit eine zutiefst biologische Angelegenheit“ (Grimm, 2012).

13.2 Die sprachliche Entwicklung bei Menschen mit WBS

In diesem Punkt werden zunächst Studien zur frühkindlichen Entwicklung bei Kindern mit WBS, dann die zu lexikalischen, zu morphologischen und syntaktischen und schließlich die zu pragmatischen Fertigkeiten berichtet.

13.2.1 Frühkindliche Sprachentwicklung bei Kindern mit WBS

Pankau und Mitarbeiter geben an, dass bei Kindern mit WBS eine primäre Sprachentwicklungsverzögerung vorliegt (Pankau et al. 1998, 2000). Bei einer retrospektiven Befragung der Eltern von 125 untersuchten Patienten wurde ein Median von 20 Monaten (Range: 7 - 60 Monate) für das Produzieren erster Worte und ein Median von 36 Monaten für das von Zwei-Wortsätzen (Range: 18 - 84 Monate) gefunden. Diese primäre Sprachentwicklungsverzögerung konnte in einer Reihe von Untersuchungen, auch prospektiven Studien, belegt werden (Mervis et al. 2003, 2010; Mervis und Velleman, 2011).

Die Frage, ob schon bei Kleinkindern mit WBS das charakteristische Leistungsprofil nachzuweisen ist und ob Unterschiede zwischen der expressiven Sprache und dem Sprachverständnis bestehen, wurde in Studien geprüft. Gosch und Pankau (1995) untersuchten 20 Kinder mit WBS im Alter von 3;6 Jahren (Median, Range: 23 - 64 Monate) mit Hilfe der Münchener Funktionellen Entwicklungsdiagnostik für das zweite und dritte Lebensjahr (Köhler & Egelkraut, 1984) und fanden keine Unterschiede in ihren expressiven Sprachleistungen und dem Sprachverständnis. In diesem Alter ließen sich auch keine Differenzen zwischen den motorischen und sprachlichen Leistungen der Kinder nachweisen. Demgegenüber berichten Plissart, Borghraef und Fryns (1996) von einem größeren Entwicklungsrückstand bezüglich des Sprachverständnisses und der motorischen Leistungen im Vergleich zur expressiven Sprache bei den von ihnen untersuchten 13 Kindern im Alter von 5 bis 48 Monaten mit Hilfe der Bayley Scales (Bayley, 1969). In neueren Studien konnte belegt werden, dass Kinder mit WBS Leistungsstärken bezüglich ihrer rezeptiven und expressiven konkreten Wortschatzleistungen zeigen, dies aber nicht für den relationalen bzw. konzeptionellen Wortschatz gilt. Letzteres schließt räumliche, zeitliche, quantitative und abstraktere Begriffe wie Konjunktionen (z.B. und /oder) und Disjunktionen (z.B. trotzdem, weder/noch) ein (Mervis und John 2008, 2010; Mervis und Velleman, 2011).

In weiteren Studien wurde geprüft, ob sich die frühkindliche sprachliche Entwicklung, insbesondere der aktive Wortschatz, von Kindern mit WBS und Down-Syndrom (DS) unterscheidet.

Singer Harris, Bellugi, Bates, Jones und Rossen (1997) als auch Mervis et al. (2000) konnten signifikant bessere expressive Wortschatzleistungen bei den Kindern mit WBS belegen. In der Studie von Singer Harris et al. (1997) weisen die jüngeren Kinder mit WBS (M=34 Monate) allerdings einen niedrigeren Mittelwert hinsichtlich der Skala „Gesten und Wörter“ auf als Kind mit DS (M=34 Monate).

In der Studie von Mervis und Robinson (2000) ist bei allen Kindern eine Entwicklungsverzögerung bezüglich ihrer expressiven sprachlichen Leistungen vorhanden. So liegen die Wortschatzleistungen von 57% der Kinder mit WBS und 92% der Kinder mit DS unterhalb der 5. Perzentile. Insgesamt war der Wortschatz der Kinder mit WBS signifikant größer als der von Kindern mit DS.

Werden die Kinder jedoch nach ihrem Entwicklungsalter und nicht nach ihrem chronologischen Alter parallelisiert, weisen Kinder mit WBS und DS vergleichbare expressive Sprachleistungen auf (Mervis und Becerra, 2007; Paterson et al. 1999; Vicari et al. 2002). Die Kinder mit WBS zeigen allerdings in der Studie von Vicari und Mitarbeitern (2002) höhere grammatische Fertigkeiten und solche zum verbalen Gedächtnis (vgl. auch Volterra et al. 2003).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die primäre sprachliche Entwicklung von Kindern mit WBS verzögert ist. Sie fangen dann an zu sprechen, wenn normalentwickelte Kinder beginnen, Wörter miteinander zu kombinieren. Eine Verzögerung von circa zwei Jahren liegt vor (Pankau et al. 1998; Singer Harris et al. 1997).

Die Frage, ob schon bei Kleinkindern bessere expressive Sprachleistungen im Vergleich zum Sprachverständnis vorliegen, weist auf vergleichbare beziehungsweise umgekehrte Ergebnisse, mit etwas besseren rezeptiven als expressiven Wortschatzleistungen hin. Zudem fällt es Kindern mit WBS leichter, einfache, konkrete Wörter zu verstehen und aktiv anzuwenden im Vergleich zu konzeptionellen und relationalen Begriffen. Hier weisen sie Schwierigkeiten beim Erwerb von zeitlichen, räumlichen, quantitativen und abstrakteren Begriffen auf.

Die Frage, ob Kleinkinder mit WBS bessere expressive Sprachleistungen zeigen als Kinder mit DS, kann derart beantwortet werden, dass bei einer Parallelisierung nach den chronologischen Alter Kinder mit WBS höhere expressive Sprachleistungen als Kinder mit DS aufweisen, sich dieser Unterschied aber bei einer Parallelisierung nach dem mentalen Entwicklungsalter nicht zeigt.

13.3 Lexikalische Entwicklung bei Kindern mit WBS

Ausgehend von der verzögerten Sprachentwicklung in der frühen Kindheit und guten lexikalischen Fertigkeiten in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter stellt sich die Frage, wann ein sprachlicher Entwicklungsspur bzw. eine Wortexplosion (Grimm, 2012) bei Kindern mit WBS zu beobachten ist.

Mervis und Bertrand (1997) untersuchten in einer longitudinalen Studie das novel name – nameless category principle (N3C), das besagt, dass Kinder ein Wort, das sie neu hören, mit

einer Kategorie verknüpfen, für die sie noch keinen Namen haben. Wenn die Kinder erfasst haben, dass jedes Objekt einen Namen hat, werden sie, wenn sie gleichzeitig ein neues Objekt sehen und einen neuen Begriff hören, diese beiden miteinander verknüpfen. Dies ist ein wichtiges Prinzip für den schnellen Erwerb eines größeren Wortschatzes (fast mapping). Die Autorinnen fanden, dass die sechs Kinder mit WBS dieses Prinzip zwischen 2;6-3;8 Jahren erworben haben. Gleichzeitig waren die Kinder in der Lage, Objekte in einfache Kategorien zu sortieren. Es wird angenommen, dass das linguistische Prinzip N3C (fast mapping) und die kognitive Leistung des Sortierens zusammen das Wissen reflektieren, dass alle Objekte Namen haben. Einige Autoren haben einen engen Zusammenhang zwischen dem Erwerb beider Prinzipien angenommen, um den schnellen Aufbau des kindlichen Wortschatzes zu erklären. Gopnik und Metzoff (1987) konnten diesen Zusammenhang für normalentwickelte Kleinkinder und Mervis und Bertrand (1997) für Kinder mit Down-Syndrom nachweisen. In ihrer o.g. Studie zeigt sich allerdings, dass fünf der sechs Kinder mit WBS einen Anstieg des Wortschatzes zu verzeichnen hatten, sechs Monate bevor sie Objekte richtig zu Kategorien zuordnen konnten. Mervis und Bertrand (1997) vermuten, dass eine Zunahme des auditorischen Gedächtnisses oder eine größere Aufmerksamkeit gegenüber verbalen Stimuli den Wachstumsspur des Wortschatzes bei Kindern mit WBS erklären könnten.

Die meisten Studien zur Erfassung des konkreten Wortschatzes wurden mithilfe des Peabody Picture Vocabulary Tests (PPVT-R, Dunn et al. 1982) durchgeführt. Den Kindern wird je ein Begriff genannt, den sie auf einem von jeweils vier Bildern identifizieren sollen. Nach Mervis und Velleman (2011) wurden diese konkreten Wortschatzleistungen in Studien konsistent als Bereich der größten Stärke identifiziert. Vergleichbares gilt nach den Autorinnen auch für den expressiven Wortschatz.

In ersten Studien hat die Arbeitsgruppe um Bellugi (Bellugi et al. 1988, 1990, 1999; Rossen et al. 1996) jeweils sechs Kinder und Jugendliche mit WBS und DS im Alter von 10 bis 20 Jahren untersucht. Den Probanden wurde der PPVT vorgelegt. Die Kinder und Jugendlichen mit WBS verfügen jeweils über einen größeren Wortschatz als die Vergleichsgruppe. Die Autoren schließen, dass die expressive Sprache und das Sprachverständnis bemerkenswert erhalten bzw. von der Behinderung ausgespart sind.

Mervis, Morris, Bertrand und Robinson (1999) haben 127 Patienten mit WBS zwischen 4 und 53 Jahren den PPVT-R vorgelegt. Die Korrelation zwischen dem PPVT-R Summenwert und dem chronologischen Alter liegt in der Gruppe der 85 Kinder bei $r=.78$ ($p<.001$) und in der Gruppe der 42 Erwachsenen bei $r=.35$ ($p=.05$). Das bedeutet, dass ein kontinuierlicher Anstieg des Wortschatzumfangs in der Kindheit und Adoleszenz stattfindet, aber begrenzter im Erwachsenenalter. Die Autoren geben weiterhin an, dass bei 42% der Probanden der PPVT-R-Gesamtwert im Normbereich (Standardwert ≥ 70) und bei 4% über der 50. Perzentile liegen. Die Autoren schließen: „Overall, the pattern of findings for the PPVT-R indicates that vocabulary is a strength for individuals who have Williams syndrome“.

Bishop (1999) hat die Daten von Mervis et al. (1999) reanalysiert und die tatsächliche Verteilung von PPVT-R Standardwerten von 127 Patienten im Alter von 4-53 Jahren der erwarteten Verteilung gegenübergestellt. Dieser Vergleich weist darauf hin, dass nur eine Minderheit der älteren Patienten einen altersentsprechenden Gesamtwert aufzeigt. Die Autorin folgert, dass beim Williams-Beuren-Syndrom oftmals von einer Aussparung der Behinderung in diesem Sprachbereich im Vergleich zu anderen kognitiven Bereichen gesprochen wird. Allerdings sei eine solche Aussparung relativ und nicht als absolut anzusehen. Die sprachlichen Leistungen seien bei den Patienten besser als die visuo-motorischen, aber in der Regel immer noch unterdurchschnittlich.

Volterra et al. (1996) haben 17 Kindern mit WBS (mittleres Alter: 9;8 Jahre, Range: 4;10-15;3 Jahre) und eine Kontrollgruppe normalentwickelter Kinder gleichen Entwicklungsalters ($n=17$; mittleres Alter 5;2 Jahre, Range: 3;8-6;8 Jahre) unter anderem mithilfe des PPVT untersucht. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Studie von Pezzini, Vicari, Volterra, Milani und Ossella (1999), in der jeweils 18 Kinder mit WBS (mittleres Alter: 10 Jahre, Range: 4;10-15;3 Jahre) und eine Kontrollgruppe normalentwickelter Kinder gleichen Entwicklungsalters (mittleres Alter: 5½ Jahre, Range: 3;8-7;6 Jahre) einbezogen wurden, konnten keine Unterschiede bezüglich der PPVT Leistungen nachgewiesen werden. Die Autoren halten fest, dass die Kinder mit WBS hinsichtlich des Wortschatzes und Sprachverständnisses Leistungen zeigen, die in Relation zu ihrem Entwicklungsalter zu erwarten sind.

In einer Arbeit zu expressiven Sprachleistungen haben Crisco et al. (1988) mit 22 Kindern mit WBS im Alter von 4 bis 10 Jahren sowie einer nach Alter, Geschlecht und sprachfreien Intelligenzquotienten parallelisierten Kontrollgruppe einen Untertest (verbal expression test) des Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (Kirk und Kirk, 1968) durchgeführt. Sie fanden keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings geben Kinder mit WBS insgesamt mehr Antworten, signifikant mehr redundante und sich wiederholende Antworten und auch mehr persönliche Äußerungen, die für die Aufgabenlösung irrelevant waren, sowie mehr unangemessene Fragen von sich.

In weiteren Studien wurde die semantische Organisation bzw. die Wortproduktion untersucht. Hier werden die Kinder gebeten, innerhalb von 60 Sekunden so viele Begriffe zu einzelnen Kategorien (z.B. Tiere, Nahrungsmittel, Kleidung) zu benennen wie möglich. Bellugi et al. (1990, 1999; Rossen et al. 1996) haben die Leistungen von sechs Jugendlichen mit WBS mit denen von Adoleszenten mit DS und normalentwickelten Zweitklässlern verglichen. Jugendliche mit WBS und Zweitklässler zählten insgesamt mehr Tiere auf als Jugendliche mit DS. Darüber hinaus nennen Kinder mit WBS im Vergleich zu beiden Vergleichsgruppen mehr ungewöhnliche Tiere wie beispielsweise Yak, Wiesel, Wassermolch, Salamander oder Steinbock. Die Autoren interpretieren dies als ungewöhnliche semantische Organisation bei Jugendlichen mit WBS.

Im Gegensatz dazu stehen drei Arbeiten anderer Autoren, die keine Unterschiede zwischen der Anzahl genannter Tiere bei Kindern mit WBS und normalentwickelten Kindern gleichen Entwicklungsalters fanden (Pezzini et al. 1999; Scott et al. 1990; Volterra et al. 1996). Scott et al. (1990) bezogen in ihre Studie neben 9-10-jährigen Kindern mit WBS und normalentwickelten Kindern gleichen Entwicklungsalters auch noch Kinder mit DS und normalentwickelte Kinder gleichen chronologischen Alters ein. Die Kinder mit gleichem chronologischen Alter nannten insgesamt signifikant mehr Tiere als die der anderen Untersuchungsgruppen, die sich in ihren Leistungen nicht voneinander unterschieden. Diese Ergebnisse lassen nicht auf eine abweichende semantische Organisation schließen, vielmehr weisen die Kinder mit WBS ihrem Entwicklungsalter entsprechende Leistungen auf, somit müsse von einer Entwicklungsverzögerung in diesem Bereich gesprochen werden.

Die Arbeitsgruppe um Karmiloff-Smith weist darauf hin, neben quantitativen Angaben zur Größe des Wortschatzes sei es notwendig, zugrundeliegende Prinzipien des Wortlernens und der semantischen Struktur eingehender zu untersuchen. So interessierte Stevens und Karmiloff-Smith (1997) die Frage, ob die lexikalische Entwicklung bei Kindern mit WBS demselben Entwicklungspfad normalentwickelter Kinder folgt oder abweichend ist. Ergebnisse ihrer Studie an einer Gruppe von 11 Patienten mit WBS (mittleres Alter: 20 Jahre, Range: 8;7-31;2 Jahre) sowie zwei Kontrollgruppen (je n=12) normalentwickelter drei- und neunjähriger Kinder ergeben, dass Kinder WBS beim Lernen neuer Wörter Lernbeschränkungen wie den Disjunktionsconstraint (mutual exclusivity constraint: Jedes Objekt hat nur einen Namen) beachten, aber nicht den Ganzheits- (whole object: Ein Wort bezeichnet ein ganzes Objekt und nicht nur Teile) und taxonomischen Constraint (taxonomic constraint: Wenn Kinder für ein neues Objekt X einen Namen gesagt bekommen und gebeten werden ein weiteres derartiges Objekt X zu benennen, werden sie Antworten der gleichen taxonomischen Kategorie suchen (z.B. Hund-Löwe) und sich nicht auf andere taxonomische Kategorien wie Farbe, Form oder Beschaffenheit beziehen). Demgegenüber fand Siegmüller (2008) in ihrer Studie an fünf Probanden mit Williams-Beuren-Syndrom (chronologisches Alter: 3;2 Jahre bis 7;0 Jahre), dass die Kinder schon vor der Aufholphase über den Ganzheitsconstraint verfügen und den Disjunktionsconstraint auch aktiv nutzen. Daraus kann gefolgert werden, dass die Prozesse, die das Wortlernen begünstigen, bei Kindern und Erwachsenen mit WBS einem ähnlichen Muster folgen wie bei unauffällig- bzw. normalentwickelten Kindern.

In einer weiteren Studie haben Tyler et al. (1997) geprüft, ob zugrundeliegende semantische Strukturen des Lexikons bei Patienten mit WBS denen normalentwickelter Kinder vergleichbar sind. Mithilfe von Online-Aufgaben zum semantischen Priming konnte gezeigt werden, dass sich die semantische Organisation und der automatische Zugriff zu semantischen Repräsentationen von 12 Patienten mit WBS der normalentwickelter Probanden entspricht. Sie schließen, dass die Struktur des semantischen Gedächtnisses beim WBS nicht beeinträchtigt ist. Dies schließt jedoch nicht aus, dass Prozesse des Wörterlernens abweichend sein können.

Während Studien der letzten Jahrzehnte rezeptive und expressive konkrete Wortschatzleistungen und phonologische Gedächtnisleistungen zum Teil als Leistungsstärken der Kinder mit Williams-Beuren-Syndrom beschreiben, werden in Studien übereinstimmend schwächere Leistungen bei abstrakten Wortschatzleistungen unter Einbeziehung räumlicher, quantitativer,

zeitlicher oder dimensionaler Konzepte (Mervis und John, 2008; Mervis und Velleman, 2011), bei der anspruchsvolleren Wortdefinitionen (Purser, Thomas, Snoxall, Mareschal und Karmiloff-Smith, 2011) oder dem Verständnis von Metaphern (Annaz et al. 2009) gefunden.

Damit ist zusammenfassend festzuhalten, dass bei den konkreten Wortschatzleistungen mehr Studien auf eine Leistungsstärke der Kinder mit WBS hinweisen. Es liegen allerdings auch Studien vor, in denen der Wortschatz und das -verständnis sowie die semantische Organisation von Kindern mit WBS ihrem Entwicklungsalter entsprechend sind. Mehr Übereinstimmung liegt bei Studien vor, wenn es um die Einschätzung abstrakter Wortschatzleistungen geht. Hier weisen die Studien auf schwächere Leistungen der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen hin.

13.4 Morphologische und syntaktische Entwicklung

In den meisten der schon zitierten Arbeiten zum Wortschatz und -verständnis der Kinder mit WBS wurden auch syntaktische Fertigkeiten erfasst. In früheren Arbeiten wurden grammatikalische Leistungen der Jugendlichen mit WBS mit denen von Gleichaltrigen mit Down-Syndrom (DS) verglichen, und es ergaben sich bessere Leistungen für die Jugendlichen mit WBS (Bellugi et al. 1988; Mervis et al. 2003; Vicari et al. 2002, 2004). Mervis und Johnson (2010) schließen, dass es sich weniger um eine Leistungsstärke für Kinder mit WBS handelt, sondern die auf die grammatischen Schwierigkeiten bei Kindern mit DS hinweist.

Dies folgern die Autorinnen aus Studien, in denen Kontrollgruppen mit gleichaltrigen Kindern mit vergleichbarer intellektueller Leistungsfähigkeit bzw. -beeinträchtigung (unterschiedlicher Ätiologie) sowie jüngeren normalentwickelten Kindern gleichen mentalen Alters einbezogen wurden und in denen zumeist der Test for the Reception of Grammar (TROG, Bishop, 1989) zur Anwendung kam. Bei diesem Test werden den Probanden jeweils vier Bilder vorgelegt, und sie sollen dasjenige herausuchen, das die vorgeschene grammatikalische Konstruktion bezeichnet. Für englisch-, italienisch- und ungarischsprachige Kinder wurden vergleichbare oder schwächere grammatische Fertigkeiten für Kinder mit WBS gefunden (Lukacs, 2005; Mervis und Becerra, 2007; Udwin und Yule, 1990; Volterra et al. 1996, 2003).

Dies gilt auch für deutschsprachige Kinder, denen verschiedene Untertests des Heidelberger Sprachentwicklungstests (HSET, Grimm und Schöler, 1991) vorgegeben wurden (Gosch 1992; Gosch et al. 1994). Die Kinder mit WBS und eine Kontrollgruppe mit vergleichbarem Entwicklungsalter unterschieden sich nicht in den Untertests auf der Ebene der Wortfindung (BK-Begriffsklassifikation), der Satzstruktur (VS-Verständnis grammatikalischer Strukturformen), der Satzbedeutung (KS-Korrektur grammatisch inkorrektur Sätze) sowie der interaktiven Bedeutung (VN-Verknüpfung von verbalen und nonverbalen Informationen) voneinander. Somit ergeben sich für diese überprüften grammatischen und weiteren sprachlichen Fertigkeiten für Kinder mit WBS ihrem mentalen Entwicklungsalter entsprechende Leistungen. Allerdings weisen Kinder mit WBS signifikant bessere Leistungen bei einer morphologischen Aufgabe, dem Bilden von Plural und Singularformen, auf. Schließlich unterscheiden sich beide Gruppen beim Erzählen einer Bildergeschichte nicht in der Satzlänge und der Anzahl korrekt verwendeter Wörter voneinander.

Mervis und Mitarbeiter (1999) (vgl. auch Mervis und Johnson, 2010) haben den TROG mit 77 Kindern und Erwachsenen mit WBS im Alter von 5 bis 51 Jahren durchgeführt. Für die 54 Kinder besteht eine positive Korrelation zwischen dem TROG Ergebnis und dem chronologischen Alter ($r=.57$, $p<.001$), während die Korrelation für 23 Erwachsene nicht signifikant ist ($r=.28$, $p=.20$). 57% der Ergebnisse liegen im Normbereich (Standardwert > 70). Das bedeutet, dass in der Kindheit ein Anstieg grammatischer Leistungen zu beobachten ist, und dieses für das Erwachsenenalter nicht mehr gilt.

In einer weiteren Studie haben Losh, Bellugi, Reilly und Anderson (1999) linguistische Strukturen und den linguistisch enkodierten Affekt mittels der Froschgeschichte erfasst. Dazu haben sie jeweils 30 Kinder mit WBS im Alter von fünf bis 10 Jahren sowie eine Kontrollgruppe normalentwickelter Kinder gleichen chronologischen Alters (mittleres Alter: 7.7 Jahre, Range: 4-10;8 Jahre), gleichen mentalen Alters mittels PPVT und VMI (als Index visuomotorischer Fertigkeiten) untersucht. Als abhängige Variablen wurden die Anzahl morphologischer Fehler, die syntaktische Komplexität und der linguistisch enkodierte Affekt ausgewählt und mehrere Regressionsanalysen berechnet. Die Autoren fanden, dass Kinder mit WBS signifikant mehr morphologische Fehler produzieren, und die Anzahl der Fehler mit zunehmendem Alter bei Kindern mit WBS nicht abnimmt. Als häufige Fehler werden Auslassungen und Kongruenzfehler, Übergeneralisierungen und Fehler bei Pronomen genannt. Die Autoren set-

zen dies mit Fehlertypen gleich, die ebenfalls häufig in den Geschichten dreieinhalb- bis vierjähriger normalentwickelter Kinder beobachtet werden. Weiterhin werden gehäuft Präpositionsfehler bei den Kindern mit WBS notiert. Bezüglich der Syntax zeigen die Kinder mit WBS signifikant schwächere Leistungen als die Kontrollgruppen. Bis zum Alter von 10 Jahren werden auch keine signifikanten Leistungssteigerungen hinsichtlich der syntaktischen Komplexität beobachtet. Erst danach werden bis zum 16. Lebensjahr bei Kindern mit WBS Verbesserungen gesehen. Dies sei nicht bei Jugendlichen mit DS der Fall, hier falle durchgängig eine schwache und sehr variable Leistung auf.

Im deutschen Sprachraum wurden differenzierte Studien zu verschiedenen Bereichen der Sprachentwicklung (u.a. Morphologie, Syntax, Sprachverständnis) bei Kindern mit WBS durchgeführt und die Autorinnen sprechen von einem strukturell analogen und gleichzeitig verzögerten Sprachentwicklungsverlauf (u.a. Bartke und Siegmüller, 2004; Siegmüller, 2008). In ihrer Übersichtsarbeit kommt van Minnen (2010) bei der Zusammenstellung, Analyse und Diskussion der vorliegenden Studien zu verschiedenen morphologischen (z.B. Plural-, Partizipmorphologie, morphologische Beschränkung in der Nominalkomposition, u.a.) und syntaktischen (z.B. Verständnis von Passivsätzen, u.a.) Sprachentwicklungsfertigkeiten zu dem Schluss „dass Kinder mit WBS eine ausgesprochene Fähigkeit zum Aufbau von grammatischen Regeln haben“ (van Minnen, 2010). Für alle untersuchten morphologischen und syntaktischen Kompetenzen (z.B. Anwendung von Pluralprozessen und Passivstrukturen, u.a.), insbesondere auch die „Fehlerqualität als Ausdruck eines aktiven Erwerbs von Regeln und Irregularitäten der deutschen Zielsprache“ zeigt sich in den Leistungen der Menschen mit WBS kein qualitativer Unterschied zu einer Kontrollgruppe, aber eine zeitlich verzögerte Entwicklung.

Insgesamt weisen die Befunde zur Syntax bis auf wenige Ausnahmen darauf hin, dass die Leistungen der Kinder mit WBS mit unterschiedlichen Muttersprachen ihrem mentalen Entwicklungsstand entsprechen bzw. etwas schwächer sind. Bis zum Erwachsenenalter ist ein Zuwachs an grammatischen Fertigkeiten zu beobachten. Auch eine Fehleranalyse bei deutschsprachigen Kindern mit WBS weist auf eine strukturell analoge Sprachentwicklung zu sprachunauffälligen Kindern hin, wenngleich diese Entwicklung verzögert ist. Diese Befunde haben nach van Minnen (2010) Konsequenzen für eine sprachtherapeutische Arbeit, das heißt für die Zielsetzungen und dem Einsatz von Methoden und Material.

13.5 Kommunikative und pragmatische Entwicklung bei Kindern mit WBS

In Studien wurde einerseits das kommunikative Verhalten der Kinder mit WBS mithilfe von Fragebögen erfasst und andererseits wurden ihre sprachliche Äußerungen und Geschichten analysiert.

Obwohl Kinder mit WBS als offen und interessiert an sozialen Kontakten beschrieben werden, werden im Vorschulalter Auffälligkeiten in der kommunikativen Entwicklung gefunden. Beispielsweise initiieren ungefähr die Hälfte der Kleinkinder mit WBS keinen Blickkontakt zu einer Person, um auf ein beehrtes Objekt, das außerhalb ihrer Reichweite lag, hinzuweisen (Klein-Tasman et al. 2007, 2009). Oder sie verwendeten seltener spontan eine Puppe oder ein Objekt, das andere Objekte repräsentieren sollten. Dieses Verhalten wird auch bei Kindern mit einer Störung des Autismusspektrums gefunden (Mervis et al. 2011). Andererseits und im Kontrast zu kommunikativen Auffälligkeiten des Autismusspektrums, gelang es den Kindern in der Regel, Gesichtsausdrücke zu interpretieren und Affekte zu teilen.

In weiteren Studien wurde das kommunikative Verhalten der Kinder und Jugendlichen mittels Children's Communication Checklist (CCC, CC2 Bishop, 1998, 2002) überprüft. Laws und Bishop (2004) untersuchten 19 Kinder mit WBS (mittleres Alter 14.83 Jahre) und fanden, dass 15 ein auffälliges pragmatisches Sprachverhalten zeigen, dies auch im Vergleich zu Kindern mit Down-Syndrom und mit einer umschriebenen Sprachentwicklungsstörung. Die Kinder hatten Schwierigkeiten mit stereotypen Konversationen umzugehen, initiieren in unangemessener Weise Gespräche und waren abhängig vom Kontext, um das Gesagte zu interpretieren. Diese Befunde werden durch die Arbeiten anderer Forschungsgruppen belegt (Peregrine et al. 2005; Philofsky et al. 2007).

John und Mitarbeiter (2009) prüften, inwieweit die Kinder mit WBS das Gesagte des Gesprächspartners erfassen oder nachfragen können. Bei klaren Anweisungen und einer verständlichen Wortwahl konnten Kinder mit WBS mehr Aufgaben lösen als wenn die Anweisungen unklar oder die Sprache Wörter enthielten, die sie nicht kannten. Darüber hinaus fragte weniger als die Hälfte der 57 Kinder nach bzw. baten um eine Klärung, und ihre Fragen waren für die Untersucher in der Regel nicht nachvollziehbar.

Im Weiteren wurden in verschiedenen Studien die Konversationsfähigkeiten der Kinder mit WBS inhaltlich untersucht. Udwin und Yule (1990) untersuchten das Sprachverhalten von 20 Kindern mit WBS im Alter von sechs bis 15;9 Jahren sowie einer nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status und verbaler Intelligenz (des WISC-R, Wechsler, 1976) parallelierten Kontrollgruppe in einer 30-minütigen Spielsequenz. Sie fanden, dass das Sprachverhalten der Kinder mit WBS durch mehr soziale Phrasen, Klischees gekennzeichnet ist, die Autoren bezeichnen dies als "überfreundliche Haltung" (over-familiar manner, Udwin & Yule, 1990).

In Studien, in denen Kinder die Bildergeschichte „Frosch, wo bist du“ („Frog, where are you, Mayer, 1969) erzählen sollten und ihre Leistungen mit verschiedenen Kontrollgruppen verglichen wurden, fand Gosch (1992) bei den untersuchten 25 Kinder mit WBS eine differente Sprachverwendung mit einem vermehrten Gebrauch von sprachlichen Stereotypen. Schliewenz (1997) konnte schwächere Ergebnisse bezüglich der Erzählfähigkeit bei den Geschichten nachweisen, aber die 15 einbezogenen Jugendlichen mit WBS verwendeten auch signifikant mehr Äußerungen mit affektivem Gehalt. Dies konnten auch Losh, Bellugi, Reilly und Anderson (1999) in Studie an 30 Kindern mit WBS und Kontrollgruppen von Kindern gleichen chronologischen und mentalen Alters bestätigen. Die Kinder mit WBS setzten signifikant mehr affektive als sozial-kognitive Bewertungen wie beispielsweise Mittel, um das Zuhörerinteresse aufrechtzuerhalten, prosodische Elemente, Annahmen über affektive und mentale Zustände der Charaktere der Geschichte ein. Die Autoren interpretieren dies in Zusammenhang mit der „Hypersozialität“ (hypersociability) von Kindern mit WBS.

Auch in ihrer Studie beantworteten die Adoleszenten und Erwachsenen mit WBS (mittleres Alter=15;8, Jones et al. 2000) in einem biographischen Interview vergleichbar viele Frage wie Kontrollgruppen gleichen Alters und mentalen Entwicklungsstandes, und sie beschrieben mehr affektive Zustände, machten bewertende Kommentare und setzten mehr empathische sprachliche Äußerungen ein als die Vergleichsgruppen.

Demgegenüber fand Stojanovik (2006), dass Kinder mit WS (mittleres Alter=9;17 Jahre) bei einem halbstrukturierten Interview weniger angemessene Antworten oder Klärungen auf Fragen gaben als Kinder der Vergleichsgruppen. Und sie gaben zu wenig Informationen oder interpretierten, was der Gesprächspartner meinte, falsch und gaben weniger Antworten, die

die Konversation fortsetzte. Um Gespräche erfolgreich führen zu können, ist es notwendig, zu verstehen, was der andere meint und die Perspektive der Gesprächspartnerin / des Gesprächspartners einnehmen zu können (theory of mind, ToM). Hier fanden Mervis und John (2010) deutliche Entwicklungsverzögerungen bei Kindern mit WBS.

Bisherige Arbeiten lassen darauf schließen, dass Kinder mit WBS auch im Bereich pragmatischer Sprachfertigkeiten Schwierigkeiten aufweisen. Dies betrifft das kommunikative Verhalten mit anderen Menschen. Bei der Analyse des sprachlichen Inhalts sowohl beim Erzählen von Bildergeschichte und auch bei Interviews zeigen die bisherigen Befunde, dass Kinder mit WBS beim Erzählen mehr emotionale Inhalte produzieren und versuchen das Interesse des Hörers durch paralinguistische Merkmale aufrechtzuerhalten. Allerdings setzen sie in Gesprächen weniger Methoden ein, die ihr Verständnis steuern, d.h. sie stellen weniger Fragen oder klären Inhalte. Des Weiteren liegen Hinweise vor, dass bei ihnen der Erwerb der Theory of Mind, d.h. des Erfassens der Perspektive anderer, verzögert verläuft.

13.5.1 Stichprobe und Methode

Die Stichprobe der 128 Kinder und Jugendlichen setzt sich aus Gruppen von Kindern und Jugendlichen mit WBS (n=38), Down-Syndrom (DS, n=15), vergleichbarer Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung unterschiedlicher Ätiologie (LB/GB, n=38) und jüngeren normalentwickelten Kindern (VG, n=37) zusammen. Die Kinder und Jugendlichen der Gruppen WBS, DS und LB/GB sind im Mittel 12;10 Jahre alt und die der Vergleichsgruppe mit vergleichbaren sprachlichen Entwicklungsstand sind im Durchschnitt 8;0 Jahre alt. Für eine weitere Beschreibung dieser Untersuchungsgruppen wird auf Kapitel 11.2 verwiesen.

Um mehr über die sprachlichen, insbesondere die lexikalischen, grammatischen und pragmatischen Fertigkeiten von Jugendlichen mit WBS im Vergleich zu Kontrollgruppen zu erfahren, wurden den Jugendlichen Untertests des Verbalteils des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests, Revision (HAWIK-R, Tewes, 1983) sowie ausgewählte Untertests des Heidelberger Sprachentwicklungstests (HSET, Grimm und Schöler, 1991) und des Psycho-linguistischen Sprachentwicklungstests (PET, Angermaier, 1974) vorgelegt. Darüber hinaus werden die Kinder und Jugendlichen gebeten, eine Bildergeschichte ("Frog where are you?" von Mayer, 1969) zu erzählen.

Im Folgenden werden die Untertests beziehungsweise zu erhebende Sprachvariablen der einzelnen Testverfahren beschrieben:

Untertests des Heidelberger Sprachentwicklungstests und des Psycholinguistischen Entwicklungstests

Es wurde ein ausgewählter Untertest des Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET, Grimm und Schöler, 1991) und zwei des Psycholinguistischen Sprachentwicklungstest (PET, Angermaier, 1974) durchgeführt. Von dem Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET, Grimm und Schöler, 1991) wurde die Satzbedeutung durch den Untertest Korrektur semantisch inkorrektur Sätze (KS) erfasst. Den Kindern werden semantisch falsche Sätze wie beispielsweise „Vor lauter Kummer lacht das Kind“ vorgesprochen, die sie korrigieren sollen. Der Untertest besteht aus neun Sätzen, deren Lösung mit 0-2 Punkten bewertet wird, sodass eine maximale Punktzahl von 18 Rohwertpunkten erreichbar ist. Bei dem Heidelberger Sprachentwicklungstest handelt es sich um ein Verfahren, das mit Kindern ab einem Alter von 3 Jahren durchführbar ist. Zur Prüfung der Auswerteobjektivität wurden zwei Auswertern 50 Testprotokolle vorgelegt. Die Interrater-Reliabilität der Skalen variiert je nach Subtest zwischen $r=.86$ bis $r=.99$ (Pearsons-Produkt-Moment-Korrelation). Die interne Konsistenz wurde an drei Altersgruppen der Gesamtstichprobe sowie einer Gruppe von Kindern mit Lernschwierigkeiten geschätzt. Bei diesen 115 Schülerinnen und Schülern waren die Reliabilitätskoeffizienten etwas niedriger als in der Gesamtgruppe. Sie liegen zwischen $r=.67$ (Untertest: Verknüpfung verbaler und nonverbaler Informationen) und $r=.90$ (Untertest: Korrektur semantisch inkonsistenter Sätze). Die interne Validität wurde jeweils mittels Faktorenanalyse bei drei Altersgruppen überprüft. Die Autoren folgern, dass sich bei allen drei Altersgruppen zwei Faktoren extrahieren lassen, die 42% bis 50% der Varianz erklären. Dabei handelt es sich laut Autoren um einen generellen Sprachfaktor und einen spezifischen, der sich in den Gruppen unterscheidet. Zur externen Validität wurden Korrelationen zwischen dem HSET und Intelligenztests (Progressive Matrizen von Raven (1963): $r=.36$; Bildertest BT1-2: $r=.40$) bei normalentwickelten als auch Kindern mit Lernbehinderung (HAWIK-Gesamt-IQ: $r=.21$ bis $r=.52$; Binet-IQ: $r=.22$ bis $r=.49$) berechnet. Der HSET wird als sorgfältig konstruiertes und theoretisch begründetes Instrument zur Untersuchung des sprachlichen Entwicklungsstandes bezeichnet (Grimm, 1999) und für differentialdiagnostische Zwecke eingesetzt. Grimm (1999) merkt jedoch kritisch an, dass es notwendig ist, um den sprachlichen Entwicklungsstand eines

Kindes beurteilen zu können, die Gedächtnisleistungen der Kinder ebenfalls in die Untersuchung einzubeziehen.

Bei dem Psycholinguistischen Sprachentwicklungstest (PET) handelt es sich um die deutsche Bearbeitung des Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (ITPA, Kirk und Kirk, 1968) von Angermaier (1974). Das Verfahren setzt sich aus 12 Subtests zusammen, die differentialdiagnostischen Aufschluss über die Fähigkeiten und Schwierigkeiten von Kindern bei kommunikativen Prozessen geben soll. Für die vorliegende Untersuchung wurden zwei Untertests, die sprachliche Automatisierungs- und Integrationsprozesse prüfen, herangezogen. Dabei handelt es sich um den Untertest „Wörter Ergänzen“ (WE) und „Laute Verbinden“ (LV). Bei dem Untertest „Wörter Ergänzen“ (WE) werden dem Kind Wörter, bei denen ein Buchstabe ausgelassen wird, vorgesprochen. Zum Beispiel wird dem Kind „Scho/olade“ oder „Flugzeu/“ vorgegeben, und es soll diese Wörter korrekt ergänzen. Bei dem Untertest „Laute Verbinden“ (LV) soll das Kind aus isoliert vorgesprochenen Lauten das ganze Wort erkennen und nachsprechen. Die Fähigkeit zur Lautsynthese wird mit diesen Aufgaben (z.B. F-isch, Sch-uh, Schn-ee, F-e-d-e-r) überprüft. Für den PET liegen Normen für Kinder zwischen 3;0-9;11 Jahren vor, er kann aber auch bei älteren Kindern mit Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung durchgeführt werden. Zu den Gütekriterien wird im Testmanual eine Reihe von Studienergebnissen referiert. Grimm (1999) kritisiert an diesem Test, dass er theoretisch und in der Normierung veraltet ist. Die Autorin äußerte in diesem Zusammenhang aber auch: „Wenn ihm auch kein psychologisches Modell der Sprachentwicklung zugrunde liegt, so beinhaltet er doch sehr interessante und aussagekräftige Untertests, die mit Erkenntnisgewinn bei spezifischen Fragestellungen eingesetzt werden können“.

Bildergeschichte „Frog, where are You?“

Die Geschichte von Mayer (1969) "Frog where are you?", die aus 24 Bildern besteht, wurde vorgegeben. Die Bilder erzählen die Geschichte von einem Jungen, dem ein Hund und ein Frosch gehören. Nachdem sich der Junge nachts schlafen gelegt hat, klettert der Frosch aus seinem Glas und verschwindet. Am nächsten Morgen macht sich der Junge zusammen mit seinem Hund auf die Suche nach dem Frosch. Sie erleben unterwegs einige Abenteuer, bevor sie den Frosch wieder gefunden haben. Der Frosch ist mit seiner Familie dargestellt. Die Geschichte endet damit, dass der Junge sich, in der Hand einen jungen Frosch haltend, von der Froschfamilie verabschiedet. Die Kinder sollten sich die 24 Bilder zunächst in Ruhe ansehen.

Sie wurden dann aufgefordert, ihre Geschichte zu den Bildern zu erzählen, die aufgenommen und anschließend transkribiert wurden. Die Transkripte wurden dann hinsichtlich einer Reihe morpho-syntaktischer und pragmatisch-prosodischer Variablen ausgewertet. Bei der Auswertung der Transkripte von vier willkürlich gewählten Kindern ergab sich eine Interrater-Reliabilität von $r=.979$ für die Geschichten. Die Geschichte wurde für eine Reihe von Forschungsfragen zur Entwicklung des kindlichen Geschichtenerzählens verwandt (Bamberg, 1987). Reilly, Klima und Bellugi (1990) haben auch erstmals bei einer Gruppe von je vier Jugendlichen mit WBS, DS und normalentwickelten Kindern gleichen Entwicklungsalters eingesetzt. Nach Ansicht der Autorinnen bietet diese Bilderfolge den Kindern die Möglichkeit, eine Geschichte erzählerisch zu entwickeln und bei der Verlaufsschilderung, Emotionen und Phantasien einzubeziehen. Daher könne man mit ihr gut neben syntaktisch-morphologischen auch pragmatische und paralinguistische Aspekte der Sprache erfassen.

Der Ausgangspunkt für die morphosyntaktische Analyse ist eine abgrenzbare sprachliche Einheit, die sogenannte „terminable unit“ (auch t-unit; Hunt, 1965) genannt. Eine t-unit (Hunt, 1965) besteht aus einem Hauptsatz und allen darin untergeordneten Teilsätzen. Das bedeutet, Hauptsätze, die mit einer koordinierenden Konjugation wie „und, oder“ (u.a.) beginnen, werden als neue t-unit gezählt, während solche, bei denen das beziehende Subjekt fehlt, als zur bestehenden t-unit zugehörig betrachtet werden. Zur Beurteilung der morphosyntaktischen Komplexität werden die ersten 30 t-units der Kinder analysiert. Zuerst soll die durchschnittliche Länge der t-units, das heißt die mittlere Anzahl von Wörtern bezogen auf die Anzahl der Propositionen berechnet werden. Je höher der Wert, desto länger ist die durchschnittliche Länge der t-unit.

Nach Loban (1976) steigt mit dem Alter der Kinder die Anzahl der Teilsätze pro t-unit an. Daher soll auch die Anzahl der Teilsätze, bezogen auf die Anzahl der Propositionen, erhoben werden. Die Anzahl der Teilsätze korreliert mit den komplexeren syntaktischen Fertigkeiten. Doch nicht nur die Länge einer Proposition oder die Anzahl der Teilsätze ist ein Indikator für die morphosyntaktische Versiertheit eines Kindes. Auch die Wahl der verwendeten Wörter und die Anzahl der grammatikalischen Fehler gehören dazu. Ein Maß der morphosyntaktischen Komplexität ist der Elaborationsindex (Loban, 1976). Dabei handelt es sich um eine Gewichtung verschiedener Sprachvariablen (z.B. Adjektiv, Adverb, Hilfsverb, Präposition, idiomatischer Ausdruck, etc.). Es werden also alle Worte - mit Ausnahme des Subjekts und

Prädikats – mit Gewichten versehen und in Beziehung zur Anzahl der Propositionen gesetzt. Je höher der Quotient, desto elaborierter ist die Sprache auf der Wortebene. Im Verlauf der Sprachentwicklung nimmt die Fehlerzahl sowohl auf Wort- als auch auf Satzebene ab. Um dies auch in dieser Studie zu prüfen, werden sowohl Deklinations- und Konjugationsfehler, Fehler bei der Wort- und Satzgliedstellung sowie die Anzahl ausgelassener Wörter gezählt, die für die Verständlichkeit oder grammatikalische Korrektheit des Satzes notwendig sind.

Pragmatische und prosodische Aspekte werden anhand der gesamten Geschichte analysiert. Gegenstand der pragmatischen Betrachtungsweise ist die Sprachverwendung in verschiedenen Situationen und das sprachliche Handeln. Zur Pragmatik gehören Aspekte wie Länge und Reifegrad der Erzählung aber auch wie zusammenhängend eine Geschichte erzählt wird. Daneben gehen auch prosodische Elemente wie die Veränderung der Lautstärke und die Tonhöhe sowie die Anzahl der Pausen in die Auswertung ein. Bei der ersten Variablen zur Pragmatik handelt es sich um die gesamte Zahl der Propositionen. Damit wird die Länge der Erzählung erfasst und somit die Fähigkeit, ob ein Kind die Bilderfolge als Geschichte sehr kurz und knapp erzählt oder ausführlich und phantasievoll. Die inhaltliche Kohärenz der Geschichte ist ein weiteres wesentliches Element, um die Aufmerksamkeit des Zuhörers aufrechtzuerhalten. Bei dieser Variablen wird bewertet, ob die Erzählung, unabhängig von der Anzahl der Propositionen, inhaltlich kohärent ist oder nicht. Eine Geschichte kann inhaltlich kohärent sein, aber das Erzählniveau bzw. der Reifegrad der Geschichte kann stark variieren. Um auch diesem Aspekt Rechnung zu tragen, beschäftigt sich die nächste Variable mit der Erzählreife. Nach Applebee (1978) durchlaufen Kinder unter Anwendung der beiden Prinzipien der Verkettung und Zentrierung von Ereignissen folgende Entwicklungsstadien: 1. Anhäufung, 2. Sequenz, 3. primitive Erzählung, 4. verkettete und schließlich 5. die wahre Erzählung. Bei der sogenannten Anhäufung werden Ereignisse und Aktionen benannt, ohne dass ein zentrales Thema erkennbar oder eine Handlung zu ersehen ist. Bei der Sequenz werden demgegenüber Ereignisse schon um ein zentrales Thema, eine Hauptperson oder einen Schauplatz gruppiert. Es fehlt aber noch die Kausalität der Ereignisse. Bei der primitiven Erzählung hat die Geschichte ein zentrales Element. Es gibt eine Handlung und ein Ergebnis um dieses zentrale Element. Es fehlt dagegen noch eine Lösung oder ein Ende der erzählten Geschichte, Motive der handelnden Person sind nicht oder nur ansatzweise erwähnt. Die verkettete Erzählung weist demgegenüber Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge und zeitliche Beziehungen auf, es fehlt aber noch die logische Abfolge des Erzählten. Pläne oder Motive der Hauptpersonen sind nur ru-

dimentär geschildert. Die wahre Erzählung kennzeichnet sich durch ein Thema, eine Hauptperson und eine Handlung. Sie beginnt mit einer Einführung, anschließend wird eine Handlung und Ergebnis des zentralen Themas erzählt, wobei die Motivation der Akteure erzählerisch mit einfließt. Als Mittel, eine Erzählung spannend zu gestalten werden Äußerungen, die das Hörerinteresse aufrechterhalten, affektive und sozial-kognitive Inhalte, Topikalisierungen, und der Gebrauch von neuen oder ungewöhnlichen Wörtern angesehen. Diese einzelnen Variablen wurden zu einem Summenwert (Summe pragmatischer Hilfsmittel) zusammengefasst. Ein höherer Wert bedeutet, dass ein Kind mehr pragmatische Elemente verwendet, um die Geschichte interessant zu gestalten.

Die Elemente sollen kurz erläutert werden:

Äußerungen, die das Hörerinteresse aufrechterhalten, sind beispielsweise rhetorische Fragen und Schlüsselwörter wie „Plötzlich“. Bei den affektiven Inhalten handelt es sich beispielsweise um Äußerungen, die den Gefühlszustand eines Protagonisten beschreiben („Und dann freut er sich“). Auch sozial-kognitive Inhalte, das heißt solche, die Motivationen, Gedanken der Protagonisten in der Geschichte ausführen (z.B. „Der Junge wusste gar nicht..., der Hirsch wollte ihn retten“), kausale Beziehungen („weil er so schwer war, flog er aus dem Fenster“) oder Erklärungen über die Geschichte liefern („Das sieht man ja, weil das keine Blätter trägt“), wurden einbezogen. Bei der Topikalisierung wird eine Konstituente vor das finite Verb gestellt, z.B. statt „Sie hat gestern ein Spiel gewonnen“ heißt es dann „Gestern hat sie ein Spiel gewonnen“.

Schließlich wurden neue oder ungewöhnliche Wörter gezählt. Dabei handelt es sich entweder um Wortneuschöpfungen, die aus der Geschichte hervorgehen (z.B. „innen rinnen“, „Schnabeltier“), selten verwendete Wörter oder um die Verwendung von Wörtern in einer ungewöhnlichen Weise (z.B. „dann macht der Hirsch einen Buckel“, „hat seine Ohren ganz spitzig“, „krabbeln sich fest“). Prosodische Aspekte wurden in Anlehnung an die Untersuchung von Reilly, Klima und Bellugi (1990) mittels Prosodie-Index erhoben. Dabei wurde die Anzahl prosodischer Hilfsmittel wie Betonung, verlängerte Vokale, Lautstärke und Tonhöhenveränderung in Beziehung zu den Propositionen gesetzt. Pro Geschichte ergeben sich insgesamt 19 Sprachvariablen. Dabei entfallen auf den morphosyntaktischen Teil neun und den pragmatischen 10 Variablen.

Beispiele für den Reifegrad zweier Bildergeschichten („Frog, where are you?“; Mayer, 1969)

Reifegrad 1

Mädchen mit Down-Syndrom, 13;9 Jahre

„... Und da ärgerte sich das Kind und guckt, guckt, ob der Frosch wohl noch da ist.

Der Hund hat die Schüssel.

Das Kind ärgerte sich.

Das Kind nimmt den Hund hoch.

Das Kind ruft: „Frosch“.

Das Kind ruft.

Das Kind weint.

Das ist der Frosch.

Da ist der Frosch wieder.

Der Hund geht an‘nen Baum...“

Reifegrad 5:

Normalentwickelter Junge, 11;1 Jahre:

„ Eines Tages hat ein Junge einen Frosch gefunden.

Und er hat mit dem Frosch gespielt.

Dann ist er eingeschlafen.

Und der Frosch ist aus dem Glas gehüpft, wo er ihn drinne hatte.

Dann, am nächsten Morgen, sind sie beide aufgestanden, der Hund und der Junge.

Dann sind sie zum Glas gegangen.

Und der Frosch war nicht mehr drinne.

Der Junge hat geweint.

Er hat überall in seinem Zimmer nachguckt, ob der Frosch irgendwo ist.

Dann hat der Hund seinen Kopf in das Glas gesteckt, wo der Frosch drinne war.

Und er ist nicht mehr rausgekommen.

Dann ist er zum Fenster hochgestiegen.

Und dann ist er runtergesprungen.

Und dann ist das Glas kaputtgegangen.

Und der Junge war ganz sauer auf ihn.

Sie suchten überall im Wald nach dem Frosch, überall, bei den Wespen, bei den Bienen, bei dem Biber, bei der Eule.

Und die Eule erschreckte sich und flog raus.

Da erschreckte sich auch der Junge und fiel vom Baum....“

13.6 Ergebnisse zu den Untertests des HSET und PET

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der Untertests des HSET und PET dargestellt. Bei Vorliegen der Voraussetzungen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse für die Variable Satzbedeutung (Untertest Korrektur semantisch inkorrektur Sätze, KS) des HSET sowie die Effektstärke berechnet. Bei den beiden Variablen des PET liegen die Voraussetzungen der Varianzhomogenität nicht vor, sodass der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test berechnet wurde.

Tab. 13.2: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der Untertests des HSET und PET

Gruppe / Sprachvariable (Rohwert)	WBS	DS	LB/GB	VG	F	P	Eta ²
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	# χ^2		#
Sprachbedeutung KS	8.6 (4.9)	3.7 (5.4)	12.8 (3.6)	11.6 (4.4)	18.0	<.001	.33
Wörter Ergänzen WE	17.0 (5.9)	11.6 (7.8)	20.9 (3.8)	20.9 (5.3)	#21.4	<.001	#
Laute Verbinden LV	15.2 (9.2)	7.7 (7.7)	18.4 (7.3)	16.1 (9.7)	#13.8	.003	#

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=25); DS: Down-Syndrom (n=12); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=25); VG: normalentwickelte Kinder gleichen sprachlichen Entwicklungsalters (N=22); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke; #Chi²-Wert, Rangvarianzanalyse ohne Angabe von Effektstärken

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass sich die vier Untersuchungsgruppen bezüglich aller drei Subtests signifikant in ihren Leistungen unterscheiden.

Bei den Aufgaben zur Satzbedeutung, also dem Untertest Korrektur semantisch inkorrektur Sätze (KS), ergeben sich nach Berechnung von Scheffé-Tests signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit DS und allen anderen Gruppen. Die Gruppe mit WBS weist zudem eine Tendenz bzw. signifikant schwächere Leistungen auf als die mit LB/GB und VG. Die beiden Gruppen mit LB/GB und VG unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Der Vergleich der Mittelwerte bezüglich der Untertests „Wörter Ergänzen“ und „Laute Verbinden“ zeigt, dass Kinder mit DS weniger Aufgaben korrekt lösen als die der anderen Gruppen. Während

sich die Leistungen der Gruppen LB/GB und VG nur geringfügig voneinander unterscheiden, weisen die Kinder mit WBS etwas schwächere Leistungen vor allem bezüglich der Fähigkeit, Wörter korrekt zu ergänzen, auf.

13.6.1 Ergebnisse zur Bildergeschichte

13.6.1.1 Ergebnisse zur morphosyntaktischen Komplexität

Die Mittelwerte pro Gruppe und Sprachvariable, und nach der Berechnung von einfaktoriellen Varianzanalysen, die F-Werte und Effektstärken sind in der folgenden Tabelle 13.3 aufgeführt.

Tab. 13.3: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der morphosyntaktischen Komplexität

Gruppe / Sprachvariable (Rohwert)	WBS M (SD)	DS M (SD)	LB/GB M (SD)	VG M (SD)	F	P	Eta²
Satzlänge	6.9 (1.3)	6.8 (1.9)	7.9 (1.3)	7.8 (1.2)	6.2	.001	.13
Elaborations-Index	4.1 (1.3)	3.7 (2.4)	5.4 (1.6)	5.8 (1.7)	11.5	<.001	.22

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen sprachlichen Entwicklungsalters (N=38); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke

Die vier Untersuchungsgruppen unterscheiden sich signifikant, wenngleich mit einer niedrigen Effektstärke von .13, bezüglich der durchschnittlichen Satzlänge pro t-unit. Während normalentwickelte Kinder (VG) und solche mit LB/GB eine mittlere Satzlänge von circa acht Wörtern aufweisen, enthalten die t-units der Kinder mit WBS und DS durchschnittlich knapp sieben Wörter. Post-Hoc-Berechnungen nach Scheffé zeigen, dass sich die Gruppen mit LB/GB und VG signifikant von den beiden anderen Gruppen mit Syndromen unterscheiden.

Aus der Tabelle geht des Weiteren hervor, dass sich die vier Untersuchungsgruppen ebenfalls signifikant hinsichtlich der Elaboriertheit ihrer Sprache unterscheiden. Eine mittlere Effekt-

stärke von .22 belegt die Bedeutung dieser Sprachvariablen. Analog zu den Ergebnissen bezüglich der durchschnittlichen Länge der t-units weisen auch hier die Gruppen mit LB/GB bzw. VG signifikant bessere Ergebnisse als die Gruppen mit WBS und DS auf, wie dies mithilfe von Scheffé-Tests belegt werden konnte. Die Verwendung von komplexeren Wortklassen und Satzkonstruktionen ist in den Gruppen mit LB/GB und VG signifikant höher als in den Gruppen mit Syndromen.

Bei den weiteren Variablen zur morphosyntaktischen Komplexität wurden aufgrund fehlender statistischer Voraussetzungen nonparametrische Vergleiche nach Kruskal-Wallis berechnet. Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 13.4 aufgeführt.

Tab. 13.4: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen der vier Untersuchungsgruppen bezüglich der morphosyntaktischen Komplexität

Gruppe / Sprachvariable (Rohwert)	WBS	DS	LB/GB	VG	Chi ²	P
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
Teilsätze	1.2 (0.3)	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)	1.3 (0.2)	12.7	.05
Grammatikfehler	4.7 (3.0)	4.9 (4.2)	4.1 (2.9)	2.8 (2.8)	10.1	.018
Auslassungen	3.3 (2.5)	10.5 (7.1)	1.6 (1.8)	1.3 (1.4)	33.7	<.001

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen sprachlichen Entwicklungsalters (N=38); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Chi²: Ch²-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke

Die vier Untersuchungsgruppen unterscheiden sich bei der Anzahl der Teilsätze, der Grammatikfehler und der Auslassungen von Wörtern signifikant. Allerdings weist der Vergleich der Mittelwerte bei der Anzahl der Teilsätze, die von den Kindern gesprochen wurden, darauf hin, dass der Unterschied zu vernachlässigen ist, da in den drei Gruppen mit WBS, DS und LB/GB im Durchschnitt 1.2 Teilsätze und in der normalentwickelter Kinder 1.3 Teilsätze gesprochen wurden. Bezüglich der Grammatikfehler ist festzuhalten, dass Kinder mit DS die meisten und erwartungsgemäß normalentwickelte Kinder (VG) die geringste Anzahl an Grammatikfehlern

machen. Die drei Gruppen mit WBS, DS und LB/GB unterscheiden sich nur geringfügig in der Anzahl gemachter grammatikalischer Fehler. Im Durchschnitt enthalten ihre Geschichten vier bis fünf Fehler, während normalentwickelte Kinder (VG) knapp drei Fehler machen. Bei der Anzahl ausgelassener Wörter, die für die Verständlichkeit oder grammatische Korrektheit eines Satzes grundlegend ist, machen Kinder mit DS mit knapp 11 Auslassungen die meisten Fehler. Bei den Kindern mit WBS sind dies noch im Durchschnitt drei Auslassungen und in den anderen beiden Gruppen jeweils ein bis zwei Fehler.

Im Weiteren wird die Art der Grammatikfehler näher aufgeschlüsselt. Die Ergebnisse zu den Fehlern bei Nomen, Verben, Adjektiven sowie der falschen Wort- und Satzgliedstellung werden im Einzelnen betrachtet. Aufgrund der eher geringen Anzahl von Grammatikfehlern werden bei den einzelnen Variablen Häufigkeitsvergleiche vorgenommen, wobei unterschieden wird, ob in der erzählten Geschichte des Kindes einer der oben genannten Fehler vorliegt oder nicht.

In der Abbildung 13.1 sind die Prozentangaben der Kinder angegeben, in deren Geschichten die oben beschriebenen grammatikalischen Fehler notiert wurden:

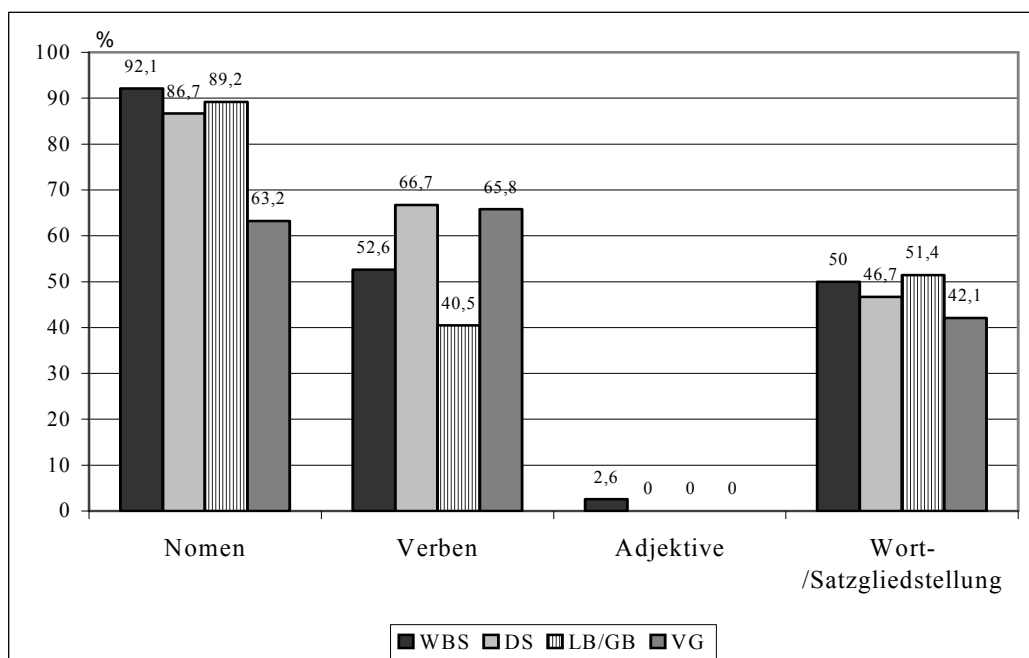


Abb. 13.1: Prozentangaben von Kindern, in deren Erzählungen grammatikalische Fehler bei Nomen, Verben, Adjektiven sowie der Wort- und Satzgliedstellung auftreten

Bei der Berechnung eines Chi²-Tests, ergeben sich für die Anzahl der Fehler bei der Beugung von Substantiven signifikante Unterschiede zwischen den vier Untersuchungsgruppen ($\chi^2=13.1$, $df=3$, $p=.004$). Die normalentwickelten Kinder (VG) machen weniger Fehler bei der Beugung von Substantiven, das heißt der Markierung von Kasus, Numerus und Genus eines Nomens als die anderen drei Untersuchungsgruppen. Während bei circa 90% der anderen Gruppen diese Art von Fehler in ihren Geschichten auftaucht, machen nur ca. 63% der normalentwickelten Kinder Fehler bei der Beugung von Substantiven.

67% bzw. 66% der Kinder mit DS und VG verwenden Verben in ihren Geschichten falsch, während dies nur bei 53% der Kinder mit WBS und 41% der Kinder mit LB/GB auftritt. Die Berechnung eines Chi²-Tests ($\chi^2=5.8$, $df=3$, $p=.12$) ergibt jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die falsche Verwendung von Adjektiven tritt in den Geschichten der Kinder kaum auf, sie wurde nur bei einem Kind mit WBS bemerkt. In allen anderen Gruppen wurde dieser Fehler-typ nicht beobachtet.

Schließlich wurde noch geprüft, bei wie vielen Kindern Fehler bei der Wort- und Satzgliedstellung zu beobachten sind. Bei ungefähr der Hälfte der Kinder mit WBS, DS und LB/GB fallen diese Fehler in ihren Geschichten ein oder mehrfach auf. In etwas geringerem Umfang, bei 42,1%, werden diese Fehler auch in der Gruppe der normalentwickelten Kinder gesehen. Im Chi²-Test ($\chi^2=.76$, $df=3$, $p=.86$) ist der Unterschied nicht signifikant.

13.6.1.2 Ergebnisse zur Pragmatik

In den folgenden Tabellen und sowie den Abbildungen bis werden die Ergebnisse zu den verschiedenen pragmatischen und prosodischen Variablen dargestellt. Zunächst wurden einfaktorielle Varianzanalysen berechnet, um Gruppenunterschiede hinsichtlich der Länge und dem Reifegrad der Erzählungen der Kinder zu erfassen. Die Ergebnisse in den vier Untersuchungsgruppen werden in Tabelle 13.5 (Seite 268) aufgeführt.

Tab. 13.5: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen bezüglich der Pragmatik in den Gruppen der Kinder mit WBS, DS, LB/GB und VG

Gruppe / Sprachvariable (Rohwert)	WBS M (SD)	DS M (SD)	LB/GB M (SD)	VG M (SD)	F	p	Eta²
Propositionen	40.3 (12.8)	27.7 (10.0)	36.9 (9.7)	34.8 (13.0)	5.4	.002	.11
Reifegrad der Erzählung	2.8 (1.2)	1.6 (1.2)	3.6 (1.0)	3.3 (1.2)	13.5	<.001	.25

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen sprachlichen Entwicklungsalters (n=38); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die Kinder mit WBS beim Erzählen der Bildergeschichte die meisten Propositionen verwenden, d.h. ihre Geschichten sind im Mittel am längsten. Sie produzieren durchschnittlich 40 Propositionen, während die Kinder mit LB/GB im Mittel knapp 37, die normalentwickelten Kinder (VG) circa 35, und die Kinder mit DS nur knapp 28 Sätze verwenden. Bei Berechnung einer einfaktoriellen Varianzanalyse wird dieser Gruppenunterschied signifikant, hat jedoch mit einer Effektstärke von .11 nur eine geringe praktische Bedeutung. Post-Hoc-Tests nach Scheffé verweisen auf einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe mit DS und den beiden mit WBS und LB/GB.

Betrachtet man den Reifegrad der erzählten Geschichte, so ergeben sich zwischen den vier Gruppen signifikante Unterschiede. Auch die Effektstärke von .25 weist auf eine niedrige bis mittlere Bedeutsamkeit dieser Variablen hin. Berechnungen nach Scheffé zeigen, dass die Kinder mit DS Geschichten mit einem signifikant niedrigeren Reifegrad erzählen als Kinder der anderen drei Gruppen. Zusätzlich weisen auch die Geschichten von Kindern mit WBS einen niedrigeren Reifegrad auf als die von Kindern mit LB/GB. In der Abbildung 13.2 (Seite 269) ist die erreichte Prozentzahl der fünf verschiedenen Erzähl-niveaus je Untersuchungsgruppe als Säulendiagramm graphisch dargestellt.

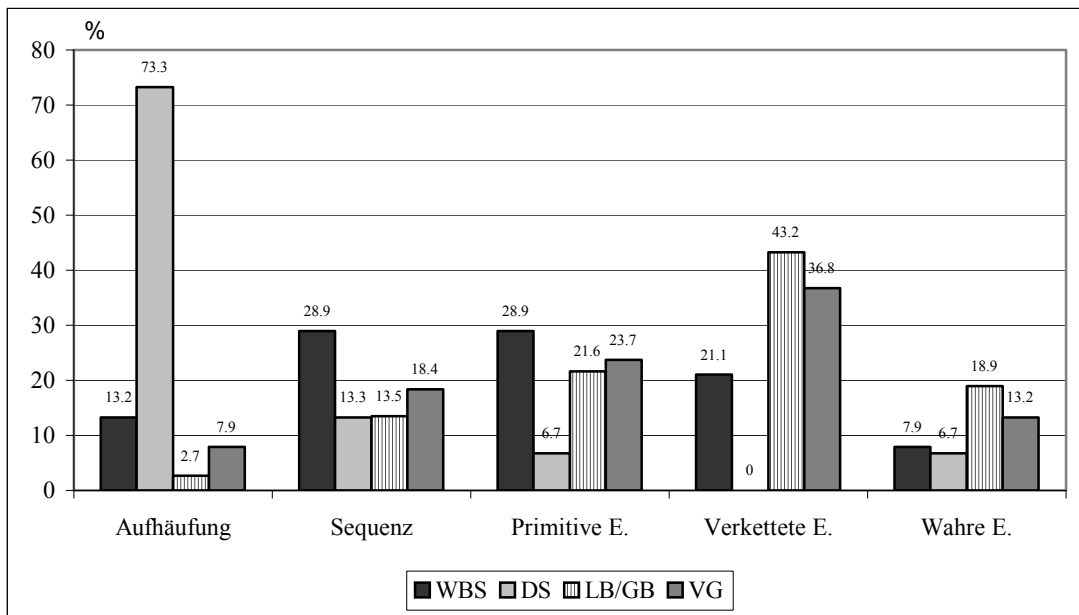


Abb. 13.2: Reifegrad der Bildergeschichten in den vier Untersuchungsgruppen

Fünfundzig Prozent der normalentwickelten Kinder bzw. 62% mit LB/GB erzählen eine verkettete oder wahre Erzählung. Das heißt, ihre Erzählungen enthalten Ursache-Wirkungs-Zusammenhänge und zeitliche Beziehungen. Sie erzählen eine Handlung, die sich um ein zentrales Thema rankt, die Motivation der Figuren bleibt dagegen unbeleuchtet bzw. in den wahren Geschichten werden auch die Motivationen beschrieben.

Demgegenüber erzählen insgesamt 58% der Kinder mit WBS eine Sequenz oder eine primitive Erzählung. Diese Geschichten haben schon eine zentrale Person bzw. ein Objekt, aber während bei der Sequenz noch die Handlung fehlt, also jedes Bild einzeln beschrieben wird, gibt es bei der primitiven Erzählung schon eine Handlungsabfolge. Noch niedriger ist das Erzählniveau der Kinder mit DS. 73% beschreiben isoliert einzelne Ereignisse oder Aktionen in Form einer Anhäufung.

Im Weiteren wurde geprüft, ob sich die Gruppen bezüglich der Anzahl der Kinder, deren Geschichten inhaltlich kohärent sind, unterscheiden. Die Prozentangabe pro Gruppe wird in der Abbildung 13.3 (Seite 270) angegeben.

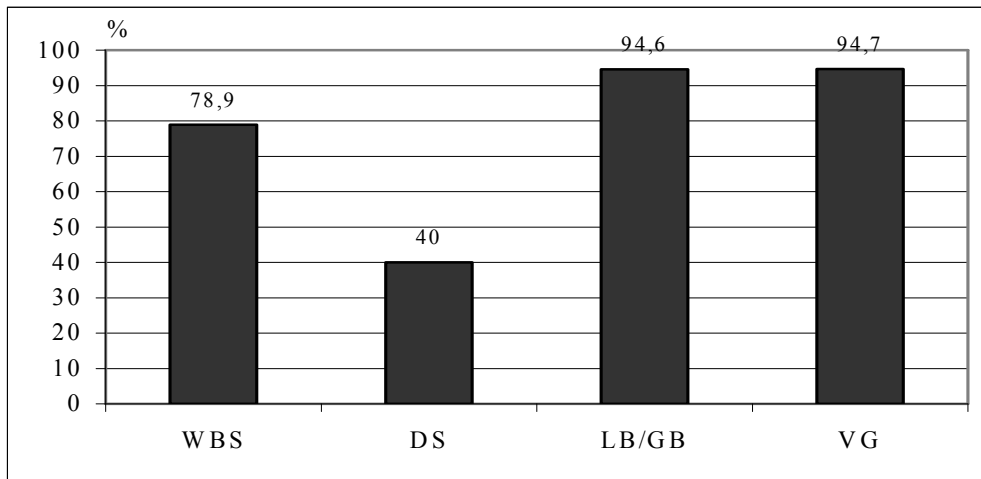


Abb. 13.3: Prozentangaben einer inhaltlich kohärenten Geschichte pro Untersuchungsgruppe

Bei den Gruppen mit DS und WBS fehlt bei je acht Geschichten von Kindern ein inhaltlicher Zusammenhang, während dies nur bei jeweils zwei Geschichten von Kindern der Gruppen mit LB/GB und der VG der Fall ist. Das bedeutet, dass in den Gruppen mit LB/GB und der VG bei ungefähr 95% der Kinder die Geschichten einen inhaltlichen Zusammenhang aufweisen. Bei der Gruppe mit WBS trifft dies doch auf 79% der Kinder zu, bei der Gruppe mit DS ist dies bei lediglich 40% der Fall. Die Gruppenunterschiede sind im Chi²-Test signifikant ($\chi^2=28.1$, $df=3$, $p<.001$).

Die weiteren Sprachvariablen, die geprüft wurden, beziehen sich auf Stilmittel, die eine Geschichte für einen Hörer interessant gestalten. Gemeint sind der Summenwert pragmatischer Hilfsmittel und der Prosodie-Index. In der folgenden Tabelle 13.6 (Seite 271) sind jeweils die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen pro Variable aufgeführt. Aufgrund fehlender Normalverteilung und Varianzenhomogenität wurde hier ein nonparametrisches Verfahren, der Kruskal-Wallis-Test, gerechnet.

Aus der Tabelle 13.6 (Seite 271) ist zu entnehmen, dass sich die vier Gruppen sowohl bezüglich des Summenwerts pragmatischer Hilfsmittel und des Prosodie-Indexes signifikant voneinander unterscheiden. Beim Vergleich der Mittelwerte fällt auf, dass jeweils die Gruppe mit WBS die meisten pragmatischen und prosodischen Elemente beim Erzählen der Geschichte einsetzt.

Tab. 13.6: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen in den Gruppen der Kinder mit WBS, DS, LB/GB und VG

Gruppe / Sprachvariable (Rohwert)	WBS M (SD)	DS M (SD)	LB/GB M (SD)	VG M (SD)	χ^2	P
Summe Pragmatik	15.8 (13.2)	7.1 (5.8)	10.7 (7.7)	11.6 (10.3)	8.02	.05
Prosodie-Index	.8 (.5)	.5 (.5)	.5 (.6)	.4 (.2)	22.1	<.001

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen Entwicklungsalters (n=38); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; χ^2 : Chi²-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke

In der folgenden Abbildung 13.4 wird nun ein Überblick gegeben, bezüglich welcher pragmatischer Variablen sich die Gruppen voneinander unterscheiden. Dabei werden die Prozentangaben der Kinder, bei denen die Geschichte die jeweilige pragmatische Äußerung mindestens einmal enthält, angeführt.

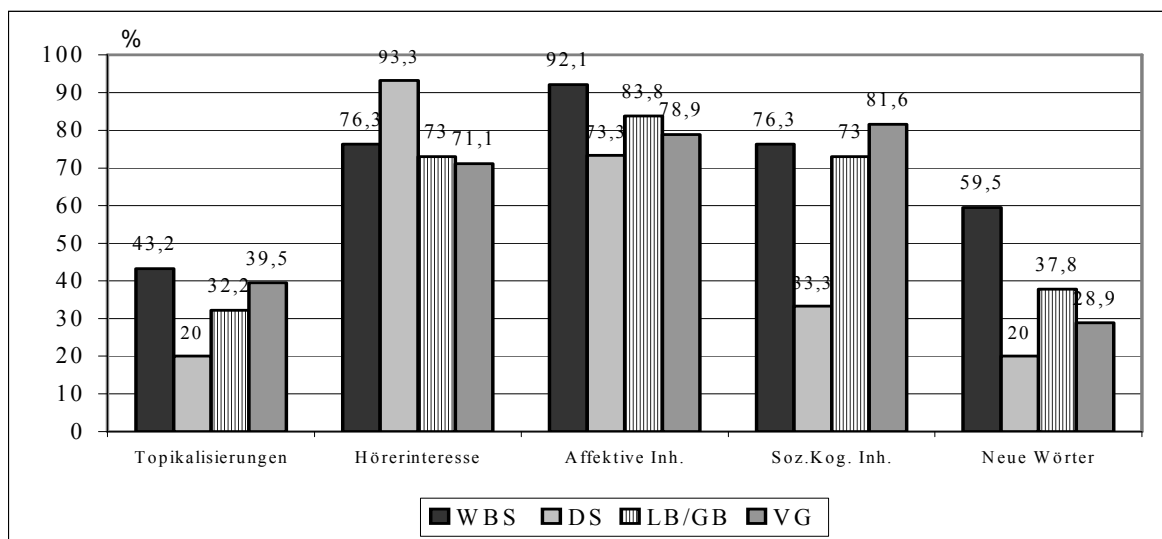


Abb. 13.4: Prozentangaben der Kinder, die eine der pragmatischen und paralinguistischen Hilfsmittel in der Bildergeschichte verwenden

Dreiundvierzig Prozent der Kinder mit WBS und knapp 40% der Vergleichsgruppe (VG) verwenden Topikalisierungen in ihren Geschichten. Demgegenüber wird dieses Stilmittel nur von 20% der Kinder mit DS eingesetzt. Prüft man diese Gruppenunterschiede, ergeben sich bei Berechnung eines Chi²-Tests jedoch keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2=5.5$, $df=3$, $p=.14$).

Bei weiteren Variablen, wie Äußerungen, mit denen das Hörerinteresse aufrechterhalten, und affektive Inhalte in den Geschichten dargeboten werden, unterscheiden sich die vier Untersuchungsgruppen bei Berechnung von Chi-Quadrat-Tests nicht signifikant voneinander. Allerdings ergeben sich bei den sozial-kognitiven Äußerungen bei Berechnung eines Chi²-Quadrat-Tests signifikante Gruppenunterschiede ($\chi^2=13.2$, $df=3$, $p=.004$). Während nur 33% der Kinder mit DS sozial-kognitive Inhalte in ihre Geschichte mit einbeziehen, verwenden zwischen 73% und 82% der Kinder in den anderen Gruppen mindestens einmal eine solche Erklärung. Im Weiteren fällt auf, dass mit knapp 60% die Kinder mit WBS im Vergleich zu jenen in den drei weiteren Gruppen (zwischen 20-38%) signifikant mehr neue oder ungewöhnliche Wörter in ihre Erzählungen einschließen. Dieser Gruppenunterschied ist bei Berechnung eines Chi-Quadrat-Tests signifikant ($\chi^2= 10.4$, $df=3$, $p=.016$).

13.7 Weitere Berechnungen mit den Sprachvariablen der Bildergeschichte

Im Weiteren werden Interkorrelationen zwischen den einzelnen Sprachvariablen dargestellt. Daran anschließend wird mit einer Auswahl syntaktischer und pragmatischer Sprachvariablen eine Faktorenanalyse berechnet, um zu prüfen, ob sich die theoretisch zusammengesetzten Sprachvariablen zu einem Syntax- und Pragmatikfaktor subsumieren lassen. Abschließend soll noch der Zusammenhang zwischen den Variablen der Bildergeschichte und anderen Variablen wie Geschlecht, Alter, akustische Merkfähigkeit und Intelligenz des Kindes sowie familiärer soziökonomischer Status geprüft werden.

In der folgenden Tabelle 13.7 (Seite 273) werden zunächst die Korrelationen zwischen syntaktischen und pragmatischen Variablen der Bildergeschichte dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine Auswahl sprachlicher Variablen, d.h. auf die Einbeziehung der einzelnen Grammatikfehler und pragmatischen Hilfsmittel wird verzichtet.

Tab. 13.7: Korrelationskoeffizienten zwischen den syntaktischen und pragmatischen Variablen der Bildergeschichte

Sprachvariablen	Syntaktische Variablen				Pragmatische Variablen			
	Satzlänge	Elaborat. Index	Grammatikfehler	Anzahl Auslassungen	Länge d. Geschichte	Reifegrad	Inhaltl. Kohärenz	Summe pragmat. Hilfsm.
Satzlänge	1.0							
Elaborationsindex	.83**	1.0						
Grammatikf.	.02	-.08	1.0					
Anzahl Auslassungen	-.27*	-.40**	.40**	1.0				
Länge d. Geschichte	.12	.15	-.03	-.12	1.0			
Reifegrad	.56**	.67**	.00	-.41**	.32**	1.0		
Kohärenz	.38**	.42**	-.01	-.37**	.27*	.53**	1.0	
Summe pragmat. Hilfsm.	.18	.28*	-.03	-.01	.56**	.37**	.11	1.0
Prosodie-Index	.04	-.03	-.08	.11	.12	.03	-.16	.25*

Grammatikf.: Grammatikfehler; Summe pragmat. Hilfsm.: Summe pragmatischer Hilfsmittel; * $p \leq .01$, ** $p \leq .001$; $n=128$

Der Tabelle ist zu entnehmen, dass die beiden syntaktischen Variablen, die Satzlänge und der Elaborationsindex, hochsignifikant miteinander korrelieren, negativ mit der Anzahl ausgelassener Wörter und nicht mit der Anzahl der Grammatikfehler. Darüber hinaus korrelieren die Satzlänge und der Elaborationsindex ebenfalls signifikant mit den beiden pragmatischen Variablen, dem Reifegrad und der inhaltlichen Kohärenz der Geschichte. Bei dem Elaborationsindex besteht ferner ein positiver Zusammenhang mit dem Einsatz pragmatischer Hilfsmittel wie beispielsweise Äußerungen, um das Zuhörerinteresse aufrechtzuerhalten, affektive und sozial-kognitive Inhalte (u.a.). Die Anzahl der Grammatikfehler korreliert signifikant mit der Anzahl ausgelassener Wörter, aber steht ansonsten in keinem Zusammenhang mit weiteren syntaktischen und pragmatischen Variablen.

Bei den pragmatischen Variablen fallen signifikante positive Korrelationen zwischen der Länge der Geschichte, dem Reifegrad, der inhaltlichen Kohärenz und dem Einsatz pragmatischer Mittel auf. Der Reifegrad der Erzählung korreliert zudem signifikant mit der inhaltlichen Kohärenz. Der Prosodie-Index hängt ausschließlich mit der Anzahl pragmatischer Hilfsmittel zusammen.

Ausgehend von diesen Korrelationen zwischen den Sprachvariablen der Bildergeschichten wurde zur Datenreduzierung eine Faktorenanalyse berechnet. In die Analyse gehen syntaktische Variablen wie die durchschnittliche Satzlänge, der Elaborations-Index, die Anzahl der Grammatikfehler und die Anzahl der Auslassungen sowie die folgenden pragmatischen Variablen ein: Die Anzahl der gesamten Propositionen (Länge der Geschichte), der Reifegrad der Geschichte, die Summe pragmatischer Hilfsmittel und der Prosodie-Index. Wird für diese Variablen eine Korrelationsmatrix berechnet, liegt das Kaiser-Meyer-Olkin-Kriterium bei .65 und deklariert diese Korrelationsmatrix als mittelgradig gut für die Berechnung einer Faktorenanalyse geeignet (vgl. Backhaus, Erichson, Plinke und Weiber 2000). Bei Berechnung einer Faktorenanalyse werden drei Faktoren extrahiert, wobei der erste rotierte Faktor 32,1%, der zweite noch 20,9% und der dritte 17,2% der Gesamtvarianz aufklärt. Die Ergebnisse dieser Faktorenanalyse werden im Folgenden in der Tabelle 13.8 genauer dargestellt.

Tab. 13.8: Faktoren-Matrix nach orthogonaler Rotation

Faktor	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Summe
Anteil an der Gesamtvarianz	32.1	20.9	17.2	70.2
Kumulierter Anteil	32.1	53.0	70.2	
Sprachvariablen	Ladungen			Kommunalität
Satzlänge	.880	-.008	-.024	.774
Elaborationsindex	.919	.025	-.153	.870
Grammatikfehler	.064	-.055	.905	.826
Ausgelassene Wörter	-.410	.024	.725	.694
Länge der Geschichte	.182	.778	-.012	.639
Reifegrad der Geschichte	.807	.251	-.099	.723
Summe pragmat. Mittel	-.154	.567	-.028	.346
Prosodie-Index	.267	.821	-.002	.746

Ausgehend von den Daten der Tabelle 13.8 lassen sich drei Faktoren gut abgrenzen, wobei sich Faktor 1 hauptsächlich durch folgende drei Sprachvariablen erklären lässt: Die durchschnittliche Satzlänge, der Elaborationsindex und der Reifegrad der Geschichte. Dieser Faktor kann inhaltlich als Syntaxfaktor beschrieben werden. Faktor 2 wird durch die drei Sprachvariablen Länge der Geschichte, Summe aller eingesetzten pragmatischen Hilfsmittel und den Prosodie-Index erklärt. Inhaltlich ergibt sich somit ein Pragmatikfaktor. Der dritte Faktor 3 wird durch die beiden Variablen: Anzahl der Grammatikfehler und Anzahl ausgelassener Wörter bestimmt, und ist somit inhaltlich als Fehlerfaktor zu interpretieren.

Ausgehend von der Faktorenanalyse wurden für die drei Faktoren Summenwerte und deren z-Werte für alle Kinder sowie die Differenz zwischen dem Syntax- und Pragmatik(faktor)-summenwert berechnet. In der folgenden Abbildung 13.5 sind die mittleren z-Werte für den Syntax-, Pragmatik- und Fehler-Summenwert sowie die Differenz zwischen syntaktischen und pragmatischen Leistungen für die vier Untersuchungsgruppen zeichnerisch (als Liniendiagramm) abgebildet.

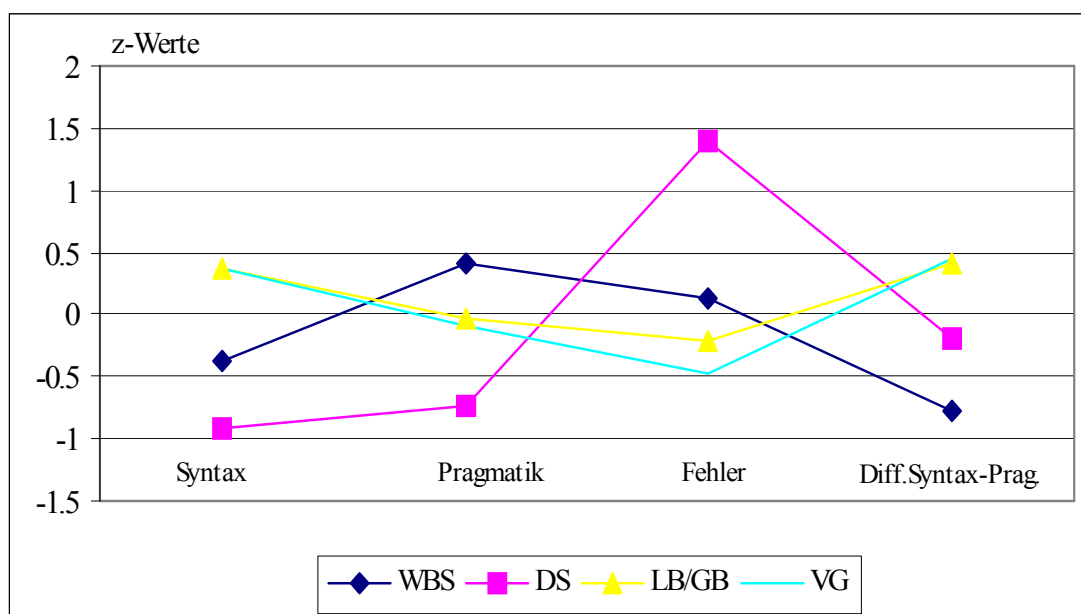


Abb. 13.5: Mittelwerte bezüglich des Syntax-, Pragmatik-, Fehlersummenwertes und der Differenz zwischen Syntax und Pragmatik in den vier Untersuchungsgruppen.

Mithilfe dieser Syntax-, Pragmatik-, Fehlersummenwerte und der Differenz zwischen Syntax und Pragmatik werden weitere Analysen vorgenommen. Es werden einfaktorielle Varianzanalysen zur Prüfung von Gruppenunterschieden sowie Post-Hoc-Tests nach Scheffé berechnet. Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind in Tabelle 13.9 (Seite 276) dargestellt.

Tab. 13.9: Mittelwerte (z-Werte) und Standardabweichungen bezüglich der Sprachsummenwerte in den Gruppen der Kinder mit WBS, DS, LB/GB und VG

Gruppe / Sprachvariable	WBS M (SD)	DS M (SD)	LB/GB M (SD)	VG M (SD)	F	P	Eta²
Σ Syntax	-.38 (.76)	-.92 (1.3)	.38 (.83)	.37 (.87)	12.1	<.001	.23
Σ Pragmatik	.42 (1.2)	-.74 (.75)	-.03 (.75)	-.09 (.91)	5.5	.001	.12
Σ Fehler	.13 (.69)	1.4 (1.9)	-.21 (.54)	-.48 (.53)	19.1	<.001	.32
Differenz Syntax-Pragmatik	-.78 (1.2)	-.19 (.84)	.41 (.95)	.46 (1.2)	10.7	<.001	.21

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=38); DS: Down-Syndrom (n=15); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=37); VG: normalentwickelte Kinder gleichen sprachlichen Entwicklungsalters (n=38); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; P: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke

Aus der Tabelle 13.9 geht hervor, dass sich die Gruppen hinsichtlich aller vier Variablen signifikant voneinander unterscheiden, wenngleich mit einer niedrigen Effektstärke bezüglich der pragmatischen Fertigkeiten und ansonsten mittleren Effektstärken zwischen .21 und .32 bei den anderen Sprachvariablen.

Post-Hoc-Vergleiche nach Scheffé ergeben für die syntaktischen Leistungen signifikante Unterschiede zwischen den Syndromgruppen (WBS und DS) und den Gruppen LB/GB und der VG. Untereinander unterscheiden sich die Gruppen jeweils nicht voneinander. Bezüglich der pragmatischen Leistungen unterscheiden sich Kinder mit WBS signifikant von der Gruppe mit DS, während sich die drei Gruppen mit DS, LB/GB und VG nicht voneinander unterscheiden. Bei der grammatikalischen Fehlerzahl unterscheiden sich die Kinder mit DS nach Berechnung von Scheffé-Tests signifikant von den anderen drei Gruppen. Zusätzlich ergeben sich für die Gruppe mit WBS signifikante Unterschiede zu der Vergleichsgruppe.

Im Weiteren unterscheiden sich die vier Gruppen signifikant, mit einer mittleren Effektstärke von .21 hinsichtlich der Differenz zwischen syntaktischen und pragmatischen Leistungen. Dabei ergeben Post-Hoc-Tests nach Scheffé, dass sich die Gruppe mit WBS signifikant von den Gruppen mit LB/GB und VG unterscheidet, aber nicht von der Gruppe mit DS.

Im Folgenden interessiert der Zusammenhang zwischen den Sprachvariablen und weiteren Variablen wie das kindliche Alter und Geschlecht, seine akustische Merkfähigkeit und Intelligenz sowie der sozioökonomische Status der Familie. Da mit den normalentwickelten Kindern (VG) der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK-R, Tewes, 1983) nicht durchgeführt wurde, wurde eine vierstufige Intelligenzklassifikation in Anlehnung an die Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Dilling et al. 1991) durchgeführt: Altergerechte Intelligenz: IQ>85 (Wert 3); Intelligenz im Bereich der Lernbehinderung: IQ zwischen 71 bis 85 (Wert 2), Intelligenz im Bereich der leichten geistigen Behinderung: IQ zwischen 50 bis 70 (Wert 1) und Intelligenz im Bereich der moderaten geistigen Behinderung mit IQ<50 (Wert 0). Die Zuweisung zu einer der Intelligenzgruppen erfolgt vor dem Hintergrund vorliegender HAWIK-R Intelligenzquotienten oder der elterlichen Einschätzung, die mittels Elternfragebogen erhoben wurde.

Tab. 13.10: Korrelationskoeffizienten zwischen den Sprachvariablen und der Intelligenz, akustischen Merkfähigkeit, dem Alter und familiären sozioökonomischen Status

Sprachvariablen	Intelligenz	Akustische Merkfähigkeit	Alter 1	Alter 2	SÖS[°]
Σ Syntax	.42**	.59**	.29*	.63**	-.22
Σ Pragmatik	-.04	.23	.14	.01	-.18
Σ Fehler	-.49**	-.55**	-.20	-.41*	.13

*p≤.01, **p≤.001; SÖS: Sozioökonomischer Status; Alter 1: Gruppen WBS, DS und LB/GB: n=90; Alter 2: VG: n=38; ° n=99

Wie der Tabelle 13.10 zu entnehmen ist, bestehen signifikant positive Korrelationen zwischen den syntaktischen Gesamtleistungen eines Kindes und seiner Intelligenz, seiner akustischen Merkfähigkeit und dem Alter.

Die Summe grammatikalischer Fehler, die Kinder beim Erzählen einer Geschichte machen, korreliert negativ mit der Intelligenz und der akustischen Merkfähigkeit sowie bei den normalentwickelten Kindern auch mit dem Alter. Das bedeutet, je höher der Intelligenztestwert bzw. die Intelligenzeinschätzung und je größer die akustische Merkfähigkeit des Kindes ist, desto weniger Fehler enthält seine Erzählung. Bei normalentwickelten Kindern nimmt die Anzahl der Fehler mit steigendem Alter ab, aber dies gilt nicht für die Gruppen mit WBS, DS und LB/GB.

Bezüglich der Summe pragmatischer Fertigkeiten eines Kindes und seiner Intelligenz, seiner akustischen Merkfähigkeit, dem Alter bestehen keine signifikanten Korrelationen.

Kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen den drei Summenwerten und dem kindlichen Geschlecht, Werte die in der Tabelle nicht aufgeführt sind, sowie dem familiären sozioökonomischen Status.

13.7.1 Ergebnisse zu weiteren sprachlichen Variablen

Es wurden sowohl während der Testdurchführung als auch mit Hilfe des Elternfragebogens weitere sprachliche Variablen erhoben.

Während der gesamten psychologischen Untersuchung wurden Beobachtungen zu Ausspracheschwierigkeiten, der Artikulation und Stimmqualität sowie weiteren organischen bzw. Verhaltensvariablen wie Speichelfluss gemacht. Dazu lag ein Auswertungsbogen vor, auf dem die jeweilige Beobachtung notiert werden konnte.

Bei den Sprachauffälligkeiten handelt sich um bivariate Variablen mit einer einfachen „vorhanden“ versus „nicht vorhanden“- Einteilung. Erfasst wurden ein kindliches Lispeln, Stammelnen, Stottern und sprachliche Stereotypen.

Die Artikulation eines Kindes konnte auf einer 5-stufigen-Ratingskala von deutlich (entspricht dem Wert 1) bis undeutlich (entspricht dem Wert 5) eingestuft werden. Bei der Stimmqualität wurden die Eigenschaftspaare „tief/dunkel“ versus „hell/hoch“ und „nicht rau“ versus „rau“ jeweils anhand einer 5-stufigen Skala erfasst.

Schließlich wurde beobachtet, ob bei dem Kind die Lippen in Ruhe geöffnet waren, ob es am Daumen lutschte oder ein Speichelfluss zu beobachten war. Wurde eines dieser Merkmale während der gesamten Testspanne bemerkt, wurde diese Verhaltensweise mit „vorhanden“ eingestuft.

Die folgende Abbildung 13.6 gibt die Prozentzahl jener Kinder wieder, bei denen eine der genannten Sprachauffälligkeiten zu dokumentieren war.

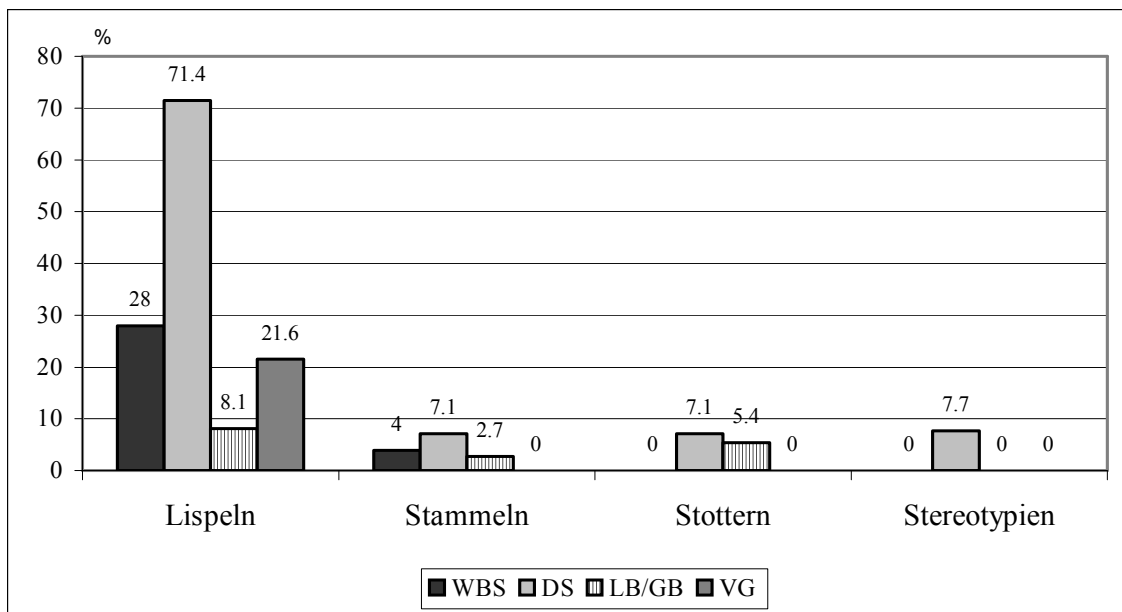


Abb. 13.6: Prozentangaben der beobachteten Sprachauffälligkeiten in den vier Untersuchungsgruppen

Bei der Prüfung der Voraussetzungen für die Berechnung des Chi-Quadrat-Verfahrens zeigt sich, dass diese nur bei der Variable „Lispeln“ gegeben sind. Bei der Sprachauffälligkeit „Lispeln“ weist die Berechnung eines Chi²-Quadrat-Tests ($\chi^2=24.4$, $df=3$, $p<.001$) auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hin. Während in der Gruppe von Kindern mit DS 71% ($n=10$) lispeln, sind dies in der Gruppe mit WBS 28% ($n=7$), in der Vergleichsgruppe normalentwickelter Kinder 22% ($n=8$) und schließlich in der Gruppe mit LB/GB nur 8% ($n=3$). Alle weiteren Sprachauffälligkeiten sind von untergeordneter Bedeutung, sie wurden maximal bei ein bis zwei Kindern pro Gruppe bemerkt.

In der folgenden Abbildung 13.7 (Seite 280) sind die Prozentangaben der Kinder mit einer sehr deutlichen, mitteldeutlichen und undeutlichen Artikulation pro Gruppe aufgelistet. Die

ursprünglich vorgegebene 5-stufige Antwortskala wurde bei Nichtvorliegen der Voraussetzungen für eine Varianzanalyse in die drei Kategorien unterteilt, mit denen bei Vorliegen der Voraussetzungen ein Chi²-Test ($\chi^2=54.3$, $df=6$, $p<.001$) berechnet wurde. Die vier Untersuchungsgruppen unterscheiden sich signifikant bezüglich der Artikulation. Die Gruppe der durchschnittlich 8;1-jährigen normalentwickelten Kinder spricht am deutlichsten, bei knapp 90% wird ihre Artikulation als deutlich eingeschätzt. Demgegenüber wird bei 73% der Kinder mit DS die Aussprache als undeutlich, z.T. als wenig verständlich eingestuft. Bei der Gruppe mit WBS und LB/GB wird bei 46% bzw. 44% die Aussprache als deutlich eingeschätzt. Es fällt allerdings auf, dass in der Gruppe mit WBS bei der Hälfte der Kinder die Artikulation als undeutlich zu bewerten war, während das bei der Gruppe mit LB/GB nur knapp 20% der Kinder sind.

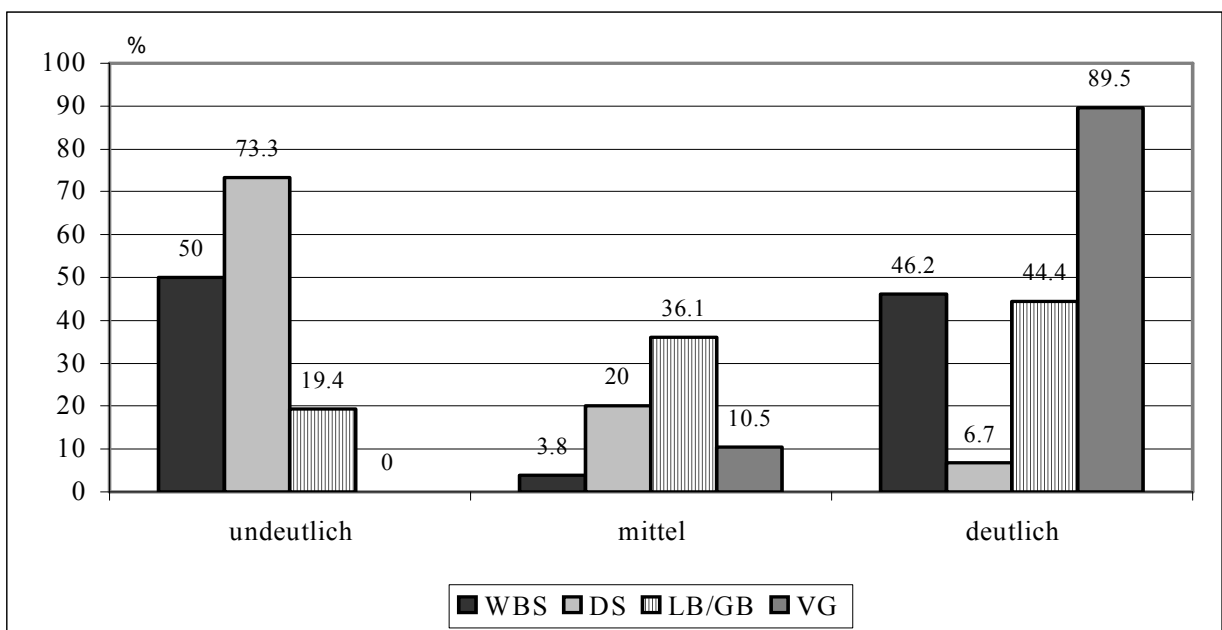


Abb. 13.7: Prozentangaben zur Artikulation pro Untersuchungsgruppe

Zur Einschätzung der Stimmqualität wurde ebenfalls für die beiden Variablen eine Reduzierung auf drei Kategorien vorgenommen. Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Abbildungen (13.8 und 13.9, Seite 281) dargestellt.

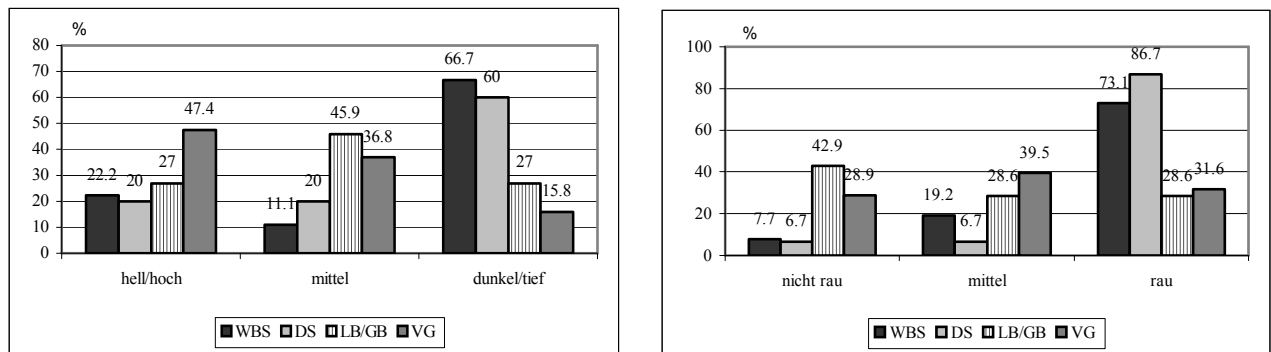


Abb. 13.8 und 13.9: Prozentangaben zur Stimmqualität (hell/hoch versus dunkel/tief, Abb. 13.8 und nicht rau versus rau, Abb. 13.9) in den vier Untersuchungsgruppen

Bei Berechnung von Chi²-Tests ergeben für beide Stimmvariablen signifikante Gruppenunterschiede (hell/dunkel: $\chi^2=25.9$, $df=6$, $p<.001$; rau/nicht rau: $\chi^2=27.8$, $df=6$, $p<.001$).

Die Stimmqualität bei den Kindern mit WBS und DS wird als deutlich dunkler bzw. tiefer eingestuft als bei den anderen beiden Gruppen. Bei knapp 67% der Kinder mit WBS und 60% der mit DS wird die Stimme als dunkel bzw. tief bewertet, im Vergleich zu 27% bzw. 16% der Kinder mit LB/GB und VG. Vergleichbares gilt auch für die Stimmqualität „rau“ vs. „nicht-rau“, hier werden bei über 73% der Gruppe mit WBS und bei knapp 87% der Kinder mit DS die Stimmen als rau eingeschätzt, im Gegensatz zu 29% bei Kindern mit LB/GB und 32 % der normalentwickelten Kinder (VG).

Schließlich soll noch auf die Ergebnisse zu den beiden Beobachtungen wie „offener Mund“ und „Speichelfluss“ eingegangen werden. Während ein Speichelfluss nur bei je einem Kind mit WBS und DS zu beobachten war, wurde die Variable „offener Mund“ bei 27% ($n=7$) der Kinder mit WBS und bei über der Hälfte ($n=8$) der Kinder mit DS notiert. Im Chi²-Tests ($\chi^2=21.1$, $df=3$, $p<.001$) sind diese Gruppenunterschiede signifikant. Bei den beiden verbleibenden Gruppen lag die Häufigkeit unter 10%.

Referiert werden sollen noch die Ergebnisse zu weiteren Variablen wie anatomische Störungen der Sprachproduktion, wobei die unterschiedliche Ätiologie unberücksichtigt bleibt. Eine

Beeinträchtigung der Sprechwerkzeuge (z.B. Zahnfehlstellungen) wiesen 64% (n=9) der Kinder mit DS, 50% (n=17) mit WBS, aber nur 17% (n=4) der Kinder mit LB/GB und 6% (n=2) der normalentwickelten Kinder (VG) auf. Die Unterschiede sind signifikant ($\chi^2=25.1$, $df=3$, $p<.001$).

13.8 Diskussion

Für die Gruppe der Kinder mit WBS gilt für den Summenwert Pragmatik, dass sich die Leistungen von Kindern mit WBS nicht signifikant jenen Kindern mit LB/GB und denen der VG unterscheiden, diese aber über denen der Kinder mit DS liegen. Ein signifikant schwächeres Ergebnis zeigen sie aber bezüglich des Summenwertes Syntax im Vergleich zu Kindern mit LB/GB und denen von der VG. Hier unterscheiden sie sich nicht von der Gruppe der Kinder mit DS.

Bezüglich der einzelnen pragmatischen Variablen ergibt sich, dass die Geschichten der Kinder mit WBS am längsten sind, sie mehr pragmatische Hilfsmittel, und hier insbesondere neue oder ungewöhnliche Wörter sowie affektive Inhalte, einsetzen und mehr prosodischer Elemente beim Erzählen der Geschichte verwenden. Obwohl Kinder mit WBS bezüglich dieser Variablen bessere Leistungen als die anderen drei Gruppen aufweisen, sind die Effektstärken niedrig und verweisen auf eine geringe praktische Bedeutung des Unterschieds. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen die Befunde anderer Arbeiten (Losh et al. 1999; Reilly et al. 1990; Schliewenz, 1997), in denen ebenfalls von guten pragmatischen Fertigkeiten der Kinder mit WBS gesprochen wird. In weiteren Studien müsste geprüft werden, ob sich die pragmatischen Fertigkeiten der Kinder mit WBS, wenn sie mit anderen Methoden erfasst werden, von denen mit LB/GB und Kindern der VG abgrenzen lassen.

In dieser Studie luden bei Berechnung einer Faktorenanalyse drei sprachliche Variablen: die Länge der Geschichte, die Summe der pragmatischen Mittel (z.B. Erzählen affektiver Inhalte) und der Prosodie-Index auf dem Pragmatikfaktor, und für diesen liegen keine signifikanten Korrelationen mit der kindlichen Intelligenz, der kurzfristigen Gedächtnisleistungen, dem Alter und dem familiären sozioökonomischen Status vor. Es wird vermutet, dass sich diese auf den Pragmatikfaktor bezogenen guten pragmatischen Fertigkeiten beim Erzählen einer Bildergeschichte nicht auf komplexere Konversationshandlungen übertragen lassen, wie es in

verschiedenen Studien belegt werden konnte (John et al. 2009; Laws & Bishop, 2004; Peregrine et al. 2005; Philofsky et al. 2007).

Bei einer Reihe von morphosyntaktischen Variablen unterscheiden sich die Gruppen von Kindern mit WBS und DS nicht voneinander, weisen aber signifikant schwächere Leistungen als die Gruppen mit LB/GB und VG auf. Das bedeutet, dass ihre Sätze im Durchschnitt kürzer sind, sie weniger komplizierte und elaborierte Wortarten verwenden, und die Anzahl Grammatikfehler höher ist. Es ergeben sich aber auch Unterschiede zwischen den sprachlichen Leistungen der beiden Syndromgruppen. Die Geschichten der Kinder mit DS zeichnen sich durch mehr Auslassungen von Wörtern aus. Ihre Geschichten sind kürzer als die der Kinder mit WBS.

Bei weiteren Leistungen, die zunächst zu den pragmatischen Fertigkeiten zugeordnet wurden, wie dem Reifegrad und der Kohärenz des Erzählten liegen die Leistungen der Kinder mit WBS über denen der Kinder mit DS, die die schwächsten Ergebnisse aufweisen, und unter denen der Gruppen LB/GB und VG, deren Leistungen sich nicht voneinander, aber signifikant von den beiden Gruppen mit Syndromen unterscheiden. Zum Beispiel erzählen fünfzig Prozent und mehr Kinder der Gruppen LB/GB und VG eine verkettete oder wahre Erzählung, während dies nur 29% der Kinder mit WBS und knapp 7% der Kinder mit DS gelingt. Die Mehrzahl der Kinder mit WBS (ca. 58%) erzählen eine primitive Geschichte oder Sequenz, und die Mehrzahl der Kinder mit DS (73%) eine Aufhäufung. Nicht überraschend korrelieren der Reifegrad und die Kohärenz der Geschichte hoch miteinander ($r=.53$). Zusätzlich ergeben sich zwischen den beiden Variablen zum Teil ausgeprägte Korrelationen mit syntaktischen Fertigkeiten wie der Satzlänge ($r=.56$ mit dem Reifegrad und $r=.38$ mit der Kohärenz), dem Elaborationsgrad ($r=.67$ mit dem Reifegrad und $r=.42$ mit der Kohärenz) sowie negativ mit der Anzahl der Auslassungen ($r=-.41$ mit dem Reifegrad und $r=-.37$ mit der Kohärenz). Auch bei Berechnung der Faktorenanalyse lud die Variable „Reifegrad der Erzählung“ am höchsten auf dem Syntaxfaktor. Hier liegen zudem signifikante Korrelationen zur kindlichen Intelligenz, zur akustischen Merkfähigkeit und zum Alter vor. Das bedeutet insgesamt, dass Kinder mit höheren Intelligenzleistungen und solchen des Kurzzeitgedächtnisses sowie ältere Kinder längere, morphosyntaktisch elaboriertere und reifere Geschichten mit weniger Fehlern erzählen.

Bei den beiden Syndromgruppen kann vermutet werden, dass sie sich auf der morphologischen Sprachebene bezüglich vereinzelter, aber insbesondere hinsichtlich syntaktisch komplexerer Aufgaben unterscheiden. Bei diesen Aufgaben werden integrative sprachliche Funktionen gefordert, wenn es beispielsweise um das gezielte Beantworten von Fragen oder das organisierte und strukturierte Erzählen einer Bildergeschichte geht. Hierbei liegen die Leistungen von Kindern mit WBS zwischen denen von Kindern mit DS sowie mit LB/GB bzw. der VG. Somit kann angenommen werden, dass die Kinder mit WBS und DS sich weniger auf einem einfachen, sondern vielmehr komplexeren sprachlichen Niveau unterscheiden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Differenz zwischen syntaktischen und pragmatischen Leistungen berechnet. Bei den Kindern mit WBS ist diese Diskrepanz am größten und im Vergleich zu den Kindern mit LB/GB und der VG sogar signifikant, nicht dagegen zu Kindern mit DS. Es kann vermutet werden, dass Kinder, die über ein weniger umfangreiches Repertoire sprachlicher Ausdrucksmittel verfügen, versuchen, sich unter Zuhilfenahme pragmatischer und prosodischer Hilfsmittel (z.B. Interjektionen) verständlich zu machen. Diese Begründung kann erklären, warum die Differenz zwischen den Gruppen mit WBS und DS nicht signifikant wird, sie allerdings reicht nicht aus, um die ausgeprägte Differenz zwischen syntaktischen und pragmatischen Leistungen bei den Kindern mit WBS vollends zu erklären. Möglicherweise sind bei diesen weitere nichtsprachliche Faktoren für diese Diskrepanz von Bedeutung. Zum Beispiel könnten Faktoren wie eine erhöhte soziale Erwünschtheit oder der Wunsch nach Lob und Anerkennung oder gar eine erhöhte Motivation, emotional im Kontakt mit dem Gegenüber zu bleiben, eine Rolle spielen. Diese Annahmen müssten durch weitere Studien geprüft werden.

Schließlich wurden sprachliche Auffälligkeiten und die Stimmqualität erfasst. Insgesamt wurde ein kindliches Lispeln am häufigsten beobachtet. Dabei wurde dies bei 71% der Kinder mit DS und seltener mit 28% bei Kindern mit WBS sowie bei circa 22% der VG und 8% der Gruppe mit LB/GB festgestellt. Die Artikulation wurde bei 73% der Kinder mit DS und 50% der Kinder mit WBS als undeutlich bezeichnet. Gleichzeitig wurde sie bei 46% der Kinder mit WBS und knapp 90% der Kinder der VG als deutlich eingeschätzt. Im Vergleich zu den anderen beiden Kontrollgruppen wurden die Stimmen bei der Mehrzahl der Kinder mit WBS und DS als dunkel bzw. tief und rau eingestuft.

Insgesamt müssen diese Ergebnisse zur Artikulation und Stimmqualität mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich bei der Erhebung um Einschätzungen handelt und keine standardisierten Instrumente zum Einsatz kamen.

Schließlich soll noch auf die Gruppen LB/GB und VG eingegangen werden, die sich bei den meisten morphosyntaktischen und pragmatischen Variablen nicht hinsichtlich ihrer Leistungen unterscheiden (Ausnahme, die Kinder mit LB/GB machen mehr Grammatikfehler beim Erzählen der Geschichte als die Kinder der VG). Somit kann angenommen werden, dass die Sprachentwicklung von Kindern mit LB/GB vergleichbar zu der normalentwickelter Kinder verläuft, wenngleich mit einer Verzögerung.

Die Kinder mit Syndromen weisen teils vergleichbare Leistungen auf, aber bezüglich vieler Variablen weisen die Kinder mit DS die schwächsten Leistungen auf. Sie verwenden beim Erzählen der Geschichte weniger Sätze, der Reifegrad ihrer Erzählungen niedriger, das bedeutet beispielsweise, dass 12% der Erzählungen als inhaltlich kohärent zu bewerten sind. Sie strukturieren die Geschichten kaum, erzählen eher den Inhalt von Bild zu Bild und sind auch wenig in der Lage, weitere pragmatische Elemente einzusetzen, um die Geschichte für den Hörer interessant zu gestalten. Daraus folgt, dass die Ergebnisse von Tager-Flusberg (1999), die von guten pragmatischen Fähigkeiten spricht, nicht gestützt werden können. Vielmehr ist dies in Übereinstimmung mit den Befunden von Reilly, Klima und Bellugi (1990) zu sehen, die ebenfalls bei Jugendlichen mit DS von insgesamt schwächeren Leistungen sprechen.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse bei den beiden Syndromgruppen und auch im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen (LB/GB und VG) lassen die Forderung nach dem Mehrgruppenansatz (Hodapp und Zigler, 1997; Hodapp, Burack und Zigler, 1998; Martens, Wilson und Reutens, 2008) bzw. die Beschreibung einzelner Verhaltensphänotypen als gerechtfertigt erscheinen.

14. Die motorische Entwicklung

Angela Gosch

14.1 Einleitung

In den meisten Arbeiten über psychomotorische Fertigkeiten bei Kindern mit WBS wird von einer ausgeprägten Schwäche gesprochen und eine primäre Entwicklungsverzögerung wird bemerkt (vgl. Gosch und Pankau, 1995). In einer prospektiven Studie an 218 Kindern mit WBS konnten Pankau et al. (2000) zeigen, dass die Kinder durchschnittlich mit 11 Monaten sitzen (Spannbreite: 6 - 48 Monate) und in der Regel mit 24 Monaten (Altersspannbreite: 12 - 60 Monate) zu laufen beginnen. Plissart, Borghraef und Fryns (1996) betonen eine über die grobmotorische hinausgehende feinmotorische Schwäche. Auch Trauner et al. (1989) geben an, dass von den acht neurologisch untersuchten Jugendlichen mit WBS die Hälfte eine feinmotorische Schwäche (Finger-Daumen-Opposition, etc.) und alle Schwierigkeiten beim Malen (Kreis, Quadrat, etc.) hatten.

In einer Vergleichsstudie an 22 Kindern mit WBS im Alter von vier bis 10 Jahren und einer nach Alter, Geschlecht und globaler Intelligenz parallelierten Kontrollgruppe konnten Cricso, Dobbs und Mulhern (1988) bei den Kindern mit WBS signifikant größere Schwierigkeiten bei der visuellen Aufnahme, der visuellen Gestaltergänzung und des visuellen Gedächtnisses bei der Bearbeitung des Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (Kirk et al. 1978) nachweisen. Die Autoren schließen, dass bei Kindern mit WBS eine Störung der visuellen Informationsverarbeitung und weniger der Umsetzung vorliegt. Mittlerweile belegen über Jahrzehnte hinweg etliche Arbeiten übereinstimmend (Bellugi et al. 1988, 1994; Mervis und John, 2010; Pagon et al. 1987) ausgeprägte Schwächen der Kinder mit WBS bezüglich der Visuomotorik.

Gosch konnte darüber hinaus zeigen, dass Kinder mit WBS im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern mit Intelligenzminderung (Altersspanne: 4 - 10 Jahre, mittleres Alter: 6;10 Jahre) und normalentwickelten jüngeren Kindern (gleichen Entwicklungsalters) nicht nur bei der Lösung von Aufgaben zur Grob- und Visuomotorik schwächere Leistungen zeigen, sondern auch bezüglich der Fein- und Mundmotorik (vgl. Tabelle 14.1, Seite 287).

Tab. 14.1: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen hinsichtlich der verschiedenen motorischen Aufgaben der vier Untersuchungsgruppen

Gruppe	WBS	DS	LB/GB	VG	F	p	Eta ²
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	# χ^2		
Grobmotorik (LOS)	1.4 (1.6)	.75 (1.2)	2.2 (1.7)	2.1 (1.7)	3.0	.04	.10
Feinmotorik (MZA)	4.6 (1.6)	4.6 (1.5)	5.9 (2.3)	5.7 (1.5)	3.2	.03	.11
Visuomotorik (MT)	2.1 (2.3)	.9 (.8)	3.8 (2.8)	3.7 (2.5)	#12.9	.005	#
Mundmotorik	9.9 (3.0)	9.5 (2.7)	12.2 (2.7)	12.0 (2.5)	5.1	.003	.16

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=25); DS: Down-Syndrom (n=12); LB/GB: Lernschwierigkeiten / Intelligenzminderung (n=25); VG: normalentwickelte Kinder gleichen Entwicklungsalters (n=22); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; F: F-Wert; p: Signifikanzniveau; Eta²: Effektstärke; # χ^2 : Chi-Quadrat-Test

Aus der Tabelle 14.1 ist ersichtlich, dass gleichaltrige Kinder mit Down-Syndrom (DS) bei den Aufgaben zur Körperkoordination (z. B. die Nase bei geschlossenen Augen mit den Zeigefingern abwechselnd berühren, rhythmisches Klopfen mit Fingern und Füßen, Ballfangen, u. a.) und zum Gleichgewicht (z. B. auf einem Bein stehen mit geöffneten Augen, balancieren auf Zehenspitzen mit geschlossenen Augen) noch schwächere Ergebnisse aufweisen als Kinder mit WBS. Dies gilt auch für ihre visuomotorischen Leistungen, die durch die Aufgaben des Mosaiktests (MT) des Hannover Wechsler Intelligenztests für das Vorschulalter (HAWIVA, Eggert, 1978) erfasst wurden. Bei einer zeichnerischen Aufgabe (Mann-Zeichen-Test, Ziler 1996) und den Aufgaben zur Mundmotorik (Prüfung der Lippen- und Zungenmotilität nach Chilla und Kozielski, 1977; Castillo Morales, 1991) ergeben sich keine Leistungsunterschiede zwischen Kindern mit WBS und DS, die jedoch signifikant schwächer sind als die von Kindern mit geistiger Behinderung und normalentwickelten jüngeren Kindern (gleichen Entwicklungsalters).

Gosch und Pankau (2000) fanden in ihrer Studie an 183 Patienten mit WBS im Alter von zwei bis 19 Jahren, dass die meisten Kinder unter einem Alter von sechs Jahren nicht in der Lage waren, einen Menschen zeichnerisch darzustellen. Etwas mehr als der Hälfte der sieben- bis achtjährigen und 85% der neun- bis zehnjährigen Kinder mit WBS gelang die Menschdarstellung demgegenüber. Beim Vergleich des chronologischen und zeichnerischen Alters fällt

auf (vgl. Abb. 14.1), dass die Sechsjährigen im Mittel ein zeichnerisches Alter von viereinhalb Jahren aufweisen, bei den durchschnittlich 16-jährigen Jugendlichen mit WBS liegt das mittlere Mann-Zeichen-Alter bei sieben Jahren.

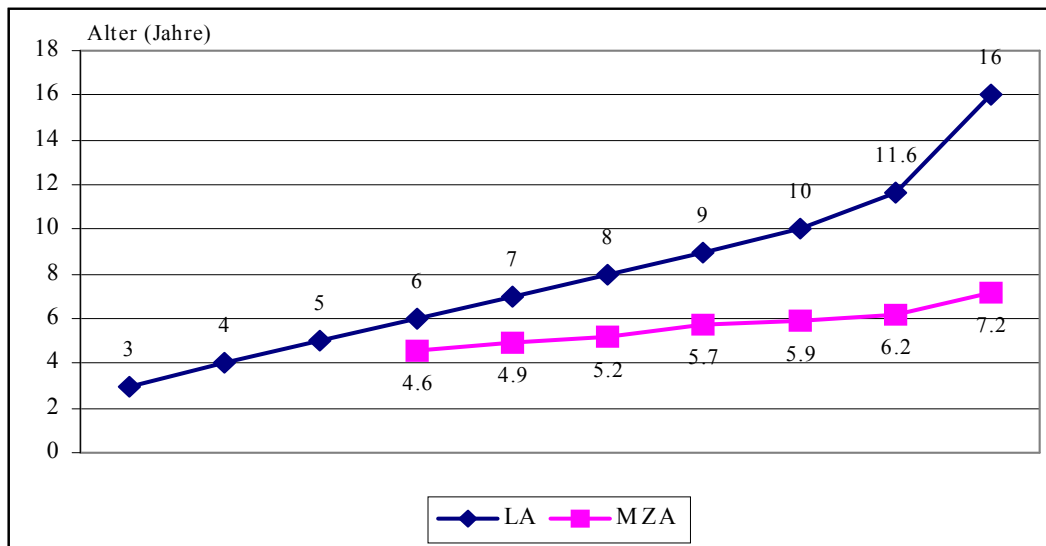


Abb. 14.1: Chronologisches Alter (LA) und Mann-Zeichen-Alter (MZA) von 183 Patienten mit WBS (Gosch und Pankau 2000)

Aus der Abbildung wird deutlich, dass das zeichnerische Alter zwar stetig mit dem Lebensalter ansteigt, aber nur sehr langsam, sodass sich die „Entwicklungsschere“ im Laufe der Zeit weiter öffnet. Zusätzlich geben die Autoren an, dass das höchste Mann-Zeichen-Alter von neuneneinhalb Jahren von einem 15-jährigen Jugendlichen mit WBS gezeigt wurde.

In ihrer Studie haben Bertrand, Mervis und Eisenberg (1997) die visuomotorischen Fertigkeiten bei Kindern mit WBS mit einer Gruppe normalentwickelter Kinder gleichen chronologischen (CA) und einer weiteren mit gleichem mentalen Entwicklungsalter (MA) verglichen. Die Kinder mit WBS zeigen unabhängig vom eingesetzten Verfahren schwächere Leistungen als die Vergleichsgruppen, und bei der qualitativen Auswertung von gezeichneten Objekten wiesen sie mehr desorganisierte Zeichnungen auf (WBS: 63% im Vergleich zu MA: 47%). Auch die Variabilität in ihren zeichnerischen Leistungen war größer als in den beiden Vergleichsgruppen. Auch Hudson und Farran (2011) sprechen von einer geringeren Kohäsion der kindlichen Zeichnungen, und zusätzlich hatten Kinder mit WBS gerade beim Nachmalen von Figuren mit mehreren räumlichen Relationen Schwierigkeiten.

Die Ergebnisse der Studien weisen insgesamt auf schwächere grob-, visuo-, fein- und mundmotorische Leistungen der Kinder mit WBS im Vergleich zu verschiedenen Kontrollgruppen hin. Die kindlichen Zeichnungen der Kinder mit WBS weisen ein größeres Ausmaß an Schwierigkeiten bei dem Strukturieren der Zeichnungen auf.

14.2 Motorische Leistungen von Kindern und Jugendlichen mit WBS im Vergleich zu verschiedenen Kontrollgruppen

Ziel dieser Studie ist es, verschiedene motorische Fertigkeiten von Kindern und Jugendlichen mit WBS mit denen von verschiedenen Kontrollgruppen zu vergleichen. Dabei handelt es sich um eine Gruppe mit Down-Syndrom (DS), eine Gruppe von Kindern und Jugendlichen mit Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung (LB/GB) und eine Gruppe jüngerer normalentwickelter Kinder mit vergleichbaren sprachlichen Leistungen (VG).

14.3 Stichprobe und Methode

Für die genaue Beschreibung der 128 Kinder und Jugendlichen der vier Gruppen mit WBS, DS, LB/GB und der VG wird auf das Kapitel 11.2 verwiesen.

Handlungsteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder, Revision: Mit den Kindern und Jugendlichen wurde der Handlungsteil des Hamburg-Wechsler Intelligenztests für Kinder, Revision 1983 (Tewes, 1983) durchgeführt. Der HAWIK-R setzt sich aus den Skalen: Zahlen-Symbol-Test (ZS), Bilderergänzen (BE), Bilderordnen (BO), Mosaiktest (MT) und Figurenlegen (FL) zusammen. Jedem Subtest liegen eine Reihe von Aufgaben zugrunde, bei denen sich sowohl die Rohpunkte richtig gelöster Aufgaben berechnen lassen als auch Wertpunkte, die einen altersunabhängigen Vergleich der Leistung zulassen. Für alle Aufgaben sind Zeitgrenzen vorgegeben.

Da schon im Kapitel 11.1 ausführlich die Gütekriterien des HAWIK-R referiert wurden, wird hier nur kurz auf die mit den Untertests zu erfassenden Fertigkeiten eingegangen:

Zahlen-Symbol-Test (ZS): Mithilfe dieses Untertests werden die psychomotorische Geschwindigkeit, die visuell-motorische Koordination und das Konzentrationsvermögen bei Routineaufgaben erfasst. Die Kinder sollen innerhalb von 120 Sekunden vorgegebenen Symbolen Zahlen zuordnen.

Bilderergänzen (BE): Kinder sollen hier auf abgebildeten Gegenständen, Fehlendes zeigen oder benennen. Dazu haben sie pro Bild 15 Sekunden Zeit. Hiermit werden die genaue Wahrnehmungsdurchgliederung und die Fähigkeit, Wesentliches vom Unwesentlichen zu differenzieren, geprüft. Es gehen auch kulturelle Fertigkeiten und das Wissen von Kindern bei der Lösung mit ein.

Bilderordnen (BO): Bei diesem Untertest werden die Kinder gebeten, mehrere Bilder in die richtige Reihenfolge zu bringen. Geprüft wird damit die Fähigkeit, soziale Handlungsabläufe zu erfassen, Sequenzen in der korrekten Ordnung herzustellen und dabei zwischen wichtigen und unwichtigen visuellen Details zu differenzieren. Auf die Leistung haben das Ausmaß der visuellen Organisation, der Einsatz von Lernstrategien und die soziale Intelligenz einen Einfluss.

Mosaik-Test (MT): Mithilfe dieses Tests, bei dem die Kinder vorgegebene Muster mit Klötzchen unter Zeitnahme nachbauen sollen, wird das räumliche Vorstellungsvermögen sowie die psychomotorische Koordination und Kombinationsfähigkeit getestet. Es geht hier auch die geistige Flexibilität sowie die Fähigkeit, bei den Aufgaben angemessene Lösungsstrategien einzusetzen, ein.

Figurenlegen (FL): Bei diesen Aufgaben sollen die Kinder Gegenstände und Objekte (z.B. ein Schiff, Baum) aus Puzzleteilchen zusammensetzen. Die Lösung dieser Aufgaben ist von der visuell-räumlichen Koordination und vom räumlichen Vorstellungsvermögen, der Flexibilität des Denkens und der Konzentrationsfähigkeit sowie der Belastbarkeit abhängig.

Für alle Aufgaben werden die Rohwerte berechnet und in Wertpunkte umgewandelt (Mittelwert: $M=10$, Standardabweichung: $SD=\pm 3$). Letztere gehen in die statistische Analyse ein.

Mann-Zeichen-Test (MZT): Als weiteres Verfahren wurde der Mann-Zeichen-Test (MZT) mit den Kindern und Jugendlichen bearbeitet. Die genaue Auswertung des Mann-Zeichen-Tests nach den Kriterien nach Ziler (1996). Zunächst wird die Anzahl gemalter Körperdetails eingehender analysiert. Hier ist von Interesse, welche Merkmale des Kopfes (z.B. Augen, Nase, Mund, Ohren, Haare) und Körpers (z.B. Rumpf, Arme, Beine und Füße) entweder einfach (als Strich) oder komplex (als zweidimensionales Element) gezeichnet werden. Des Weiteren inte-

ressiert, ob die Kinder ihren Menscharstellungen Kleidung beifügen. Die Summe der gezeichneten Details und daraus folgend ein Mensch-Zeichen-Alter werden berechnet. In diesem Untersuchungsabschnitt wird nicht nur ein Summenwert gezeichneter Körperdetails in die Auswertung einbezogen, sondern die Menscharstellungen werden auch nach qualitativen Kriterien untersucht.

Hier interessiert nicht nur, ob die Kinder ihren Menscharstellungen Kleidung beifügen, sondern auch, ob sie die Figur schattieren, und ob ihre Bilder weitere Personen oder Objekte (Randdarstellungen) enthalten.

Es ist nicht nur wichtig, welche Körpermerkmale die Kinder zeichnen, sondern auch, welche sie auslassen, daher wird für die einzelnen Merkmale geprüft, ob sie gemalt wurden, und zugleich die Summe ausgelassener Merkmale mit berechnet.

Qualitative Variablen beschreiben die Art der Zeichnung, d.h., ob die Proportionen der Figur stimmen, Asymmetrien und weitere fein- und visuomotorische Besonderheiten vorhanden sind, und welchen emotionalen Eindruck die Menscharstellungen vermitteln. Zu den Proportionen werden die Rumpflänge und -breite miteinander in Beziehung gesetzt (der Rumpf soll länger sein als breit), die Relationen zwischen Kopf und Rumpf (der Kopf soll nicht größer als $\frac{1}{2}$ und kleiner als $\frac{1}{10}$ des Rumpfes sein), die Arm- und Beinlänge zur Rumpflänge sowie die Länge der Füße zur Beinlänge. Bei den Variablen: Proportionen des Rumpfes bzw. des Kopfes in Relation zum Rumpf wird beurteilt, ob das Merkmal auffällig bzw. unauffällig ist (0/1-Kodierung), während bei den anderen Variablen jeweils Quotienten (z.B. Armlänge (cm) dividiert durch Rumpflänge (cm)) berechnet werden, die in die Auswertung einbezogen werden.

Die Asymmetrien beziehen sich auf die Extremitäten, d.h. es werden jeweils der kurze Arm bzw. das kurze Bein in Beziehung zum langen Arm bzw. zum langen Bein gesetzt. Der jeweilige Quotient geht in die statistische Berechnung ein.

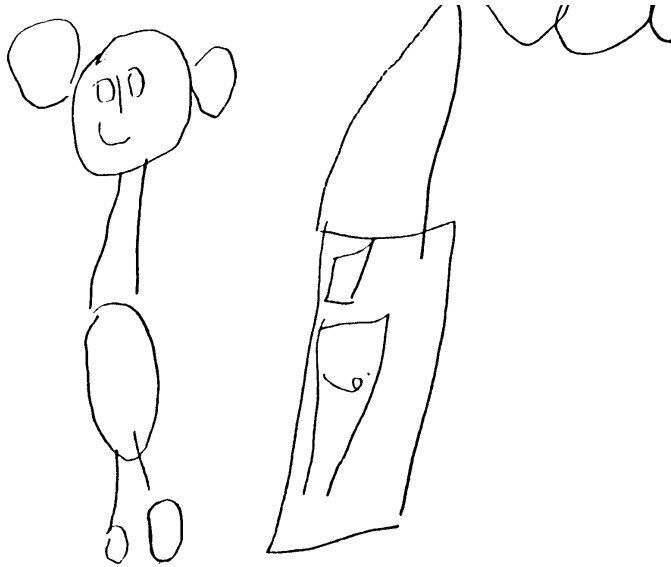
Weitere fein- und visuomotorische Auffälligkeiten umfassen eher graphomotorische Schwierigkeiten des Kindes, die sich im Nachzeichnen von Linien und durch Radieren (jeweils 0/1-Kodierung: vorhanden versus nicht vorhanden) äußern. Weitere visuomotorische Schwierigkeiten sind die falsche räumliche Anordnung von Körperteilen, fehlende Verbindungen zwi-

schen Körperteilen und ein starker Neigungswinkel der Figuren. Hier wird beurteilt, ob die Auffälligkeit vorhanden ist oder nicht (0/1-Kodierung). Auch das Zeichnen extrem kleiner (<5 cm) oder extrem großer Figuren (>20 cm) sowie das Malen unrealistischer Transparenzen (z.B. Körperumrisse sind durch die Kleidung sichtbar) weisen auf visuomotorische Schwierigkeiten der Kinder hin.

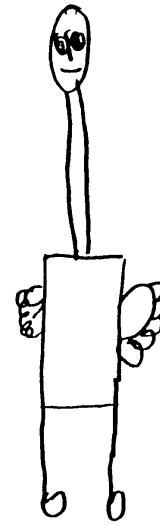
Schließlich wird neben diesen fein- und visuomotorischen Variablen ein weiteres qualitatives Merkmale, die emotionale Wirkung der Menschdarstellung, erhoben. Hierzu wird zwischen den drei Kategorien der neutralen, negativen und positiven Gestimmtheit der Figur unterschieden.

Zur Bestimmung der Interrater-Reliabilität bei der Auswertung dieser 25 beschriebenen Kriterien wurden von zwei Auswertern jeweils fünf zufällig ausgewählte Menschdarstellungen unabhängig voneinander ausgewertet. Der Reliabilitätsquotient von $r=.97$ kann als gut bezeichnet werden.

In der folgenden Abbildung 14.2a-f (Seite 293) werden Beispiele für Randdarstellungen (Zeichnung a)), auffällige Proportionen und Asymmetrien (Zeichnungen b) und c)), unrealistische Transparenzen (man sieht die Extremitäten durch die Kleidung) und eine kleine Figur (Zeichnung d)), eine falsche räumliche Anordnung (Zeichnung e)) und fehlende Verbindungen von Körperteilen (Zeichnung f)) gegeben.



a) Mädchen 11:9 Jahre



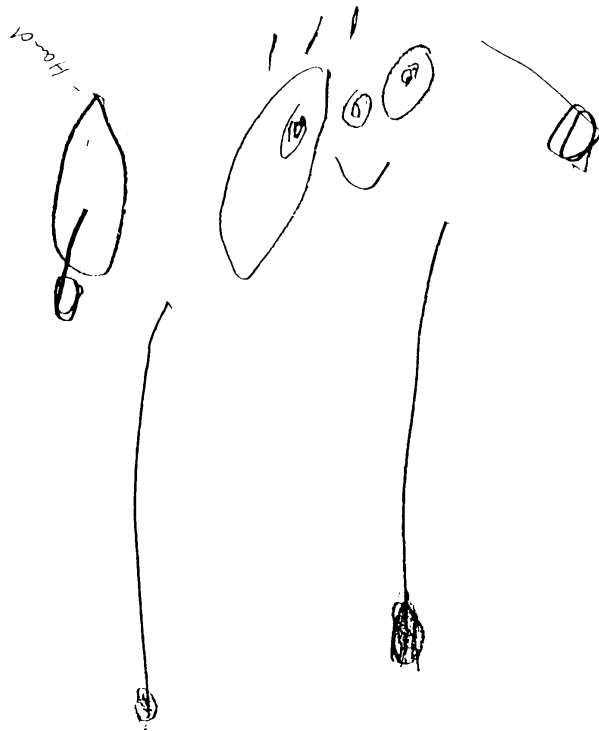
b) Junge 12:5 Jahre



c) Mädchen 15:0 Jahre



d) Junge 11:11 Jahre



f) Junge 8:0 Jahre



e) Mädchen 11:6 Jahre

Abb. 14.2 (a-f): Beispiele für auffällige Kinderzeichnungen

14.4 Ergebnisse

In der Untersuchung im Jugendalter interessieren hauptsächlich die fein- und visuomotorischen Leistungen. Um die praktisch-anschaulichen Fertigkeiten differenziert erfassen zu können, wurde den Kindern und Jugendlichen mit WBS, DS und LB/GB der Handlungsteil des Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Kinder in der revidierten Fassung von 1983 (HAWIK-R, Tewes, 1983) vorgegeben.

Der Handlungsteil des HAWIK-R setzt sich aus den Skalen: Zahlen-Symbol-Test (ZS), Bilderergänzen (BE), Bilderordnen (BO), Mosaiktest (MT) und Figurenlegen (FL) zusammen. Jedem Subtest liegen eine Reihe von Aufgaben zugrunde, bei denen sich sowohl die Rohpunkte richtig gelöster Aufgaben berechnen lassen als auch Wertpunkte (Mittelwert: $M=10$, Standardabweichung: $SD=\pm 3$), die einen altersunabhängigen Vergleich der Leistung zulassen. Für alle Aufgaben sind Zeitgrenzen vorgegeben.

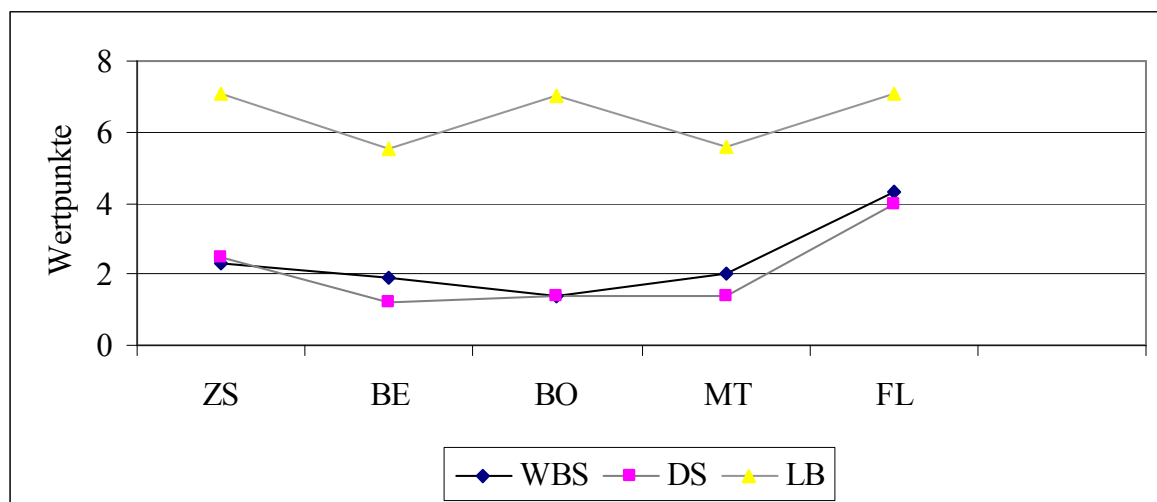


Abb. 14.3: Mittelwerte (Wertpunkte) in den Untertests des HAWIK-R in den drei Untersuchungsgruppen

Der Abbildung 14.3 ist zu entnehmen, dass sich die drei Untersuchungsgruppen bezüglich aller Untertests des Handlungsteils des HAWIK-R signifikant voneinander unterscheiden. Dabei weisen jeweils Kinder mit LB/GB deutlich bessere Leistungen auf als die Kinder der beiden Syndromgruppen. Dies gilt für den Zahlen-Symbol-Test (ZS: psychomotorische Geschwindigkeit der Kinder), die Differenzierung des Wesentlichen vom Unwesentlichen, d.h. der Wahrnehmungsdurchgliederung (BE), das Erkennen sozialer Handlungsabläufe (BO), die psychomotorischen Koordination und Kombinationsfähigkeit (MT) sowie die Reproduktion konkreter Figuren (FL). Hinsichtlich der psychomotorischen Geschwindigkeit (ZS), des Er-

kennens sozialer Handlungsabläufe (BO) und der Reproduktion konkreter Figuren (FL) liegen die Mittelwerte der Kinder mit LB/GB im Vergleich zu den Normen gleichaltriger normalentwickelter Kinder noch im knappen Durchschnittsbereich (Mittelwert: $M=10$, Standardabweichung: $SD=3$ Wertpunkte).

Kinder mit WBS und DS unterscheiden sich nicht in ihren Leistungen bezüglich der psychomotorischen Geschwindigkeit (ZS), des Erkennens sozialer Handlungsabläufe (BO) und der Reproduktion konkreter Figuren (FL). Bei Aufgaben hinsichtlich der Differenzierung des Wesentlichen vom Unwesentlichen (BE) und der psychomotorischen Koordination und Kombinationsfähigkeit (MT) weisen Kinder mit WBS etwas höhere Mittelwerte auf als Kinder mit DS.

Die zeichnerischen, fein- und visuomotorischen Fertigkeiten der Kinder und Jugendlichen wurde mithilfe des Mann-Zeichen-Tests (Kriterien nach Ziler, 1996) untersucht. Zunächst wird in Abbildung 14.4 das mittlere Mensch-Zeichenalter (MZA) der Kinder der vier Untersuchungsgruppen in Relation zu ihrem mittleren Lebensalter (LA) dargestellt.

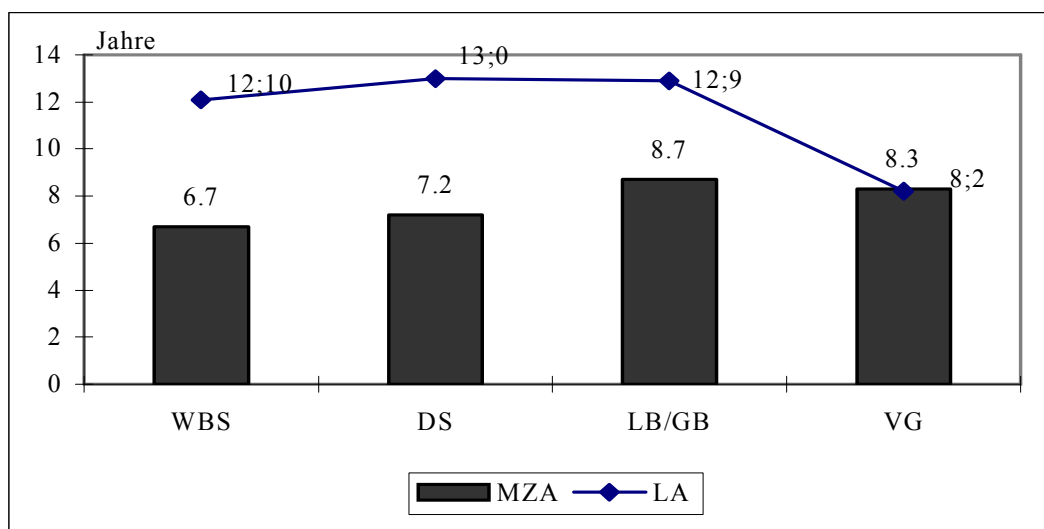


Abb. 14.4: Mittelwerte bezüglich des zeichnerischen Alters (MZA) und chronologischen Alters (LA) in den vier Untersuchungsgruppen WBS, DS, LB/GB und VG

Aus der Abbildung geht hervor, dass bei normalentwickelten Kindern (VG) das Mensch-Zeichen-Alter (8.3 Jahre) ungefähr ihrem tatsächlichen Lebensalter von 8;2 Jahren entspricht. In allen anderen Gruppen besteht eine deutliche Differenz zwischen ihrem Lebens- und zeichnerischen Alter. Dabei ist diese Differenz bei Kindern und Jugendlichen mit LB/GB am geringsten und bei denen mit WBS am größten (einfaktorielle Varianzanalyse: $F=14.3$, $p<.001$,

Effektstärke von .26). Es fällt auf der Ebene des mittleren Mann-Zeichen-Alters auf, dass bei Kindern mit WBS die Jungen höhere Zeichen-Alter aufweisen als die Mädchen, während es sich in den Gruppen mit LB/GB und der VG genau anders herum verhält.

Um qualitative Aspekte der fein- und visuomotorischen Fertigkeiten genauer beurteilen zu können, werden Auffälligkeiten beim Malen von Proportionen der Figur (z.B. Länge der Füße zur Beinlänge), Asymmetrien (z.B. Relation des kurzen Beins zum langen Bein) und die emotionale Gestimmtheit der Menschdarstellung eingeschätzt. Diese qualitative Analyse der Menschzeichnungen ergab, dass Kinder und Jugendliche mit WBS im Vergleich zu Jugendlichen mit DS und LB/GB weniger Details des Kopfes und des Körpers ihren Figuren beifügen. Ihre Zeichnungen sind gekennzeichnet durch mehr Auffälligkeiten bezüglich der Proportionen (z.B. längere Arme im Vergleich zum Körper, größere Füße im Vergleich zu der Beinlänge), und sie weisen mehr Asymmetrien auf (z.B. Verhältnis des kurzen und langen Bein). Darüber hinaus wurden folgende weiteren fein- und visuomotorischen Auffälligkeiten beobachtet: 23,7% der Jugendlichen ordnen Körperteile der Figur räumlich verkehrt an im Vergleich zu keinem Jugendlichen mit DS und LB/GB. Der Neigungswinkel der Figur liegt zwar bei 23,7% der Kinder mit WBS am häufigsten über 15° (gemessen von einer waagerechten Fußlinie), aber nur bei 13,3% der Jugendlichen mit DS und 6,1% der mit LB/GB. Fehlende Verbindungen zwischen Körperteilen sind bei den Kindern mit WBS bei 13% zu beobachten, noch häufiger bei Kindern mit DS (27%), dagegen gar nicht bei Kindern mit LB/GB.

Die unrealistischen Transparenzen, gemeint sind erkennbare Körperumrisslinien durch gemalte Kleidungsstücke, sind bei 5,3% der Zeichnungen von Kindern und Jugendlichen mit WBS, 6,1% der von Kindern mit LB/GB und keinem Kind und Jugendlichen mit DS selten.

14.5 Diskussion

Bezüglich der fein- und visuomotorischen Leistungen ergeben sich für die Kinder mit WBS und DS deutlich schwächere Leistungen als für die Kinder mit LB/GB.

Während bei der Durchführung der Untertests im Handlungsteil Hamburg Wechsler Intelligenztests für Kinder (HAWIK-R, Tewes, 1983) die Leistungen der Kinder mit LB/GB bezüglich einiger Untertests im Durchschnittsbereich liegen, sind die der Kinder mit WBS und DS

jeweils im weit unterdurchschnittlichen Bereich einzuordnen. Keine Unterschiede zwischen den beiden Syndromgruppen ergeben sich für die psychomotorische Geschwindigkeit, das Erkennen sozialer Handlungsabläufe und der Reproduktion konkreter Figuren. Mittelwertsunterschiede liegen für die psychomotorische Koordination und Kombinationsfähigkeit (Mosaiktest) und die visuelle Durchgliederung bzw. die Differenzierung des Wesentlichen vom Unwesentlichen vor. Hier weist die Gruppe mit DS jeweils schwächere Mittelwerte und eine geringere Variabilität der Leistungen auf als die Kinder mit WBS. Zum Teil sind die Leistungen der durchschnittlich 12;10-jährigen Kinder mit WBS und DS so schwach, dass man von einem Bodeneffekt (floor effect) ausgehen kann, d.h. dass die Aufgaben nicht mehr genügend zwischen den Leistungen der Kinder differenzieren und die tatsächlichen Leistungen der Kinder und Jugendlichen vermutlich noch schwächer ausfallen würden..

Beim Malen einer Menschengur ergeben sich bei der Berechnung des Mensch-Zeichen-Alters signifikant schwächere Leistungen für die beiden Syndromgruppen im Vergleich zu Kindern mit LB/GB und der VG. Die Zeichnungen der durchschnittlich 12;10-jährigen Kinder mit WBS entsprechen einem mittleren zeichnerischen Alter von 6.7 Jahren und die der durchschnittlich 13;0-jährigen Kinder mit DS im Mittel einem von 7.2 Jahren. Obwohl die Kinder mit WBS ein durchschnittlich um fünf Monate niedrigeres Mensch-Zeichen-Alter aufweisen als Kinder mit DS, ist dieser Unterschied nicht signifikant. Es müsste in Folgestudien geprüft werden, ob sich diese Diskrepanz im Laufe der Zeit noch vergrößert.

Im Weiteren fallen bei Kindern mit WBS signifikant mehr Schwierigkeiten beim Zeichnen von Proportionen auf, auch liegen mehr Asymmetrien vor. Mehr Kinder mit WBS ordnen Körperdetails ihrer Figuren räumlich falsch an. Diese Figuren sind im Raum häufiger schief gemalt (auffälliger Neigungswinkel). Diese Ergebnisse weisen auf deutliche Schwierigkeiten der Kinder bei der visuomotorischen Integration und insbesondere der feinmotorischen Steuerung hin. Kinder mit WBS malen zwar Arme und Beine, aber aufgrund der Schwierigkeiten beim gezielten und koordinierten Zeichnen kommt es zu ungleich gemalten Extremitäten und Proportionen der Körperteile. Eine wesentliche Ursache dieser veränderten Wahrnehmung liegt im Strabismus der Kinder (Winter et al. 1996), der nicht selten zur Amblyopie führt und damit das räumliche Sehen verhindert. Diese Befunde sind in Einklang mit den Ergebnissen von Bertrand et al. (1997) sowie Hudson und Farran (2011) zu sehen und können als charakteristisches Merkmal für Kinder mit WBS angesehen werden. Somit verweisen diese Ergebnisse

auf ausgeprägte feinmotorische Schwierigkeiten der Kinder und Jugendlichen mit WBS hin, die stärker ausgeprägt sind als bei den Kindern mit LB/GB und Down-Syndrom.

Hudson und Farran (2013) haben in ihren Untersuchungen nachweisen können, dass Kinder mit WBS beim Nachmalen den Figuren weniger Aufmerksamkeit schenken, aber vergleichbare Strategien beim Malen einsetzen wie eine Vergleichsgruppe normalentwickelter Kinder. In weiteren Studien soll geprüft werden, ob sich Schwierigkeiten der Kinder mit WBS (und auch der mit DS) bei visuomotorischen Aufgaben noch genauer eingrenzen lassen. Das Wissen um diese Schwierigkeiten ist hilfreich, um Fördermaßnahmen gezielter entwickeln und einsetzen zu können. Die eigenen Ergebnisse sind schon deshalb praktisch bedeutsam, weil Kinder mit WBS und DS im mittleren Alter von 6;10 Jahren zwar vom Alter her schulreif sind, ihnen aber grundlegende fein- und visuomotorischen Fertigkeiten fehlen, die für den erfolgreichen Schulbesuch notwendig sind. Diese Erkenntnisse können dann dazu beitragen, dass für diese Altersgruppe gezielt Fördermaßnahmen entwickelt und eingesetzt werden können.

14.6 Ergebnisse zur Längsschnittstudie bei Kindern mit WBS

Die Längsschnittstudie an Kindern mit WBS beschränkt sich auf die Entwicklung zeichnerischer und feinmotorischer Fertigkeiten der Kinder im durchschnittlichen Alter von 6;10 Jahren und 12;10 Jahren. Zu beiden Untersuchungszeitpunkten wurden die Kinder gebeten, einen Menschen zu zeichnen. In der folgenden Abbildung 14.5 (Seite 299) sind jeweils das chronologische und das Mann-Zeichen-Alter der 25 Kinder mit WBS dargestellt.

Die durchschnittlich 6;10-jährigen Kinder mit WBS weisen im Mittel ein Mann-Zeichen-Alter von 4.5 Jahren und zum zweiten Testzeitpunkt sechs Jahre später ein mittleres Mann-Zeichen-Alter von 6.9 Jahren auf. Obwohl dieser Leistungszuwachs bei Berechnung eines t-Tests für abhängige Stichproben hochsignifikant ($t=-11.4$, $df=24$, $p<.001$) wird, zeigt die Abbildung, dass die sogenannte „Leistungsschere“ immer deutlicher wird.

Berechnet man die sogenannten Mann-Zeichen-Quotienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten, so nimmt der mittlere Mann-Zeichen-Quotient von durchschnittlich 66 zum ersten Untersuchungszeitpunkt auf einen mittleren Wert von 52 signifikant ab ($t=6.3$, $df=24$, $p<.001$).

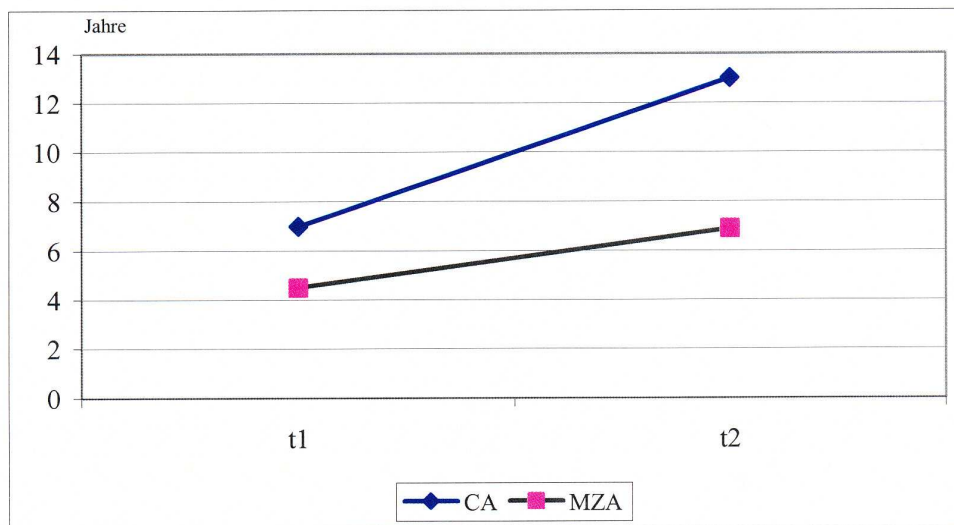


Abb. 14.5: Chronologisches (CA) und Mann-Zeichen-Alter (MZA) der 25 Kinder mit WBS zu den beiden Testzeitpunkten

14.7 Diskussion

Auch wenn die Längsschnittstudie bei Kindern und Jugendlichen mit WBS zeigt, dass signifikante Leistungsverbesserungen bei der feinmotorischen Steuerung im Verlauf zu erreichen sind, muss beachtet werden, dass die „Leistungsschere“ zwischen Menscharstellung und dem Alter sich weiter öffnet. Zusätzlich gilt, dass die hier vorgestellten Ergebnisse eine Altersspanne berücksichtigen, die nicht über das Jugendalter (≤ 17 Jahre) hinausgeht. Weitere Längsschnittstudien wären daher angebracht, in denen die Fertigkeiten bis hin zum Erwachsenenalter untersucht werden sollten, um auch für diese Altersgruppe differenziertere Ergebnisse zu den motorischen Fertigkeiten zu erhalten. Dies ist auch unter dem Aspekt sinnvoll, weil nach Beendigung der Schule häufig Fördermaßnahmen auslaufen, und auch regelmäßige Übungen wie Schreiben oder die regelmäßige Teilnahme am Sportunterricht nach dem Schulbesuch auf freiwilliger Basis weitergeführt werden müssen. Losse et al. (1991) konnten zeigen, dass bei Kindern und Jugendlichen, die bezüglich der grobmotorischen Fertigkeiten nicht mehr gefördert werden, eine Stagnation zu beobachten ist. Daher wäre in Längsschnittstudien zu prüfen, ob es bei Menschen mit WBS im Erwachsenenalter zu einem Verlernen erworbener Fertigkeiten kommt.

15. Kindliche Selbständigkeit

Angela Gosch

15.1 Einleitung

Ein bedeutsamer Aspekt der Entwicklung, der durch kognitive, verhaltensbezogene und Persönlichkeitsfaktoren beeinflusst wird, ist das adaptive Verhalten der Kinder bzw. deren Selbständigkeit. Dabei handelt es sich um konzeptuelle, soziale und praktische Fertigkeiten, die Menschen gelernt haben, um den Alltag zu bewältigen (American Association on Intellectual and Developmental Disabilities AAIDD, 2010).

Für die Diagnosestellung einer Intelligenzminderung ist die Einschätzung der kindlichen Selbständigkeit obligat. Im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen (DSM V, American Psychiatric Association, 2013) wird für die Diagnosestellung einer intellektuellen bzw. kognitiven Entwicklungsstörung neben einer unterdurchschnittlichen allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit eine ausgeprägte Einschränkung der Adaptation bzw. Anpassungsfähigkeit in drei Bereichen gefordert: 1. dem konzeptuellen Bereich, der Sprach-, Lese-, Schreib-, Rechenfertigkeiten, das abstrakte Denken, Wissen und Gedächtnisleistungen umfasst, 2. dem sozialen Bereich, der sich auf die Empathie, soziale Urteilsfähigkeit, interpersonale Kommunikationsfähigkeiten, die Fähigkeiten Freundschaften aufzubauen und aufrechtzuerhalten (u.a.) bezieht und 3. den praktischen Bereich, der sich um die Selbststeuerung bzw. das Selbstmanagement bei der persönlichen Pflege, bei beruflichen Verantwortlichkeiten, den Umgang mit Geld, mit der Freizeit und der Organisation von Schul- und beruflichen Aufgaben zentriert.

Zusätzlich schreiben die Autoren des DSM IV:

Die *Anpassungsfähigkeit* bezieht sich darauf, wie effektiv eine Person die Anforderungen des täglichen Lebens bewältigt und wie gut sie den Grad persönlicher Unabhängigkeit erfüllt, der unter Berücksichtigung des Alters, des soziokulturellen Hintergrunds und des sozialen Umfelds von ihr erwartet wird. Die Anpassungsfähigkeit kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst sein, dazu gehören Bildung, Motivation, Persönlichkeitsmerkmale, soziale und berufliche Möglichkeiten sowie psychische Störungen und medizinische Krankheitsfaktoren, die mit einer Geistigen Behinderung verbunden sein können. Anpassungsprobleme lassen sich mit höherer Wahrscheinlichkeit durch Förderung verbessern

als der kognitive IQ, der eher das stabilere Merkmal ist“ (Saß, Wittchen und Zaudig, 1996)

Die Autoren fordern, dass Informationen über das Anpassungsverhalten von einer oder mehreren zuverlässigen Quellen durch Befragungen, den Einsatz von Fragebögen oder die Verfolgung der Bildungs-, Entwicklungs- und Krankengeschichte einer Person einzuholen ist. Die Beurteilung der Anpassungsfähigkeit müsse vor dem individuellen Lebenshintergrund bzw. soziokulturellen Kontext erfolgen.

In der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10, Dilling et al. 1991) wird der Einsatz standardisierter Verfahren sowohl für die Einschätzung des IQ als auch für die soziale Anpassung gefordert, um die Diagnose einer Intelligenzminderung (F70-F79) stellen zu können.

In der Literatur werden als Synonyme für die Selbständigkeit bzw. das Anpassungsverhalten adaptives Verhalten, adaptive Fertigkeiten oder Reife, lebenspraktische Fertigkeiten, kindliche Reife oder Autonomie verwendet.

Zur Selbständigkeit bei Menschen mit WBS liegen mittlerweile eine Reihe von Studien mit ähnlichen Ergebnissen vor. In allen Arbeiten, ob es sich um Kinder oder Erwachsene handelt, wurden den Eltern entweder Fragebögen vorgelegt oder ein strukturiertes Interview mit ihnen geführt, um verschiedene Aspekte der kindlichen Unabhängigkeit bzw. Selbständigkeit zu erfassen.

In der ersten Studie von Arnold, Yule und Martin von 1985 haben die Autoren mit den Eltern von 23 Kindern mit einer infantilen Hyperkalzämie ein strukturiertes Interview mittels Adaptive Behaviour Scale (AAMD, Nihira et al. 1975) geführt. Die Kinder waren im Mittel 14;4 Jahre alt (Range: 7–12 Jahre); es handelt sich um 10 Mädchen und 13 Jungen. Die Ergebnisse der Gruppe mit infantiler Hyperkalzämie wurden mit Normen anderer Kinder mit Intelligenzminderung der AAMD in Beziehung gesetzt. Die Ergebnisse der Skalen zur persönlichen Selbständigkeit im Alltag sind mit denen der Normstichprobe vergleichbar. Allerdings liegen die Mediane hinsichtlich der Skalen Unabhängigkeit (independent functioning) und Selbststeuerung (self direction) unter denen der Normstichprobe. Die meisten Kinder brauchen Hilfe

beim Essen, bei der persönlichen Hygiene und Ankleiden, sie zeigen außerdem nur wenig Initiative beim Auswählen von Aktivitäten.

Gosch (1992, Gosch und Pankau, 1994) hat 25 Kinder mit WBS und eine Kontrollgruppe gleichen Alters, Geschlechts und sprachfreier Intelligenz bezüglich der Selbständigkeit miteinander verglichen. Die Kinder waren im Mittel 6;10 Jahre alt (Altersspannbreite: 4 bis 10 Jahre), und es handelt sich pro Gruppe jeweils um 12 Mädchen und 13 Jungen. Die Mütter der Kinder wurden gebeten, die Kurzform der Vineland Social Maturity Scale (Lüer et al. 1971) auszufüllen. Mithilfe dieses Fragebogens wird die Selbständigkeit (z.B. beim Essen, An- und Auskleiden, etc.) und soziale Reife der Kinder erfasst. Die Kinder mit WBS werden als signifikant weniger selbständig beschrieben als die Kontrollgruppe. Die Autorin führt als Erklärung die ausgeprägten grob-, fein- und visuomotorischen Schwierigkeiten der Kinder mit WBS an, die sie Aufgaben wie das Essen oder Anziehen später erlernen lassen. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass Kinder mit WBS aufgrund ihres Körperbaus, des niedrigeren Längenwachstums und des möglichen Herzfehlers jünger und hilfsbedürftiger wirken, sodass Eltern und andere Personen der Umwelt den Kindern länger als anderen Kindern Unterstützung in verschiedenen Lebensbereichen anbieten.

Mervis et al. (2000) haben bei 41 Kindern mit WBS im Alter von vier bis acht Jahren und Hahn et al. (2014) bei 18 Kindern mit WBS und eine Kontrollgruppe mit vergleichbarem Entwicklungsstand die Selbständigkeit mithilfe der Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS, Sparrow et al. 1984) erfasst. In der Studie von Mervis et al. (2000) entsprach der VABS-Gesamtwert dem mentalen Entwicklungsalter der Kinder. In beiden Studien fielen bei den Skalen der VABS bessere Ergebnisse in dem Bereich Sozialisation (socialisation) und hier insbesondere bei den kommunikativen Fertigkeiten (interpersonal skills) auf. Schwächere Ergebnisse wurden bezüglich der Selbständigkeit im Alltag (daily living domain) und der motorischen Fertigkeiten (motor skills) gefunden. Zusätzlich berichteten Hahn et al. (2014) bei Kindern mit WBS eine negative Korrelation: je besser deren adaptiven kommunikativen und sozialen Fähigkeiten waren, desto weniger problematische Verhaltensweisen zeigten sie in sozialen Situationen.

In der Studie von Mervis und John (2010) gaben die Eltern von 122 Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 17 Jahren an, dass die Kinder bessere Fertigkeiten bezüglich der

Skalen der sozialen Interaktion und Kommunikation im Vergleich zu den motorischen und individuellen Lebensfertigkeiten (personal living skills) zeigen. Zusätzlich wurde eine negative Korrelation zwischen dem kindlichen Lebensalter und dem Testgesamtwert der Selbständigkeit (Scales of Independent Behavior- Revised; Bruininks et al. 1996) gefunden, und er lag unter dem Intelligenztestwert.

Bei Erwachsenen mit WBS haben Udwin (1990) und Plissart et al. (1994) die Selbständigkeit untersucht. Udwin (1990) hat die Lebenssituation von 119 Erwachsenen mit infantiler Hyperkalzämie erfasst. Dabei handelt es sich um 68 Frauen und 51 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 22;10 Jahren (Altersspannbreite: 16 bis 38 Jahre). 74,8% der Probanden leben zuhause, 13,4% in einer Einrichtung, 10,1% in einem Internat, jeweils 0,8% alleine bzw. mit dem Ehepartner zusammen. 92% der Erwachsenen mit WBS und 92% der Eltern waren mit der Lebenssituation zufrieden, allerdings gaben 53% der Eltern an, sich zukünftig um eine alternative Unterbringung ihres Kindes kümmern zu müssen. Während 66% der Erwachsenen sich alleine anziehen, 61% alleine baden und 88% selbständig die Toilette benutzen können, bewältigen nur 50% der Frauen ihre Menstruation ohne Hilfe und knapp die Hälfte (47%) der Männer das eigenständige Rasieren. 42% können öffentliche Verkehrsmittel benutzen, solange es sich um bekannte Fahrtstrecken handelt. Weitere Aufgaben zur Selbständigkeit wie das Kochen eines Essens (13%), Handhabung der eigenen Finanzen (6%), selbständiges Einkaufen (11%) oder Benutzen der öffentlichen Verkehrsmittel bei einer fremden Strecke (10%) wird für eine geringere Anzahl von Erwachsenen mit WBS angegeben. 10% werden noch nicht als vollständig kontinent in der Nacht beschrieben.

Schließlich werden für die meisten Erwachsenen mit infantiler Hyperkalzämie begrenzte soziale Kontakte angegeben, und ungefähr 2/3 der Gruppe wird als sozial isoliert bezeichnet. Es falle ihnen schwer, Freundschaften zu schließen oder aufrechtzuerhalten.

Plissart et al. (1994) haben 11 Erwachsene mit einem mittleren Alter von 36.6 Jahren (Altersspannbreite: 17 bis 66 Jahre; fünf Frauen und sechs Männer) in ihre Studie einbezogen. Die Eltern wurden gebeten, einen Fragebogen zur Selbständigkeit (SRZ-Sociale Redzaamheidsschaal, Kraijer und Kema, 1990) auszufüllen. Der Fragebogen umfasst 31 Fragen zu den Bereichen persönliche Pflege (personal care: Selbständiges Anziehen, etc.), Sprache (language: Sich verständlich machen zu können, den eigenen Namen zu sagen, etc.), Aufgabenorientie-

rung (task orientation: Verantwortlichkeit, persönliche Initiative, selbständiges Beenden von Aufgaben, etc.) und soziale Orientierung (social orientation: Beziehung zu anderen, Helfen anderer, etc.). Kein Erwachsener dieser Untersuchungsgruppe kann vollkommen selbständig leben. Aber im Vergleich zu anderen Erwachsenen der Normierungstichprobe mit gleichem intellektuellem Niveau weisen die Erwachsenen mit WBS ein höheres Niveau an Autonomie auf. 68 % der Gleichaltrigen werden als weniger autonom und nur 19 % als selbständiger eingeschätzt. Besondere Stärken werden bei den Skalen Sprache und soziale Orientierung gesehen, während für die Erwachsenen mit WBS unterdurchschnittliche Werte bezüglich der persönlichen Pflege angegeben werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Autoren übereinstimmend bei Kindern und Erwachsenen mit WBS im Vergleich zu anderen Menschen mit Intelligenzminderung von ausgeprägten Schwächen bezüglich der persönlichen Pflege berichten. Bei anderen Bereichen der Selbständigkeit wie der Kommunikationsfähigkeit und der sozialen Orientierung sind die Ergebnisse konträr, hier fanden Plissart et al. (1994) bessere Ergebnisse bei der Gruppe mit WBS.

Die Selbständigkeit der Kinder mit WBS wird in der vorliegenden Studie mit Kindern eines weiteren Syndroms (DS) sowie Kindern mit vergleichbarer Lernschwierigkeiten oder Intelligenzminderung unklarer Genese (LB/GB) und schließlich mit einer Gruppe jüngerer normalentwickelter Kinder (VG) gleichen intellektuellen oder sprachlichen Entwicklungsalters verglichen. Es liegen keine längsschnittlichen Studien zur Entwicklung der kindlichen Selbständigkeit bei Kindern mit WBS vor. Analog zur Entwicklung anderer Kinder wird eine signifikante Zunahme der Selbständigkeit bei den Kindern mit WBS erwartet.

15.2 Stichprobe und Methode

Die genaue Beschreibung der Stichprobe von 128 Kindern und Jugendlichen bzw. den 111 Müttern, die für die vier Gruppen der Kinder und Jugendlichen mit WBS, DS, LB/GB und der Vergleichsgruppe den Fragebogen ausgefüllt haben, ist Kapitel 11.2 zu entnehmen.

Vineland Social Maturity Scale (VSMS):

Die kindliche Selbständigkeit wird mithilfe der Vineland Social Maturity Scale in der gekürzten und überarbeiteten Fassung von Lürer et al. (1971) erfasst. Die Kurzform wurde aus der ursprünglichen Version von Doll (1953) gebildet, die aus 113 Items der folgenden acht Bereichen besteht: 1. Allgemeine Selbständigkeit, 2. Selbständigkeit beim Essen, 3. Selbständigkeit beim Ankleiden, 4. Selbstversorgung, 5. Beschäftigung, 6. Umgang und Kontaktfähigkeit, 7. Bewegung und 8. Geselligkeit, Verantwortungsgefühl für andere. Die Mütter sollen bei 43 Items angeben, ob ihr Kind diese Tätigkeit (z.B. „Zieht sich die Jacke und Kleidung aus“) beherrscht oder nicht (0 / 1-Kodierung). Für dieses Verfahren liegen Normen für normalentwickelte Kinder zwischen 2–7 Jahren und für Kinder mit geistiger Behinderung zwischen 7–10 Jahren vor.

Die Testgütekriterien wie Objektivität und Reliabilität werden als befriedigend bezeichnet (Eggert, 1971). Zum Beispiel liegen Split-Half-Reliabilitäten bei Kindern mit geistiger Behinderung ($N=782$) von $r=.93$ und bei normalentwickelten Kindern ($N=397$) von $r=.84$ vor. Bei den normalentwickelten Kindern wurden darüber hinaus Retest-Reliabilitäten von $r=.96$ über den Zeitraum von vier Wochen ermittelt (Eggert, 1971). Zur Validität werden keine genaueren Angaben gemacht.

Für alle Gruppen werden die Gesamtrohwerte in die Auswertung einbezogen.

15.3 Ergebnisse

Die Mütter der Kinder der vier Untersuchungsgruppen wurden gebeten, die Vineland Social Maturity Scale (VSMS, Lürer et al. 1971) auszufüllen. In der Tabelle 15.1 (Seite 306) sind die mittleren Rohwerte sowie Standardabweichungen pro Gruppe aufgeführt. Bei nicht vorliegender Varianzhomogenität und verschieden großen Stichprobenumfängen wurde der nonparametrische Kruskal-Wallis-Test berechnet, um Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen zu prüfen.

Tab. 15.1: Mittelwerte (Rohwerte) und Standardabweichungen bezüglich der Vineland Social Maturity Scale (VSMS) in den vier Untersuchungsgruppen zu t₂

Gruppe / VSMS (Rohwert)	WBS M (SD)	DS M (SD)	LB/GB M (SD)	VG M (SD)	χ^2	p
VSMS	29.6 (6.5)	32.2 (6.3)	39.2 (3.1)	36.7 (4.2)	39.2	<.000

WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=29); DS: Down-Syndrom (n=14); LB/GB: Lernschwierigkeiten/Intelligenzminderung (n=25); VG: normalentwickelte Kinder gleichen Entwicklungsalters (n=35); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; χ^2 : Chi-Quadrat-Wert ; p: Signifikanzniveau

Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass sich die vier Untersuchungsgruppen signifikant, voneinander unterscheiden. Der Vergleich der Mittelwerte zeigt, dass für die Gruppe mit LB/GB die höchsten VSMS-Werte angegeben werden. Ein Mittelwertevergleich zwischen den beiden Gruppen mit LB/GB und der VG weist auf einen signifikanten Unterschied hin ($t=2.65$, $p=.01$). Bei den durchschnittlich 8;2-jährigen Kindern der Vergleichsgruppe und den durchschnittlich 12;10-jährigen Kindern mit LB/GB entspricht der Mittelwert von 39 bzw. 37 einer Selbständigkeit, die von 62% bzw. 42% der 6-7-jährigen normalentwickelten Kinder angegeben wird.

Gruppenvergleiche zeigen, dass sich die beiden Gruppen mit Syndromen nicht signifikant voneinander unterscheiden, aber signifikant schwächere Ergebnisse bezüglich der Selbständigkeit aufweisen als Kinder mit LB/GB (WBS: $t=-7.1$, $p<.001$; DS: $t=-4.7$, $p<.001$) sowie die VG (WBS: $t=-5.1$, $p<.001$; DS: $t=-2.9$, $p=.003$). Für die Gruppe mit DS wird im Mittel ein VSMS-Wert von 32 angegeben, was einem Entwicklungsstand entspricht, der durchschnittlich von 62 % der 4-5-jährigen normalentwickelten Kindern gezeigt wird.

Der mittlere VSMS-Wert von 29.6, der für die Gruppe mit WBS angegeben wird, entspricht ungefähr einem Entwicklungsstand, der von 42 bis 46% der 4-5-jährigen normalentwickelten Kindern produziert wird. Im Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern.

Die Korrelationen zwischen den VSMS-Werten und verschiedenen Variablen wie den motorischen Fertigkeiten (Feinmotorik: MZT, Grobmotorik: LOS-KF, Visuomotorik: Mosaiktest), der kindlichen Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) und dem mütterlichen Belastungserleben

(PSI) wurden berechnet. Diese Korrelationen und Signifikanzniveaus werden in der Tabelle 15.2 aufgelistet.

Tab. 15.2: Korrelation und Signifikanzniveau zwischen der kindlichen Selbständigkeit und weiteren Variablen

Korrelation	MZT r, p	LOS-KF r, p	Mosaiktest r, p	CBCL R, p	PSI r, p
<u>VSMS</u>	.56 <.001	.66 <.001	.52 <.001	-.31 .001	-.42 <.001

MZT: Mann-Zeichen-Test; LOS-KF: Kurzform (10 Items) der Lincoln Oseretzky Scale; CBCL: Child Behavior Checklist Gesamtwert; PSI: Parenting Stress Index Gesamtwert; r: Korrelationskoeffizient (Pearson), p: Signifikanzniveau

Am höchsten und auch praktisch am bedeutsamsten sind die Zusammenhänge zwischen der Selbständigkeit und der Grobmotorik ($r=.66$, $p<.001$), der Feinmotorik ($r=.56$, $p<.001$) und der Visuomotorik ($r=.52$, $p<.001$). Anzumerken ist hier, dass sich die Korrelationen zur Grobmotorik nur auf die Gruppen mit DS, LB/GB und die VG beziehen - da mit der Gruppe mit WBS die Items der LOS-KF nicht durchgeführt wurden - und die der Visuomotorik sich nur auf die Gruppen WBS, DS und LB/GB beziehen, da es sich um den Mosaiktest des HAWIK-R (Tewes, 1983) handelt, der nicht mit den normalentwickelten Kindern durchgeführt wurde.

Sowohl zu den Verhaltensauffälligkeit als auch zur mütterlichen Belastung bestehen negative Korrelationen, die besagen, dass mit einem hohen Maß an Verhaltensauffälligkeiten (Gesamtwert der CBCL: $r=-.31$, $p=.001$, $n=102$) und einer hohen mütterlichen Belastung (PSI-Gesamtbelastung: $r=-.42$, $p<.001$, $n=93$) eine niedrige kindliche Selbständigkeit verbunden ist. Anders ausgedrückt, weist ein Kind nur wenige Verhaltensauffälligkeiten auf oder fühlt sich die Mutter nur wenig belastet, ist dies mit einer hohen kindlichen Selbständigkeit verknüpft.

Der längsschnittliche Vergleich der Ergebnisse zur Selbständigkeit von durchschnittlich 6;10- und 12;10-jährigen Kindern mit WBS ist in Tabelle 15.3 (Seite 308) dargestellt.

Tab. 15.3: Mittelwerte und Standardabweichungen bezüglich der Vineland Social Maturity Scale (VSMS) bei Kindern mit WBS im Alter von 6;10 und 12;10 Jahren

	t₁ M (SD)	t₂ M (SD)	T	p	Eta²
VSMS (Rohwert)	18.2 (5.3)	30.0 (6.1)	-10.6	<.000	.37
WBS: Williams-Beuren-Syndrom (n=22); M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; T: t-Wert; p: Signifikanzniveau; Eta ² : Effektstärke					

Der Vergleich der Mittelwerte ergibt einen signifikanten Unterschied mit einer mittleren Effektstärke von .37, wobei für die durchschnittlich 12;10-jährigen Kinder mit WBS eine signifikant höhere Selbständigkeit angegeben wird als für die 6;10-jährigen Kinder mit WBS. Die Korrelation zwischen den VSMS-Rohwerten zu beiden Testzeitpunkten ist hoch signifikant ($r=.60$, $p=.002$, $n=22$).

15.4 Diskussion

Die Selbständigkeit der Kinder mit WBS wird als signifikant niedriger als die der Kinder mit LB/GB und VG beschrieben. Gleichzeitig wird sie durchschnittlich niedriger als die der Kinder mit DS eingeschätzt, aber dieser Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Es kann also von einer syndromspezifischen Entwicklung der Selbständigkeit gesprochen werden, die deutlich verzögert ist und eng mit der motorischen Kompetenz der Kinder zusammenhängt. Bei Kindern mit DS ist die Einstufung des Behinderungsgrades und der Pflegebedürftigkeit grundsätzlich anerkannt und nur das jeweilige Ausmaß wird im Einzelfall geprüft. Auch ist anerkannt, dass diese Behinderung von der Geburt an besteht. Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass Kinder mit WBS bei der Feststellung der Pflegebedürftigkeit genauso wie Kinder mit DS behandelt werden sollten.

In der vorliegenden Studie wurde die Selbständigkeit eindimensional mittels Kurzform der Vineland Social Maturity Scale (VSMS, Lürer et al. 1971) erhoben. Die Erfassung weiterer Bereiche der Selbständigkeit lassen Unterschiede zwischen den Gruppen mit WBS und DS

erwarten (z.B. bei den kommunikativen Fähigkeiten). Dies wäre in weiteren Studien zu überprüfen.

Der Zuwachs an Selbständigkeit nimmt in der Gruppe mit WBS zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten signifikant zu. Während die Selbständigkeit der durchschnittlich 6;10-jährigen Kinder mit WBS ungefähr dem von 2-3-jährigen normalentwickelten Kindern entspricht, zeigen die durchschnittlich 12;10-jährigen Kinder mit WBS ungefähr den von 4-5-jährigen normalentwickelten Kindern. Inhaltlich bedeutet dieses Ergebnis, dass die Jugendlichen mit WBS den Entwicklungsgrad von Vorschulkindern bezüglich der Selbständigkeit aufweisen und somit grundlegende Aspekte der selbständigen Lebensführung von ihnen nicht bewältigt werden. Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen zum Williams-Beuren-Syndrom zu sehen, bei denen sowohl in der Kindheit als auch im Jugend- und Erwachsenenalter von ausgeprägten Schwächen bezüglich der persönlichen Pflege und Selbständigkeit gesprochen wird.

Im Weiteren zeigen Korrelationen, dass der Grad der Selbständigkeit ebenfalls eng mit der motorischen Versiertheit der Kinder verknüpft ist. Je größer vor allem die grobmotorische Kompetenz, aber auch die fein- und visuomotorischen Fertigkeiten, desto höher ist der Grad adaptiven Verhaltens. Diese Ergebnisse unterstützen auch die praktische Bedeutung motorischer Fördermaßnahmen, da anzunehmen ist, dass mit verbesserten motorischen Fertigkeiten ein höherer Grad an Selbständigkeit einhergeht.

Ebenfalls bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen dem Grad der Selbständigkeit und den Verhaltensauffälligkeiten und der mütterlichen Belastung. Das bedeutet, dass mit einem hohen Maß an adaptiven Fertigkeiten weniger Verhaltensauffälligkeiten (vgl. auch Hahn et al. 2014) und auch eine niedrigere mütterliche Belastung einhergehen. Wenn Kinder Schwierigkeiten haben, eigene Handlungen, Impulse oder Emotionen zu steuern, werden sie zwangsläufig Schwierigkeiten aufweisen, Tätigkeiten zur Selbständigkeit durch- oder zu Ende zu führen, oder ihre sozial-emotionale Situation kann dazu führen, dass sie diese Tätigkeiten nicht ausführen. Auch die negative Korrelation zur mütterlichen Belastung erscheint plausibel, weil Kinder mit einer niedrigen Selbständigkeit der vermehrten Unterstützung und Beaufsichtigung bedürfen und dies in der Regel von den Müttern geleistet wird. Somit geht mit einer niedrigen kindlichen Selbständigkeit ein erhöhter physischer, zeitlicher und auch emotionaler Betreu-

ungsaufwand einher und der kann sich in einer höheren mütterlichen Belastungseinschätzung äußern.

Schließlich werden keine Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen hinsichtlich des Grades ihrer Selbständigkeit gefunden.

Nach Mervis und John (2010) ist das adaptive Verhalten der Bereich, in dem Kinder durch Förderung stark profitieren können. Eltern unterscheiden sich deutlich darin, welchen Wert sie der kindlichen Selbständigkeit zuweisen und wie viel Verantwortung sie von den Kindern und Jugendlichen bei der Erledigung von Aufgaben im Haushalt abverlangen. Die Bedeutsamkeit, die Eltern der Selbständigkeitsentwicklung geben, haben nach Ansicht der Autorinnen wahrscheinlich einen Langzeiteffekt, der sich auf die spätere erfolgreiche Beschäftigung und auch den Grad des (assistierten) selbständigen Lebens auswirkt. Dass die adaptiven Fertigkeiten vieler Kinder niedriger sind als ihr IQ führen die Autorinnen darauf zurück, dass sich Kinder und Jugendliche der Förderung (und Einforderung) dieser Fertigkeiten widersetzen und Eltern das Verhalten akzeptieren.

16. Verhaltensauffälligkeiten und Depressionen

Angela Gosch

16.1 Einleitung

Schon die ersten Arbeiten, in denen das klinische Spektrum der Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom (WBS) beschrieben wird, weisen auf das freundliche Wesen dieser Personen hin (Beuren et al., 1962; von Arnim und Engel, 1964). Die Erwachsenen mit WBS werden als anhänglich und liebenswert bezeichnet (Williamson, 1964).

Ein aufgeschlossenes und nicht-diskriminierendes Verhalten Fremden gegenüber wird berichtet. In einer neueren Arbeit haben Porter, Dodds und Cairns (2009) bei Kindern mit WBS im Vorschulalter im Vergleich zu Kontrollgruppen gleichen Alters und mentalen Entwicklungsstandes nachweisen können, dass Kinder mit WBS in sozialen Situationen vermehrt Kontakt zu Fremden aufnahmen, auch wenn sie das Gesicht des Fremden nicht sehen konnten.

Zur Verarbeitung von Emotionsausdrücken bei Vorlage von Bildern mit Gesichtern konnten Autoren bestätigen, dass die Kinder mit WBS vergleichbar gut positive Gesichtsausdrücke identifizieren können wie Vergleichsgruppen, aber ihnen dieses bei ärgerlichen Gesichtsausdrücken schwerer fällt (Santos et al. 2010). Tager-Flusberg, Skwerer und Joseph (2006) fanden darüber hinaus, dass Kinder mit WBS bei komplexen Aufgaben, bei denen nicht nur zwischen positiven und negativen Affekten unterschieden werden musste, schwächere Leistungen erbrachten als in nach Alter und IQ kontrollierten Vergleichsgruppen.

Neben dem freundlich-aufgeschlossenem und ungehemmten Verhalten bei Kindern mit WBS (Gosch und Pankau 1994, 1997), wird vermehrt von Ängsten und Verhaltensauffälligkeiten berichtet, oder die Kinder werden von ihren Eltern auch als schwierig (Tomc, Williamson und Pauli, 1990) bzw. problematisch zu handhaben beschrieben (Sarimski, 1996). Am häufigsten werden soziale Probleme und Hyperaktivität bzw. eine Aufmerksamkeitsstörung genannt (vgl. Arnold, Yule und Martin, 1985; Mervis und John, 2010; Udwin, Yule und Martin, 1987). In ihrer Studie haben Gosch und Pankau (1998) die Eltern von 53 Kindern und Jugendlichen mit WBS im Alter von vier bis 16 Jahren gebeten, die deutsche Child Behavior Checklist (CBCL, Deutsche Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist, 1993) auszufüllen. Bei 60.4 % der Kinder

und Jugendlichen liegt der Gesamtwert der Verhaltensauffälligkeiten über dem von den Autoren der CBCL genannten Cut-Off-Wert, der besagt, dass eine Behandlungsimplication vorliegt. Bei den einzelnen Syndromskalen liegen die Werte für die Skala "Soziale Probleme" bei 47,2% der Kinder und Jugendlichen ebenfalls über dem Grenzwert und für die Skala "Aufmerksamkeitsstörung" bei 32,1% im Borderline-Bereich. Bei 17% und 15% der Kinder und Jugendlichen werden bezüglich der Skalen "Schizoid / Zwanghaftes Verhalten" und "Delinquentes Verhalten" überdurchschnittliche Werte angegeben. Bei allen anderen Syndromskalen liegen auffällige Werte für jeweils weniger als 10% der Kinder und Jugendlichen vor. Die Autoren verweisen auf die hohe Rate auffälliger Verhaltensweisen bei Kindern und Jugendlichen mit WBS. Gleichzeitig wünschen sie mehr Studien, in denen Vergleichsgruppen von Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung und weiteren Syndromen einbezogen werden, um eine die hohe Rate von Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit WBS besser einordnen zu können.

Einfeld et al. (1999) haben eine Längsschnittstudie zu Verhaltensauffälligkeiten an 66 Jugendlichen mit WBS, 74 mit Down-Syndrom (DS), 60 mit Prader-Willi-Syndrom (PWS), 67 mit fragilem-X-Syndrom und 569 Kontrollpersonen durchgeführt. Die Längsschnittstudie fand über einen Zeitraum von vier Jahren statt. Die Eltern wurden gebeten, die Developmental Behaviour Checklist (DBC, Einfeld und Tonge, 1992, 1995) auszufüllen. Über den Zeitraum von vier Jahren bleibt die Gesamtzahl der Verhaltensauffälligkeiten für alle Gruppen stabil, wobei Kinder mit WBS und PWS die höchsten und Jugendliche mit DS die niedrigsten Werte zeigen. Die Autoren sprechen hier von einer doppelten Diagnose (dual diagnosis). Die Angabe der Komorbidität sei bedeutsam, da sie den Versorgungsbedarf demonstriere und letztlich zu einer verbesserten Versorgung und Behandlung der Kinder führen könne.

In der Studie von Gosch (2004) sollte geklärt werden, ob sich Kinder und Jugendliche mit Williams-Beuren-Syndrom hinsichtlich des Auftretens und der Art von Verhaltensauffälligkeiten von gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom (DS) und von Kindern mit Intelligenzminderung nichtsyndromaler Ätiologie (LB/GB) sowie von normalentwickelten Kinder gleichen Entwicklungsalters (EA) unterscheiden. Auch der Einfluss des Geschlechts und der Intelligenzleistung wurde geprüft. Von 128 in der Studie psychodiagnostisch untersuchten Kindern und Jugendlichen, füllten 111 Mütter von Kindern und Jugendlichen mit WBS, DS, LB/GB und gleichen Entwicklungsalters (EA) die Child Behavior Check-

list (CBCL) aus. Mit 74% zeigen die Kinder und Jugendlichen mit WBS die meisten Verhaltensauffälligkeiten, gefolgt von der Gruppe LB/GB mit 63%, DS mit 57% und 23% der normalentwickelten Kinder (EA). Bei den einzelnen CBCL-Skalen werden folgende signifikante Gruppenunterschiede gefunden: Die sozialen Probleme werden insbesondere für die Gruppen WBS und DS, das schizoid/ zwanghafte Verhalten und die Aufmerksamkeitsstörung für die Gruppe mit WBS, die Ängste und Depressionen sowie ein delinquentes Verhalten für Kinder mit WBS und LB/GB angegeben. In den Skalen sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden und aggressives Verhalten ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Darüber hinaus liegen für die sozialen Probleme, die Aufmerksamkeitsstörung (mehr Mädchen als Jungen mit WBS), die sozialen Probleme und die Ängste einige bedeutsame Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen vor. Als Prädiktoren der Gesamtzahl von Verhaltensauffälligkeiten bei Jugendlichen mit WBS werden die Intelligenzleistung und das Ausmaß von Verhaltensauffälligkeiten in der Kindheit gefunden, die 45% der Varianz aufklären. Diese Ergebnisse sind von besonderer Bedeutung, da sie auf das hohe Ausmaß an Verhaltensauffälligkeiten bei Jugendlichen mit Syndromen verweist und somit einen hohen Versorgungsbedarf aufzeigt, dem durch die Entwicklung und Durchführung geeigneter pädagogischer und therapeutischer Maßnahmen begegnet werden sollte.

Die Ergebnisse bestätigen auch solche anderer Studien, denen zu entnehmen ist, dass ungefähr drei- bis viermal so viele Kinder mit Intelligenzminderung Verhaltensauffälligkeiten bzw. eine psychische Störung aufweisen als normalentwickelte Kinder (Leyfer et al. 2006; Steinhilber et al. 2013; Tonge, 1999).

Neben den sozialen Problemen wird die Hyperaktivität als häufiges Problemverhalten beschrieben. Rhodes et al. (2011) haben jeweils 19 Kinder mit WBS mit einer Kontrollgruppe mit einem Aufmerksamkeits-Hyperaktivitäts-Defizit-Syndrom (ADHS) und einer vergleichbaren Alters unter anderem bezüglich der ADHS-Symptomatik verglichen. Dabei bestanden für die beiden Gruppen der Kinder mit WBS und ADHS keine Unterschiede hinsichtlich des oppositionellen Verhaltens, der kognitiven Probleme bzw. Unaufmerksamkeit und Hyperaktivität. Nach Ansicht der Autoren weisen die Ergebnisse darauf hin, dass Methoden zur Behandlung des ADHS auch für Kinder mit WBS eingesetzt werden können.

Bezüglich der kindlichen Ängste fanden Leyfer et al. (2006), bei 119 Kindern und Jugendlichen mit WBS von vier bis 16 Jahren, dass bei 12% der Kinder und Jugendlichen eine generalisierte Angststörung und bei 54% eine Phobie, aber nur bei 1,7% eine soziale Phobie vorliegt. Die Autoren sprechen von einer erniedrigten sozialen Angst und einer erhöhten nicht-sozialen Angst, was auch in neueren Arbeiten von Dodd, Schniering und Porter sowie Porter et al. (2009) unterstützt wird.

Zusammenfassend werden bei Kindern mit WBS ein freundliches, anderen Menschen zugewandtes und zum Teil unkritisches Verhalten als auch andererseits Verhaltensauffälligkeiten wie hyperaktives Verhalten und soziale Probleme berichtet. Vom Kindes- bis zum Erwachsenenalter scheint die Anzahl der auffälligen Verhaltensweisen konstant zu bleiben, obwohl sich die Art der problematischen Verhaltensweisen verändert (Einfeld et al. 1999; Gosch und Pankau, 1998).

16.2 Stichprobe und Methode

In diese Studie wurden 36 Mütter von Kindern und Jugendlichen mit WBS zu zwei Untersuchungszeitpunkten einbezogen, erstmals als ihre Kinder im Mittel 12;10 Jahre und knapp sieben Jahre später als die jungen Erwachsenen im Mittel 19;9 Jahre alt waren. Den Müttern wurde die deutsche Child Behavior Checklist (CBCL) (Deutsche Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist, 1993) vorgelegt. Bei den Jugendlichen mit WBS handelt es sich um 18 weibliche und 18 männliche Probanden mit einem mittleren Intelligenzquotienten von 53.

Deutsche Child Behavior Checklist (CBCL 4-18)

Bei der CBCL wurden die Mütter gebeten, ausschließlich den "Problemteil" auszufüllen. Es handelt sich hier neben dem Teil zur Erhebung kindlicher Kompetenzen, um den zweiten Teil der CBCL, in dem 113 Verhaltensauffälligkeiten aufgeführt sind. Die Eltern können abgestuft angeben, in welchem Ausprägungsgrad (nicht, manchmal und häufig zutreffend) die jeweilige Verhaltensproblematik auf ihr Kind zutrifft. Die CBCL umfasst acht Syndrom- und drei übergeordnete Skalen. Bei den acht Syndromskalen handelt es sich um folgende: 1. Sozialer Rückzug, 2. Körperliche Beschwerden, 3. Angst/Depressivität, 4. Soziale Probleme, 5. Schizoid/Zwanghaft, 6. Aufmerksamkeitsstörung, 7. Delinquentes Verhalten, 8. Aggressives Verhalten. Aus den Werten zu den Syndromskalen werden übergeordnete Skalen, nämlich die

internalisierende und externalisierende gebildet. Die zwei verbleibenden Skalen lauten 1. Geschlechtsspezifische- und 2. Andere Probleme. Ein Gesamtproblemwert bildet sich aus der Summe aller beobachteten Verhaltensauffälligkeiten (mit Ausnahme zweier Items: 2. Allergie und 4. Asthma).

Es liegen Normwerte für Mädchen und Jungen für die Altersstufen von 4 bis 18 Jahren vor. Analysen der Autoren weisen auf befriedigende Gütekriterien bei der Mehrzahl der Skalen hin, wobei sie die für die Skalen Schizoid/Zwanghaft sowie die geschlechtsbezogenen Probleme als unbefriedigend bezeichnen (Döpfner et al. 1994). Da es sich bei der CBCL um ein Verfahren handelt, mit dessen Hilfe verhaltensauffällige Kinder diagnostiziert werden sollen, haben die Testautoren Cut-Off-Werte angegeben. Diese Cut-Off-Werte bedeuten, dass bei Überschreiten des Grenzwertes eine Behandlungsimplication gegeben ist. Für die Einzelskalen nennen die Testautoren T-Werte ab 67-70 und für die übergeordneten Skalen T-Werte, die über 63-65 liegen. Die Sensitivität und Spezifität des Gesamt-Cut-Off-Wertes wurden in verschiedenen Studien geprüft und mit 77,4% bzw. 83,2% ($T \geq 60$) als befriedigend befunden (z.B. Nolan et al. 1996).

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Depressionsinventar von Beck gehört zu den weltweit am häufigsten verwendeten Depressionsmaßen, dessen Reliabilität hoch und Validität als belegt gilt (Richter, 1991).

Schmitt und Maes (2000) haben die Fragebogenoriginalversion von 84 auf 20 Items gekürzt. Die Symptomstärke wird über sechsstufige Häufigkeitsskala (0/nie-1-2-3-4-5/fast immer) skaliert. Itemzahl und Antwortskala ergeben einen möglichen Wertebereich von 0 bis 100. Die Items werden mit "Wie ist Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl?" überschrieben.

Die Gütekriterien wurden Schmitt und Maes (2000) an einer Stichprobe von 2500 Probanden untersucht. Die interne Konsistenz der Skala beträgt $= .90$. Latent-State-Trait-Analysen ergeben eine sehr gute Reliabilität des Summenwertes (.95), eine hohe Trait-Konsistenz über einen Zeitraum von zwei Jahren (.64), eine deutliche Messgelegenheitsspezifität (.26) sowie eine geringe Methodenspezifität (.05). In einer weiteren Studie von Schmitt et al. (2003) wurden die Messeigenschaften der BDI-Kurzform an einer demographisch heterogenen Gelegenheitsstichprobe ($n = 200$) und drei klinischen Stichproben untersucht. Der Fragebogen differenziert gut zwischen klinischen und nicht-klinischen Gruppen, sodass mit der Kurzform ein

Instrument zur Verfügung steht, das laut Autoren gleich gute Messeigenschaften aufweist wie das Original, diesem aber in der Messökonomie überlegen ist. Die Normierung erfolgte anhand einer Stichprobe von $N = 4494$ Personen (2418 Männer, 2076 Frauen) und von Schmitt et al. (2006) wurden Normwerte (Prozentränge, T-Werte, z-Werte) für die BDI-Kurzform ermittelt. Die Sensitivität und die Spezifität des BDI-Kurzform für verschiedene cut-off-Werte wurden geschätzt Schmitt et al. (2003), wobei bei einem Wert von 35 und mehr mit ungefähr 90%iger Sicherheit eine klinisch relevante Depression vorliegt und bei Werten unter 35 kann diese mit vergleichbarer Sicherheit ausgeschlossen werden.

In der Studie wurden die Daten mithilfe des SPSS-Statistikprogramms ausgewertet. In der längsschnittlichen Studie zu den problematischen Verhaltensweisen (CBCL) wurden Mittelwertsvergleiche für abhängige Stichproben berechnet und die jeweiligen deskriptiven Werte. Die Summe der BDI-Kurzform wurde ermittelt und anhand des Cut-Off-Wert von 35 der prozentuale Anteil der Probanden ermittelt, bei dem es Hinweise auf eine klinisch relevante Depression gibt. Zusätzlich wurde auf der Ebene einzelner Items die Prozentzahl derjenigen berechnet, die das jeweilige Item mit fast immer und immer beantwortet haben.

16.3 Ergebnisse

Die auffälligen Verhaltensweisen im mittleren Alter von 12;10 und 19;9 Jahren wurden miteinander verglichen und in der folgenden Abbildung 16.1 (Seite 317) ist jeweils die Anzahl der Jugendlichen angegeben, deren Werte über dem von den CBCL-Testautoren angegebenen Cut-Off-Wert liegt.

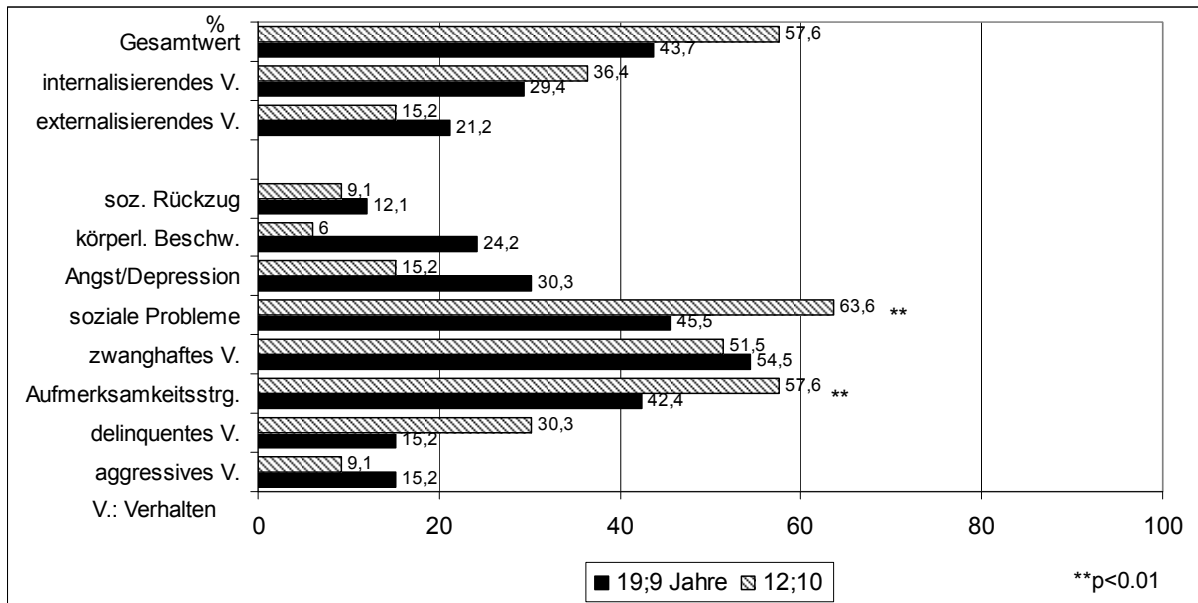


Abb. 16.1: Prozentualer Anteil der 12;10 und 19;9 jährigen Jugendlichen, die bezüglich der Skalen der deutschen Child Behaviour Checklist (CBCL) überdurchschnittliche Werte zeigen

Auffällig ist der hohe Anteil der Jugendlichen und Erwachsenen, die einen überdurchschnittlichen Gesamtwert an Verhaltensauffälligkeiten und insbesondere soziale Probleme, eine Aufmerksamkeitsstörung und ein zwanghaftes Verhalten zeigen.

Für die meisten Skalen bleibt der prozentuale Anteil der Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die dieses Problemverhalten aufweisen, über den Zeitraum von knapp sieben Jahren stabil. Das heißt, es werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten für die übergeordneten Skalen des internalisierenden und externalisierenden Verhaltens und auf der Ebene einzelner auffälliger Verhaltensweisen für den sozialen Rückzug, die Ängste und Depressionen, das zwanghafte Verhalten, das delinquente und aggressive Verhalten gefunden.

Für den Gesamtproblemwert der CBCL ergibt sich eine tendenzielle Abnahme von jungen Erwachsenen mit problematischen Verhaltensweisen und zwar von 57,6% auf 36,4% und ebenfalls eine Abnahme von Jugendlichen mit überdurchschnittlichen sozialen Problemen von 63,6% auf 45,5% und mit überdurchschnittlichen Aufmerksamkeitsproblemen von 57,6% auf 42,4%.

Für die Untersuchungsgruppe der durchschnittlich 19;9-jährigen jungen Erwachsenen mit WBS liegt der mittlere Gesamtwert für die BDI-Kurzform bei 27,8 (SD = 15,3, Range: 8-91), wobei die Werte von Frauen und Männern sich nicht signifikant voneinander unterscheiden. Bei 25,8% liegt der BDI-Gesamtwert über dem von den Testautoren genannten Cut-Off-Wert von 35 und weist somit auf eine klinisch relevante Depression hin. In einer weiteren Frage wurden die Eltern gebeten, anzugeben, ob es eine Zeit oder Phase gab, in der ihr Kind depressiv war. Dies bejahten 33,3% der Eltern.

Für die einzelnen Symptome der BDI-Kurzform wurde berechnet, auf wie viel Prozent der jungen Erwachsenen das jeweilige Item fast immer und immer zutrifft (z.B. Ist Ihre Tochter / Ihr Sohn traurig). Die Ergebnisse sind in der folgenden Abbildung 16.2 dargestellt.

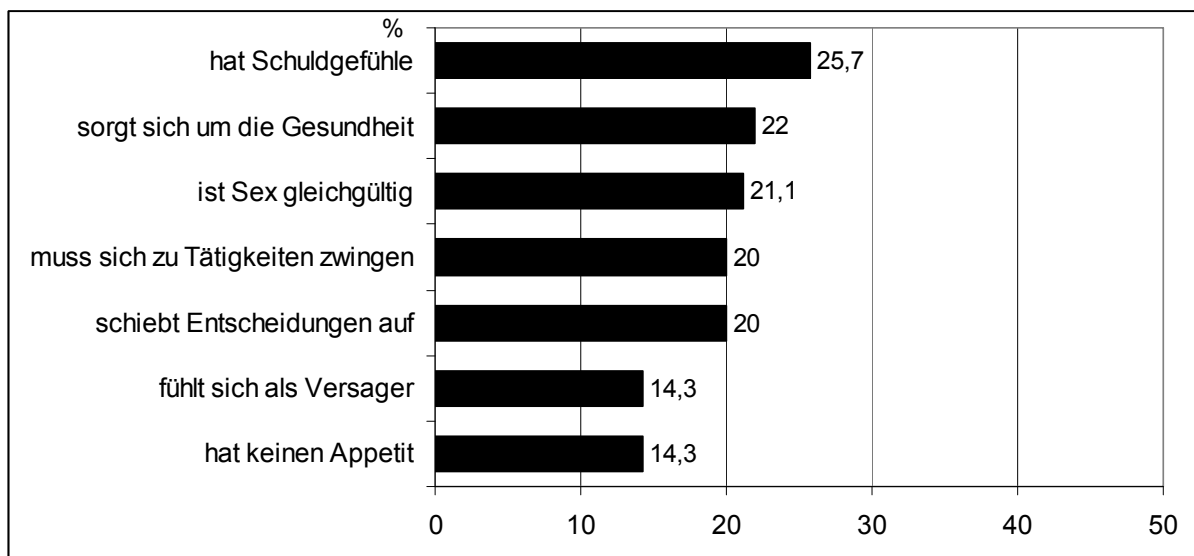


Abb. 16.2: Prozentualer Anteil 19;9 jährigen Jugendlichen, die bezüglich der Einzelitems der Kurzform des Beck-Depressions-Inventars (BDI-Kurzform) überdurchschnittliche Werte zeigen

Für ein Viertel der jungen Erwachsenen wird angegeben, dass sie fast immer bzw. immer Schuldgefühle haben. Circa ein Fünftel der Gruppe macht sich fast immer bzw. immer Sorgen um die eigene Gesundheit, ihnen ist Sex gleichgültig, sie schieben Entscheidungen auf und müssen sich zwingen, Tätigkeiten auszuführen. Seltener mit 14,3% wird für die Erwachsenen angegeben fast immer bzw. immer keinen Appetit zu haben und sich als Versager zu fühlen. Alle anderen Items werden von weniger als 12% der Gruppe genannt.

16.4 Diskussion

Insgesamt wird von einer hohen Rate an Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit WBS gesprochen, die zum Teil um das dreifache im Vergleich zu dem anderer Kinder und Jugendlicher ohne Behinderung erhöht ist.

Auch in der vorliegenden Studie ist mit 57,6% der Anteil der 12;10-jährigen Jugendlichen, die einen überdurchschnittlichen Gesamtproblemwert aufweisen hoch. Noch bedeutsamer sind die sozialen Probleme, die bei 63,6% als überdurchschnittlich eingeordnet werden, die Aufmerksamkeitsstörung (57,6%) und das zwanghafte Verhalten (51,5%). Während für den Gesamtproblemwert tendenziell eine Abnahme des prozentualen Anteils junger Erwachsener mit überdurchschnittlichen Werten vorliegt, und dies auch für die sozialen Probleme und die Aufmerksamkeitsprobleme gilt, bleiben die Werte für die zwanghaften Verhaltensweisen unverändert hoch.

Seltener werden im mittleren Alter von 12;10 Jahren internalisierende Verhaltensweisen wie ein sozialer Rückzug (9,1%), körperliche Beschwerden (6%) und Ängste bzw. Depressionen (15,2) genannt. Auch externalisierende Verhaltensweisen wie ein aggressives (9,1%) werden seltener genannt, wohl aber bei knapp einem Drittel der Jugendlichen ein delinquentes Verhalten (30,3%). Knapp sieben Jahre später erhöhen sich zwar die prozentualen Anteile von jungen Erwachsenen, die überdurchschnittliche internalisierende Verhaltensweisen zeigen, beispielsweise weisen nun 30,3% überdurchschnittliche Ängste auf, aber diese Unterschiede sind nicht signifikant. Bei den externalisierenden Störungen nehmen die Prozentzahlen der jungen Erwachsenen mit überdurchschnittlichen Werten ab, aber auch diese Unterschiede sind nicht signifikant.

Neben den genannten problematischen Verhaltensweisen weisen die Ergebnisse auf die Bedeutung einer Depression im jungen Erwachsenenalter hin. Für ein Viertel der Gruppe werden Werte angegeben, die auf eine klinische Depression hinweisen und bei einem Drittel wird angegeben, dass sie zu einem früheren Zeitpunkt schon mal eine Phase hatten, in der sie von ihren Eltern als depressiv bezeichnet worden waren. Diese Werte liegen über den von angegebenen in der Bevölkerung gefundenen Prävalenzen von 15% bei Frauen und 10% bei Männern. Somit muss von jungen Erwachsenen mit WBS von einem erhöhten Risiko, an einer

Depression zu leiden, gesprochen werden. Auf der Ebene der Einzelitems fällt auf, dass die meisten der häufig genannten Items depressionsspezifisch sind, d. h. es wird eine negative Einschätzung der eigenen Person vorgenommen, und es liegen Schuldgefühle, eine Antriebschwäche (Entscheidungen und Tätigkeiten aufschieben) und Appetitlosigkeit vor sowie kein Interesse an der Sexualität. Ein anderes Item wie das „sich Sorgen um die eigene Gesundheit“ scheint depressionsunspezifischer zu sein und angesichts der häufigen Herzfehler bei Menschen mit WBS sowie weiteren körperlichen Erkrankungen und Beschwerden (z. B. Allergien und Asthma, Rückenbeschwerden und –schmerzen, u.a.) erklärbar. Hier kann es zu einer Erhöhung des BDI-Gesamtwertes gekommen sein, der aber in der Gänze die hohe Zahl von jungen Erwachsenen mit einem erhöhten BDI-Gesamtwert nicht erklärt.

Zur Behandlung der Depressionen hat sich in der Bevölkerung die kognitive Verhaltenstherapie als wirksam gezeigt. Es wäre wünschenswert, wenn auch für Menschen mit Behinderung das Angebot therapeutischer Angebot erhöht werden könnte.

17. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und ihre Determinanten

Angela Gosch

17.1 Einleitung

In der medizinischen bzw. epidemiologischen Forschung hat die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) an Bedeutung gewonnen und sich als wichtiges Zielkriterium bewährt. Allerdings liegen kaum Studien vor, die sich mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Menschen mit Intelligenzminderung beschäftigen haben und solche bei Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom (WBS) fehlen. HRQoL wird als multidimensionales Konstrukt konzeptualisiert, das mehrere Dimensionen umfasst und sich an die Definition von Gesundheit der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization, 1948) anlehnt. Dabei wird Gesundheit als „ein Zustand völligen physischen, psychischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur die Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen“ (WHO, 1948) definiert. Die WHO Lebensqualitätsgruppe (Quality for Life Group) hat diese Definition noch ausgeweitet: „Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen.“ (WHOQOL, 1993, 1995).

Ein wachsendes Interesse kommt der HRQoL als abhängiger Variable bzw. Zielvariable zu, um die Wirksamkeit medizinischer Behandlungen, die Nützlichkeit von Diensten des Gesundheitssystems zu prüfen und die Gesundheit einer Population zu überwachen. Die Überwachung des Gesundheitszustandes der Bevölkerung sollte es erlauben Gesundheitstrends zu entdecken, auch Ungleichheiten bezüglich der Gesundheit aufzudecken, Präventionsmaßnahmen zu planen und als Folge davon den Gesundheitszustand der Bevölkerung zu erhöhen.

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde zunehmend die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern generell, aber auch bei Kindern mit chronischen Erkrankungen erfasst (Bullinger, 2000; Schmidt et al. 2006). Studien, die die HRQoL bei Kindern und Jugendlichen mit intellektuellen Beeinträchtigungen und Syndromen erfassen, sind immer noch selten. So liegen beispielsweise Arbeiten zu der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern mit Epilepsie (Hrabok et al. 2013) oder für Kinder mit Down-Syndrom vor (van Gameren-Oosterom et

al. 2011). In einer weiteren schulbasierten Studie an 2801 Siebt- bis Zwölftklässlern wurde für 21% eine oder mehrere körperliche, emotionale oder Lernbehinderung berichtet (Edwards, Patrick und Topolski, 2003). Diese Jugendlichen berichteten eine niedrigere Lebensqualität als Jugendliche ohne Krankheit oder Behinderung. Laut Autoren können durch die Ergebnisse Wege erschlossen werden, um die Lebensqualität von Jugendlichen zu erhöhen. Dies insbesondere dadurch, dass soziale und Umwelt gegebene Barrieren reduziert und eine Inklusion der Jugendlichen in der Schule, den Familien und in der Gemeinde geschaffen werden sollte und somit Ungleichheiten reduziert werden können.

Bisher fehlen Studien, in denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Menschen mit WBS erhoben sowie der Einfluss verschiedener Determinanten (z.B. Geschlecht), aber auch der Einfluss von Schutzfaktoren (z.B. personale Ressourcen, Freizeitaktivitäten, familiäre soziale Unterstützung) geprüft wurde.

17.2 Stichprobe und Methode

Insgesamt 75 Mütter und Väter von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS haben an dieser Befragung zur Erfassung der kindlichen Lebensqualität unter Berücksichtigung von Risiko- und Schutzfaktoren teilgenommen. Das Geschlecht der durchschnittlich 14 Jahre alten Jugendlichen ist ungefähr gleich verteilt. Vierzig Prozent der Probanden mit WBS waren zwischen 12 bis 18 Jahre alt, 37% waren älter als 18 Jahre und 22% waren jünger als 12 Jahre. Weitere Charakteristika der Stichprobe sind in der Tabelle 17.1 (Seite 323) aufgeführt.

Tab. 17.1: Stichprobenbeschreibung

	N	%
Anzahl	75	100
Geschlecht	Weiblich: 38	50.7
	Männlich: 37	49.3
Mittleres Alter (Jahre; Monate) (Altersrange)	14;9 (7;4-23;11)	
Altersgruppen (mittleres Alter, Jahre; Monate)	1 (<12 J.): 9;1	22.7
	2 (12-18): 15;0	40.0
	3 (>18): 20;6	37.3
Schule	Fördersch. GE:37	81.5
	Förderschule L:6	13
	Regelsch.: 3	5.5
Anzahl körperlicher Beschwerden	keine.: 7	9.5
	1-2: 48	64.9
	> 3: 19	25.7
Sozio-ökonomischer Status	1: 10	14.1
	2: 44	62.0
	3: 17	23.9

GE: Förderschwerpunkt geistige Entwicklung, L: Förderschwerpunkt Lernen

Von denjenigen Kindern und Jugendlichen, die eine Schule besuchen, gehen 90% entweder in eine Schule mit dem Förderschwerpunkt Lernen oder geistige Entwicklung. Nur 5,5% besuchen eine Regelschule.

Herzfehler werden bei 74,3%, Asthma bei 18,7% und Rückenprobleme und -schmerzen bei 13,3% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer berichtet.

Der sozioökonomische Status wurde aus dem mütterlichen Bildungsgrad (Schulabschluss) und dem väterlichen beruflichen Status berechnet. Ein mittlerer sozioökonomischer Status wird für 62% der Familien, ein hoher bei 23,8% und ein niedriger bei 14,1% der Familien angegeben.

Nach Angaben der Eltern erhalten 73% der Kinder und Jugendlichen eine therapeutische Unterstützung, zumeist Ergo- oder Physiotherapie, gefolgt von Sprach- und Reittherapie. 64,9% der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS nehmen regelmäßig am Sport teil, zumeist in der Schule. Schwimmen wird zusätzlich häufig genannt, gefolgt von Fußball und Tanzen. 8,5% haben ein Hobby, und hier werden hauptsächlich musische Aktivitäten wie das Singen im Chor, das Spielen eines Musikinstruments oder das Hören von Musik angege-

ben. Fußball ist ebenfalls ein Hobby, das regelmäßig genannt wird, hierunter ist zu verstehen, dass die Person sich für Fußball und die Spieler interessiert (etc.). Daneben wird eine Palette an Aktivitäten, wie beispielsweise Interesse am PC, Lesen, Malen oder ein Interesse an bestimmten Themen wie das Mittelalter oder Zahnbürsten, genannt.

KIDSCREEN-10 Index Elternfragebogen

Eltern wurden gebeten, den KIDSCREEN-10 Index Elternfragebogen, ein Instrument mit 10 Items, die die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen erfasst, auszufüllen (Ravens-Sieberer et al. 2006, 2010). Im Rahmen des KIDSCREEN Projekt (Ravens-Sieberer et al. 2006) wurde eine Reihe von europäischen kulturübergreifenden Fragebögen zur Erfassung der HRQoL bei Kindern und Jugendlichen und deren Eltern entwickelt. Die zehn Fragen bzw. Aussagen umfassende KIDSCREEN-10 Index Elternversion bezieht sich auf das physische und psychologische Wohlbefinden, die Einschätzung der eigenen Person und Leistungsfähigkeit, die Beziehungen zu Eltern und Gleichaltrigen, die Freizeit und Schule. Die zehn Items können jeweils mithilfe von 5-stufigen Likert-Skalen, mit deren Hilfe die Intensität (von „überhaupt nicht“ bis „sehr“) oder Frequenz (von „niemals“ bis „immer“) der Aussage erfasst wird, eingeschätzt werden. Die Gütekriterien wurden mittels Raschanalysen und Verfahren der klassischen Testtheorie geprüft. Die MAP Ergebnisse zeigen eine befriedigende interne Konsistenz (Cronbach's α : 0.78 für die Elternversion, Retest-Reliabilität: 0.67), und die Eindimensionalität des KIDSCREEN-10 Index wurde bestätigt (H Loevinger Koeffizient für die Skala: 0.30, Partial Credit Model INFIT: 0.89-1.05) (Ravens-Sieberer et al. 2010). Die Übereinstimmung zwischen den kindlichen und elterlichen Fragebögen ist ebenfalls als gut zu bezeichnen (ICC: 0.56), die Korrelation zwischen Selbstreport und Elternversion liegt bei 0.57 (Ravens-Sieberer et al. 2006). Normdaten sind als T-Werte (mittlerer T-Wert =59 mit einer Standardabweichung von SD=10) für die Altersgruppe von 8 bis 18 Jahren vorhanden.

Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ, Strength and difficulty questionnaire)

Der Fragebogen zu Stärken und Schwächen (SDQ, Goodman 1997) ist ein kurzer Fragebogen für 3-16 Jährige, in dem Symptome und auffällige Verhaltensweisen sowie positive Einstellungen und Verhaltensweisen von Kindern und Jugendlichen erfasst werden. Die deutsche Version wird von Woerner und Mitarbeitern (2002) sowie Becker und Mitarbeitern (2004) als praktikables und ökonomisches Screening-Verfahren beschrieben.

Es liegen etliche validierte Versionen für Forscher, Kliniker und Pädagogen vor. Positive oder auffällige Verhaltensweisen werden mithilfe von 25 Items zu den folgenden fünf Subskalen erhoben: emotionale Symptome, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität/ Unaufmerksamkeit, Probleme mit Gleichaltrigen und prosoziales Verhalten. Die Antwortskala umfasst drei Antwortalternativen von „nicht zutreffend“ bis „zutreffend“. Die aufaddierten Werte für Fragen der Einzelskalen (Ausnahme: prosoziale Items) ergeben einen Gesamtwert problematischer Verhaltensweisen. Sowohl für die Einzelskalen als auch für den Gesamtproblemwert werden von Woerner und Mitarbeitern (2002) vor dem Hintergrund der Daten einer Feldstudie an 930 Kindern und Jugendlichen cut-off-Werte für unauffällige, fraglich auffällige und auffällige Rohwerte bereitgestellt. Dabei beziehen sich die unauffälligen Werte auf ca. 85 % der Kinder und Jugendlichen und die fraglich auffälligen bzw. auffälligen Werte auf die 15 % der Kinder und Jugendlichen mit den höchsten Werten pro Einzelskala bzw. bezüglich des Gesamtwertes. Rohwerte bis 12 werden als unauffällig, von 13-15 als fraglich auffällig und von 16-40 als auffällig für den Gesamtwert der deutschen Elternversion angegeben (Becker et al. 2004). Für die deutsche Elternversion wird eine Reliabilität von 0.70 (interne Konsistenz, Cronbach's Alpha, je nach Einzelskala .72-.81) angegeben, und Becker und Mitarbeiter (2004) bezeichnen den deutschen SDQ als valides Instrument.

Schutzfaktoren und soziale Unterstützung

Um Schutzfaktoren ihrer Kinder zu erfassen, wurden Eltern gebeten, auf einer fünfstufigen Antwortskala anzugeben, in welchem Ausmaß ihre Kinder über Problemlösefähigkeiten verfügen.

Zusätzlich wurde erfasst, ob die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen regelmäßig sportliche Aktivitäten ausführen und ein Hobby haben, mit dem sie sich regelmäßig beschäftigen. Es handelt sich um „Ja/Nein“-Antwortmöglichkeiten, und die Sportart bzw. das Hobby sollten benannt werden. Des Weiteren sollten die Eltern mithilfe einer 5-stufigen Likert-Skala einschätzen, ob sie als Familie eine ausreichende bzw. wenig ausreichende soziale Unterstützung erhalten.

Sozio-demographische und sozio-ökonomische Daten

Sozio-demographische Daten wie die Anzahl der Geschwister, das Bildungs- und Ausbildungsniveau der Eltern werden einbezogen. Der sozio-ökonomische Status der Familien wur-

de mittels des mütterlichen Bildungsabschlusses (0 kein Schulabschluss bis zum Hochschulabschluss) und dem väterlichen beruflichen Status (von niedrig bis hoch) gebildet.

17.3 Ergebnisse

KIDSCREEN-10 Index Elternversion

Der mittlere T-Wert des KIDSCREEN-10 Index Elternversion entspricht bei den 75 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS einem Wert von 44 (Standardabweichung $SD=6.7$, range: 28.5 – 59.9), was mehr als seine halbe Standardabweichung unter dem Mittelwert von der Normierungsstichprobe liegt. Die Prozentangaben für die Gruppe mit WBS mit unterdurchschnittlichen bzw. durchschnittlichen globalen HRQoL-Werten sind in Abbildung 17.1 dargestellt.

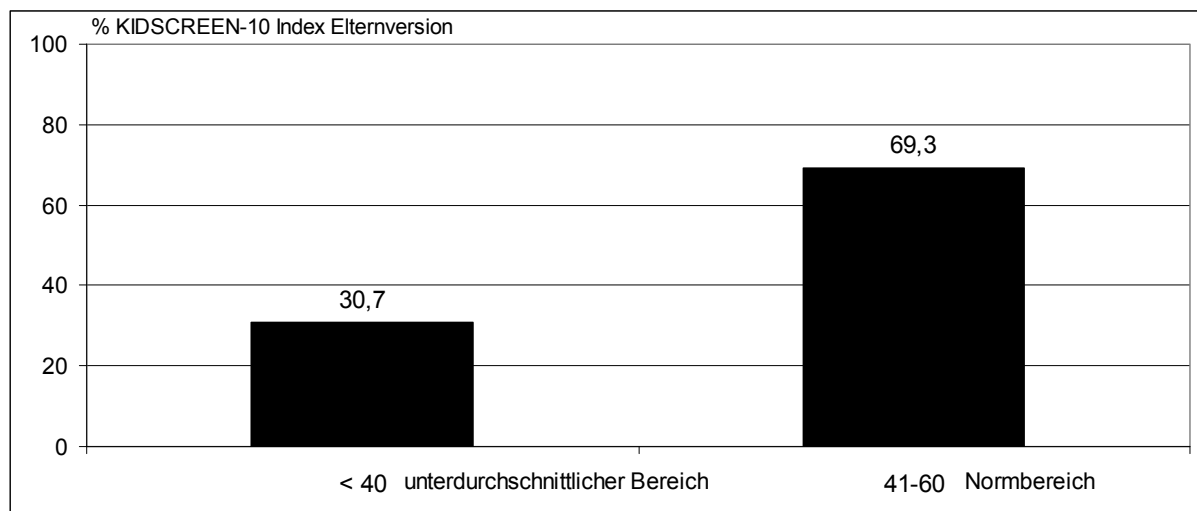


Abb. 17.1: Verteilung der KIDSCREEN-10 Index Elternfragebogen Werte für die Gruppe mit WBS

69,3% der Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ($n=52$) haben einen Wert im Normbereich, aber bei 30,7% ($n=23$) liegt die Einschätzung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr als eine Standardabweichung unter den Werten der Normierungsstichprobe.

Determinanten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird analysiert, ob Unterschiede zwischen den Geschlechtern, verschiedene Altersgruppen und Familien mit unterschiedlichem sozioökonomi-

schen Status sowie Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit unterschiedlichen körperlichen Beschwerden vorliegen.

Tabelle 17.2: Mittelwerte und Standardabweichung für die HRQoL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS bezüglich des Geschlechts, Alters, dem sozioökonomischen Status und körperlichen Beschwerden

Variablen	n	M (SD)	^a T- oder ^b F-Wert	P	Effektstärke
Geschlecht					
Weiblich	38	42.5 (6.9)	4.5 ^a	.02	-.49
Männlich	37	45.7 (6.2)			
Alter					
<11 Jahre	17	43.6 (7.2)	.04 ^b	n.s.	
12-18 Jahre	30	44.2 (6.6)			
>18 Jahre	28	44.1 (6.8)			
Sozioökonomischer Status (SÖS)					
Niedriger SÖS	10	41.1 (7.7)	.63 ^b	n.s.	
Mittlerer SÖS	44	43.9 (7.2)			
Hoher SÖS	17	45.2 (5.3)			
Physische Beschwerden					
keine	7	47.6 (7.1)	6.3 ^a	.003	.61
mehr als 1	67	43.5 (6.5)			
M: Mittelwert T-Wert, SD: Standardabweichung, Effektstärke (d, ES; Cohen 1988): 0.20=niedrig; 0.50=moderat; 0.80=hoch; Effektgröße: Division der Mittelwertedifferenz durch die Gesamtstandardabweichung, n.s. nicht signifikant					

Allgemein ist der HRQoL Wert für Mädchen signifikant niedriger als für Jungen mit einer mittleren Effektstärke von -.49. Darüber hinaus weisen Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit WBS, die keine körperlichen Beschwerden zeigen, eine signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf als Jugendliche mit einer und mehr körperlichen Beschwerden (Effektstärke von .61). Keine signifikanten Unterschiede werden für die unterschiedlichen Altersgruppen und Familien mit unterschiedlichen sozio-ökonomischen Status gesehen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die HRQoL Mittelwerte von Probanden mit WBS mit dem familiären Wohlstand zunehmen.

Verhaltensprobleme und HRQoL

Um die auffälligen Verhaltensweisen der Kinder und Jugendlichen zu erfassen, wurden die Eltern gebeten, den SDQ auszufüllen, wobei in diese Analyse ausschließlich der Gesamtproblemwert einging. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 17.3 dargestellt.

Tab. 17.3: Mittelwerte und Standardabweichungen für die HRQoL von Kindern und Jugendlichen mit WBS bezogen auf ihre Verhaltensauffälligkeiten

Variablen	n	M (SD)	F-Wert	p	ES
SDQ-Gesamtwert					
unauffällig	19	48.3 (5.1)	6.3	.003	.15
fraglich auffällig	12	43.7 (7.7)			
auffällig	42	42.1 (6.3)			
M: mittlerer T-Wert, SD: Standardabweichung, ES: Effektstärke (Cohen 1988): 0.20=niedrig; 0.50=moderat; 0.80=groß; Effektstärke: Division der Mittelwertedifferenz durch die Gesamtstandardabweichung					

Aus Tabelle 17.3 ist zu entnehmen, dass die Kinder und Jugendlichen mit WBS und einem erhöhten Gesamtproblemwert eine signifikant niedrigere Lebensqualität aufweisen als diejenigen mit fraglich-auffälligen und ohne Verhaltensprobleme.

Schutzfaktoren und HRQoL

Es wurde angenommen, dass die Kinder und Jugendlichen mit ausgeprägten personalen Schutzfaktoren, mehr Freizeitaktivitäten und einer höheren soziale Unterstützung eine höhere HRQoL aufweisen als solche mit wenig ausgeprägten Schutzfaktoren. Der Einfluss dieser Variablen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen ist in Tabelle 17.4 (Seite 329) dargestellt.

Tab. 17.4: Mittelwerte und Standardabweichungen für die HRQoL von Kindern und Jugendlichen mit WBS bezogen auf die Schutzfaktoren

Variablen	n	M (SD)	T-Wert	P	d
Problemlösefähigkeiten					
angemessen	18	46.8 (7.5)	-1.96	.03	.52
unangemessen	55	43.2 (6.3)			
Sport					
regelmäßig	48	45.4 (6.7)	-2.7	.004	.65
kein	26	41.3 (6.0)			
Hobbies					
regelmäßig	50	45.9 (5.7)	-3.4	<.001	.83
keine	23	40.4 (7.3)			
Soziale Unterstützung					
ausreichend	58	44.6 (6.8)	2.07	.08	.41
nicht ausreichend	17	42.0 (5.9)			
M: mittlerer T-Wert, SD: Standardabweichung, d: Effektstärke (Cohen 1988): 0.20=niedrig; 0.50=moderat; 0.80=groß; Effektstärke: Division der Mittelwertedifferenz durch die Gesamtstandardabweichung, *F-Wert					

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit WBS für die personale Schutzfaktoren wie ausreichende Problemlösefähigkeiten berichtet werden, die Hobbies und sportliche Aktivitäten durchführen und für die eine ausreichende familiäre soziale Unterstützung angegeben wird, weisen im Gegensatz zu ihren Vergleichsgruppen eine signifikant höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf, wobei die mittleren bis hohen Effektstärken die praktische Relevanz der Ergebnisse dokumentieren. Hier ist insbesondere die Ausübung eines Hobbies zu nennen, für die Probanden ohne regelmäßiges Hobby wird eine sehr niedrige HRQoL beschrieben.

Im Weiteren interessierte die Frage, ob die Anzahl von Schutzfaktoren (ausreichende Problemlösefähigkeiten, Hobbys, etc.) sich auf die HRQoL auswirkt. In der folgenden Abbildung ist für die Probanden mit WBS mit der jeweiligen Anzahl verfügbarer Schutzfaktoren (von keiner bis drei) die mittlere HRQoL angegeben.

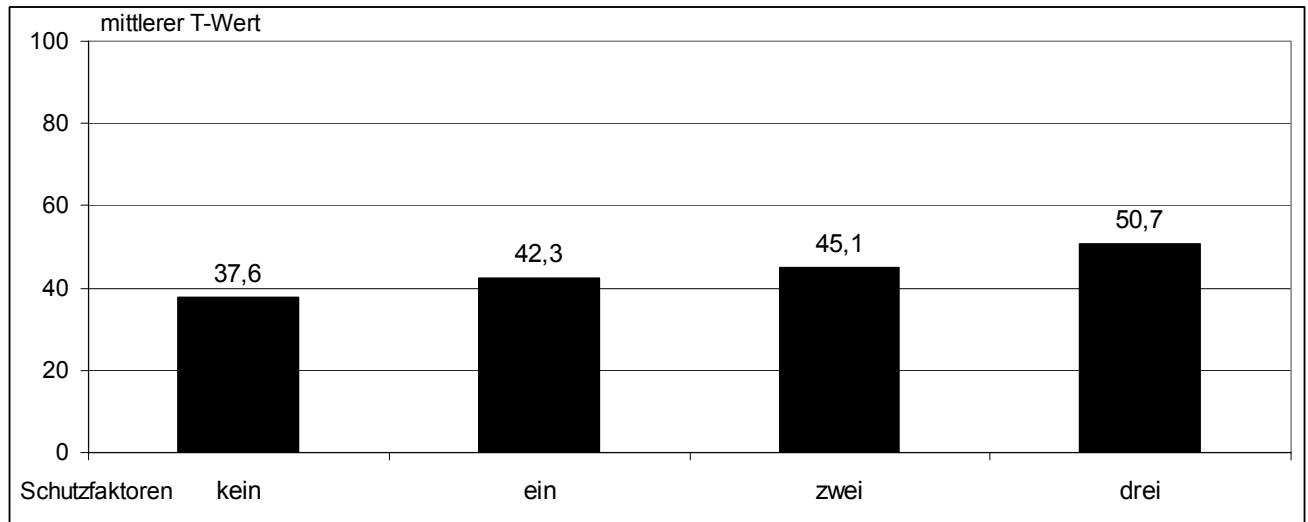


Abb. 17.2: Anzahl der Schutzfaktoren von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit WBS und deren mittlerer HRQoL (T-Wert; Normbereich T= 40-60)

Von den 75 Probanden werden für sieben (9,9%) das Vorhandensein keines Schutzfaktors, für 24 (33,8%) eines, für 31 (43,7%) von zwei und für neun (12,7%) von drei Schutzfaktoren angegeben. Während für Kinder, für die kein Schutzfaktor angegeben wird eine sehr niedrige, mehr als eine Standardabweichung unter dem Normwert liegende HRQoL angegeben wird, steigt mit der Anzahl der vorhandenen Schutzfaktoren die HRQoL der Kinder und Jugendlichen kontinuierlich an (F-Wert=7.3, $p < 0.01$, Effektstärke $ES = 0.96$). Wenn Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene Zugang zu drei Schutzfaktoren haben bzw. über sie verfügen, liegt ihre HRQoL mit 50.7 im mittleren Normbereich der Normstichprobe.

17.4 Diskussion

In dieser Studie wurde erstmals die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit WBS erhoben und der Einfluss verschiedener Determinanten wie Geschlecht, Alter, der familiäre sozio-ökonomische Status, körperliche Beschwerden und Verhaltensauffälligkeiten sowie Schutzfaktoren auf die kindliche HRQoL geprüft. Dabei wurde gefunden, dass der Gesamtwert der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Gruppe mit WBS mehr als eine halbe Standardabweichung unter dem Normpopulation liegt. Bei 30.7 % der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit WBS liegt darüber hinaus ein auffällig niedriger HRQoL (mit mehr als einer Standardabweichung unter dem Mittelwert) vor. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen anderer Studien, in denen eine niedrigere gesundheitsbezogene

Lebensqualität für Kinder mit chronischen Erkrankungen und Intelligenzminderungen gefunden wurde.

Hier müssen einerseits syndrombegleitende Faktoren wie körperliche Beschwerden und psychosoziale Faktoren diskutiert werden. Für mehr als 90% der Probanden mit WBS werden körperliche Beschwerden wie ein Herzfehler, Asthma, Rückenschmerzen oder atopische Dermatitis berichtet. Nur sieben Kinder, Jugendliche und Erwachsene von den 75 untersuchten haben keine körperlichen Beschwerden. In dieser Gruppe wird ein signifikant höherer HRQoL gefunden als bei den Kindern, Jugendliche und Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden. Dies ist erklärbar damit, dass mit den körperlichen Beschwerden oftmals Einschränkungen der körperlichen oder sozialen Aktivitäten oder auch Schmerzen sowie vermehrte Arztbesuche und Behandlungen verknüpft sind.

Bei den psychosozialen Faktoren, die eine niedrigere subjektive Gesundheitseinschätzung erklären können, muss u.a. die Diskrepanz zwischen den Entwicklungsaufgaben und Rollenerwartungen sowie die Erfüllung von Rollenerwartungen diskutiert werden. Mit jeder Altersstufe gehen bestimmte Entwicklungsaufgaben einher, die die Kinder und Jugendlichen mit WBS aufgrund ihrer kognitiven und auch Selbständigkeitsentwicklung oftmals nur verzögert, teilweise auch nicht bewältigen (z.B. selbständige Nutzung der öffentlichen Verkehrsmittel) können. Gerade die Diskrepanz zwischen kognitiven Anforderungen und der Bewältigung der Entwicklungsaufgaben wird zunehmend größer und den Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen auch zunehmend bewusster. Dies kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen.

Bei der Diskussion dieser Ergebnisse ist allerdings auch kritisch anzumerken, dass die Normdaten für die KIDSCREEN-10 Index Elternversion sich auf Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 18 Jahren bezieht. In der vorliegenden Studie wurden jedoch auch noch junge Erwachsene einbezogen. Und obwohl es für die HRQoL bei Menschen mit WBS in keine Alterseffekte gefunden werden, müssen die Ergebnisse dieser Studie vorsichtig interpretiert werden.

Wie in anderen Studien (Bisegger et al. 2005), wird auch bei Mädchen mit WBS eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden als für Jungen. Hier müssen körperliche,

psychische und soziale Ursachen diskutiert werden. Zum Beispiel wird bei einer höheren Anzahl von Mädchen mit WBS ein früher Pubertätseintritt mit früher Menarche berichtet. Das kann bei den Mädchen zu vermehrten emotionalen Problemen führen, wenn sie kognitiv und emotional „jünger“ sind als es ihrem chronologischen Alter entspricht. So kann es sein, dass Mädchen diese körperlichen Veränderungen nicht verstehen, einige haben Ängste vor Blut, und es können Probleme bei der praktischen Handhabung aufgrund ihrer visuo- und feinmotorischen Schwierigkeiten und ihrer oftmals geringeren Selbständigkeit entstehen. Mit der (frühen) Pubertät einhergehende deutliche hormonelle Schwankungen können das psychische Wohlbefinden reduzieren und mit Stimmungsschwankungen einhergehen. Auch soziale Faktoren wie Rollenerwartungen müssen in diesem Zusammenhang diskutiert werden. Nach Bisegger und Mitarbeitern (2005) sind die Rollenerwartungen an Mädchen höher als an Jungen. Einerseits ist die Entwicklung einer starken und autonomen Persönlichkeit gewünscht, andererseits haben Jungen nach wie vor auch heutzutage noch mehr Privilegien und Autonomie als Mädchen (Bisegger et al. 2005). Schließlich ändern sich Geschlechtsstereotype nur langsam, so kann das weibliche Schönheitsideal die Mädchen unter Druck setzen und emotional belastend wirken.

In der Allgemeinbevölkerung werden regelmäßig niedrigere HRQoL-Werte mit steigendem Alter von der Kindheit bis zum frühen Erwachsenenalter gefunden (Bisegger et al. 2005). Dies gilt nicht in der vorliegenden Studie. Hier kann vermutet werden, dass sich das Vorhandensein des genetischen Syndroms in Verbindung mit der regelhaft vorhandenen leichten Intelligenzminderung mindernd auf die HRQoL auswirkt. Darüber hinaus gehen mit jedem Alter bestimmte Herausforderungen einher. Zum Beispiel werden für das Kindesalter vermehrt Verhaltensauffälligkeiten wie Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen sowie soziale Probleme berichtet, die die kindliche HRQoL vermindern können. In der Adoleszenz zeigen Studien, dass sich die Anzahl auffälliger Verhaltensweisen nicht ändert, aber die Art der Auffälligkeiten. Im Jugendalter wird vermehrt von internalisierenden Störungen wie sozialer Rückzug und depressiver Verarbeitung und sozialen Problemen berichtet. Angegeben werden hier Probleme der Jugendlichen, Freundschaften aufrecht zu erhalten, Beziehungen zu Partnern aufzunehmen und insgesamt Schwierigkeiten, die Freizeit eigenständig zu planen. Es kann vermutet werden, dass in der Kindheit eher die Verhaltensauffälligkeiten sich reduzierend auf die HRQoL auswirken und in der Jugendzeit bzw. im jungen Erwachsenenalter die

Diskrepanz zwischen Autonomieanforderungen und Rollenerwartungen sowie die Erfüllung dieser.

In einer Reihe von Studien wird ein Zusammenhang zwischen dem familiären sozioökonomischen Status und der kindlichen HRQoL beschrieben, d.h. dass mit einem höheren familiären Wohlstand ein höherer HRQoL der Kinder einhergeht (von Rüden et al. 2006). Für die Familien mit WBS kann dieses im Trend gesehen werden, allerdings sind die statistischen Unterschiede zwischen den Familien verschiedener sozia-ökonomischer Statusgruppen nicht signifikant.

In dieser Studie weisen 19 von 75 der untersuchten Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen keine auffälligen Verhaltensweisen auf. Demgegenüber wird für 12 ein wahrscheinlich und für 42 ein auffälliger Gesamtwert bei der Erhebung der Verhaltensprobleme angegeben. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Arbeit über das WBS zu sehen, in der bei über 7% der Probanden von Verhaltensauffälligkeiten gefunden wurden (Gosch, 2001). In der Arbeit von Gosch konnte gezeigt werden, dass der Schwere der Verhaltensauffälligkeiten mit einem erhöhten Stresslevel der Mütter einhergeht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen zusätzlich, dass auch die HRQoL der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit Verhaltensauffälligkeiten niedriger ist als die der Probanden ohne Verhaltensauffälligkeiten.

Das Ziel dieser Studie lag nicht darin, den Blick nicht nur auf Schwierigkeiten und Probleme zu richten, sondern auch den Einfluss von Schutzfaktoren wie eigene Problemlösefähigkeiten, Durchführung von sportlichen Aktivitäten und eines Hobbys sowie der familiären sozialen Unterstützung zu richten. Ein Schutzfaktor ist zum Beispiel die Fähigkeit, Probleme zu lösen und mit Herausforderungen klar zu kommen. Daher sollte ein hoher Grad an Problemlösefähigkeiten mit einer höheren HRQoL verknüpft sein. Hier konnte gezeigt werden, dass Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit einer ausreichenden Fähigkeit, Probleme zu lösen, eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen als die, die weniger gut über diese Fähigkeiten verfügen. Obwohl in der Untersuchung generell die Fähigkeit zur Problemlösung eingeschätzt werden sollte, wird sich das vor allem in der Lösung von Alltagsproblemen ausdrücken. Vor diesem Hintergrund erscheint die Förderung der Selbständigkeit im Alltag und im Umfeld hilfreich, auch um langfristig die HRQoL der Menschen mit WBS zu erhöhen.

Bei weiteren sich positiv auf die HRQoL auswirkende Faktoren handelt es sich um die regelmäßige Ausübung von sportlichen Aktivitäten und Hobbys. Auch hier wird eine höhere HRQoL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen gesehen, die diese Aktivitäten regelmäßig ausführen. Dieses Ergebnis ist besonders wichtig, weil es zeigt, dass durch relativ einfache Tätigkeiten wie sportliche Aktivitäten und das gemeinsame Finden bzw. die Unterstützung des Kindes beim Aufbau eines Hobbys die HRQoL positiv unterstützen kann. Auch die soziale Eingebundenheit bzw. die soziale Unterstützung der Familie wirkt sich tendenziell positiv auf die HRQoL der Kinder mit WBS aus. Für diejenigen, für die eine ausreichende soziale Unterstützung angegeben wird, wird auch eine höhere HRQoL angegeben als für die, für die eine nicht ausreichende soziale Unterstützung angegeben wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei Menschen mit Williams-Beuren-Syndrom eine niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden wird. Dies gilt vermehrt für Mädchen und für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit mehr als einer körperlichen Beschwerde oder Verhaltensauffälligkeiten, während das Alter und der familiäre sozio-ökonomische Status keinen Einfluss auf die HRQoL haben.

Als Schutzfaktoren kann eine ausreichende Problemlösefähigkeit, die Ausübung von Sport oder eines Hobbys und tendenziell eine familiäre soziale Unterstützung der Familien gelten. Während Eltern Risikofaktoren ihrer Kinder wie beispielsweise das Geschlecht nicht ändern können, können sie ihre Kinder in den Schutzfaktoren aktiv unterstützen. Gerade diese Faktoren sollten in die Beratung der Familien einfließen.

18. Mütterliche Belastung

Angela Gosch

18.1 Einleitung

Die kindliche Intelligenzminderung Behinderung wird in als chronischer Stressor gesehen, der von der Familie eine kontinuierliche Anpassung verlangt. Belastend ist einerseits die Tatsache, dass das Kind eine Behinderung aufweist, diese Tatsache muss von den Eltern und Geschwistern bzw. der gesamten Familie verarbeitet werden. Die Eltern müssen das für sie noch nicht abschätzbare Ausmaß der kindlichen Intelligenzminderung verarbeiten. Gleichzeitig liegen kindlichen Temperamentsmerkmale und /oder auffällige Verhaltensweisen vor, die eine Bewältigung der kindlichen Intelligenzminderung erschweren können und damit belastend wirken. Auch elternbezogene Faktoren können zu Belastung beitragen. Beispielsweise können Eltern sich in ihrer Erziehung als wenig kompetent erleben oder sie fühlen sich durch einen vermehrten Pflegeaufwand bei ihren Kindern durch Probleme bei der Nahrungsaufnahme, spezielle Untersuchungen oder Operationen (z.B. bei Herzfehlern, Leistenbrüchen, etc.) in ihrer persönlichen Entwicklung bzw. zu Verfügung stehenden Zeit eingeschränkt. Neben diesen kind- und elternbezogenen Belastungsfaktoren können solche der sozialen Umwelt, zum Beispiel durch ein wenig akzeptierende Umfeld, hinzukommen Es kann also neben einer hohen psychischen Belastung auch von einer organisatorischen, zeitlichen und finanziellen gesprochen werden.

Um das elterliche Belastungserleben zu erfassen, wurde in einer Reihe von Studien der Parenting Stress Index von Abidin (1990) eingesetzt. Dieser Fragebogen setzt sich aus Skalen des Kinder- (kindliche Temperamentsmerkmale und Verhaltensauffälligkeiten) und Erwachsenenbereichs (z.B. mütterliche Depression, eheliche Zufriedenheit, soziales Umfeld, etc.) zusammen. Es lassen sich für die einzelnen Skalen als auch übergeordnete kind- und erwachsenbezogene Stresswerte sowie ein Gesamtstresswert angeben. Mittlerweile liegen eine Reihe von Studien über die mütterliche Belastung von Kindern mit den verschiedensten Störungen (z.B. ADHD, Verhaltensauffälligkeiten, Frühgeborene, physisch und sexuell misshandelten Kindern, Lernschwierigkeiten, Entwicklungsverzögerung und verschiedenen Syndromen) vor, die belegen, dass sich Eltern behinderter Kinder generell als belasteter einschätzen als Eltern nichtbehinderter Kinder (Cameron & Orr, 1989; Fuller und Rankin, 1994; Orr et al. 1993;

Roach et al. 1999; Treyvaud et al. 2014). Eltern von Kindern mit Down-Syndrom (DS) geben ebenfalls im Vergleich zu Eltern normalentwickelter Kinder erhöhte Stresswerte an, aber im Vergleich zu Eltern schwerhöriger und neurologisch auffälliger Kinder werden die Kinder mit DS als weniger fordernd und mehr unterstützend erlebt (Stahlecker et al. 1986).

Insgesamt fällt auf der Ebene der Einzelskalen zum Kinder- und Erwachsenenbereich auf, dass bei Kindern mit geistiger Behinderung ihre geringe Anpassungsfähigkeit, ihr weniger akzeptables Verhalten (Greenberg, 1983) und eine höhere Ablenkbarkeit bzw. Hyperaktivität (Fuller und Rankin, 1994) als besonders belastend eingestuft werden. Bei den erwachsenenbezogenen Skalen geben Eltern von Kindern mit DS und Williams-Beuren-Syndrom (WBS) vermehrte Zweifel an ihrer elterlichen Kompetenz, starke rollenbedingte Einschränkungen und vermehrte Gesundheitsprobleme an (Roach et al. 1999; Sarimski, 1996). Zusätzlich liegen bei Eltern von Kindern mit DS erhöhte Depressionswerte vor.

Die vorliegenden Arbeiten zeigen, dass die Belastungseinschätzung einerseits mit dem Ausmaß der kindlichen Intelligenzminderung und den Verhaltensauffälligkeiten, andererseits aber auch mit der sozialen Unterstützung und der Familienkohäsion korreliert. Zur Veränderung des mütterlichen Belastungserlebens im Laufe der Zeit liegen zwei Arbeiten vor, die übereinstimmend von einem Ansteigen des mütterlichen Stresserlebens bis zum Schulalter der Kinder berichten. Allerdings verweist die Arbeit von Orr et al. (1993) auf eine Abnahme des Belastungserlebens in der Adoleszenz.

Bisher liegen nur wenige Studien zur elterlichen Belastung bei Kindern mit WBS vor. In seiner Studie an 32 Müttern von Kindern mit WBS fand Sarimski (1996), dass die Mütter im Vergleich zu den Normangaben überdurchschnittliche Gesamt- und kindbezogene Stresswerte aufwiesen. Diese kamen durch eine hohe Anforderung und wenig akzeptables Verhalten der Kinder, ausgeprägte Zweifel an der elterlichen Kompetenz und starke rollenbedingte Einschränkungen sowie Belastungen der körperlichen Gesundheit zustande.

Papaeliou et al. (2012) haben bei jüngeren Kindern das Ausmaß der mütterlichen Belastung erfasst. Sie verglichen die Angaben von jeweils 20 Müttern mit Kindern mit WBS, DS und normalentwickelten Kindern (typically developed, TD) und fanden einen höheren Stresswert bei Müttern mit Kindern mit WBS im Vergleich zur TD-Kontrollgruppe.

Gosch (2001) befragte 85 Mütter von Kindern mit WBS, Down-Syndrom (DS), Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung (LB/GB) und Mütter von normalentwickelten Kindern (VG) mithilfe des Parenting Stress Indexes (PSI). Die Parallelisierung fand anhand des Alters der Kinder, Geschlechts und der Wortschatztestleistung im Hamburg Wechsler Intelligenztest (HAWIK-R) statt. In der Studie weisen Mütter von Kindern mit WBS und DS einen signifikant höheren PSI-Gesamtstresswert auf als Mütter von Kindern mit LB/GB und VG. Dieses Ergebnis ist auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich des kindbezogenen Stresses, aber nicht der elternbezogenen Belastung, zurückzuführen. Auf Subskalenebene des Kinderbereichs fühlen sich Mütter von Kindern mit WBS und DS im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant durch die kindlichen Anforderungen und dem wenig akzeptablen Verhalten ihres Kindes belasteter. Kein Zusammenhang kann zwischen dem kindlichen Alter, dem sozioökonomischen Status und dem Belastungsgrad gesehen werden, allerdings korrelieren der Grad der Intelligenzminderung als auch der Verhaltensauffälligkeiten signifikant mit dem mütterlichen Belastungsgrad.

Es fehlen noch Studien, in denen untersucht wurde, ob sich die Belastungseinschätzung von Müttern jüngerer Kinder mit WBS von denen älterer Kinder und Jugendlicher in der Adoleszenz und Mütter von Mädchen und Jungen unterscheidet.

18.2 Stichprobe und Methode

In diese Studie wurden 42 Mütter von Kindern und Jugendlichen mit WBS einbezogen. Es wurden zwei Altersgruppen unterschieden: eine Gruppe von 17 Kindern (zehn Mädchen und sieben Jungen) mit einem mittleren Alter von 4;0 Jahren (Altersrange: 1 - 7;11 Jahre) und eine ältere Gruppe von 25 Jugendlichen mit einem mittleren Alter von 12;8 Jahren (Altersrange: 10;2 - 17;5 Jahre).

Parenting Stress Index (PSI):

Der Parenting Stress Index (PSI) (Abidin, 1990) ist ein Fragebogen zur Erfassung des elterlichen Belastungserlebens. Er setzt sich aus 107 Items zusammen, und die Eltern können auf einer 5-stufigen Likertskala (trifft gar nicht bis trifft vollkommen zu) angeben, in welchem Ausmaß die jeweilige Aussage auf ihr Kind zutrifft. Das Verfahren besteht aus zwei großen Bereichen, dem Kinder- und Erwachsenenbereich. Der Kinderbereich setzt sich aus vier Tem-

peramentsskalen und zwei weiteren Subskalen, die mit elterlichen Erwartungen und Gefühlen der Bestätigung bzw. Belohnung verknüpft sind, zusammen. Bei den vier Temperamentsskalen handelt es sich um solche, die in vorherigen Studien ein besonderes prädiktives Gewicht aufwiesen: Anpassungsfähigkeit, Anforderung, Stimmung, Hyperaktivität /Ablenkbarkeit.

Daneben werden die beiden Skalen Akzeptanz des kindlichen Verhaltens und Eltern-Kind-Interaktion dem Kinderbereich zugeordnet. Mit Hilfe der Skala Akzeptanz des kindlichen Verhaltens werden die elterlichen Erwartungen, inwieweit ein Kind den elterlichen Idealisierungen oder Hoffnungen entspricht, erfasst. Darüber hinaus wird mittels der Skala Eltern-Kind-Interaktion registriert, wie sehr sich Eltern durch die Interaktion mit ihrem Kind verstärkt fühlen.

Bei den Skalen des Elternbereichs handelt es sich um solche, die sich direkt mit dem elterlichen Stresserleben und ihrer Bindung beschäftigen sowie vier situative Variablen. Bei den erstgenannten handelt es sich um die Skala Depression, elterliche Bindung und Zweifel an der elterlichen Kompetenz. In der Depressionsskala werden das Ausmaß der Beeinträchtigung der elterlichen emotionalen und physischen Energie und die daraus resultierende verminderte emotionale Verfügbarkeit der Eltern für ihre Kinder beschrieben. Die elterliche Bindung beschreibt die elterliche Motivation, die Rolle als Elternteil auszufüllen und ihre Fähigkeit, eine Beziehung zu dem Kind zu etablieren. Die Skala Zweifel an der elterlichen Kompetenz erfasst, in welchem Ausmaß sich die Eltern in der Beziehung und Erziehung ihres Kindes kompetent fühlen.

Bei den vier situativen Skalen handelt es sich um die soziale Isolierung, Belastung der Partnerbeziehung, gesundheitliche Beeinträchtigung und persönliche Einschränkung durch die Elternrolle. Der Parenting Stress Index wurde Eltern von Kindern im Alter von einem Lebensmonat bis zu 12 Jahren mit einem Median von 4;2 Jahren vorgegeben. Die amerikanische Normierung erfolgte an einer Stichprobe von 2633 Eltern.

Zu den Gütekriterien liegen eine Reihe von Studien vor. Die interne Reliabilität der Skalen als auch die Retest-Reliabilität werden als befriedigend beschrieben. In vier Studien liegen die Retest-Reliabilitäten für den PSI-Kinderbereich zwischen $r=.63$ und $.82$, für den Elternbereich zwischen $r=.70$ und $.91$ und für die Gesamtskala zwischen $r=.65$ und $.96$. Die Validität des

PSI wurde anhand einer Vielzahl von Studien belegt. Abidin (1990) wertet den PSI als robustes Instrument zur Erfassung des elterlichen Stresses. In der vorliegenden Studie wurde die deutsche Übersetzung von Tröster et al. (1999) eingesetzt, und es wurden die Rohwerte pro Einzelskala sowie die Summenwerte für den Kinder-, Elternbereich und die Gesamtskala berechnet.

Den Müttern wurde neben dem Parenting Stress Index (PSI) (Abidin, 1990) die deutsche Child Behavior Checklist (CBCL) (Deutsche Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist, 1993) und ein Fragebogen mit anamnestischen Fragen und solchen zum familiären sozioökonomischen Status, vorgelegt. Die CBCL wurde den Müttern vorgegeben, um kindliche Verhaltensauffälligkeiten, d.h. die internalisierenden (z.B. Ängste, sozialer Rückzug), externalisierenden (z.B. delinquentes und aggressives Verhalten) und Gesamtsumme aller Verhaltensauffälligkeiten zu erfassen (s. Kapitel 16, Seite 311 ff.).

18.3 Ergebnisse

Zunächst wurden für die übergeordneten Skalen die mittleren Belastungswerte und Gruppenvergleiche für jünger und ältere Kinder sowie für das Mädchen und Jungen berechnet.

Tab. 18.1 : Mittelwerte und Standardabweichungen in den übergeordneten Skalen des Parenting Stress Index (PSI) der jüngeren versus älteren Kinder mit WBS und der Mädchen versus Jungen

Gruppe	< 10 Jahre	≥ 10 Jahre	Mädchen	Jungen	P Alter	P Geschlecht
Übergeordnete PSI-Skalen	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)		
Gesamtstress	283.0 (54.1)	262.3 (42.8)	279.2 (51.4)	260.4 (43.1)	.09	n.s.
Erwachsenenbereich	145.5 (34.3)	133.3 (33.1)	142.9 (34.0)	132.6 (33.4)	n.s.	n.s.
Kinderbereich	137.5 (25.5)	133.0 (20.7)	136.3 (23.1)	131.1 (22.5)	n.s.	n.s.

M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Berechnung von t-Tests für unabhängige Stichproben p: Signifikanzniveau; n.s.: nicht signifikant

Insgesamt liegen für alle übergeordneten Skalen überdurchschnittliche Belastungswerte für die Mütter vor. Bei dem Gesamtstresswert beschreiben sich die Mütter jüngerer Kinder mit

WBS darüber hinaus noch als tendenziell belasteter als Mütter von Jugendlichen mit WBS. Mütter jüngerer und älterer Kinder unterscheiden sich nicht signifikant in ihren Gesamtwerten für den Kinder- und Erwachsenenbereich. Auch Mütter von Mädchen und Jungen unterscheiden sich nicht signifikant in allen drei übergeordneten Skalen.

Bei Betrachtung der Einzelskalen von Müttern jüngerer Kinder im Vergleich zu den Jugendlichen unterscheiden sie sich bei der Mehrzahl der kind- und erwachsenenbezogenen Skalen nicht signifikant voneinander. Das gilt für die folgenden Skalen: kindliche Stimmung, Akzeptierbarkeit, Anforderung, Anpassung, elterliche Bindung, soziale Isolation, gesundheitliche Beeinträchtigungen, partnerschaftliche Beziehung. Für die Altersgruppen ergeben sich zusätzlich keine Unterschiede bei der elterlichen Kompetenzeinschätzung und Depression und für die beiden Geschlechter keine bei der kindlichen Hyperaktivität und Eltern-Kind-Beziehung. Signifikante bzw. tendenzielle Unterschiede liegen zwischen den Altersgruppen und den Mädchen und Jungen mit WBS für jeweils drei Skalen vor, die in der folgenden Abbildung 18.1 dargestellt sind.

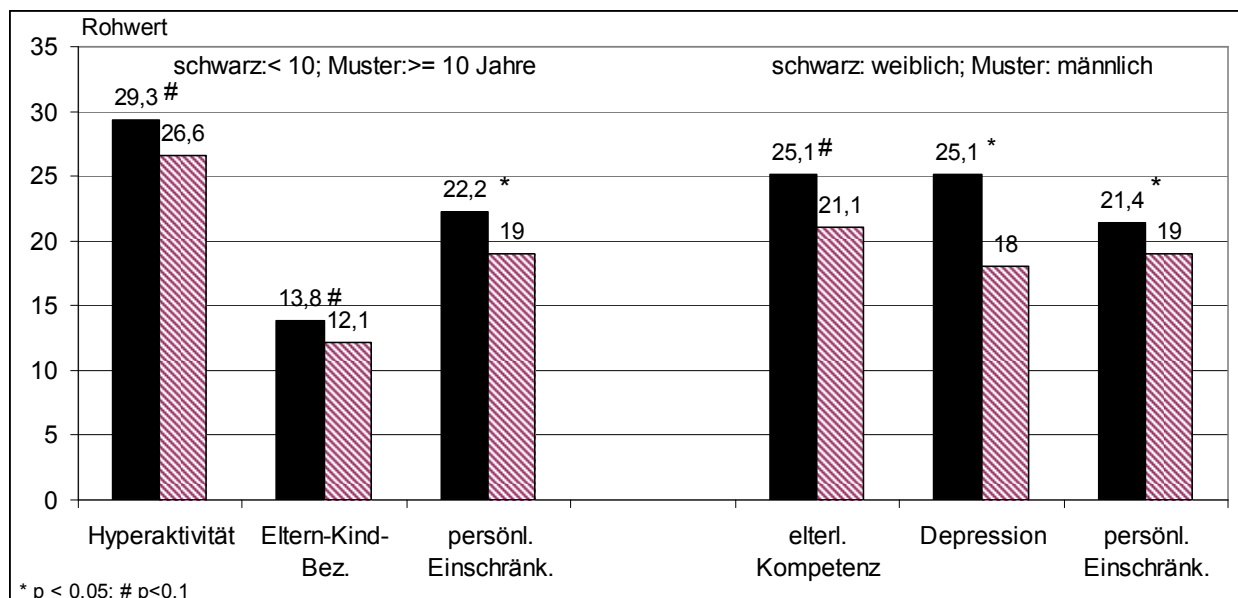


Abb. 18.1: Mittelwerte der jüngeren und älteren Kinder bzw. Mädchen und Jungen mit WBS bezüglich einzelner kind- und erwachsenenbezogener Skalen des PSI

Mütter von jüngeren Kindern mit WBS fühlen sich mehr durch das hyperaktive Verhalten ihrer Kinder belastet als Mütter von Jugendlichen mit WBS ($t=2.1$, $p=0.08$). Gleichzeitig beschreiben sich Mütter jüngerer Kinder mit WBS weniger durch ihre Kinder verstärkt (Eltern-Kind-Beziehung, $t=2.6$, $p=0.06$) und persönlich eingeschränkt als Mütter von Jugendlichen

mit WBS ($t=3.5$, $p=0.08$). Mütter von Mädchen fühlen sich tendenziell eingeschränkter in ihrer persönlichen Entwicklung ($t=2.1$, $p=0.03$) und signifikant depressiver als Mütter von Jungen ($t=2.9$, $p=0.05$) und zweifeln signifikant mehr an ihrer Erziehungskompetenz ($t=3.8$, $p=0.03$).

Es wurden Korrelationen zwischen der mütterlichen Belastung und kindlichen Verhaltensauffälligkeiten und Selbständigkeit sowie dem familiären sozialen Status berechnet. Während sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem sozioökonomischen Status, der sich aus dem mütterlichen Bildungsgrad und dem väterlichen Beruf zusammensetzt, und dem mütterlichen Stresserleben vorliegt, ergeben sich signifikante Zusammenhänge zu den übergeordneten Skalen der Child Behavior Checklist (CBCL) und die kindliche Selbständigkeit, die in der folgenden Tabelle 18.2 dargestellt werden.

Tab. 18.2: Korrelationen zwischen mütterlichen Belastung (PSI) und den kindlichen Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) bzw. der kindlichen Selbständigkeit

PSI- Skalen	CBCL- Internalität	CBCL- Externalität	CBCL- Gesamtwert	Selbständigkeit (VSMS)
Kinderbereich	.48**	.32	.66**	-.37*
Elternbereich	.30	.22	.42**	-.19
Gesamtskala	.43*	.26	.56**	-.37*

N=42; ** $p<.001$

Die mütterliche Belastung korreliert signifikant mit den kindlichen Gesamtverhaltensauffälligkeiten und die internalisierenden Verhaltensweisen hängen signifikant mit der mütterlichen kindbezogenen Belastung sowie der Gesamtbelastung zusammen. Die externalisierenden, sich nach außen richtenden aggressiven Verhaltensauffälligkeiten stehen in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem mütterlichen Belastungserleben. Demgegenüber beschreiben Mütter eine signifikant höhere Belastung, wenn ihr Kind einen niedrigeren Grad der Selbständigkeit zeigt.

18.4 Diskussion

In der Studie von Gosch (2001) weisen Mütter von Kindern mit WBS und Down-Syndrom einen signifikant höheren PSI-Gesamtstresswert auf als Vergleichsgruppen von Müttern mit

Kindern mit Lernschwierigkeiten bzw. Intelligenzminderung und jüngere normalentwickelte Kinder mit vergleichbaren Wortschatzleistungen. Die erhöhten Stresswerte von Müttern und Kindern mit WBS wurden auch in der Studie von Papaïliou et al. (2012) belegt. Auch in der vorliegenden Arbeit ist eine kindliche Intelligenzminderung mit einer höheren mütterlichen Belastung verknüpft und zusätzlich liegt bei den Müttern jüngerer Kinder mit WBS der Gesamtbelastungswert zudem tendenziell über dem von Müttern von älteren Kindern bzw. Jugendlichen mit WBS.

Bei Einbeziehung unterschiedlicher Belastungsbereiche, ist diese Belastung sowohl auf kindliche Verhaltensauffälligkeiten zurückzuführen und auf Einschätzungen der eigenen emotionalen und körperlichen Befindlichkeit oder situative Faktoren zurück zu führen.

Die Mütter von durchschnittlich vierjährigen Kindern mit WBS schätzen die kindliche Hyperaktivität als tendenziell belastender ein als Mütter von durchschnittlich 12-jährigen Jugendlichen. Dieses Ergebnis verweist auf die Bedeutsamkeit von pädagogischen Maßnahmen, um das motorisch unruhige und ablenkbare Verhalten der Kinder und folglich auch das mütterliche Belastungsniveau reduzieren zu können.

Weitere Unterschiede zwischen den Müttern jüngerer und älterer Kinder mit WBS finden sich bezüglich der Skalen der Eltern-Kind-Interaktion und der persönlichen Einschränkung. Während Mütter von jüngeren Kindern mit WBS eine vergleichbar positive Bindung zu ihrem Kind angeben wie Mütter älterer Kinder, fühlen sich die Mütter von jüngeren Kindern mit WBS tendenziell weniger verstärkt durch ihre Kinder als Mütter älterer Kinder. Dieses Ergebnis kann damit unter anderem erklärt werden, dass Mütter von ihrem Eindruck berichten, ihre Erziehungsmaßnahmen und Erklärungen würden auf „taube Ohren“ treffen. Sie erklärten dem Kind beispielsweise, warum ein Verhalten nicht akzeptabel sei, und wenige Minuten später zeige das Kind das Verhalten wieder. Oder wenn das Kind etwas wiederholt frage, sei es als ob Erklärungen nicht „ankommen“ würden. Mütter von älteren Kindern fühlen sich durch ihre Kinder bestätigt und dies kann auch darauf zurück geführt werden, dass einerseits langfristige Erziehungsmaßnahmen umgesetzt werden können und die Eltern ihre Kinder zusätzlich länger kennen und möglicherweise mit seinen auffälligen Verhaltensweisen besser umgehen können, d.h. sie können besser einschätzen, welches Verhalten veränderbar bzw. wenig veränderbar ist. Zum Beispiel, wenn das Kind zur Spannungsabfuhr wie unter Zwang Zeitun-

gen zerreißt, dass in solchen Situationen und zu bestimmten Zeiten Zeitungen für dieses Verhalten zur Verfügung gestellt werden.

Mütter von jüngeren Kindern fühlen sich durch ihre persönliche Einschränkung belasteter als Mütter älterer Kinder. Dieses Ergebnis ist bedeutsam, weil die Mütter im Vergleich zu anderen Gruppen ein signifikant höheres Belastungsniveau angeben. Daher erscheinen Maßnahmen, die zur mütterlichen Entlastung führen notwendig. Dies können Maßnahmen wie der Austausch mit Familien in einer vergleichbaren Lebenslage (z.B. Selbsthilfegruppe), eine regelmäßige Auszeit für die Mutter (z.B. beim Sport, etc.) und partnerschaftliche Aktivitäten sein sowie die Inanspruchnahme von familienunterstützenden Diensten oder Maßnahmen der Kinder- und Jugendhilfen sein.

Bei Mädchen und Jungen werden keine Unterschiede bei der kindbezogenen Belastung, sprich der kindlichen Temperamentsunterschiede und Verhaltensauffälligkeiten gefunden, aber bei den elternbezogenen Belastung. Mütter von Mädchen zweifeln an ihrer elterlichen Kompetenz signifikant mehr als Mütter von Jungen. Möglicherweise können Mütter von Jungen mit WBS besser mit deren Eigenheiten umgehen und führen dies weniger auf ihre Erziehungskompetenz zurück als Mütter von Mädchen. Möglicherweise erfahren aber auch Mütter von Mädchen eine kritischere Haltung von der Umwelt, wenn das Mädchen ein hyperaktives und unaufmerksames Verhalten zeigt, als Mütter von Jungen. Hier sollten gerade Mütter von Mädchen in ihrer Einschätzung der Erziehungskompetenz gestärkt werden.

Mütter von Mädchen berichten signifikant häufiger als Mütter von Jungen von Depressionen und fühlen sich tendenziell persönlich eingeschränkter. Wenn sich Mütter in ihrer Erziehung weniger kompetent fühlen und auch einen geringeren persönlichen Freiraum für sich wahrnehmen, können damit vermehrt Gefühle der Depression einhergehen. Aus Gesprächen berichten Eltern auch einen höheren wahrgenommenen Gefährdungsgrad für Mädchen als für Jungen, der sich beispielweise darin äußert, dass Jungen ein höherer Grad an Selbständigkeit außerhalb des Elternhauses eingeräumt wird als Mädchen. Dies kann auch mit einem Eindruck größerer persönlicher Einschränkung einhergehen. Die schon beschriebenen Maßnahmen von Müttern, sich einen größeren persönlichen Freiraum durch die Teilnahme am Sport oder das Treffen mit Freunden, die Inanspruchnahme sozialer oder institutioneller Unterstützung scheint wichtig, um Depressionen vorzubeugen oder abzubauen.

Positiv ist, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen bei der Beurteilung der Eltern-Kind Beziehung, d.h. der Verstärkung durch das Kind vor. Ein vergleichbares Ergebnis wurde auch in der Studie von Gosch (2001) berichtet: unabhängig vom Vorliegen einer und der Art der kindlichen Behinderung, verstärken Kinder mit WBS, DS und LB/GB ihre Mütter im gleichem Maße wie nichtbehinderte Kinder, und die Mütter schätzen ihre Bindung zu dem Kind als genauso gut ein wie Mütter nichtbehinderter Kinder. Darüber hinaus beschreiben sich Mütter von Kindern mit Intelligenzminderung als ebenso sozial eingebunden wie Mütter nichtbehinderter Kinder, bei ihnen liegt also keine größere soziale Isolation vor.

Die vorliegenden Ergebnisse sind bedeutsam, weil Mütter bzw. Eltern von Kindern mit Syndromen gezielter über auf sie zukommende Belastungsfaktoren informiert werden können. Mehr Informationen über einen Verhaltensphänotyp und den daraus resultierenden spezifischen mütterlichen Belastungsfaktoren erlauben nicht nur eine gezieltere Elternberatung, sondern könnten schon frühzeitig zu einer therapeutischen Intervention führen, um die kritischen kindlichen Verhaltensmerkmale zu modifizieren und einer hohen mütterlichen Belastung vorzubeugen. Eltern sollten nicht nur über kindbezogene Belastungsfaktoren und Maßnahmen des konstruktiven Umgangs informiert werden, sondern auch über individuelle und institutionelle Hilfsmöglichkeiten, um den Grad der Belastung und den Grad der persönlichen Einschränkung durch die familiäre Situation zu mildern, damit Depressionen vorzubeugen und das erzieherische Kompetenzerleben zu stärken.

Anhang

1. Glossar

Abdomen	Bauchraum
Adaption	auch adaptive Fertigkeiten, lebenspraktische Fertigkeiten, Selbständigkeit beschreibt verschiedene Fähigkeiten der Anpassung und Bewältigung des Alltags
Adenotomie	Entfernung der Rachenmandeln
Adhäsion	Verwachsung
Adhäsioolyse	Lösung von intraabdominellen Verwachsungen bei Ileus
Adhäsionsileus	durch intraabdominelle Verwachsungen entstandener Darmverschluss
Adipös	fettreich
Adipositas	Fettsucht
Ätiologie	beschäftigt sich mit den Ursachen der Entstehung von Krankheiten
Anastomose	Verbindung
Aneurysma	Aussackung eines Blutgefäßes
Angiokardiogramm	Darstellung des Herzens und der Blutgefäße mit Röntgenkontrastmittel
Anus praeter	künstlicher Darmausgang
Aorta	Körperschlagader
Aortenhypoplasie	Verschmälerung der Aorta
Aortenisthmus	Übergang des Aortenbogens in die Brustaorta, hier gibt es gelegentlich eine Stenose (Enge) (Aortenisthmusstenose)
Appendizitis	Blinddarmentzündung
Arteria pulmonalis	Hauptschlagader der Lunge, Lungenschlagader (lateinisch)
Arterielle Hypertension	Blutdruckerhöhung
Arterieller Hypertonus	Bluthochdruck
Autopsie	Leicheneröffnung, Sektion
Body mass index	Maß der Körperfettmasse; Dimension kg/m^2
Centromer	Mittelpunkt oder sogenannte Einschnürungsstelle eines Chromosoms
Chronologisches Alter	auch kalendarisches Alter, gerechnet ab dem Tag der Geburt
Coanda Effekt	Hydrodynamischer Effekt, der bei einer supralvalvulären Aortenstenose zu einer Ungleichverteilung der Blutdrücke an beiden Armen führen kann. Erstbeschreiber: Coanda 1915

Colon	gesamter Dickdarm
Dilatiert	erweitert
Distal	in Bezug auf Arterien: vom Ursprung der Arterie entfernt
Divertikel	Ausstülpungen umschriebener Wandteile eines Hohlorgans (vorwiegend Verdauungstrakt)
Divertikulitis	entzündlich veränderte Ausstülpungen
Down-Syndrom (DS, Trisomie 21)	Krankheitsbild, das durch ein überzähliges Chromosom 21 entsteht und mit intellektuellem Entwicklungsrückstand, charakteristischen äußeren Merkmalen sowie häufig mit inneren körperlichen Fehlbildungen (Herzfehler, angeborene Verschlüsse des Verdauungstrakts (Atresie), eine Verbindung zwischen Luft- und Speiseröhre (Tracheoösophagealfistel)) einhergeht. Charakteristische äußere Merkmale betreffen das Gesicht, die Hände und Füße; außerdem fallen eine herabgesetzte Muskelspannung und überstreckbare Gelenke auf. Die Intelligenzminderung ist in unterschiedlichem Maße ausgeprägt. Die Diagnose wird durch eine Chromosomenanalyse bestätigt.
Druckgradient	Drucksprung an einer Enge eines Blutgefäßes oder Herzklappe
Elastin	elastischer Bestandteil der Arterienwand
Elastin-Arteriopathie	Arterienerkrankung durch verändertes Elastin
Empathie	beschreibt die Fähigkeit/Bereitschaft von Personen, Gedanken, Emotionen, Motive und Persönlichkeitsmerkmale einer anderen Person zu erkennen und zu verstehen. Es wird zwischen einer kognitiven (Verstehen) und affektiven (Nachempfinden) Komponente unterschieden
Enkopresis	beschreibt ein wiederholtes willkürliches oder unwillkürliches Einkoten ab einem Alter von 4 Jahren
EPH-Gestose	Gestose: Erkrankungen, die nur während der Schwangerschaft auftreten; E: Ödeme; P: Proteinurie (Eiweißausscheidung im Urin); H: Hypertonie (Bluthochdruck)
Entwicklungs-/mentales Alter	auch developmental age, bezieht sich auf die körperliche und vor allem geistige Entwicklung im Vergleich zum Durchschnittsniveau Gleichaltriger und wird häufig über Entwicklungs- oder Intelligenztestverfahren erfasst
Enuresis nocturna	meint nächtliches Einnässen nach dem vollendeten 5. Lebensjahr, wenn über 90% der Kinder aufgrund ihres psychischen und physiologischen Reifungsgrades eine willkürliche Blasenkontrolle möglich ist; die Enuresis diurna bezeichnet das tägliche Einnässen
Expressive Sprache	oder aktives Sprechen beschreibt die aktive Sprachproduktion
Fazies	Gesichtszüge

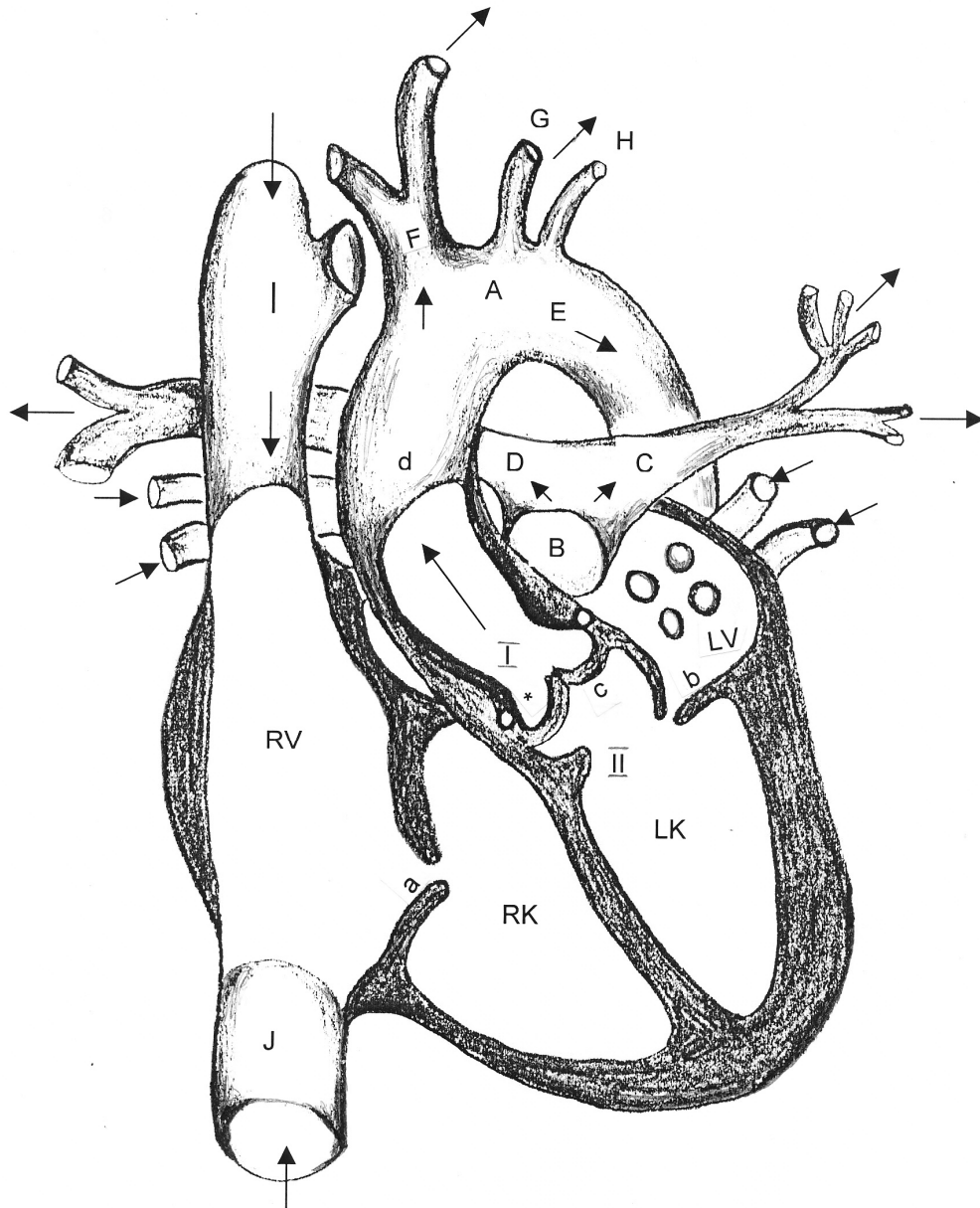
hämodynamisch	das Blutflussverhalten betreffend
Herniotomie	Bruchoperation
Hypertrophiert	verdickt
Ileus	Darmverschluss
Inguinalhernie	Leistenbruch
Inzidenz	Häufigkeit eines Ereignisses innerhalb eines definierten Zeitraums
Internalisierende/externalisierende Verhaltensauffälligkeiten	<p>Verhaltensstörungen werden zurzeit in internalisierende und externalisierende Störungen eingeteilt, wobei zu den internalisierenden generell Trennungsangst, soziale Phobie und Unsicherheit, generalisierte Angststörung, affektive Störungen (Depression, Dysthyme Störung, bipolare Störungen) zählen. Mithilfe der Child Behavior Checklist (CBCL) werden für Kinder und Jugendliche die Skalen sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstlich/depressiv zu der übergeordneten Skala Internalisierende Auffälligkeiten zusammengefasst.</p> <p>Externalisierende Verhaltensauffälligkeiten umfassen allgemein hyperkinetische Störungen (Hyperaktivität, Impulsivität, Aufmerksamkeitsdefizite), oppositionelles Trotzverhalten, aggressives Verhalten und delinquentes Verhalten. Bei der CBCL werden externalisierende Auffälligkeiten mit den Skalen Dissoziales Verhalten und Aggressives Verhalten der CBCL gebildet.</p>
Interpersonell	zwischen zwei oder mehr Personen stattfindend/ablaufend, betrifft zwei oder mehr Personen
Kalibration	Eichung
Koinzidenz	Zusammenhang
Koloskopie	endoskopische Untersuchung des Dickdarms
Koronararterien	Herzkranzgefäße
Korrelation	statistische Methode, die einen Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen beschreibt (z.B. Gewicht und Größe), wobei keine Ursachenerklärung (Kausalität) damit geliefert wird
Langzeit EKG	kontinuierliche EKG Ableitung; Aufzeichnung über 24 Stunden
Laparoskopie	Inspektion der Bauchhöhle mit einem starren Endoskop
Laparotomie	operative Eröffnung der Bauchhöhle
Laterale Projektion	Darstellung der Röntgenaufnahme mit Strahlrichtung von rechts nach links oder umgekehrt
Longitudinal bzw. Längsschnittstudie	beschreibt eine wissenschaftliche Methode, bei der eine Untersuchungsgruppe zu mindestens zwei Zeitpunkten über einen längeren Zeitraum untersucht wird

Media	mittlere Wandschicht der Arterien
Mikrozephalie	zu kleiner Hirnschädel
Mucosektomie	Entfernung von Schleimhaut
Myokard	Herzmuskel
Nierensonogramm	Darstellung der Niere mit Ultraschall
Orchidopexie	Fixierung eines der beiden Hoden am tiefsten Punkt des Skrotums (Hodensack)
Pathogenese	befasst sich mit der Beschreibung von der Entstehung und Entwicklung einer Krankheit mit allen daran beteiligten Faktoren
Parazentese	Einschnitt im Trommelfell
Perforation	Durchbruch
Periphere Pulmonalstenose	Verengungen der kleinen Lungenschlagadern
Peritonitis	Bauchfellentzündung
Phlegmone	diffus sich ausbreitende Entzündung des Zwischengewebes
Posterior-anteriore (pa) Projektion	Darstellung der Röntgenaufnahme mit Strahlrichtung von hinten nach vorn
Prävalenz	Häufigkeit
Praktisch-anschaulich	hier handelt es sich beispielsweise um Aufgaben, bei denen geometrische Figuren oder Muster vorgegeben sind, die von den Probanden mit Materialien wie Klötzchen oder in der Vorstellung vervollständigt oder nachgebaut werden sollen. Es sind die genaue Wahrnehmung, die Differenzierung des Wesentlichen vom Unwesentlichen, die visuo-motorische Koordination und insgesamt das wahrnehmungsgebundene logische und räumliche Denken gefordert
Prolaps	Vorfall der Schleimhaut
Proximal	in Bezug auf Arterien: nahe des Arterienursprungs
Pulmonalarterie	Hauptschlagader der Lunge, Lungenschlagader
Ramus circumflexus	hinterer Hauptast der linken Herzkranzarterie
Ramus interventricularis anterior:	vorderer Hauptast der linken Herzkranzarterie
Rektum	Mastdarm
Reliabilität	statistisches Verfahren, um die Messgenauigkeit z.B. eines Testverfahrens zu berechnen
Resektion	Entfernung von Organteilen

Retest-Reliabilität	zu der Bestimmung der R.R. wird beispielsweise ein Testverfahren zu zwei verschiedenen Zeitpunkten vorgegeben, um die Messgenauigkeit des Testverfahrens zu bestimmen
Rezeptive Sprachleistungen bzw. Sprachverständnis	beschreibt, inwiefern gesprochene Sprache verstanden wird
RIVA	Abkürzung für: Ramus interventricularis anterior
Sigmadivertikulitis	entzündliche Ausbuchtungen im Enddarmbereich
Sinutubulärer Übergang	kurzer Abschnitt der Aorta nahe der Aortenklappe
Soziale Kognition	beschreibt das Wahrnehmen und Verarbeiten von Informationen, die sich auf die sozialen Beziehungen des Individuums beziehen (z.B. sozial beeinflusste Gedächtnisprozesse, soziales Lernen)
Skrotum	Hodensack
Sigma	letzter Abschnitt des Dickdarms
Stenose	Verengung (eines Blutgefäßes)
Strabismus	Schielen
Supravalvuläre Aortenstenose	Verengung der Aorta stromabwärts der Aortenklappe
SVAS	Abk. für supravalvuläre Aortenstenose
Sympathikotonus	Aktivitätsstatus des sympathischen Nervensystems
sympathische Aktivität	Aktivität des sympathischen Nervensystems
Telomer	Ende eines Chromosoms
Tonsillektomie	Entfernung der Gaumenmandeln
Ventrikel	Herzkammer
Verhaltensphänotyp	In ihrem Buch definieren O'Brien und Yule (1995) einen behavioralen Phänotyp, wenn mit einer biologischen Kondition regelmäßig ein charakteristisches Bild motorischer, kognitiver, linguistischer und sozialer Auffälligkeiten verknüpft ist. In einigen Fällen kann der behaviorale Phänotyp eine psychiatrische Störung bedingen, in anderen können Verhaltensweisen auftreten, die nicht als psychiatrische Symptome angesehen werden. Unter biologischer Kondition fassen die Autoren beispielweise Stoffwechselstörungen (z.B. Phenylketonurie) als auch syndromale Erkrankungen (z.B. Down-, Prader-Willi- oder Williams-Beuren-Syndrom). (Literatur: O'BRIEN, G., YULE, W.: Behavioural Phenotypes. Cambridge: Mac Keith Press. (1995))
vs.	versus lat. verglichen mit

Vulnerabilität	bezeichnet die Verwundbarkeit oder Verletzbarkeit von Personen. In der Psychologie beschreibt der Begriff eine Verwundbarkeit, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer psychischen Störung einhergehen kann
Zirkadian	über den Tageslauf

2. Schematische Darstellung der Herzhöhlen mit ihren zu- und abführenden Gefäßen sowie Klappen und Darstellung der Aortenstenose



Der Ausgang von der rechten Kammer in den rechten Stamm der Lungenschlagader (B) ist in dieser Zeichnung nicht dargestellt, da sonst die typische SVAS beim WBS verdeckt wäre.

(Legende s. nächste Seite)

2.1 Legende zur schematischen Darstellung der Herzhöhlen

RV = rechter Vorhof

LV = linker Vorhof, in den vier Lungenvenen mit sauerstoffreichem Blut münden

RK = rechte Kammer

LK = linke Kammer

- a) Tricuspidalklappe = dreizipflige Segelklappe zwischen rechtem Vorhof (RV) und rechter Kammer (RK)
- b) Mitralklappe = zweizipflige Segelklappe zwischen linkem Vorhof (LV) und linker Kammer (LK)
- c) Aortenklappe = Taschenklappe bestehend aus drei halbmondförmigen Klappen
- d) Aorta = große Körperschlagader

I. Supravalvuläre Aortenstenose (SVAS): Einengung der Aorta unmittelbar hinter der Aortenklappe

*: Abgang der Koronararterien (Herzkranzgefäße)

II. Subvalvuläre Aortenstenose: Einengung unter der Aortenklappenöffnungsebene

A: Aortenbogen

B: Truncus pulmonalis = Stamm der Lungenschlagader

C.,D: linke und rechte Lungenschlagader mit Aufzweigung in die peripheren (äußeren) Gefäße, die in die linke und rechte Lunge fließen

E: Lokalisation der Aortenisthmusstenose (ISTA) = Einengung der Aorta im Bereich des Aortenbogens hinter dem Abgang der Arteria subclavia (H) (große, unter dem Schlüsselbein verlaufende, Arterie, die den linken Arm versorgt)

F: Truncus brachiocephalicus = Stamm, der den rechten Arm (Brachium) und die rechte Gehirnhälfte mit sauerstoffreichem Blut versorgt.

G: Arteria carotis sinistra = Große, linke, zum Kopf führende Halsschlagader

H: Arteria subclavia = Große, unter dem Schlüsselbein verlaufende Arterie, die den linken Arm versorgt

I: Vena cava superior = Obere Hohlvene

J: Vena cava inferior = Untere Hohlvene

→ = Flussrichtung des Blutes

3. Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen mit dem Williams-Beuren-Syndrom

A. Initiale altersunabhängige Diagnostik

1. Dokumentation der typischen Symptome WBS und Merkmale (s. Liste der Symptome WBS)
2. Perzentilenkurven für Größe, Gewicht, Kopfumfang mit Beurteilung des Wachstums im Verlauf
3. Kardiologische Diagnostik
 - Auskultation:
Herz (pathologisches Herzgeräusch?)
Lunge (Strömungsgeräusch durch periphere Pulmonalstenosen?)
Abdomen (Strömungsgeräusch? (Nierenarterienstenose, Coactatio Aortae abdominalis))
 - Echokardiographie:
Supravalvuläre Aortenstenose? (Schweregrad nach Möglichkeit in m/s angeben, da die Umrechnung in einen Druckgradienten mit der modifizierten Bernoulli-Formel sehr unzuverlässig ist)
Beurteilung des Aortenbogens (Hypoplasie, Isthmusstenose)
Wanddicke/Hypertrophie des linken Ventrikels?
Pulmonalstenose, valvulär, supravalvulär, Befurkationsstenosen?
Weite der Pulmonalarterienhauptäste?
Wanddicke/Hypertrophie des rechten Ventrikels?
 - Blutdruckmessung:
An allen vier Extremitäten (der Druck am rechten Arm ist bei einer supravalvulären Aortenstenose (SVAS) meist höher als links aufgrund des sogenannten Coanda-Effektes, 24-h-RR-Messung am linken Arm)
4. Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege mit Restharnbestimmung
5. Augenärztliche Untersuchung einschließlich Augenhintergrund
6. Hörprüfung, wenn möglich objektiv
7. Labordiagnostik:
 - Blutbild
 - Kalzium
 - Phosphat
 - Eisen
 - Ferritin
 - TSH
 - FT₃
 - FT₄
 - HLA DQ2/DQ8
8. Molekularzytogenetische Untersuchung (FISH)

B. Zusätzliche altersabhängige Diagnostik

1. Entwicklungsdiagnostik (ab einem Alter von etwa 24 Monaten) und differenzierte Leistungsdiagnostik (in aller Regel nicht vor dem 4. Lebensjahr sinnvoll).
2. Langzeitblutdruckmessung (24-h am linken Arm), die in aller Regel nicht vor dem 5. Lebensjahr möglich ist.
3. Röntgenaufnahme der linken Hand zur Beurteilung des Knochenalters ab dem 6. Lebensjahr.
4. Labordiagnostik
 - Cholesterin, Triglyzeride nach der Pubertät bei Übergewicht und Adipositas
 - LHRH-Test sowie Östradiol und Testosteron bei Verdacht auf Pubertas praecox vera oder frühnormaler Pubertät.

C. Wiederholungsuntersuchungen

1. Kardiologische Diagnostik:
Im Regelfall jährlich
2. Augenärztliche Untersuchung:
Vor der Einschulung und nach der Pubertät
3. Hörprüfung:
Gegebenenfalls vor der Einschulung und nach der Pubertät
4. Nach dem 6. Geburtstag zusätzliche Beurteilung der Reifezeichen nach Tanner:
Röntgen linke Hand am Beginn der Pubertät
5. Bei dokumentierten Hyperkalzämie jährlich:
 - Kalzium und Phosphat im Serum und Urin
 - Kreatinin im Serum
 - Bei nachgewiesener Nephrokalzinose Sonographie der Nieren bis zur Normalisierung des Befundes
6. Bei Nierenfehlbildungen je nach Befund und Schweregrad weitere bildgebende Diagnostik und Nierenfunktionsdiagnostik
7. Entwicklungs-/Leistungsdiagnostik
 - vor geplanter Einschulung
 - vor geplantem Schulwechsel
 - vor der Berufsplanung

D. Symptomorientierte Diagnostik

1. Bei Supinationshemmung im Ellenbogengelenk:
Röntgendiagnostik zum Nachweis einer radioulnaren Synostose

2. Bei neurologischen Auffälligkeiten (rezidivierende Kopfschmerzen oder Schwindel):
Kranielle Magnetresonanztomographie (z. B. Chiari-Malformation)
3. Bei Entwicklung einer Skoliose sowie Gelenkkontrakturen:
Eingehende orthopädische Untersuchung
4. Bei Zahnfehlstellungen am bleibenden Gebiss:
Vorstellung beim Kieferorthopäden
5. Bei anhaltender Gedeihstörung oder perzentilenflüchtigem Längenwachstum im Kindesalter:
Weitergehende Diagnostik; Ausschluss einer Zöliakie
6. Bei Leistungsschwäche, Kurzatmigkeit:
Erneute kardiologische Abklärung
7. Bei anhaltenden abdominellen Beschwerden Jugendlicher und Erwachsener:
An eine Divertikulitis des Darmes denken, die beim Williams-Beuren-Syndrom wahrscheinlicher ist als eine akute Appendizitis
8. Bei Enuresis diurna oder Pollakisurie Jugendlicher:
An Blasendivertikel denken

E. Therapie

1. Krankengymnastische Übungsbehandlung auf neurophysiologischer Grundlage im Säuglingsalter nach Bobath mit anschließender Frühfördermaßnahme und Ergotherapie, Kleinkinderturnen
2. Kein Vitamin D bei nachgewiesener Hyperkalzämie

F. Therapieprinzipien für die kardiovaskulären Veränderungen und die arterielle Hypertension

1. Periphere Pulmonalstenosen/Hypoplasie des Pulmonalgefäßsystems:
Regelhaft deutliche Besserung im Spontanverlauf bis hin zum Erwachsenenalter, daher Zurückhaltung bei operativen oder katheterinterventionellen Eingriffen sinnvoll
2. Supravalvuläre Aortenstenose:
Chirurgische Erweiterung, wenn der Druckgradient über 60-70 mm Hg nach invasiver Messung liegt. Der Druckgradient ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim WBS per Dopplerechokardiographie nicht zuverlässig zu ermitteln! Deshalb ist in den meisten Fällen vor einer geplanten operativen Korrektur eine invasive Druckmessung unumgänglich durch Herzkatheteruntersuchung.
Cave: Die Operationsletalität ist erhöht, wenn gleichzeitig schwere periphere Pulmonalstenosen vorliegen.

3. Aortenisthmusstenose
Indikationsstellung für die operative Korrektur gemäß den üblichen Kriterien
4. Arterielle Hypertension:
Vor Therapiebeginn übliche Diagnostik, zusätzlich sollten Nierenarterienstenosen und eine Hypoplasie der Aorta abdominalis neben einer Coarctatio Aortae abdominalis ausgeschlossen werden

Medikamentöse Therapie:

Mittel der 1. Wahl: β -Blocker

Mittel der 2. Wahl: Kalziumantagonisten (Wirkstoffgruppe Nifedipin)

Cave: Bei generalisierter Aortenhypoplasie kann der Blutdruck oft nicht auf normale Werte gesenkt werden

G. Symptome beim WBS

- Typisches Gesicht
- Relativer Kleinwuchs
- Herzfehler (SVAS, periph. PS/häufig)
- Nierenfehlbildung
- Radioulnare Stenose
- Mikrozephalie
- Nephrokalzinose (selten)
- Hyperkalzämie (selten)

Besondere Merkmale

- Iris blau mit weißlichen sternförmigen Einlagerungen (nur bei blonden Kindern sichtbar)
- Strabismus
- Zahnschmelzhypoplasie der Milchzähne
- Dystop stehende bleibende Zähne
- Klinodaktylie des V. Fingers
- Hallux valgus
- Y-förmige Rima ani
- Typischer Körperbau mit
 - o langem Nacken
 - o hängenden Schultern
 - o langem, schmalem Rumpf
- Leistenhernie
- Nabelhernie
- Muskelhypotonie
- Hyperreflexie
- Gelenkkontrakturen bei Erwachsenen
- Skoliose, häufig im Erwachsenenalter
- Raue, heisere Stimme
- Geräuschempfindlichkeit, während der Kindheit
- Gutes Musikempfinden
- Gutes Ortsgedächtnis
- Gutes Personengedächtnis

- Zwanghafte Verhaltensweisen
- Reaktive passagere depressive Verstimmung nach der Pubertät

Besonderheiten

- Primäre statomotorische mentale Entwicklungsstörung
- Störung der Fein- und Grobmotorik
- Unsicherer Gang auf der Treppe
- Häufige Infekte, beispielsweise Otitis/Bronchitis
- Frühe Pubertät oder Pubertas praecox (bei Mädchen)

Persönlichkeit

- hyperaktiv
- ablenkbar
- beharrlich/zwanghaft
- empfindsam
- einfühlsam/feinfühlig
- überfreundlich
- überängstlich
- schwerfällig

Gastrointestinale Symptome

- Im Säuglingsalter
 - o Trinkschwäche
 - o Erbrechen
 - o Durchfall
 - o Koliken
- Allgemeine Bauchbeschwerden
- Im weiteren Verlauf
 - o „Schlechter Esser“
 - o Polydipsie
 - o Pollakisurie
- Nach der Pubertät
 - o Nicht selten lustbetontes Essen
 - o Zunehmend adynamisches Verhalten
 - o Alimentäre Adipositas
 - o Häufung psychosomatischer Beschwerden:
 - Bauchschmerzen
 - Kopfschmerzen
 - Schwindel

Literaturverzeichnis

ABIDIN, R.R.:

Parenting stress Index – Manual (PSI). Charlottesville: Pediatric Psychology Press. (1990)

AFZAL, N.A., THOMSON, M.:

Diverticular disease in adolescence.

Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. **16**: 621-634 (2002)

AMERICAN ASSOCIATION ON INTELLECTUAL AND DEVELOPMENTAL
DISABILITIES (AAIDD):

Definition and FAQ on Intellectual Disability.

[<http://aaid.org>] (2010)

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA):

Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. DSM V Development.

Arlington, Va.: American Psychiatric Association [<http://www.dsm5.org>] (2013)

ANGERMAIER, M.:

Psycholinguistischer Entwicklungstest (PET). Weinheim: Beltz Verlag (1974)

ANNAZ, D., VAN HERWEGEN, J., THOMAS, M., FISHMAN, R.,

KARMILOFF-SMITH, A., RUNDBLAD, G.:

Comprehension of metaphor and metonymy in children with Williams syndrome.

Int. J. Lang Commun. Disord. **44**: 962-978 (2009)

ANTIA, A.U., WILTSE, H.E., ROWE, R.D., PITT, E.L., LEVIN, S., OTTENSEN, O.E.,

COOKE, R.E.:

Pathogenesis of the supraaortic stenosis syndrome.

Med. Progr. **71**: 431-441 (1967)

APPLEBEE, A.N.:

The child's concept of story. Chicago: University Press (1978)

ARBEITSGRUPPE DEUTSCHE CHILD BEHAVIOR CHECKLIST:

Die Child Behavior Checklist – CBCL 4-18. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen und Familiendiagnostik (KJFD) (1993)

ARBER, S., BARBAYANNIS, F.A., HANSER, H., SCHNEIDER, C., STANYON, C.A.,
BERNARD, O., CARONI, P.:

Regulation of actin dynamics through phosphorylation of cofilin by LIM-kinase.

Nature. **393**: 805-809 (1998)

ARCHER, R.S.:

Note on an congenital band stretching across the origin of the aorta.

Dublin J. Med. Sc. **65**: 405-406 (1878)

ARNOLD, R., YULE, W., MARTIN, N.:

The psychological characteristics of infantile hypercalcaemia: A preliminary investigation.

Dev. Med. Child. Neurol. **27**: 49-59 (1985)

BABBIT, D.P., DOBBS, J., BOEDECKER, R.A.:

Multiple bladder diverticula in Williams "Elfin-Facies" syndrome.

Pediatr. Radiol. **26**: 29-31 (1979)

BACKHAUS, K., ERICHSON, B., PLINKE, W., WEIBER, R.;

Multivariate Analysemethoden: Eine anwendungsorientierte Einführung

Berlin: Springer (2000)

BADDELEY, A.D.:

Working memory.

Science **255**: 556-559 (1992)

BALACCO-GABRIELI, C., LORUSSO, V.V., LA TORRE, M.:

Rieger's and Williams syndrome.

Ophthalmic Paediatr. Genet. **6**: 149-153 (1985)

BAMBERG, M.G.W.:

The acquisition of narratives: Learning to use language. Berlin: de Gruyter (1987)

BAROZZI, S., SOI, D., COMIOTTO, E., BORGHI, A., GAVIOLI, C., SPREAFICO, E.,
GAGLIARDI, C., SELICORNI, A., FORTI, S., AMBROSETTI, U., CESARANI, A.,
BRAMBILLA, D.:

Audiological findings in Williams syndrome: a study of 69 patients.

Am. J. Med. Genet. A. **158**: 759-771 (2012)

BARR, D.G.D., FORFAR, J.O.:

Oral calcium-loading test in infancy with particular reference to idiopathic hypercalcemia.

Brit. Med. J. **1**: 477-80 (1969)

BARTKE, S., SIEGMÜLLER, J.:

Williams syndrome across languages. Amsterdam: Benjamins (2004)

BAYÉS, M., MAGANO, L.F., RIVERA, N., FLORES, R., PÉREZ JURADO, L.A.:

Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions.

Am. J. Hum. Genet. **73**: 131-151 (2003)

BAYLEY, N., PINNEAU, S.R.:

Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.

J. Pediatr. **40**: 423-441 (1952)

BAYLEY, N.:

Manual for the Bayley Scales of Infant Development. New York: The Psychological Corporation.(1969)

BECK, A.T., WARD, C.H., MENDELSON, M., MOCK, J., ERBAUGH, J.:

An inventory for measuring depression.

Arch. Gen. Psychiat. **4**: 561-571 (1961)

BECKER, A., WOERNER W., HASSELHORN, M., BANASCHEWSKI, T.,
ROTHENBERGER, A.:

Validation of the parent and teacher SDQ in a clinical sample. *European Journal of Child and Adol. Psychiat.* **13**: 11-16 (2004)

BEDESCHI, M.F., BIANCHI, V., COLLI, A.M., NATACCI, F., CEREDA, A., MILANI, D.,
MAITZ, S., LALATTA, F., SELICORNI, A.:

Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome:
experience of 45 Italian patients.

Am. J. Med. Genet. A. **155A**: 353-359 (2011)

BELLUGI, U., SABO, H., VAID, J.:

Spatial deficits in children with Williams syndrome.

In: Stiles-Davis, M. Kritchevsky & U. Bellugi (Eds.): *Spatial cognition - brain bases and development*. Hillsdale, N.Y.: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. S 273-298 (1988)

BELLUGI, U., MARKS, S., BIHRLE, A., SABO, H.:

Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome.

In D. Bishop and K. Mogford (Eds.), *Language development in exceptional circumstances*. (pp. 177-189). London: Churchill Livingstone (1988)

BELLUGI, U., BIHRLE, A., JERNIGAN, T., TRAUNER, D., DOHERTY, S.: Neuropsychological, neurological and neuroanatomical profile of Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. (suppl.) **6**:115-125 (1990)

BELLUGI, U., WANG, P.P., JERNIGAN, T.L.:

Williams syndrome: An unusual neuropsychological profile.

In: Broman, S.H., Grafman, J. (Eds.) *Atypical cognitive deficits in developmental disorders*. Hillsdale, N.J.: Erlbaum S. 23-56 (1994)

BELLUGI, U., MILLS, D.L., JERNIGAN, T.L., HICKOK, G., GALABURDA, A.M.:
Linking cognition, brain structure, and brain function in Williams syndrome. In H. Tager-Flusberg (ed.), *Neurodevelopmental disorders*.
Cambridge, MA: MIT Press. S. 111-136 (1999)

BELLUGI, U., LICHTENBERGER, L., MILLS, D., GALABURDA, A.,
KORENBERG, J.R.:
Bridging cognition, the brain and molecular genetics: evidence from Williams syndrome.
Trends Neurosci. **22**: 197-207 (1999)

BENNETT, F.C., LAVECK, B., SELLS, C.J.:
The Williams elfin facies syndrome: the psychological profile as an aid in syndrome
identification.
Pediatrics **61**: 303-306 (1978)

BERNARD, Y., DIDIER, D., BOZIO, A., CHAMPSAUR, G., RENAUD, J.C.,
MAURAT, J.P.:
Coronary anomalies associated with the Williams-Beuren syndrome. Apropos of 2 cases.
Arch. Mal. Coeur. Vaiss. **78**:791-5 (1985)

BERTRAND, J., MERVIS, C.B., EISENBERG, J.D.:
Drawing by children with Williams syndrome: A developmental perspective.
Dev. Neuropsych. **13**: 41-67 (1997)

BEUREN, A.J.:
Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation.
Birth Defects: Orig. Art. Ser. **8**: 45-56 (1972)

BEUREN, A.J., APITZ, J., HARMJANZ, D.:
Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance.
Circulation **26**: 1235-1240 (1962)

BEUREN, A.J., SCHULZE, D., EBERLE, P., HARMJANZ, D., APITZ, J.:

The syndrome of supraaortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance.

Am. J. Cardiol. **13**: 471-482 (1964)

BEUREN, A.J., APITZ, J., STOERMER, J., KAISER, B., SCHLANGE, H., V. BERG, W., JÖRGENSEN, W.:

Vitamin D-hypercalcämische Herz- und Gefäßerkrankung.

M Schr. Kinderheilk **114**: 457-470 (1966)

BIESECKER, L.G., LAXOVA, R., FRIEDMAN, A.:

Renal insufficiency in Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. **28**: 131-135 (1987)

BIHRLE, A.M., BELLUGI, U., DELIS, D., MARKS, S.:

Seeing either the forest or the trees: Dissociation in visuospatial processing.

Brain Cogn. **11**: 37-49 (1989)

BIRBAUMER, N., SCHMIDT, R.F.:

Biologische Psychologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag (2010)

BIRD, L.M., BILLMAN, G.F., LACRO, R.V., SPICER, R.L., JARWALA, L.K., HOYME, E., ZAMORA-SALINAS, R., MORRIS, C., VISKOCHIL, D., FRIKKE, M.J., JONES, M.C.:

Sudden death in Williams syndrome: Report of ten cases.

J. Pediatr. **129**: 926-931 (1996)

BIRO, F. M., LUCKY, A. W., HUSTEER, G. A., MORRISON, J. A.:

Pubertal staging in boys.

J. Pediatr. **127**: 100–102 (1995)

BISEGGER, C., CLOETTA, B., VON RÜDEN, U., ABEL, T., RAVENS-SIEBERER, U.,
THE EUROPEAN KIDSCREEN GROUP:

Health-related quality of life: Gender differences in childhood and adolescence.

Soz-Präventivmed. **50**: 281-91 (2005)

BISHOP, D.V.M.:

Test for the reception of grammar. Manchester: Chapel Press (1989)

BISHOP, D. V. M.:

An innate basis for language?

Science **286**: 2283–2284 (1999)

BISHOP, D.V.M.:

The Children's Communication Checklist. 2. London, UK: Psychological Corporation (2002)

BLACK, J.A., BONHAM-CARTER, R.E.:

Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia.

Lancet **2**: 745-749 (1963)

BLACK, J.A., BUTLER, N.R., SCHLESINGER, B.E.:

Aortic stenosis and hypercalcaemia.

Lancet **2**: 546 (1965)

BONAMICO, M., RASORE-QUARTINO, A., MARIANI, P., SCARTEZZINI, P.,

CERRUTI, P., TOZZI, M.C., CINGOLANI, M., GEMME, G.:

Down syndrome and coeliac disease: usefulness of antigliadin and antiendomysium antibodies.

Acta Paediatr. **12**: 1503-1505 (1996)

BONAMICO, M., BOTTARO, G., PASQUINO, A.M., CARUSO-NICOLETTI, M.,

MARIANI, P., GEMME, G., PARADISO, E., RAGUSA, M.C., SPINA, M.:

Celiac disease and Turner syndrome.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **26**: 496-499 (1998)

BONDY, C., COHEN, R., EGGERT, D., LÜER, G.:

2. Aufl. (1971). Testbatterie für geistig behinderte Kinder TBGB. Deutsche Schultest.

Weinheim: Beltz Test (1969)

BONNET, D., CORMIER, V., VILLAIN, E., BONHOEFFER, P., KACHANER, J.:

Progressive left main coronary artery obstruction leading to myocardial infarction in a child with Williams syndrome.

Eur. J. Pediatr. **156**: 751-753 (1997)

BORAZ, R.A.:

Williams (Elfin Facies) syndrome: review of the literature and report of an rare case.

J. Dent. Child. (1991)

BORG, I., DELHANTY, J.D., BARAITSER, M.:

Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome.

J. Med. Genet. **32**: 692-696 (1995)

BOSCHERINI, B., CAPPA, M., COLABUCCI, F., GALASSO, C., GIANOTTI, A.,

PASQUINO, A.M.:

Groth and pubertal spurt in Williams syndrome.

Acta Med. Auxol **25**: 185-189 (1993)

BOTTA, A., NOVELLI, G., MARI, A., NOVELLI, A., SABANI, M., KORENBERG, J.,

OSBORNE, L.R., DIGILIO, M.C., GIANOTTI, A., DALLAPICCOLA, B.:

Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients which does not include the STX1A and FZD3 genes.

J. Med. Genet. **36**: 478-480 (1999)

BRANDT, I.:

Perzentilenkurven für das Kopfumfangwachstum bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten sechs Jahren.

Der Kinderarzt **2**: 185-188 (1979)

BRANDT, I.:

Perzentilenkurven für das Längenwachstum. Bei Früh- und Reifgeborenen in den ersten fünf Lebensjahren.

Der Kinderarzt **11**: 43-51 (1980)

BRANDT, I.:

Growth dynamics of low-birth-weight infants with emphasis on the perinatal period.

In: Falkner F., Tanner JM (eds) Human growth. A comprehensive treatise. 2nd edn, Vol. 1, Plenum Press, New York, S. 415-475 (1986)

BRANDT, I., REINKEN, L.:

Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren.

Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn-Dortmund.

Klin. Pädiatr. **200**: 451-456 (1988)

BRAY, P.F., SHIELDS, W.D., WOLCOTT, G.J., MADSEN, J.A.:

Occipitofrontal head circumference - an accurate measure of intracranial volume.

J. Pediatr. **75**: 303-305 (1969)

BRICKENKAMP, R.:

Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests.

Göttingen: Hogrefe (1997)

BROCK, J., BROWN, G.D., BOUCHER, J.:

Free recall in Williams syndrome: is there a dissociation between short- and long-term memory?

Cortex **42**: 366-375 (2006)

BRØNDUM-NIELSEN, K., BECK, B., GYFTODIMOU, J., HØRLYK, H., LILJENBERG, U., PETERSEN, M.B., PEDERSEN, W., SAND, A., SKOVBY, F., STAFANGER, G., ZETTERQVIST, P., TOMMRUP, N.:

Investigation of deletions at 7q11.23 in 44 patients referred for Williams-Beuren syndrome, using FISH und four DANN polymorphisms.

Hum. Genet. **99**: 56-61 (1997)

BRUININKS, R.H., WOODCOCK, R.W., WEATHERMAN, R.F., HILL, B.K.:

Scales of Independent Behavior-Revised.

Itasca, IL: Riverside Publishing (1996)

BRUNS, H.-A.:

Überraschende Befunde im Bereich des Harntraktes bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

M Schr. Kinderheilkd. S. 564-566 (1968)

BUCKLER, J.:

A longitudinal study of adolescent growth.

Springer Verlag, London (1990)

BÜRGIN-WOLFF, A., GAZE, H., HADZISELIMOVIC, F., HUBER, H., LENTZE, M.J.,

NUSSLÉ, D., REYMOND-BERTHET, C.:

Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease.

Arch. Dis. Child. **66**: 941-947 (1991)

BULLINGER, M.:

Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A. (Eds.): Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Landsberg: Ecomed. (2000)

BURACK, J.A., ZIGLER, E.:

Intentional and incidental memory in organically mentally retarded, familial retarded and non-retarded individuals.

Am. J. Ment. Retard. **94**: 532-540 (1990)

BURN, J.:

Williams syndrome.

J. Med. Genet. **23**: 389-395 (1986)

CAIRO, S., MERLA, G., URBINATI, F., BALLABIO, A., REYMOND, A.:

WBSCR14, a gene mapping to the Williams-Beuren syndrom deleted region, ist a new member of the Mlx transcription factor network.

Hum. Mol. Genet. **10**: 617-627 (2001)

CAMERON, S.J., ORR, R.R.:

Stress in families of school-aged children with delayed mental development.

Can. J. Rehab. **2**: 137-144 (1989)

CAREL, J.C., LAHLOU, N., ROGER, M., CHAUSSAIN, J.L.:

Precocious puberty and statural growth.

Hum. Reprod. Update **10**: 135-147 (2004)

CASSIO, A., BAL, M.O., ORSINI, L.F., BALSAMO, A., SANSAVINI, S., GENNARI, M., DE CRISTOFARO, E., CICOGNANI, A.:

Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults.

J. Pediatr. **149**: 532-536 (2006)

CASTILLO-MORALES, R.:

Die Orofaziale Regulationstherapie. München: Pflaum Verlag (1991)

CASTRO, M., FERRETTI, F., LUCIDI, V., PAPADATOU, B., NICOLOSI, L., COLOZZO, E., GAMBARARA, M.:

Sindrome di Williams associata a celiachia: descrizione di un caso.

Riv. Ital. Ped. **12**: 751-752 (1986)

CATASSI, C., RÄTSCH, I.-M., ROSSINI, M., BORDICCHIA, F., CANDELA, F., COPPA, G.V., GIORGI, P.L.:

Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg

Lancet **343**: 200-203 (1994)

CAVALLARO, A., LOSCHIAVO, V., POTENZA, A.E., MODUGNO, P., FABBRI, M.C.,
REVELLI, L., COLLI, R.:

Diverticular disease: Complications and treatment.

Chir. Ital. **54**: 693-698 (2002)

CHAN, G.M., BUCHINO, J.J., MEHLHORN, D., BOVE, K.E., STEICHEN, J.J.,
TSANG, R.C.:

Effect of vitamin D on pregnant rabbits and their offspring.

Pediat. Res. **13**: 121-126 (1979)

CHARVAT, K.A., HORNSTEIN, L., OESTREICH, A.E.:

Radio-ulnar synostosis in Williams syndrome. A frequently associated anomaly.

Pediatr. Radiol. **21**: 508-510 (1991)

CHERNISKE, E.M., SADLER, L.S., SCHWARTZ, D., CARPENTER, T.O., POBER, B.:

Early puberty in Williams syndrome.

Clin. Dysmorphol. **8**: 117-121 (1999)

CHERNISKE, E.M., CARPENTER, T.O., KLAIMAN, C., YOUNG, E., BREGMAN, J.,

INSOGNA, K., SCHULTZ, R.T., POBER, B.R.:

Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. A. **131**: 255-264 (2004)

CHEVERS, N.:

Observations on the diseases of the orifice and valves of the aorta.

Guy's Hosp. Rep. **7**: 387-452 (1842)

CHIARAVALLOTTI, G., ROSSOMANDO, V., QUINTI, S., ASSANTA, N., UGHI, C.,
CECCARELLI, M.:

Sindrome di Williams-Beuren associata a malattia celiaca.

Minerva Pediatr. **47**: 43-47 (1995)

CHILLA, R., KOZIELSKI, P.:

Die Zunge als Spiegelbild zerebraler und artikulatorischer Dysfunktionen.

Münch. Med. Wochenschr. **119**: 403-408 (1977)

COHEN J.:

Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd edition.

Hillsdale: Lawrence Erlbaum. (1988)

CONWAY, E.E., NOONAN, J., MARION, R.W., STEEG, C.N.:

Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: Report of three cases.

J. Pediatr. **117**: 593-595 (1990)

CÔTÉ, G., JEQUIER, S., KAPLAN, P.:

Increased renal medullary echogenicity in patients with Williams syndrome.

Pediatr. Radiol. **19**: 481-483 (1989)

CRAIG, R.K., HALL, L., EDBROOKE, M.R., ALLISON, J., MacINTYRE, I.:

Partial nucleotide sequence of human calcitonin precursor mRNA identifies flanking cryptic peptides.

Nature **295**: 345-347 (1982)

CRISCO, J.J.:

Rate of cognitive development in young children with Williams syndrome.

Clin. Res. **38**: 536A (1990)

CRISCO, J.J., DOBBS, J.M., MUHLHERN, R.K.:

Cognitive processing of children with Williams syndrome.

Develop. Med. Child Neurol. **30**: 650-656 (1988)

CRISCO, J.J.:

Rate of cognitive development in young children with Williams syndrome.

Clin. Research, **38**: 536A (1990)

CULLER, F.L., JONES, K.L., DEFTOS, L.J.:

Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome.

J. Pediatr. **107**: 720-23 (1985)

CURRAN, M.E., ATKINSON, D.L., EWART, A.K., MORRIS, C.A., LEPPERT, M.F.,
KEATING, M.T.:

The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supravalvular aortic stenosis.

Cell **73**: 159-168 (1993)

CURRIE, P.J., SEWARD, J.B., REEDER, G.S., R.E. VLIETSTRA, R.E., BRESNAHAN, D.R.,
BRESNAHAN, J.F., SMITH, H.C., HAGLER, D.J., TAJIK, A.J.:

Continuous-wave Doppler echocardiographic assessment of severity of calcific aortic stenosis: a simultaneous Doppler-catheter correlative study in 100 adult patients.

Circulation **71**: 1162-1169 (1985)

DANIELS, S.R., LOGGIE, J.M.H., SCHWARTZ, D.C., STRIFE, J.L., KAPLAN, S.:

Systemic hypertension secondary to peripheral vascular anomalies in patients with Williams syndrome.

J. Pediatr. **106**: 249-251 (1985)

de DECKER, W.:

Heterotropie. In: Kaufmann H (ed): Strabismus, Enke Verlag Stuttgart S. 141-199 (1986)

DEL CAMPO, M., MAGANO, L., MARTINEZ IGLESIAS, J., PEREZ JURADO, L.:

Partial features of Williams-Beuren syndrome in a family with a novel 700 Kb 7q11.23 deletion.

Proc. Greenwood Genet. Cent. **21**: 169 (2002)

DEL PASQUA, A., RINELLI, G., TOSCANO, A., IACOBELLI, R., DIGILIO, C., MARINO, B.,
SAFFIRIO, C., MONDILLO, S., PASQUINI, L., SANDERS S.P., DE ZORZI, A.:

New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren syndrome.

Cardiol. Young. **19**: 563-567 (2009)

DEUTSCHE ARBEITSGRUPPE CHILD BEHAVIOR CHECKLIST

Deutsche child behavior checklist (CBCL 4-18) Köln: Geschäftsstelle KJFD (1993)

Deutsche Arbeitsgruppe Child Behavior Checklist. Die Child Behavior Checklist - CBCL 4 - 18, Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugendlichen- und Familiendiagnostik (KJFD) and Development Disorders **29**: 149-156 (1993)

DEVENNY, D.A., KRINSKY-MCHALE, S.J., KITTLER, P.M., FLORY, M., JENKINS, E., BROWN, W.T.:

Age-associated memory changes in adults with Williams syndrome.

Dev. Neuropsychol. **26**: 691-706 (2004)

DE VIVIE, E.R., BJÖRNSTAD, P.G., RASTAN, H., BEUREN, A.J., KONCZ., J.:

Hemodynamic results of surgery for congenital supra-ventricular aortic stenosis.

Thoraxchir. **26**: 357-362 (1978)

DILLING, H., MOMBOUR, W., SCHMIDT, M.H.:

Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10.

Bern: Verlag Hans Huber (1991)

DILTS, C.V., MORRIS, C.A., LEONARD, C.O.:

Hypothesis for development of a behavioral phenotype in Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. suppl. **6**: 126-131 (1990)

DOBER, I., KIRALYFALVI, L.:

Pubertal development in South-Hungarian boys and girls.

Ann. Hum. Biol. **20**: 71-74 (1993)

DODD, H.F., SCHNIERING, C.A., PORTER, M.A.:

Beyond behaviour: is social anxiety low in Williams syndrome?

J. Autism Dev. Disord. **39**: 1673-1681 (2009)

DÖPFNER, M., SCHMECK, K., BERNER, W., LEHMKUHL, G., POUSTKA, F.:
Zur Reliabilität und faktoriellen Validität der Child Behavior Checklist - eine Analyse in einer klinischen und einer Feldstichprobe.

Z. Kind. Jugendpsychiatr. **22**: 189-205 (1994)

DOLL, E.A.:

The measurement of social competence. Manual for the Vineland Social Maturity Scale.

Minneapolis: Educational Test Bureau (1953)

DRISCOLL, D.J., EDWARDS, W.D.:

Sudden and unexpected death in childhood and adolescence.

J. Am. Coll. Cardiol. **276** [Suppl B]: 118B-121B (1985)

DUBA, H.C., DOLL, A., NEYER, M., ERDEL, M., MANN, C., HAMMERER, I.,
UTERMANN, G., GRZESCHIK, K.H.:

The elastin gene is disrupted in a family balanced translocation t(7;16)(q11.23; q13) associated with a variable expression of the Williams-Beuren syndrome.

Eur. J. Hum. Genet. **10**: 351-361 (2002)

DUNN, L.E., DUNN, D.M.:

Peabody Picture Vocabulary Test. 4. Minneapolis, MN: Pearson Assessments (2007)

DUNN, L.E., DUNN, D.M., WHETTON, C., PINTILIE, D.:

British Picture Vocabulary Scale. Windsor: NFER-NELSON (1982)

DUPONT, B., DUPONT, A., BLIDDAL, J., HULST, E., MELCHIOR, J.C., OTTENSEN, O.E.:
Idiopathic hypercalcemia of infancy.

Dan. Med. Bul. **17**: 33-46 (1970)

EBELING, J., BETTE, L.:

Weitere Gesichtspunkte zu den kardiovaskulären Veränderungen bei hypercalcämischen, familiären und sporadischen supra- und subvalvulären Aortenstenosen mit peripheren arteriellen Stenosen.

Monatsschr. Kinderheilkd. **116**: 175-180 (1968)

EBELING, J., BETTE, L., SCHIEFER, I.:

Ein weiterer Beitrag zu den kardiovaskulären Veränderungen und der Klinik defektgeheilter infantiler Hyperkalzämien (Williams-Beuren-Syndrom).

Arch. Kinderheilkd. **180**: 1-14 (1969)

EDELMANN, L., PROSNITZ, A., PARDO, S., BHATT, J., COHEN, N., LAURIAT, T.,
OUCHANOV, L., GONZÁLEZ, P.J., MANGHI, E.R., BONDY, P., ESQUIVEL, M.,
MONGE, S., DELGADO, M.F., SPLENDORE, A., FRANCKE, U., BURTON B.K.,
MCINNES, A.:

An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism.

J. Med. Genet. **44**: 136-143 (2007)

EDWARDS, T.C., PATRICK, D.L., TOPOLSKI, T.D.:

Quality of life of adolescents with perceived disabilities.

J. Pediat. Psychol. **28**: 233-234 (2003)

EGGERT, D.:

Zur Diagnose der Minderbegabung.

Weinheim: Beltz-Verlag (1971)

EGGERT, D.:

Hannover-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter.

Weinheim: Beltz Verlag (1978)

EGGERT, P., PANKAU, R., OLDIGS, H.D.:

How necessary is a chromosomal analysis in growth-retarded girls?

Clin. Genet. **37**: 351-354 (1990)

EINFELD, S.L., TONGE, B.J.:

Developmental Behaviour Checklist (DBC)

Notting Hill, VIC.: Centre for Developmental Psychiatry and Psychology (1992, 1995)

EINFELD, S.L., TONGE, B.J., TURNER, G., PARMENTER, T., SMITH, A.;
Longitudinal course of behavioural and emotional problems of young persons with Prader-
Willi, Fragile X, Williams, and Down syndromes.

J. Intellect. Dev. Disab. **24**: 349-354 (1999)

EKLÖF, O., ILHA, D.O., ZETTERQVIST, P.:

Aortic hypoplasia.

Acta Paediat. **53**: 377-387 (1964)

ELLIOT, C.D.:

Differential Ability Scales. San Antonio, TX: Psychological Corporation (1990)

ELLIOTT, C.D. :

Differential Ability Scales. 2. San Antonio, TX: Psychological Corporation (2007)

ENGELHARDT, L., WILLERS, B., PELZ, L.:

Sexual maturation in East German girls.

Acta Paediatr. **84**: 1362-1365 (1995)

EWART, A.K., MORRIS, C.A., ENSING, G.J., LOKER, J., MOORE, C., LEPPERT, M.,
KEATING, M.:

A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7.

Proc. Natl. Acad. Sci. **15**: 3226-3230 (1993a)

EWART, A.K., MORRIS, C.A., ATKINSON, D., JIN, W., STERNES, K., SPALLONE, P.,
STOCK, A.D., LEPPERT, M., KEATING, M.T.:

Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome.

Nat. Genet. **5**: 11-16 (1993b)

EWART, A.K., JIN, W., ATKINSON, D., MORRIS, C.A., KEATING, M.T.:

Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene.

J. Clin. Invest. **93**: 1071-1077 (1994)

FANCONI, G., GIARDET, P., SCHLESINGER, B., BUTLER, N., BLACK, J.:
Chronische Hypercalcämie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen.

Helv. Paediatr. Acta **4**: 314-349 (1952)

FAZIO, M.J., MATTEI, M.G., PASSAGE, E., CHU, M.L., BLACK, D., SOLOMON, E.,
DAVIDSON, J.M., UITTO, J.:

Human elastin gene: new evidence for localization to the long arm of chromosome 7.

Am. J. Hum. Genet. **48**: 696-703 (1991)

FERRERO, G.B., HOWALD, C., MICALÉ, L., BIAMINO, E., BARTOLOMEO, A.,
FUSCO, C., TURTURO, M.G., FORZANO, S., REYMOND, A., MERLA, G.:

An atypical 7q11.23 deletion in a normal IQ Williams-Beuren syndrome patient.

Eur. J. Hum. Genet. **18**: 33-38 (2010)

FILIP, S.H., DOENGES, D.:

Entwicklungsstests. In KJ Groffmann & L Michel (Eds.), Intelligenz- und Leistungsdiagnostik (pp. 202-306). Göttingen: Hogrefe (1983)

FIXLER, D.E., LAIRD, W.P., FITZGERALD, V., STEAD, S., ADAMS, R.:

Hypertension screening in schools: results of the Dallas study.

Pediatr. **63**: 32-36 (1979)

FLEHMIG, I., SCHLOON, M., UHDE, J.; VON BERNUTH, H.:

Denver-Entwicklungsskalen. Testanweisung. Hamburg: Hamburger Spastikerverein (1973)

FORBES, G.B.:

Vitamin D in pregnancy and the infantile hypercalcemic syndrome.

Pediatr. Res. **13**: 1382 (1979)

FORBES, G.B., CEFARELLI, C., MANNING, J.:

Vitamin D and infantile hypercalcemia.

Pediatrics **42**: 203-204 (1968)

FORBES, G.B., BRYSON, M.F., MANNING, J., AMIRHAKIMI, G.H., REINA, J.C.:
Impaired calcium homeostasis in the infantile hypercalcemic syndrome.
Acta Paediat. Scand. **61**: 305-309 (1972)

FOSTER, K., FERRELL, R., KING-UNDERWOOD, L., POVEY, S., ATTWOOD, J.,
RENNICK, R., HUMPHRIES, S.E., HENNEY, A.M.:
Description of a dinucleotide repeat polymorphism in the human elastin gene and its use to
confirm assignment of the gene to chromosome 7.
Ann. Hum. Genet. **57**: 87-96 (1993)

FRASER D., KIDD L., KOOH S.W., PAUNIER L.:
A new look at infantile hypercalcemia.
Pediatr. Clin. North. Ma. **13**: 503-525 (1966)

FREIENSTEIN, K.:
Untersuchung der Validität der Aufgaben zum visuellen Gedächtnis mit den Bilder-
Gedächtniskarten.
Kiel: unveröff. Diplomarbeit (2001)

FRENCH, J.W., GUNTHEROTH, W.G.:
An explanation of asymmetric upper extremity blood pressures in supravalvular aortic
stenosis. The Coanda Effect.
Circulation **42**: 31-36 (1970)

FRIEDMAN W.F., MILLS L.F.:
The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the
supravalvular aortic stenosis syndrome.
Pediatrics. **43**: 12-18 (1969)

FROHNAUER, J., CALIEBE, A., GESK, S., PARTSCH, C.J., SIEBERT, R., PANKAU, R., JENDERNY, J.:

No significantly increased frequency of the inversion polymorphism at the WBS-critical region 7q11.23 in German parents of patients with Williams-Beuren syndrome as compared to a population control.

Mol. Cytogenet. **3**: 21 (2010)

FRYNS, J.P., BORGHGRAEF, M., VOLCKE, P., VAN DEN BERGHE, H.:

Adults with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. **40**: 253 (1991)

FUHRMANN, W., VOGEL, F.:

Genetische Familienberatung. Ein Leitfaden für Studenten und Ärzte.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 98 (1982)

FULLER, G.B., RANKIN, R.E.:

Differences in levels of parental stress among mothers of learning disabled, emotionally impaired, and regular school children.

Percep. Mot. Skills **78**: 583-592 (1994)

GAGLIARDI, C., BONAGLIA, M.C., SELICORNI, A., BORGATTI, R., GIORDA, R.:

Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion.

J. Med. Genet. **40**:526-530 (2003)

GARABEDIAN, M., JACQZ, E, GUILLOZO, H., GRIMBERG, R., GUILLOT, M.,

GAGNADOUX, M.-F., BROYER, M., LENOIR, G., BALSAN, S.:

Elevated plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and an elfin facies.

N. Engl. J. Med. **312**: 948-952 (1985)

GARCIA, R.E., FRIEDMANN, W.F., KABACK, M.M., ROWE, R.D.:

Idiopathic hypercalcemia and supra-avalvular aortic stenosis.

N. Eng. J. Med. **271**: 117-120 (1964)

GHORAI, S., ULBRIGHT, T.M., REX, D.K.:

Endoscopic findings of diverticular inflammation in colonoscopy patients without clinical acute diverticulitis: Prevalence and endoscopic spectrum.

Am. J. Gastroenterol. **98**: 802-806 (2003)

GIANNOTTI, A., TIBERIO, G., CASTRO, M., VIRGILII, F., FERRETTI, F.,

DIGILIO, M.C., GAMBARARA, M., DALLAPICCOLA, B.:

Coeliac disease in Williams syndrome.

J. Med. Genet. **38**: 767-768 (2001)

GIBSON, R.:

Mental retardation in idiopathic infantile hypercalcaemia.

Am. J. Ment. Retard. **63**: 433-437 (1958)

GLAB, E., BARG, E., WIKIER, A.B., GRABOWSKI, M., NOCZYŃSKA, A.:

Influence of GnRH analog therapy on body mass in central precocious puberty.

Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab. **15**: 7-11 (2009)

GONZALES, E.R.:

For puberty comes too soon, new treatment highly effective.

JAMA **248**: 1149-1152 (1982)

GOODMAN, R.:

The Strengths and Difficulties Questionnaire: A research note.

J Child Psychol. Psychiat. **38**: 581-586 (1997)

GOPNIK, A., MELTZOFF, A.:

The development of categorization in the second year of life and its relation to other cognitive and linguistic developments.

Child Development **58**: 1523-1531 (1987)

GORLIN, R.J., COHEN, M.M. jr., LEVIN, L.S.:

Syndromes of the head and neck.

Oxford University Press, Oxford S. 143-148 (1990)

GOSCH, A.:

Studie zu psychologischen Aspekten bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom.

Kiel: unveröff. Dissertation (1992)

GOSCH, A.:

Mütterliche Belastung bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom, Down-Syndrom, geistiger Behinderung nichtsyndromaler Ätiologie im Vergleich zu der nichtbehinderter Kinder.

Z. Kind. Jugendpsychiatr. Psychoth. **4**: 285-295 (2001)

GOSCH, A.

Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Williams Beuren Syndrom.

Heilpädagogische Forschung **30**: 148-158 (2004)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

„Autistic“ behavior in two children with Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **53**: 83-84 (1994)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **53**: 335-339 (1994)

GOSCH, A., STÄDING, G., PANKAU, R.:

Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **52**: 291-296 (1994)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom.
Kindheit und Entwicklung, **4**: 143-148 (1995)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome.
Am. J. Med. Genet. **61**: 26-29 (1996)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Personality characteristics and behavior problems in individuals of different ages with
Williams syndrome.
Develop. Med. Child Neurol. **39**: 527-533 (1997)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Der Verhaltensphänotyp beim Williams-Beuren-Syndrom: Darstellung des aktuellen Forschungsstandes.
Zeitschr. f. Klin. Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie **4**: 289-303 (1998)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

The development of visual-motor abilities in children with Williams syndrome compared to non-disabled children.
Dearborn, MI: Paper presented at the 8th International Professional Conference on Williams Syndrome (2000)

GOSCH, A., PANKAU, R.:

Mütterliche Belastung bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom, Down-Syndrom, geistiger Behinderung nichtsyndromaler Ätiologie im Vergleich zu der nichtbehinderter Kinder.
Zeitschr. f. Kinder- u. Jugendpsychiatrie **29**: 285-295 (2001)

GOTHELF, D., FARBER, N., RAVEH, E., APTER, A., ATTIAS, J.:

Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities.
Neurology. **66**: 390-395 (2006)

GRECO, L., MÄKI, M., DI DONATO, F., VISAKORPI, J.K.:

Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area. In: Auricchio S, Visakorpi, JK, eds. Common food intolerances 1: epidemiology of coeliac disease.

Basel: Karger 25-44 (1992)

GREENBER, G.D.:

Support systems and parent stress in families with trainable mentally retarded children. Philadelphia, PA.: Temple University Unpublished doctoral dissertation (1983)

GREENBERG, F.:

Williams syndrome professional symposium.

Am. J. Med. Genet. suppl. **6**: 85-88 (1990)

GREENBERG, F., LEWIS, R.A.:

The Williams syndrome: spectrum and significance of ocular features.

Ophthalmol. **95**: 1608-1612 (1988)

GREENBERG, F., NICKERSON, E., McCASKILL, C., KEATING, M., SHAFFER, L.G.:

Deletions of the elastin gene in Williams syndrome.

Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 213 (1994)

GREER, M.K., BROWN III, F.R., SHASHIDHAR PAI, G., CHOUDRY, S.H., KLEIN, A.J.:

Cognitive adaptive, and behavioral characteristics of Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.), **74**: 521-525 (1997)

GREULICH, W.W., PYLE, S.I.:

Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.

2nd ed. Stanford University Press, Stanford (1959)

GRILLO, R., PETRONZELLI, F., MORA, B., BONAMICO, M., MAZZILLI, M.C.:

Search for coeliac disease susceptibility loci on 7q11.23 candidate region: absence of association with the ELN17 microsatellite marker.

Hum. Hered. **50**: 180-183 (2000)

GRIMM, H.:

Störungen der Sprachentwicklung: Grundlagen – Ursachen, Diagnose – Intervention – Prävention. Göttingen: Hogrefe Verlag (1999)

GRIMM, H.:

Störungen der Sprachentwicklung: Grundlagen – Ursachen, Diagnose – Intervention – Prävention. Göttingen: Hogrefe Verlag (2012)

GRIMM, H., SCHÖLER, H.:

Heidelberger Sprachentwicklungstest (HSET). Göttingen: Hogrefe (1991)

GRIMM, T., WESSELHOEFT, H.:

Zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der isolierten Form der supra-avalvulären Aortenstenose. (Untersuchungen von 128 Familien).

Z. Kardiol. **69**: 168-172 (1980)

GRUENWALD, P.:

The normal changes in the position of the embryonic kidney.

Anat. Rec. **85**: 163-176 (1943)

HAHN, L.J., FIDLER, D.J., HEPBURN, S.L.:

Adaptive behavior and problem behavior in young children with Williams syndrome.

Am. J. Intellect. Dev. Disabil. **119**: 49-63 (2014)

HALLIDIE-SMITH, K.A., KARAS, S.:

Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome.

Arch. Dis. Child **63**: 809-813 (1988)

HAMMER, L.D., KRAEMER, H.C., WILSON, D.M., RITTER, P.L., DORNBUSCH, S.M.:

Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents.

Am. J. Dis. Child **145**: 259-263 (1991)

HEGER, S., PARTSCH, C.J., SIPPELL, W.G.:

Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **84**: 4583-4590 (1999)

HEGER, S., SIPPELL, W.G., PARTSCH, C.J.:

Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Treatment for Precocious Puberty. Twenty Years of Experience.

Delemarre-van de Waal HA (ed): Abnormalities in Puberty. Scientific and Clinical Advances. Endocr. Dev. Basel, Karger **8**: 94-125 (2005)

HELLBRÜGGE, T.:

Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik. München: Solaris (1994)

HELLER, R., RAUCH, A., LÜTTGEN, S., SCHRÖDER, B., WINTERPACHT, A.:

Partial deletion of the critical 1.5 Mb interval in Williams-Beuren syndrome

J. Med. Genet. **40**: 1-5 (2003)

HERNANDEZ-SIVERIO, N., GOMEZ CULEBRAS, M.A., ALVAREZ-ARGUELLES, H.,

RODRIGUEZ LUIS, J.C., GONZALEZ HERMOSO, F., BENTO BRAVO, L.:

Acute perforated sigmoid diverticulitis in childhood.

Cir. Pediatr. **5**: 48-50 (1992)

HILHORST M.I., BRINK, M., WAUTERS, E.A., HOUWEN, R.H.:

Down syndrome and coeliac disease: five new cases with a review of the literature.

Eur. J. Pediatr. **152**: 884-887 (1993)

HIORT, O., DANNE, T., WABITSCH, M.:

Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2010)

HIROTA, H., MATSUOKA, R., CHEN, X.N., SALANDANAN, L.S., LINCOLN, A., ROSE, F.E., SUNAHARA, M., OSAWA, M., BELLUGI, U., KORENBERG, J.R.:
Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on chromosome 7q11.23.
Genet. Med. **5**: 311-321 (2003)

HITMAN, G.A., GARDE, L., DAOUD, W., SNODGRASS, G.J.A.I., COHEN, R.D.:
The calcitonin-CGRP gene in the infantile hypercalcaemia/Williams-Beuren syndrome.
J. Med. Genet. **26**: 609-613 (1989)

HÖPPENER, J.W.M., STEENBERGH, P.H., ZANDBERG, J., BAKKER, E., PEARSON, P.L., GEURTS VON KESSEL, A.H.M., JANSZ, H.S., LIPS, C.J.M. :
Localisation of the polymorphic human calcitonin gene on chromosome 11.
Hum. Genet. **66**: 309-312 (1984)

HODAPP, R.M., BURACK, J.A., ZIGLER, E.:
Developmental approaches to mental retardation: A short introduction.
In JA Burck, RM, Hodapp & E Zigler (Eds). *Handbook of mental retardation and development* (pp. 3-19). New York: Cambridge University Press (1998)

HOOFT, C., VERMASSEN, A., BLANCQUAERT, A.:
Observations concerning the evolution of the chronic form of idiopathic hypercalcaemia in children.
Helv. Paediat. Acta **2**: 138-1447 (1963)

HOOGENRAAD, C.C., KOEKKOEK, B., AKHMANOVA, A., KRUGERS, H., DORTLAND, B., MIEDEMA, M., VAN DER LINDEN, A., KAVERINA, I., GROSVELD, F., DE ZEEUW, C.I., GALJART, N.:
Targeted mutation of *CyIn2* in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice.
Nat. Genet. **32**: 116-127 (2002)

HOROWITZ, P.E., AKHTAR, S., WULFF, J.A., AL FADLEY, F., AL HALEES, Z.:
Coronary artery disease and anesthesia-related death in children with Williams syndrome.
J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. **16**:739-741 (2002)

HORT, W., LICHTLI, H., KALBFLEISCH, H., KÖHLER, F., FRENZEL, H.,
MILZNER-SCHWARZ, U.:
The size of human coronary arteries depending on the physiological and pathological growth
of the heart, the age, the size of supplying areas and the degree of coronary sclerosis.
Virchows Archiv **397**: 37-59 (1982)

HOWALD, C., MERLA, G., DIGILIO, M.C., AMENTA, S., LYLE, R., DEUTSCH, S.,
CHOUDHURY, U., BOTTANI, A., ANTONARAKIS, S.E., FRYSSIRA, H.,
DALLAPICCOLA, B., REYMOND, A.:
Two high throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams-
Beuren syndrome patients with atypical deletions.
J. Med. Genet. **43**: 266-273 (2006)

HOWLIN, P., DAVIES, M., UDWIN, O.:
Cognitive functioning in adults with Williams syndrome.
J. Child Psychol. Psychiatr. **39**: 183-189 (1998)

HRABOK, M., SHERMAN, E.M., BELLO-ESPINOSA, L., HADER, W.:
Memory and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy.
Pediatr. **131**: e525-532 (2013)

HUDSON, K.D., FARRAN, E.K.:
Drawing the line: drawing and construction strategies for simple and complex figures in Wil-
liams syndrome and typical development.
Br. J. Dev. Psychol. **29**: 687-706 (2011)

HUDSON, K.D., FARRAN, E.K.:

Looking around houses: attention to a model when drawing complex shapes in Williams syndrome and typical development.

Res. Dev. Disabil. **34**: 3029-3039 (2013)

HÜTSCH, C.:

Beschreibung der vegetativen Imbalance bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität.

Dissertation Med Uni Göttingen (2002)

HUNT, W.:

Grammatical structures written at three grade levels (Research Report No. 3).

Champaign, IL: National Council of Teachers of English (1965)

HUTCHINS, G.M., MIRVIS, S.E., MENDELSON, G., BULKLEY, B.H.:

Supravalvular aortic stenosis with parafollicular cell (C-cell) hyperplasia.

Am. J. Med. **64**: 967-973 (1978)

IMASHUKU, S., HAYASHI, S., KURIYAMA, K., HIBI, S., TABATA, Y., TODO, S.:

Sudden death of a 21-year-old female with Williams syndrome showing rare complications.

Pediatr. Int. **42**: 322-324 (2000)

INGELFINGER, J.R., NEWBURGER, J.W.:

Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome.

J. Pediatr. **119**: 771-773 (1991)

INO, T.:

Angiographical studies on the distribution of coronary arteries in children. Part 2.

Caliber and distribution of coronary arteries in congenital heart disease.

Acta Paediatr. Jpn. **26**: 178-184 (1984)

INO, T., NISHIMOTO, K., IWAHARA, M., AKIMOTO, K., BOKU, H., KANEKO, K., TOKITA, A., YABUTA, K., TANAKA, J.:

Progressive vascular lesions in Williams-Beuren syndrome.

Pediatr. Cardiol. **9**: 55-58 (1988)

JARROLD, C., BADDELEY, A.D., HEWES, A.K.:

Genetically dissociated components of working memory: evidence from Down's and Williams syndrome.

Neuropsychol. **37**: 637-651 (1999)

JENSEN, O.A., WARBURG, M., DUPONT, A.:

Ocular pathology in the elfin face syndrome (the Fanconi-Schlesinger Type of idiopathic hypercalcaemia of infancy).

Ophthalmol. **172**: 434-444 (1976)

JOHN, A.E., ROWE, M.L., MERVIS, C.B.:

Referential communication skills of children with Williams syndrome: understanding when messages are not adequate.

Am. J. Intellect. Dev. Disabil. **114**: 85-99 (2009)

JONES, K.L.:

Smith's recognizable patterns of human malformation. (4th. edn.)

W.B. Saunders Company S. 106-107 (1988)

JONES, K.L., SMITH, D.W.:

The Williams elfin facies syndrome. A new perspective.

J. Pediatr. **86**: 718-723 (1975)

JOSEPH, M.C., PARROTT, D.:

Severe infantile hypercalcaemia with special reference to the facies.

Arch. Dis. Childhood 385-395 (1958)

JUE, K.L., RAGHIB, G., AMPLATZ, K., ADAMS, P. JR., EDWARDS, J.E.:
Anomalous origin of the left pulmonary artery from the right pulmonary artery.
Report of 2 cases and review of the literature.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. **95**: 598-610 (1965)

JUN, S., STOLLMANN, N.:
Epidemiology of diverticular disease.
Best Pract- Res. Clin. Gastroenterol. **16**: 529-542 (2002)

JURADO, L.A.P., PEOPLES, R., KAPLAN, P., MARIMAN, E.C.M., FRANCKE, U.:
Deletions and candidate genes in Williams syndrome.
Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 214 (1994)

KANTARIA, B.K., MITTLEMAN, R.S.:
Concomitant reentrant tachycardias from concealed accessory atrioventricular bypass and
atrioventricular nodal re-entry in a patient with Williams syndrome.
Cardiology **91**: 264-267(1999)

KAPLAN, P., KIRSCHNER, M., WATTERS, G., COSTA, M.T.:
Contractures in patients with Williams syndrome.
Pediatrics **84**: 895-899 (1989)

KARA-MOSTEFA, A., RAOUL, O., LYONNET, S., AMIEL, J., MUNNICH, A.,
VEKEMANS, M., MAGNIER, S., OSSAREH, B., BONNEFONT, J.P.:
Recurrent Williams-Beuren syndrome in a sibship suggestive of maternal germ-line mosaicism.
Am. J. Hum. Genet. **64**: 1475-1478 (1999)

KARMILOFF-SMITH, A.:
Beyond Modularity. A developmental perspective on cognitive science.
Cambridge, MA: MIT Press (1992)

KARMILOFF-SMITH, A.:

Precis of beyond modularity: A developmental perspective on cognitive science.

Behavioral and Brain Sciences **17**: 693-745 (1994)

KARMILOFF-SMITH, A.:

Beyond Modularity. A developmental perspective on cognitive science.

Cambridge, MA: MIT Press. (1995).

KARMILOFF-SMITH, A., KLIMA, E., BELLUGI, U., BARON-COHEN, S.:

Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with Williams syndrome.

J. Cognitive Neuroscience **7**: 196-208 (1995)

KARMILOFF-SMITH, A., TYLER, L.K., VOICE, K., SIMS, K., UDWIN, O., HOWLIN, P., DAVIES, M.:

Linguistic dissociation in Williams syndrome: evaluating receptive syntax in on-line and off-line tasks.

Neuropsychol. **36**: 343-351 (1998)

KARMILOFF-SMITH, A., GRANT, J., EWING, S., CARETTE, M.J., METCALFE, K., DONNAI, D., READ, A.P., TASSABEHJI, M.:

Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlations in Williams-Beuren syndrome.

J. Med. Genet. **40**: 136-140 (2003)

KAUFMANN, A.S., KAUFMANN, N.L.:

Administration and Scoring Manual for Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT).

Circle Pines, MN: American Guidance Service (1990)

KAUFMAN, A.S., KAUFMAN, N.L.:

Kaufman Brief Intelligence Test, Second Edition (KBIT-2).

San Antonio, TX: Pearson (2004)

KIRK, S.A., KIRK, W.A.:

Illinois Test of Psycholinguistic Abilities, Revised.

Urbana, IL: University of Illinois Press (1968).

KIRK, S.A., MCCARTHY, J.J., KIRK, W.D.:

Illinois Test of Psycholinguistic Abilities (IPTA). Urbana: University of Illinois Press (1978)

KLEIN, A.J., ARMSTRONG, B.L., GREER, M.K., BROWN, F.R.:

Hyperacusis and otitis media in individuals with Williams syndrome.

J. Speech Hear. Dis. **55**: 339-344 (1990)

KLEIN-TASMAN, B.P., MERVIS, C.B., LORD, C.E., PHILLIPS, K.D.:

Socio-communicative deficits in young children with Williams syndrome: Performance on the Autism Diagnostic Observation Schedule.

Child Neuropsychol. **13**: 444–467 (2007)

KLEIN-TASMAN, B.P., PHILLIPS, K.D., LORD, C., MERVIS, C.B., GALLO, F.J.:

Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome.

J. Dev. Behav. Pediatr. **30**: 289-299 (2009)

KLETTER, G.B., KELCH, R.P.:

Clinical review 60: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty.

J. Clin. Endocrinol. Metab. **79**: 331-334 (1994)

KLIMM, H.D., REUTER-KUHN, I.:

Prävalenz der Hypertonie im Kindesalter. Untersuchungen in 21 hausärztlichen Praxen.

Fortschr. Med. **112**: 49-52 (1994)

KNÖRR, K., KNÖRR-GÄRTNER, H., BELLER, F.K., LAURITZEN, C.:

Geburtshilfe und Gynäkologie. Physiologie und Pathologie der Reproduktion. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, 3. Aufl., S. 341 (1989)

KNOPF, M., SCHNEIDER, W.:

Die Entwicklung des kindlichen Denkens und die Verbesserung der Lern- und Gedächtnis-kompetenzen. In Weinert, F. E. (Ed.): Entwicklung im Kindesalter. Weinheim: Psychologie Verlags Union. S. 75-94 (1998)

KNUDTZON, J., AKSNER, L., AKSLEN, L.A., AARSKOG, D.:

Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D and normocalcaemia in presumed familial Williams syndrome. Clin. Genet. **32**: 369-374 (1987)

KOBRIN, I., DUNN, F., OLIGANAN, W., KUMAR, A., VENTURA, H.G.,

MESSERLI, F.H., FRÖHLICH, E.D.:

Essential hypertension in the elderly: Circadian variations in arterial blood pressure.

In: Weber, M.A., Grayer, J.I.M. (Hrsg) Ambulatory blood pressure monitoring.

Steinkopff, Darmstadt, S 181-185 (1984)

KÖHLER, G., EGELKRAUT, H.:

Münchener Funktionelle Entwicklungsdiagnostik für das 2. und 3. Lebensjahr.

München: Verlag der Aktion Sonnenschein (1984)

KOTZOT, D., BERNASCONI, F., BRECEVIC, L., ROBINSON, W.P., KISS, P.,

KOSZTOLANYI, G., LURIE, I.W., SUPERTI-FURGA, A., SCHINZEL, A.:

Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus.

Eur. J. Pediatr. **154**: 477-482 (1995)

KRAIJER, D.W., KEMA, G.N.:

Sociale rezaamheidsschaal SRZ-P voor zwaksinnigen cvan hoger niveau: handleiding.

Lisse: Swets & Zeitlinger (1990)

KRENZIEN, J., RODING, H.:

Sigmoid diverticulitis.

Zentralbl. Chir. **113**: 813-826 (1988)

KROMEYER-HAUSCHILD, K., WABITSCH, M., KUNZE, D., GELLER, F., ZIEGLER, A., GEIß, H.C., HESSE, V., HIPPEL, V., JAEGER, U., JOHNSEN, D., KIESS, W., KORTE, W., MENNER, K., MÜLLER, M., NIEMANN-PILATUS, A., REMER, T.H., SCHAEFER, F., WITTCHEN, H.U., ZABRANSKY, S., ZELLNER, K., HEBEBRAND, J.:
Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.

Monatschr. Kinderheilkd. **149**: 807-818 (2001)

KRULL, F., EHRICH, J.H.H.:

Krankheiten mit Beteiligung von Herz und Niere bei Kindern und Erwachsenen.

M Schr. Kinderheilkd. **140**: 322-329 (1992)

KRULL, F., EHRICH, J.H.H., OFFNER, G., FROEDE, K., BUCK, T.:

Ambulante 24-h-Blutdruckmessung bei gesunden Kindern und Jugendlichen.

Monatsschr. Kinderheilkd. **142**: 110-117 (1994)

KRUSE, K., PANKAU, R., GOSCH, A., WOHLFAHRT, K.:

Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome.

J. Pediatr. **121**: 902-907 (1992)

KUNZE, J.:

Wiedemanns Atlas Klinischer Syndrome (6. Aufl.) Stuttgart: Schattauer S. 76-79 (2010)

KURLANDER, G.J., PETRY, E.I., TAYBI, H., LURIE, P.R., CAMPBELL, J.A.:

Supravalvular aortic stenosis* Roentgen analysis of twenty-seven cases.

Am. J. Roent. **98**: 782-799 (1966)

LARGO, R.J., PRADER, A.:

Pubertal development in Swiss girls.

Helv. Paediatr. Acta **38**: 229-243 (1983a)

LARGO, R.J., PRADER, A.:

Pubertal development in Swiss boys.

Helv. Paediatr. Acta **38**: 211-228 (1983b)

LAWS, G., BISHOP, D.V.M.:

Pragmatic language impairment and social impairment in Williams syndrome: a comparison with Down's syndrome and specific language impairment.

Intern. J. Language and Communication Disorders **39**: 45-64 (2004)

LEIBER, B.:

Die klinischen Syndrome, 7. Aufl.

Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S. 788-789

LENTNER, C.:

Blutdruck. In: Diem, K. (Hrsg) Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen, 7.Aufl.

Thieme / Stuttgart, S. 549 (1975)

LEYFER, O.T., WOODRUFF-BORDEN, J., KLEIN-TASMAN, B.P., FRICKE, J.S.,
MERVIS, C.B.:

Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. **141B**: 615-622 (2006)

LIANE, B., JOHNSON, L.B., COMEAU, M., CLARKE, K.D.:

Hyperacusis in Williams syndrome.

J. Otolaryngol. **30**: 90-92 (2001)

LOBAN, W.:

Language development: Kindergarten through grade twelve (Research Report No.18).

Champaign, Il.: National Council of Teachers of English (1976)

LOGGIE, J.M.:

Evaluation and management of childhood hypertension.

Surg. Clin. North Am. **65**: 1623-1649 (1985)

LOPEZ-RANGEL, E., MAURICE, M., MCGILLIVRAY, B., FRIEDMAN, J.M.:
Williams syndrome in adults.

Am. J. Med. Genet. **44**: 720-729 (1992)

LOSH, M., BELLUGI, U., REILLY, J., ANDERSON, D.:

The integrity and independence of evaluation in narratives: evidence from children with Williams syndrome. *Vorabexemplar* (1999)

LOSSE, A., HENDERSON, S.E., ELLIMAN, D., HALL, D., KNIGHT, E.,
JONGMANS, M.:

Clumsiness in children – do they grow out of it? A 10-year-follow-up-study.

Dev. Med. Child Neurol. **33**: 55-68 (1991)

LOWERY, M., BROTHMAN, L., EWART, A., MORRIS, C.A., KEATING, M., LEONARD,
C., CAREY, J., BROTHMAN, A.:

Application of ELN cosmid probes using fluorescence in situ hybridization (FISH) towards a clinical diagnostic test for Williams syndrome.

Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 194 (1994)

LÜER, G., COHEN, R., NAUCK, W.:

Eine Kurzform der „Vineland Social Maturity Scale“ für minderbegabte Kinder.

In Eggert, D. (Ed.) *Zur Diagnose der Minderbegabung*.

Weinheim: Beltz Verlag S. 281-292 (1971)

LUKÁCS, Á.:

Language abilities in Williams Syndrome, Akadémiai Kiadó, Budapest (2005)

MAISULS, H., ALDAY, L.E., THUER, O.:

Cardiovascular findings in the Williams-Beuren syndrome.

Am. Heart J. **114**: 897-899 (1987)

MARKOWITSCH, H.J.:

Gedächtnisstörungen. Stuttgart: Kohlhammer (1999)

MARKOWITSCH, H.J.:

Gedächtnis und Gedächtnisstörungen: Neuropsychologie, Neurologie, Psychiatrie, Diagnostik und Therapie Teil 1. Seminar im Rahmen der 61. Lindauer Psychotherapiewochen (www.Lptw.de) (2011)

MARLER, J.A., ELFENBEIN, J.L., RYALS, B.M., URBAN, Z., NETZLOFF, M.L.:

Sensorineural hearing loss in children and adults with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. A. **138**: 318-327 (2005)

MARLER, J.A., SITCOVSKY, J.L., MERVIS, C.B., KISTLER, D.J., WIGHTMAN, F.L.:

Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams syndrome: cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing.

Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. **154C**: 249-265 (2010)

MARSHALL, W.A., TANNER, J.M.:

Variations in pattern of pubertal changes in girls.

Arch. Dis. Child **44**: 291-303 (1969)

MARSHALL, C.R., YOUNG, E.J., PANI, A.M., FRECKMANN, M.L., LACASSIE, Y., HOWALD, C., FITZGERALD, K.K., PEIPPO, M., MORRIS, C.A., SHANE, K., PRIOLO, M., MORIMOTO, M., KONDO, I., MANGUOGLU, E., BERKER-KARAUZUM, S., EDERY, P., HOBART, H.H., MERVIS, C.B., ZUFFARDI, O., REYMOND, A., KAPLAN, P., TASSABEHJI, M., GREGG, R.G., SCHERER, S.W., OSBORNE, L.R.:

Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11.

Am. J. Hum. Genet. **83**: 106-111 (2008)

MARTENS, M.A., WILSON, S.J., REUTENS, D.C.:

Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype.

J. Child Psychol. Psychiatry **49**: 576-608 (2008)

MARTIN, N.D.T., SNODGRASS, G.J.A.I., COHEN, R.D.:

Idiopathic infantile hypercalcaemia - a continuing enigma.

Arch. Dis. Child. **59**: 605-613 (1984)

MATARAZZO, J.D.:

Die Messung und Bewertung der Intelligenz Erwachsener nach Wechsler.

Bern: Hans Huber Verlag (1982)

MATSUMOTO, N., KITANI, R., KALINEC, F.:

Linking LIMK1 deficiency to hyperacusis and progressive hearing loss in individuals with Williams syndrome.

Commun. Integr. Biol. **4**: 208–210 (2011)

MAYER, M.:

Frog, where are you? New York: Dial press (1969)

MENCARELLI, L.:

Stenosi supravolvalare aortica ad anello.

Arch. Ital. Anat. Path. **1**: 829-841 (1930)

MENG, X., LU, X., LI, Z., GREEN, E.D., MASSA, H., TRASK, B.J., MORRIS, C.A.,

KEATING, M.T.:

Complete physical map of the common deletion region in Williams-Beuren syndrome and identification and characterization of three novel genes.

Hum. Genet. **103**: 590-599 (1998)

MERLA, G., UCLA, C., GUIPPONI, M., REYMOND, A.:

Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrom critical region.

Hum. Genet. **110**: 429-438 (2002)

MERVIS, C.:

Early conceptual development of children with Down syndrome: A developmental perspective.

New York: Cambridge University Press (1990)

MERVIS, C.B., BERTRAND, J.:

Developmental relations between cognition and language: Evidence from Williams syndrome.
In L.B. Adamson & M.A. Ronski (Eds.), *Communication and language acquisition: Discoveries from atypical development* (pp. 75-106) New York: Brookes (1997)

MERVIS, C.B., MORRIS, C.A., BERTRAND, J., ROBINSON, B.F.:

Williams syndrome: Findings from an integrated program of research.
In H. Tager-Flusberg (Ed.), *Neurodevelopmental disorders*. (pp. 65-110).
Cambridge, MA: The MIT Press (1999)

MERVIS, C.B., ROBINSON, B.F., BERTRAND, J., MORRIS, C.A.,
KLEIN-TASMAN, B.P., ARMSTRONG, S.C.:

The Williams syndrome cognitive profile.
BrainCogn. **44**: 604–628 (2000)

MERVIS, C.B., KLEIN-TASMAN, B.P.:

Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior.
Ment. Retard. Dev. Dis. Res. Rev. **6**: 148-158 (2000)

MERVIS, C.B., MORRIS, C.A., KLEIN-TASMAN, B.P., BERTRAND, J., KWITNY, S.,
APPELBAUM, L.G., RICE, C.E.:

Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions.

Dev. Neuropsychol. **23**: 245-270 (2003)

MERVIS, C.B., BECERRA, A.M.:

Language and communicative development in Williams syndrome.
Ment. Retard. Dev. Disab. Res. Rev. **13**: 3-15 (2007)

MERVIS C.B., JOHN A.E.:

Vocabulary abilities of children with Williams syndrome: strengths, weaknesses, and relation to visuospatial construction ability.

J. Speech Lang. Hear. Res. **51**: 967-82 (2008)

MERVIS, C.B., JOHN, A.E.:

Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches.

Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 15; **154C**: 229-248 (2010)

MERVIS, C.B., VELLEMAN, S.L. :

Children with Williams Syndrome: Language, Cognitive, and Behavioral Characteristics and their Implications for Intervention.

Lang Learn Educ.1; **18**: 98–107 (2011)

MERVIS, C.B., KISTLER, D.J., JOHN, A.E., MORRIS, C.A.:

Longitudinal Assessment of Intellectual Abilities of Children with Williams Syndrome: Multilevel Modeling of Performance on the Kaufman Brief Intelligence Test-2.

Am. J. Intellect. Dev. Disabil. **117**: 134-155 (2012)

MEYER, H.:

Geistige Behinderungen. In: Borchert, J. (Ed.): Handbuch der Sonderpädagogischen Psychologie. Göttingen: Hogrefe Verlag. S 60-75 (2000)

MIANI, C., PASSON, P., BRACALE, A.M., BAROTTI, A., PANZOLLI, N.:

Treatment of hyperacusis in Williams syndrome with bilateral conductive hearing loss. Eur.

Arch. Otorhinolaryngol. **258**: 341-344 (2001)

MICALE, L., FUSCO, C., AUGELLO, B., NAPOLITANO, L.M., DERMITZAKIS, E.T.,

MERONI, G., MERLA, G., REYMOND, A.:

Williams-Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase.

Eur. J. Hum. Genet. **16**: 1038-1049 (2008)

MIGNOSA, C., AGATI, S., DI STEFANO, S., PIZZIMENTI, G., DI MAGGIO, E., SALVO, D., CICCARELLO, G.:

Dysphagia: an unusual presentation of giant aneurysm of the right coronary artery and supra-valvular aortic stenosis in Williams syndrome.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **128**: 946-9487 (2004)

MIKUNI, H., USHIKI, T., ABE, K., FUKUDA, S., INUYAMA, Y.:

Nature of the fine fibrils of the basilar membrane in the cochlea.

Arch. Histol. Cytol. **57**: 187-191 (1994)

MILES, J.H., MICHALSKI, K.A.:

Familial 15q12 duplication associated with Williams phenotype.

Am. J. Hum. Genet. **35**: 144A (1983)

MILLER, C.A.:

The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information.

Psychol. Rev. 63: 81-97 (1956)

MOLINARI, L., LARGO, R.H., PRADER, A.:

Analysis of the growth spurt at age seven (mid-growth spurt).

Helv. Paediatr. Acta **35**: 325-334 (1980)

MORIMOTO, Y., KUWANO, A., KUWAJIMA, K., FUKUSHIMA, Y., GANAHA, H.,
ASHIMINE, K., TSUKAHARA, M., KONDO, I.:

Hemizyosity at the elastin locus and clinical features of Williams syndrome.

Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 2126 (1994)

MORRIS, C.A., DEMSEY, S.A., LEONARD, C.O., DILTS, C., BLACKBURN, B.L.:

Natural history of Williams syndrome. Physical characteristics.

J. Pediatr. **113**: 318-326 (1988)

MORRIS, C.A., CAREY, J.C.:

Three diagnostic signs in Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. (suppl.) **6**: 100-101 (1990)

MORRIS, C.A., LEONHARD, C.O., DILTS, C., DEMSEY, S.A.:

Adults with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. (suppl.) **6**: 102-107 (1990)

MORRIS, CA., LOKER, J., ENSING, G., STOCK, A.D.:

Supravalvular aortic stenosis cosegregates with a familial 6;7 translocation which disrupts the elastin gene.

Am. J. Med. Genet. **46**: 737-744 (1993a)

MORRIS, CA., THOMAS, I.T., GREENBERG, F.:

Williams syndrome: autosomal dominant inheritance.

Am. J. Med. Genet. **47**: 478-481 (1993b)

MORRIS, C.A., EWART, A.K., STERNES, K., SPALLONE, P., STOCK, A.D.,

LEPPERT, M., KEATING, M.T.:

Williams syndrome: Elastin gene deletions.

Am. J. Hum. Genet. **55**: A89 (1994)

MORRIS, C.A., MERVIS, C.B.:

Williams Syndrome. In S. Golgstein & C.R. Reynolds (Eds.), Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children. (pp. 555-590). New York, London: The Guilford Press (1999)

MORRIS, C.A., MERVIS, C.B., HOBART H.H., GREGG, R.G., BERTRAND, J.,

ENSING G.J., SOMMER, A., MOORE C.A., HOPKIN, R.J., SPALLONE, P.A.,

KEATING M.T., OSBORNE, L., KIMBERLY, K.W., STOCK, A.D.:

GTF2I hemizygoty implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region.

Am. J. Med. Genet. A. **123A**: 45-59 (2003)

National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States, 1986, II, Section 6, Life tables. In: Public Health Service 1998. Department of Health and Human Services Pbl PHS 88-1147.

NEUSPIEL, D.R., KULLER, L.H.:

Sudden and unexpected death in childhood and adolescence.

JAMA **254**: 1321-1325 (1985)

NICHOLSON, W.R., HOCKEY, K.A.:

Williams syndrome: A clinical study of children and adults.

J. Paediatr. Child Health **29**: 468-472 (1993)

NIHIRA, K., FOSTER, R., SCHELLHAAS, M., LELAND, H.:

AAMD Adaptive Behaviour Scale – Manual.

Washington: American Association for Mental Deficiency (1975)

NOLAN, T. M., BOND, L., ADLER, R., LITTLEFIELD, L., BIRLESON, P., MARRIAGE, K., MAWDSLEY, A., SALO, R., TONGE, B. J.:

Child Behaviour Checklist classification of behaviour disorder.

J. Pediatr. Child Health **32**: 405-411 (1996)

OBERHOFFER, R., LANG, D., FEILEN, K.:

The diameter of coronary arteries in infants and children without heart disease.

Eu.r J. Pediatr. **148**: 389-392 (1989)

OCHSENKÜHN, T., GÖKE, B.:

Pathogenesis and epidemiology of diverticulosis of the sigmoid colon.

Chirurg. **73**: 665-669 (2002)

OLSON, T.M., MICHELS, V.V., LINDOR, N.M., PASTORES, G.M., WEBER, J.L., SCHAID, D.J., DRISCOLL, D.J., FELDT, R.H., THIBODEAU, S.N.:

Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: localization to chromosome 7.

Hum. Molec. Genet. **2**: 869-873 (1993)

ORR, R.R., CAMERON, S.J., DOBSON, L.A., DAY, D.M.:

Age-related changes in stress experienced by families with a child who has developmental delays.

Ment. Retard. **31**: 171-176 (1993)

OSBORNE, M.P., COMIS, S.D.:

Action of elastase, collagenase and other enzymes upon linkages between stereocilia in the guinea-pig cochlea.

Acta Otolaryngol. **110**: 37-45 (1990)

OSBORNE, L.R., MARTINDALE, D., SCHERER, S.W., SHI, X.M., HUIZENGA, J., HENG, H.H., COSTA, T., POBER, B., LEW, L., BRINKMAN, J., ROMMENS, J., KOOP, B., TSUI, L.C.:

Identification of genes from a 500-kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients.

Genomics. **36**: 328-336 (1996)

OSBORNE, L.R., LI, M., POBER, B., CHITAYAT, D., BODURTHA, J., MANDEL, A., COSTA, T., GREBE, T., COX, S., TSUI, L.C., SCHERER, S.W.:

A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome.

Nat. Genet. **29**: 321-325 (2001)

OSTERRIETH, P.A.:

Le test de copie d'une figure complexe.

Arch. Psych. **30**: 206-356 (1944)

OTT, E., STENGEL-RUTKOWSKI, S.:

Das Williams-Beuren-Syndrom.

Pädiat. Prax. **32**: 295-305 (1985/86)

OUNAP, K., LAIDRE, P., BARTSCH, O., REIN, R., LIPPING-SITKA, M.:

Familial Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **80**: 491-493 (1998)

OUNSTED, M., MOAR, V.A., SCOTT, A.:

Head circumference charts updated.

Arch. Dis. Childh. **60**: 936-939 (1985)

PAGON, R.A., BENNETT, C., LaVECK, B., STEWARD, K.B., JOHNSON, J.:

Williams syndrome: Features in late childhood and adolescence.

Pediatr. **80**: 85-91 (1987)

PALMER, C.G.S., CRONK, C., PUESCHEL, S.M., WISNIEWSKI, K.E., LAXOVA, R.,
CROCKER, A.C., PAULI, R.M.:

Head circumference of children with Down syndrome (0-36 months).

Am. J. Med. Genet. **42**: 61-67 (1992)

PANKAU, R., PARTSCH, C.-J., GOSCH, A., OPPERMAN, H.C., WESSEL, A.:

Statural growth in Williams-Beuren syndrome.

Eur. J. Pediatr. **151**: 751-755 (1992)

PANKAU, R., GOSCH, A., WESSEL, A.:

Radioulnar synostosis in Williams-Beuren syndrome: a component manifestation.

Am. J. Med. Genet. **45**: 783 (1993a)

PANKAU, R., GOSCH, A., SIMEONI, E., WESSEL, A.:

Williams-Beuren syndrome in monozygotic twins with variable expression.

Am. J. Med. Genet. **47**: 475-477 (1993b)

PANKAU, R., PARTSCH, C.-J., GOSCH, A., SANTER, R.:

Williams-Beuren-Syndrom in Kombination mit einer Zöliakie.

Monatsschr. Kinderheilkd. **141**: 577-580 (1993)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., NEBLUNG, A., GOSCH, A., WESSEL, A., SCHAUB, J.:

Natural history of body mass index in Williams-Beuren syndrome

Am. J. Med. Genet. **52**: 51-54 (1994)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., NEBLUNG, A., GOSCH, A., WESSEL, A.:

Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **52**: 285-290 (1994)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., WINTER, M., GOSCH, A., WESSEL, A.:
Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome.
Am. J. Med. Genet. **63**: 301-304 (1996)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., GOSCH, A., WINTER, M., WESSEL, A.:
Williams-Beuren syndrome.
Arch. Pediat. Adol. Med. **151**: 203-204 (1997)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., GOSCH, A., WINTER, M., SCHNEPPENHEIM, R.:
Williams-Beuren-Syndrom. Spätdiagnose bei einem 24jährigen Mann.
Monatsschr. Kinderheilkd. **146**: 93-96 (1998)

PANKAU, R., PARTSCH, C.J., GOSCH, A., SIEBERT, R., SCHNEIDER, M.,
SCHNEPPENHEIM, R., WINTER, M., WESSEL, A.:
Williams-Beuren syndrome 35 years after the diagnosis in one of the first Beuren patients.
Am. J. Med. Gen. **91**: 322-324 (2000)

PANKAU, R., SIEBERT, R., KAUTZA, M., SCHNEPPENHEIM, R., GOSCH, A.,
WESSEL, A., PARTSCH, C.J.:
Familial Williams-Beuren syndrome showing varying clinical expression.
Am. J. Med. Genet. **98**: 324-329 (2001)

PANKAU, R., GOSCH, A., MEINECKE, P., SARIMSKI, K., SCHNEPPENHEIM, R.,
WEISSENBORN, J., WESSEL, A., PARTSCH, C.J.:
Diagnostik und Therapie beim Williams-Beuren-Syndrom (WBS). Leitlinien des wissen-
schaftlichen Beirats des Bundesverbands WBS.
Monatsschr. Kinderheilkd. **153**: 273-280 (2005)

PAPAELIOU, C., POLEMIKOS, N., FRYSSIRA, E., KODAKOS, A., KAILA, M., YIOTA, X.,
BENAVELI E, MICHAELIDES, C., STROGGILOS, V., VRETTOPOULOU, M.:
Behavioural profile and maternal stress in Greek young children with Williams syndrome.
Child Care Health Dev. **38**: 844-853 (2012)

PARTSCH, C.J., DREYER, G., GOSCH, A., WINTER, M., SCHNEPPENHEIM, R.,
WESSEL, A., PANKAU, R.:

Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome.

J. Pediatr. **134**: 82-89 (1994)

PARTSCH, C.J., PANKAU, R., BLUM, W.F., GOSCH, A., WESSEL, A.:

Hormonal Regulation in Children and Adults with Williams-Beuren Syndrome.

Am. J. Med. Genet. **51**: 251-257 (1994)

PARTSCH, C.J., DREYER, G., GOSCH, A., WINTER, M., SCHNEPPENHEIM, R.,
WESSEL, A., PANKAU, R.:

Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome.

J. Pediatr. **134**: 82-89 (1999)

PARTSCH, C.J., JAPING, I., SIEBERT, R., GOSCH, A., WESSEL, A., SIPPELL, W.G.,
PANKAU, R.:

Central precocious puberty in girls with Williams syndrome.

J. Pediatr. **141**: 441-444 (2002)

PARTSCH, C.J., SIEBERT, R., CALIEBE, A., GOSCH, A., WESSEL, A., PANKAU, R.:

Sigmoid Diverticulitis in Patients with Williams-Beuren Syndrome: Relatively High Prevalence and High Complication Rate in Young Adults with the Syndrome.

Am. J. Med. Gen. **137A**: 52-54 (2005)

PATERSON, S.J., BROWN, J.H., GSÖDL, M.K., JOHNSON, M.H., KARMILOFF-SMITH, A.:

Cognitive modularity and genetic disorders.

Science **286**: 2355-2358 (1999)

PEREGRINE, E., ROWE, M.L., MERVIS, C.B.:

“Pragmatic language difficulties in children with Williams syndrome.”, in Poster presented at the meeting of the Society for Research in Child Development, Atlanta (2005)

PERNOT, C., WORMS, A.M., MARCON, F., ADMANT, P.:

Facies de Williams-Beuren avec retard mental et tetralogie de Fallot.

Pediatrics **39**: 53-58 (1984)

PEZZINI, G., VICARI, S., VOLTERRA, V., MILANI, L., OSELLA, M.T.:

Children with Williams syndrome: Is there a single neuropsychological profile?

Develop. Neuropsychol. **15**: 141-155 (1999)

PHILOFSKY, A., FIDLER, D.J., HEPBURN, S.:

Pracmatic language profiles of school-age children with autism spectrum disorders and Williams syndrome.

Am. J. Speech-Language Pathol. **16**: 368-380 (2007)

PICKERING, T.G.:

The clinical significance of diurnal blood pressure variations.

Circulation **81**: 700-702 (1990)

PITTSCHIELER, K., MORINI, G., CREPAZ, R.:

Williams syndrome and coeliac disease.

Acta Paediatr. **82**: 902 (1993)

PLISSART, L., BORGHGRAEF, M., VOLCKE, P., VAN DEN BERGHE, H., FRYNS, J.P.:

Adults with Williams-Beuren syndrome: evaluation of the medical, psychological and behavioral aspects

Clin. Genet. **46**: 161-167 (1994)

PLISSART, L., BORGHGRAEF, M., FRYNS, J.P. :

The early development in children with Williams syndrome.

Paper presented at the Seventh International Professional Conference in Williams Syndrome,

Williams Syndrome: Bology, medicine and behaviour. Philadelphia, PA: King of Prussia (1996)

POBER, B.R.:

Williams-Beuren syndrome.

N. Engl. J. Med. **362**: 239-252 (2010)

POBER, B.R., LACRO, R.V., RICE, C., MANDELL, V., TEELE, R.L..

Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. **46**: 271-274 (1993)

POBER, B.R., HENG, H., GIBSON, L.H., LIN, A.E., GRZESCHIK, K.-H., BECK, S.,

YANG-FENG, T.L., TSUI, L.C.:

A Williams syndrome patient with a familial t(6;7) translocation and deletion of the elastin gene.

Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 654 (1994)

PORTER, M.A., DODD, H., CAIRNS, D.:

Psychopathological and behavior impairments in Williams-Beuren syndrome: the influence of gender, chronological age, and cognition.

Child Neuropsychol. **15**: 359-374 (2009)

PRADER, A.:

Die Hodengröße: Beurteilung und klinische Bedeutung.

Triangel **7**: 240-243 (1966)

PRADER, A., LARGO, R.H., MOLINARI, L., ISSLER, C.:

Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age.

Helv. Paediatr. Acta (suppl) **52**: (1988)

PREUS, M.:

The Williams syndrome: objective definition and diagnosis.

Clin. Genet. **25**: 422-428 (1984)

PRONICKA, E., KNECZYCKA, H., LORENC, R., PROSZYNSKA, K., GRADZKA, J.,
ROWINSKA, E.:

I increased serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ after parathyroid hormone in the normo-calcemic phase of idiopathic hypercalcemia.

J. Pediatr. **112**: 930-933 (1988)

PRYWELLER, J.R., AVERY, S.N., BLACKFORD, J.U., DYKENS, E.M.,
THORNTON-WELLS, T.A.:

The effect of intellectual ability on functional activation in a neurodevelopmental disorder: preliminary evidence from multiple fMRI studies in Williams syndrome.

J. Neurodevelop. Dis. **4**: 24 (2012)

PTOK, M.:

Frühdiagnostik kindlicher Hörstörungen.

Z. Arztl. Fortbild. Qualitätssich. **98**: 265-270 (2004)

PTOK, M.:

Early detection of hearing impairment in newborns and infants.

Dtsch. Arztebl. Int. **108**: 426-431 (2011)

PURSER, H.R., THOMAS, M.S., SNOXALL, S., MARESCHAL, D.,
KARMILOFF-SMITH, A.:

Definitions versus categorization: assessing the development of lexico-semantic knowledge in Williams syndrome.

Int. J. Lang. Commun. Disord. **46**: 361-373 (2011)

RAE, C., KARMILOFF-SMITH, A., LEE, M.A., DIXON, R.M., GRANT, J., BLAMIRE, A.M.,
THOMPSON, C.H., STYLES, P., RADDA, G.K.:

Brain biochemistry in Williams syndrome- evidence for a role of the cerebellum in cognition.

Neurology **51**: 33-40 (1998)

RAMOCKI, M.B., BARTNIK, M., SZAFRANSKI, P., KOŁODZIEJSKA, K.E., XIA, Z., BRAVO, J., MILLER, G.S., RODRIGUEZ, D.L., WILLIAMS, C.A., BADER, P.I., SZCZEPANIK, E., MAZURCZAK, T., ANTCZAK-MARACH, D., COLDWELL, J.G., AKMAN, C.I., MCALMON, K., COHEN, M.P., MCGRATH, J., ROEDER, E., MUELLER, J., KANG, S.H., BACINO, C.A., PATEL, A., BOCIAN, E., SHAW, C.A., CHEUNG, S.W., MAZURCZAK, T., STANKIEWICZ, P.:

Recurrent distal 7q11.23 deletion including HIP1 and YWHAG identified in patients with intellectual disabilities, epilepsy, and neurobehavioral problems.

Am. J. Hum. Genet. **87**: 857-865 (2010)

RANKE, M.B.:

Disease-specific growth charts - do we need them?

Acta Paediatr. Scand. (suppl) **356**: 17-25 (1989)

RANKE, M.B., PFLÜGER, H., ROSENDAHL, W., ENDERS, H., BIERICH, J.R., MAJEWSKI, F.:

Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature.

Eur. J. Pediatr. **141**: 81-88 (1983)

RAUH, H.:

Geistige Behinderung. In R. Oerter & L. Montada (Eds.),

Entwicklungspsychologie - Ein Lehrbuch (pp. 929-942). Weinheim: Beltz (1998)

RAVENS-SIEBERER, U., GOSCH, A., ERHART ET AL.:

The KIDSCREEN Questionnaires. Quality of life questionnaires for children and adolescents.

Handbook. Lengerich: Pabst Verlag (2006)

RAVENS-SIEBERER, U., ERHART, M., RAJMIL, L., HERDMAN, M., AUQUIER, P., BRUIL, J., POWER, M., DUER, W., ABEL, T., CZEMY, L., MAZUR, J., CZIMBALMOS, A., TOUNTAS, Y., HAGQUIST, C., KILROE, J., EUROPEAN KIDSCREEN GROUP:

Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life.

Qual Life Res. **19**: 1487-1500 (2010)

REILLY, J., KLIMA, E.S., BELLUGI, U.:

Once more with feeling: Affect and language in atypical populations.

Develop. Psychopathol. **2**: 367-391 (1990)

REINKEN, L., STOLLEY, H., DROESE, W., VAN OOST, G.:

Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder. II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren.

Klin. Pädiatr. **192**: 25-33 (1980)

REINKEN, L., VAN OOST, G.:

Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren.

Klin. Pädiatr. **204**: 129-133 (1992)

REISS, A.L., FEINSTEIN, C., ROSENBAUM, K.N., BORENGASSER-CARUSO, M.A.,
GOLDSMITH, B.M.:

Autism associated with Williams syndrome.

J. Pediatr. **106**: 247-249 (1985)

REISS, A.L., ELIEZ, S., SCHMITT, J.E., STRAUS, E., LAI, Z., JONES, W., BELLUGI, U.:

IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study.

J. Cogn. Neurosci. **12**: 65-73 (2000)

RENNEN-ALLHOFF, B.:

Testgüte von Entwicklungstests - Ergebnisse der Marburger Säuglingsstudie.

Köln: Deutsche Ärzte-Verlag (1990)

REY, A.:

L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique.

Arch. Psych. **28**: 286-340 (1941)

RHODES, S.M., RIBY, D.M., MATTHEWS, K., COGHILL, D.R.:

Attention-deficit/hyperactivity disorder and Williams syndrome: shared behavioral and neuropsychological profiles.

J. Clin. Exp. Neuropsychol. **33**:147-156 (2011)

RICHTER, P.:

Zur Konstruktvalidität des Beck-Depressionsinventars bei der Erfassung depressiver Verläufe.

Regensburg: Roderer (1991)

RIPOLLES, T., AGRAMUNT, M., MARTINEZ, M.J., COSTA, S., GOMEZ-ABRIL, S.A.,

RICHART, J.:

The role of ultrasound in the diagnosis, management and evolutive prognosis of acute left-sided colonic diverticulitis: A review of 208 patients.

Eur. Radiol. **13**: 2587-2595 (2003)

ROACH, M.A., ORSMOND, G.I., BARRATT, M.S.:

Mothers and fathers of children with Down syndrome: Parental stress and involvement in child-care.

Am. J. Ment. Retard. **104**: 422-436 (1999)

ROCHE, A.F., MUKHEREJEE, D., GUO, S., MOORE, W.M.:

Head circumference reference data: birth to 18 years.

Pediatrics **79**: 706-712 (1987)

ROEDE, M.J.:

The secular trend in the Netherlands. The third nation-wide growth-study.

Ärztl. Jugendkd. **81**: 330-336 (1990)

ROSE, C., WESSEL, A., PANKAU, R., PARTSCH, C.-J., BUERSCH, J.:

Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome - another cause of arterial hypertension.

Eur. J. Pediatr. **160**: 655-658 (2001)

- ROSSEN, M.L., KLIMA, E.S., BELLUGI, U., BIHRLE, A., JONES, W.:
Interaction between language and cognition: evidence from Williams syndrome. In J.H. Beitchman, N.J. Cohen, M.M. Onstantareas, R. Tannock (Eds.) *Language, Learning and Behavior Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press S. 167-192 (1996)
- ROWLATT, U.F., RIMOLDI, H.J.A., LEV, M.:
The quantitative anatomy of the normal child's heart.
Pediatr. Clin. North. Am. **10**: 499-588 (1963)
- ROY, M.P., SEMPE, M., ORSSAUD, E., PEDRON, G. :
Evolution clinique de la puberté de la fille.
Arch. Franc. Pédiatr. **29**: 155-168 (1972)
- RUSSO, A.F., CHAMANY, K., KLEMISH, S.W., HALL, T.M., MURRAY, J.C.:
Characterization of the calcitonin/CGRP gene in Williams syndrome.
Am. J. Med. Genet. **39**: 28-33 (1991)
- SAMPAIO, A., SOUSA, N., FERNANDEZ, M., HENRIQUES, M., GONÇALVES, O.F.:
Memory abilities in Williams syndrome: dissociation or developmental delay hypothesis?
Brain Cogn. **66**: 290-297 (2008)
- SANTER, R., PANKAU, R., SCHAUB, J., BÜRGIN-WOLFF, A.:
Williams-Beuren syndrome and celiac disease.
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **23**: 339-340 (1996)
- SANTOS, A., SILVA, C., ROSSET, D., DERUELLE, C.:
Just another face in the crowd: evidence for decreased detection of angry faces in children with Williams syndrome.
Neuropsycholog. **48**:1071-1078 (2010)
- SARIMSKI, K.:
Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome.
Göttingen: Hogrefe (1996, 2003)

SAB, H., WITTCHEN, H.U., ZAUDIG, M.:

Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV.

Göttingen: Hogrefe (1996).

SCHACTER, D.L., MOSCOVITCH, M.:

Infants, amnesics, and dissociable memory systems.

In: Moscovitch, M. (Ed.): Infant memory: Its relation to normal and pathological memory in humans and other animals. New York: Plenum. S 173-216 (1984)

SCHERER, S.W., CHEUNG, J., MacDONALD, J.R., OSBORNE, L.R., NAKABAYASHI, K., HERBRICK, J.A., CARSON, A.R., PARKER-KATIRAEI, L., SKAUG, J., KHAJA, R., ZHANG, J., HUDEK, A.K., LI, M., HADDAD, M., DUGGAN, G.E., FERNADEZ, B.A., KANEMATSU, E., GENTLES, S., CHRISTOPOULOS, C.C., CHOUFANI, S., KWASNICKA, D., ZHENG, X.H., LAI, Z., NUSSKERN, D., ZHANG, Q., GU, Z., LU, F., ZEESMAN, S., NOWACZYK, M.J., TESHIMA, I., CHITAYAT, D., SHUMAN, C., WEKSBERG, R., ZACKAI, E.H., GREBE, T.A., COX, S.R., KIRKPATRICK, S.J., RAHMAN, N., FRIEDMAN, J.M., HENG, H.H., PELICCI, P.G., LO-COCO, F., BELLONI, E., SHAFFER, L.G., POBER, B., MORTON, C.C., GUSELLA, J.F., BRUNS, G.A., KORF, B.R., QUADE, B.J., LIGON, A.H., FERGUSON, H., HIGGINS, A.W., LEACH, N.T., HERRICK, S.R., LEMYRE, E., FARRA, C.G., KIM, H.G., SUMMERS, A.M., GRIPP, K.W., ROBERTS, W., SZATMARI, P., WINSOR, E.J., GRZESCHIK, K.H., TEEBI, A., MINASSIAN, B.A., KERE, J., ARMENGOL, L., PUJANA, M.A., ESTIVILL, X., WILSON, M.D., KOOP, B.F., MOORE, G.E., BORIGHT, A.P., ZLOTORYNSKI, E., KEREM, B., KROISEL, P.M., PETEK, E., OSCIER, D.G., MOULD, S.J., DÖHNER, H., DÖHNER, K., ROMMENS, J.M., VINCENT, J.B. VENTER, J.C., LI, P.W., MURAL, R.J., ADAMS, M.D., TSUI, L.C.:

Human Chromosome 7: DNA sequence and biology.

Science. **300**: 767-772 (2003)

SCHLIEWENZ, R.:

Die sprachlichen Fertigkeiten bei Jugendlichen mit dem Williams-Beuren-Syndrom: Syntax und Pragmatik. Bielefeld: Universität Bielefeld: unveröffentlichte Diplomarbeit (1997)

SCHMELZER, C.E.H., JUNG, M.C., SIVAN, S., SCHARM, M., PANKAU, R.,
NEUBERT, R.H.H., HEINZ, A.:

Molecular insights into alterations of elastic fibers.

7th European Elastin Meeting, Gent, September (2012)

SCHMIDT, M.A., ENSING, G.J., MICHELS, V.V., CARTER, G.A., HAGLER, D.J.,
FELDT, R.H.:

Autosomal dominant supravalvular aortic stenosis: large three-generation family.

Am. J. Med. Genet. **32**: 384-389 (1989)

SCHMIDT, S., PETERSEN, C., MÜHLAN, H., SIMEONI, M.C., DEBENSASON, D.,
THYEN, U. ET AL.:

The DISABKIDS Questionnaires. Quality of live questionnaires for children with chronic conditions.

Lengerich: Pabst. (2006)

SCHMITT, M., MAES, J.

Vorschlag zur Vereinfachung des Beck-Depressions-Inventars (BDI).

Diagnostica **46**: 38-46 (2000)

SCHMITT, M., BECKMANN, M., DUSI, D., MAES, J., SCHILLER, A., SCHONAUER, K.:

Messgüte des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V).

Diagnostica **49**: 147-156 (2003)

SCHMITT, M., ALTSTÖTTER-GLEICH, C., HINZ, A., MAES, J., BRÄHLER, E.:

Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung.

Diagnostica **52**: 51-59 (2006)

SCHÖNWEILER, R., TIOUTOU, E., TOLLOCZKO, R., PANKAU, R., PTOK, M.:

Hörscreening mit automatisch bewerteten TEOAE und einem neuen Verfahren automatisch bewerteter FAEP. Optimierung und Feldversuch.

HNO **50**: 649-656 (2002)

SCHRADER, J., SCHUSTER, S., SCHOEL, G., BUHR-SCHINNER, H., WARNECKE, G., KANDT, M., HAUPT, A., SCHELER, F.:

24-h-Blutdruckverhalten bei Patienten mit unbehandelter und behandelter Hypertonie im Vergleich zu normotonen Patienten.

Z. Kardiol. **78**: 804-810 (1989)

SCHUBERT, C.:

The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome.

Cell. Mol. Life Sci. **66**: 1178-1179 (2009)

SCHULMAN, S.L., ZDERIC, S., KAPLAN, P.:

Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome.

J. Pediatr. **129**: 466-469 (1996)

SCOTHORN, D.J., BUTLER, M.G.:

How common is precocious puberty in patients with Williams syndrome?

Clin. Dysmorphol. **6**: 91-93 (1997)

SHEIH, C.H.P., LIU, M.-B., HUNG, CH.-SH., YANG, K.-H., CHEN, W.Y., LIN, CH.-Y.:

Renal abnormalities in school children.

Pediatrics **84**: 1086-1090 (1989)

SCOTT, P., MERVIS, C.B., BERTRAND, J., KLEIN, B.P., ARMSTRONG, S.C., FORD, A.L.:

Semantic organization and word fluency in 9- and 10-year-old children with Williams syndrome.

Genet. counselling **6**: 172-173 (1990)

SHEIL, M.L.K., JENKINS, O., SHOLLER, G.F.:

Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth.

Am. J. Cardiol. **75**: 711-715 (1995)

SHERRETS, S., QUATTROCCHI, M., MENOLASCINO, F.:

Psychological and Neuropsychological Findings in a child with supravalvular aortic stenosis (Williams syndrome).

Clin. Neuropsychol. **4**: 186-190 (1982)

SIEGMÜLLER, J.:

Der Gebrauch lexikalischer Erwerbsstrategien bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom.

Dissertation., Universität Potsdam, <http://nbnresolving.de/urn:nbn:de:kobv:517-opus-18889> (2008)

SILKA, M.J., HARDY, B.G., MENASHE, V.D., MORRIS, C.D.:

A population-based prospective evaluation of risk of sudden cardiac death after operation for common congenital heart defects.

J. Am. Coll. Cardiol. **32**: 245-251 (1998)

SINAIKO, A.R., MARIN-GROMEZ, O., PRINEAS, R.J.:

Prevalence of "significant" hypertension in junior high school-aged children: the children and adolescent blood pressure program.

J. Pediatr. **114**: 664-669 (1989)

SINGER HARRIS, N.G., BELLUGI, U., BATES, E., JONES, W., ROSSEN, M.:

Contrasting profiles of language development in children with Williams and Down syndromes.

Develop. Neuropsychol. **13**: 345-370 (1997)

SMOOT, L.B., LACRO, R.V., POBER, B., KUNKEL, L.M.:

Molecular genetic analysis of individuals with Williams syndrome and supravalvar aortic stenosis.

Am. J. Hum. Genet. (suppl.) **55**: 1420 (1994)

SPARROW, S. S., BALLA, D. A., CICCHETTI, D. V.:

Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS)

Circle Pines, MN: American Guidance Service (1984)

STAESSEN, J., FARGARD, R., LIJNEN, P., THIJS, L., VAN HOOFF, R., AMERY, A.:

Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis.

J. Hypertens. **8**: S57-S64 (1990)

STAHLECKER, J.E., KRENTZ, M., HANSON, M.J.:

A cross-disability study of infant-mother attachment: Similarities and differences in the early development of infants with hearing impairment, neurological impairment and Down syndrome.

Final report, National Institute of Handicapped Research grant (1986)

STAMM, C., BUSCH, T., FELDERHOFF, T., LI, J., ANDERSON, R.H., HO, S.Y.: Supra-valvuläre Aortenstenose: Morphologie der Aortenklappe und deren Bedeutung für die chirurgische Therapie.

Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir. **11**: 282-288 (1997)

STAUFFER, E.S., MANKIN, H.J.:

Scoliosis after thoracoplasty. A study of thirty patients.

J. Bone Joint Surg. **48A**: 339-348 (1966)

STEIGER, M.J., ROWE, P.A., INNES, A., BURDEN, R.P.:

Williams syndrome and renal failure.

Lancet **2**: 804 (1988)

STEINHART, J.M., KUHN, J.P., EISENBERG, B., VAUGHAN, R.L., MAGGIOLI, A.J., COZZA, T.F.:

Ultrasound screening of healthy infants for urinary tract abnormalities.

Pediatrics **82**: 609-614 (1988)

STEINHAUSEN, H.C., HÄBLER, F., SARIMSKI, K.:

Psychische Störungen und Verhaltensauffälligkeiten. In: Neuhäuser, G., Steinhausen, H.C., Häbler, F., Sarimski, K. (Eds.): Geistige Behinderung. Stuttgart: Kohlhammer. S. 141-171

(2013)

STENHAMMAR, L., ASCHER, H., CAVELL, B., DANIELSSON, L., DANNAEUS, A.,
IVARSSON, A., LINDQUIST, B.:

Is the incidence of childhood coeliac disease in Sweden still rising?

Acta Paediatr. **82**: 1056 (1993)

STEVENS, T., KARMILOFF-SMITH, A.:

Word learning in a special population: do individuals with Williams syndrome obey lexical constraints?

J. Child Lang. **24**: 737-765 (1997)

STOERMER, J., OLBING, H., HENTRICH, F., EVEN, K., GALAL, O., BACHMANN, J.:

Das Syndrom der supravulvären Aortenstenose (Williams-Beuren-Syndrom) in Verbindung mit Veränderungen der Niere und ableitenden Harnwege.

M Schr. Kinderheilkd. **132**: 110-112 (1984)

STOJANOVIK, V., PERKINS, M., HOWARD, S.:

Linguistic heterogeneity in Williams syndrome.

Clin. Linguist. Phon. **20**: 547-552 (2006)

STRØMME, P., BJØRNSTAD, P.G., RAMSTADT, K.:

Prevalence estimation of Williams syndrome.

J. Child Neurol. **17**: 269-271 (2002)

SUARES-MIER, M.P., MORENTIN, B.:

Supravalvular aortic stenosis, Williams syndrome and sudden death. A case report. Forensic Sci. Int. **106**: 45-53 (1999)

TAGER-FLUSBERG, H., SKWERER, D.P., JOSEPH, R.M.:

Model syndromes for investigating social cognitive and affective neuroscience: a comparison of Autism and Williams syndrome.

Soc Cogn Affect Neurosci. **1**:175-182 (2006)

TANNER, J.M.:

"Growth at adolescence". Oxford: Blackwell Scientific, 2nd edn. (1962)

TANNER, J.M., GOLDSTEIN, H., WHITEHOUSE, R.H.:

Standards for children's height at ages 2 to 9 years, allowing for height of parents.

Arch. Dis. Child. **45**: 755-762 (1970)

TANNER, J.M., WHITEHOUSE, R.H.:

Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty.

Arch. Dis. Child. **51**: 170-179 (1976)

TARANGER, J., ENGSTRÖM, I., LICHTENSTEIN, H., SVENNBERG-REDEGREN, I.:

Somatic pubertal development.

Acta. Paediat. Scand. **258**: 121-135 (1976)

Task force on blood pressure control in children. Report of the second task force on blood pressure control in children - 1987.

Pediatr. **79**: 1-25 (1987)

TASSABEHJI, M.:

Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations.

Hum. Mol. Genet. **12**: 229-237 (2003)

TASSABEHJI, M., METCALFE, K., KARMILOFF-SMITH, A., CARETTE, M.J.,

GRANT, J., DENNIS, N., REARDON, W., SPLITT, M., READ, A.P., DONNAI, D.:

Williams syndrome: use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes.

Am. J. Hum. Genet. **64**: 118-125 (1999)

TASSABEHJI, M., HAMMOND, P., KARMILOFF-SHMITH, A., THOMPSON, P., THORGEIRSSON, S.S., DURKIN, M.E., POPESCU, N.C., HUTTON, T., METCALFE, K., RUCKA, A., STEWART, H., READ, A.P., MACONOCHIE, M., DONNAI, D.:
GTF2IRD1 in craniofacial development of humans and mice.

Science. **310**: 1184-1187 (2005)

TAUSSIG, H.B:

Congenital malformations of the heart. New York, The Commonwealth Fund, S. 8-9 (1947)

TAUSSIG, H.B.:

Possible injury to the cardiovascular system from Vitamin D.

Ann. Intern. Med. **65**: 1195-1200 (1966)

TAYLOR, A.B., STERN, P.H., BELL, N.H.:

Abnormal regulation of circulating 25-hydroxyvitamin D in the Williams syndrome.

N. Engl. J. Med. **306**: 972-975 (1982)

TERMAN, L.M., MERRILL, M.A.:

Stanford-Binet Intelligence Scale: Manual for the Third Revision Form L-M (1972 Norm Tables by R. L. Thorndike).

Boston: Houghton Mifflin (1973)

TEWES, U.:

Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder, Revision (HAWIK-R).

Bern: Hans Huber Verlag (1983)

THAL, D., BATES, E., BELLUGI, U.:

Language and cognition in two children with Williams syndrome.

J. Speech Hear. Res. **32**: 489-500 (1989)

TONUTTI, E., BIZZARO, N.:

Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity.

Autoimmun. Rev. **13**: 472-476 (2014)

TOMC, S.A., WILLIAMSON, N.K., PAULI, R.M.:

Temperament in Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. **36**: 345-352 (1990)

TONGE, B.J.:

Psychopathology of children with developmental disabilities. In: Bouras, N. (Ed.): Psychiatric and Behavioural Disorders in Developmental Disabilities and Mental Retardation. Cambridge: Cambridge University Press. S. 157-174 (1999)

TRAUNER, D.A., BELLUGI, U., CHASE, C.:

Neurologic features of Williams and Down syndromes.

Pediatr. Neurol. **5**: 166-168 (1989)

TREYVAUD, K., LEE, K.J., DOYLE, L.W., ANDERSON, P.J.:

Very preterm birth influences parental mental health and family outcomes seven years after birth.

J. Pediatr. **164**: 515-521 (2014)

TRÖSTER, H.:

Belastungen von Müttern mit blinden und sehbehinderten Kindern im Vorschulalter.

Heilpäd. Forsch. **25**: 159-173 (1999)

TULVING, E.:

Organization of memory: Quo vadis. In: Gazzaniga, M.S. (Ed.): The cognitive neurosciences.

Cambridge, MA: MIT Press. S. 839-847 (1995)

TYLER, L.K., KARMILOFF-SMITH, A., VOICE, K., STEVENS, T., GRANT, J., UDWIN, O., DAVIES, M., HOWLIN, P.:

Do individuals with Williams syndrome have bizarre semantics? Evidence for lexical organization using an on-line task.

Cortex **33**: 515-527 (1997)

UDWIN, O.:

A survey of adults with Williams syndrome and idiopathic infantile hypercalcaemia.

Dev. Med. Child Neurol. **32**: 129-141 (1990)

UDWIN, O., YULE, W., MARTIN, N.:

Cognitive abilities and behavioural characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcaemia.

J. Child Psychol. Psychiat. **28**: 297-309 (1987)

UDWIN, O., YULE, W.:

Expressive language of children with Williams syndrome.

Am. J. Med. Genet. (suppl.) **6**: 108-114 (1990)

UDWIN, O., YULE, W.:

A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome.

J. Clin. Experim. Neuropsychol. **13**: 232-244 (1991)

UDWIN, O., DENNIS, J.:

Psychological and behavioral phenotypes in genetically determined syndromes: a review of research findings. In G. O'Brien & W. Yule (Eds.), Behavioral phenotypes. (pp. 90-208).

San Diego: Mac Keith Press (1995)

UDWIN, O., DAVIES, M., HOWLIN, P.:

A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome.

Develop. Med. Child Neurol. **38**: 1020-1029 (1996)

UDWIN, O., HOWLIN, P., DAVIES, M., MANNION, E.:

Community care for adults with Williams syndrome: how families cope and the availability of support networks.

J. Intellectual Disability Research **42**: 238-245 (1998)

USHER, B.W., BOULDEN, D., MURGO, J.P.:

Echocardiographic detection of supraaortic stenosis.

Circulation **49**: 1257-1259 (1974)

UTINE, G.E., ALIKASIFOGLU, A., ALIKASIFOGLU, M., TUNCBILEK, E.:

Central precocious puberty in a girl with Williams syndrome: the result of treatment with GnRH analogue.

Eur. J. Med. Genet. **49**: 79-82 (2006)

VAN GAMEREN-OOSTEROM, H.B., FEKKES, M., BUITENDIJK, S.E., MOHANGOO, A.D., BRUIL, J., VAN WOUWE, J.P.:

Development, problem behavior, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome.

PLoS One **6**: e21879 (2011)

VAN HAGEN, J.M., VAN DER GEEST, J.N., VAN DER GIESSEN, R.S.,

LAGERS-VAN HASELEN, G.C., EUSSEN, H.J.F.M.M., GILLE, J.J.P.,

GOVAERTS, L.C.P., WOUTERS C.H., DE COO, I.F.M., HOOGENRAAD, C.C.,

KOEKKOEK, S.K.E., FRENS, M.A., VAN CAMP, N., VAN DER LINDEN, A.,

JANSWEIJER, M.C.E., THORGEIRSSON, S.S., DE ZEEUW, C.I.:

Contribution of CYLN2 and GTF2IRD1 to neurological and cognitive symptoms in Williams syndrome.

Neurobiol. of Disease **26**: 112-124 (2007)

VAN LEER, E.M., VERSCHUREN, W.M., KROMHOUT, D.:

Trends in blood pressure and the prevalence and treatment of hypertension in young adults in The Netherlands 1974 - 1986.

Eur. J. Epidemiol. **10**: 151-158 (1994)

VAN LEER, E.M., SEIDELL, J.C., KROMHOUT, D.:

Levels and trends in blood pressure and prevalence of hypertension in The Netherlands.

Am. J. Prev. Med. **10**: 194-199 (1994)

VAN MINNEN, S.:

Sprachkompetenzen bei deutschsprachigen Kindern mit Williams-Beuren Syndrom. Eine Verzögerung oder eine Abweichung im Spracherwerb? Universität Gießen: unveröffentlichtes Manuskript [<http://www.uni-giessen.de/cms/fbz/fb03/institute/IfHSP/abteilungen/professur-fur-sprachheilpadagogik/Team/pro-dr-susanne-van-minnen/publikationen/ubersicht-wbs>] (2010)

VAN PELT, N.C., WILSON, N.J., LEAR, G.:

Severe Coronary Artery Disease in the Absence of Supravalvular Stenosis in a Patient with Williams Syndrome.
Pediatr. Cardiol. **26**: 665-667 (2005)

VAN SON, J.A.M., EDWARDS, W.D., DANIELSON, G.K.:

Pathology of coronary arteries, myocardium, and great arteries in supravalvular aortic stenosis.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **108**: 21-28 (1994)

VICARI, S.:

Implicit versus explicit memory function in children with Down and Williams syndrome.
Downs Syndr. Res. Pract. **7**: 35-40 (2001)

VICARI, S., BRIZZOLARA, D., CARLESIMO, G.A., PEZZINI, G., VOLTERRA, V.:

Memory abilities in children with Williams syndrome.
Cortex **32**: 503-514 (1996)

VICARI, S., CASELLI, M.C., GAGLIARDI, C., TONUCCI, F., VOLTERRA, V.:

Language acquisition in special populations: a comparison between Down and Williams syndromes.
Neuropsychol. **40**: 2461-2470 (2002)

VICARI, S., BATES, E., CASELLI, M.C., PASQUALETTI, P., GAGLIARDI, C.,
TONUCCI, F., VOLTERRA, V.:

Neuropsychological profile of Italians with Williams syndrome: an example of a dissociation between language and cognition?
J. Int. Neuropsychol. Soc. **10**: 862-76 (2004)

VICARI, S., VERUCCI, L., CARLESIMO, G.A.:

Implicit memory is independent from IQ and age but not from etiology: evidence from Down and Williams syndromes.

J. Intellect. Disabil. Res. **51**: 932-941 (2007)

VOIT, T., KRAMER, H., THOMAS, C., WECHSLER, W., REICHMANN, H., LENARD, H.G.:

Myopathy in Williams-Beuren syndrome.

Eur. J. Pediatr. **150**: 521-526 (1991)

VOLTERRA, V., CAPIRCI, O., PEZZINI, G., SABBADINI, L., VICARI, S.:

Linguistic Abilities in Italian Children with Williams syndrome.

Cortex **32**: 663-677 (1996)

VOLTERRA, V., CASELLI, M.C., CAPIRCI, O., TONUCCI, F., VICARI, S.:

Early linguistic abilities of Italian children with Williams syndrome.

Dev. Neuropsychol. **23**: 33-58 (2003)

VON ARMIN, G., ENGEL, P.:

Mental retardation related to hypercalcaemia.

Dev. Med. Child Neurol. **6**: 366-377 (1964)

VON RUEDEN, U., GOSCH, A., RAJMIL, L., BISEGGER, C., RAVENS-SIEBERER, U.:

Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study.

J. Epidemiol. Community Health. **60**: 130-135 (2006)

WANG, P.P., BELLUGI, U.:

Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory.

J. Clin. Exp. Neuropsychol. **16**: 317-322 (1994)

WANG, P.P., DOHERTY, S., ROURKE, S.B., BELLUGI, U.:
Unique profile of visuo-perceptual skills in a genetic syndrome.
Brain and Cognition **29**: 54-65 (1995)

WANG, J.Y., FRENZEL, K.E., WEN, D., FALLS, D.K.:
Transmembrane neuregulins interact with LIM kinase 1, a cytoplasmic protein kinase implicated in development of visuospacial cognition.
J. Biol. Chem. **273**: 20525-20534 (1998)

WECHSLER, D.:
Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R).
New York: Psychological Corp. (1976)

WECHSLER, D.:
Wechsler Adult Intelligence Scale, Revision (WAIS-R).
New York: Psychological Corp. (1986)

WEISS, B., WEISZ, J.R., BROMFIELD, R.:
Performance of retarded and nonretarded persons on information-processing tasks: Further tests of the similar structure hypothesis.
Psych. Bull. **100**: 157-175 (1986)

WERNER, A., DIEHL, S.J., FARAG-SOLIMAN, M., DUBER, C.:
Multi-slice spiral CT in routine diagnosis of suspected acute left-sided colonic diverticulitis: A prospective study of 120 patients.
Eur. Radiol. **13**: 2596-2603 (2003)

WESSEL, A., PANKAU, R., KECECIOGLU, D., RUSCHEWSKI, W., BÜRSCH, J.H.:
Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome.
Am. J. Med. Genet. **52**: 297-301 (1994)

WESSEL, A., PANKAU, R., BERDAU, W., LÖNS, P.:

Aortic Stiffness with the Williams-Beuren syndrome.

Pediatr. Cardiol. **18**: 244 (1997)

WESSEL, A., MOTZ, R., PANKAU, R., BÜRSCH, J.H.:

Arterielle Hypertension und Blutdruckprofil bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom.

Z. Kardiol. **86**: 251-257 (1997)

WESSEL, A., PANKAU, R., BERDAU, W., LÖNS, P.:

Aortic stiffness in the Williams-Beuren syndrome.

Pediatr. Cardiol. **18**: 244 (1997)

WESSEL, A., GRAVENHORST, V., BUCHHORN, R., GOSCH, A., PARTSCH, C.J.,

PANKAU, R.:

Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome.

Am. J. Med. Genet. **127A**: 234-237 (2004)

WESSELHOEFT, H., SALOMON, F., GRIMM, T.:

Spektrum der supra-avalvulären Aortenstenose: Untersuchungsergebnisse bei 150 Patienten mit

Williams-Beuren-Syndrom und der isolierten Form der supra-avalvulären Aortenstenose.

Z. Kardiol. **69**: 131-140 (1980)

WHITE, R.A., PREUS, M., WALTERS, G.V., FRASER, F.C.:

Familial occurrence of the Williams syndrome.

J. Pediatr. **91**: 614-616 (1977)

WHO World Health Organization

WHO Definition of Health. [<http://www.who.int/about/definition/en/print.html>] (1948)

WHOQOL Group:

Study protocol for the World Health Organisation project to develop a quality of life assessment instrument (WHOQOL).

Qual. Life Res. **2**: 153-159 (1993)

WHOQOL Group:

The world health organization quality of life assessment: position paper from the world health organization.

Soc Sci Med. **41**: 1403-1409 (1995)

WIEDEMANN, H.R., KUNZE, J.:

Atlas der klinischen Syndrome. Für Klinik und Praxis (5. Aufl.).

Stuttgart, New York: Schattauer S. 66-67 (2001)

WILLIAMS, J.P.C., BARRAT-BOYES, B.G., LOWE, J.B.:

Supravalvular aortic stenosis.

Circulation **24**: 1311-1318 (1961)

WILLIAMS, R.G., TUCKER, C.R.:

Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease.

Little, Brown and Company, Boston (1977)

WILLIAMSON, D.A.J.:

Supravalvular aortic stenosis associated with mental retardation and characteristic facies.

Proc. Roy. Soc. Med. **57**: 118-119 (1964)

WINICK, M., ROSSO, P.:

Head circumference and cellular growth of the brain in normal and marasmic children.

J. Pediatr. **74**: 774-778 (1969)

WOERNER, W., BECKER, A., FRIEDRICH, C., KLASSEN, H., GOODMAN, R.,

ROTHENBERGER, A.:

Normierung und Evaluation der deutschen Elternversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Ergebnisse einer repräsentativen Felderhebung.

Z. Kind. Jugendpsychiat. Psychoth. **30**: 105-112 (2002)

WOLKE, D.:

Psychological development of prematurely born children.

Arch. Disabled Child **78**: 567-570 (1998)

World Health Organization (WHO):

Constitution of the World Health Organization.

Genf: WHO (1948)

WRIGHT, W.D., NIEBAUER, J.J.:

Congenital heart disease and scoliosis.

J. Bone Joint Surg. **38A**: 1131-1136 (1956)

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-026l_S1_Pubertas_praecox.pdf.

21.04.2014

ZACHMANN, M., PRADER, A., KIND, H.P., HÄFLIGER, H., BUDLIGER, H.:

Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies.

Helv. Paediatr. Acta **29**: 61-72 (1974)

ZALZSTEIN, E., MOES, C.A.F., MUSEWE, N.N., FREEDOM, R.M.:

Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome.

Pediatr. Cardiol. **12**: 219-223 (1991)

ZARCHI, O., ATTIAS, J., RAVEH, E., BASEL-VANAGAITE, L., SAPORTA, L.,

GOTHELF, D.:

A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes.

J. Pediatr. **158**: 301-306 (2011)

ZILER, H.:

Der Mann-Zeichen-Test in detailstatistischer Auswertung (2. Aufl.)

Münster: Aschendorffsche Verlagsbuchhandlung (1996)

ZIMMERMANN, K., BUCSENEZ, D., V.BERNUTH, G.:
24-Stunden-Blutdruck-Profile bei Säuglingen und Kleinkindern.
Z. Kardiol. **83**: 100(Abstr) (1994)

