

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	027/051	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter

Konsensbasierte Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)
 Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)
 Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)
 Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ)
 Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
 Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektologie (DGPI)
 Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
 Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e. V. (DOG)
 Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
 Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
 Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DGKFO)
 Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ)
 Berufsverband Kinderkrankenpflege Deutschland e.V. (BeKD)
 Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC)
 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
 Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR)
 Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)
 Vereinigung für Kinderorthopädie (VKO)
 Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
 Deutsches Down-Syndrom InfoCenter
 Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP)
 Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)
 Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Inhalt

Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter.....	1
Präambel/Vorwort	6
1 Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie	7
1.1 Anwenderzielgruppe/Adressaten.....	7
1.2 Geltungsbereich.....	7
2 Empfehlungen der Fachgesellschaften	8
2.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei Kindern mit Down-Syndrom	8
2.2 Selbsthilfe	12
2.2.1 Einführung	12
2.2.2 Schlüsselfragen.....	13
2.3 Humangenetik	15
2.3.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	15
2.3.2 Schlüsselfragen.....	15
2.3.3 Diagnostik.....	15
2.4 Endokrinologie.....	19
2.4.1 Schilddrüse	19
2.4.2 Wachstum	22
2.5 Kontrazeption	25
2.5.1 Einführung	25
2.5.2 Schlüsselfragen.....	25
2.6 Kinderkardiologie.....	27
2.6.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	27
2.6.2 Schlüsselfragen.....	27
2.6.3 Diagnostik.....	27
2.6.4 Therapie.....	28
2.6.5 Prophylaxe.....	29
2.7 Obstruktive Schlafapnoe	30
2.7.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	30
2.7.2 Schlüsselfragen.....	30
2.8 Zöliakie.....	34
2.8.1 Einführung, Epidemiologie	34
2.8.2 Schlüsselfragen.....	34
2.8.3 Diagnostik.....	35

2.8.4	Therapie.....	35
2.9	Enddarmkrankungen.....	36
2.9.1	Einführung, Epidemiologie	36
2.9.2	Morbus Hirschsprung.....	36
2.9.3	Chronische idiopathische (funktionelle, habituelle) Obstipation	38
2.10	Phoniatrie und Pädaudiologie; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie.....	40
2.10.1	Einführung und Epidemiologie.....	40
2.10.2	Schlüsselfragen.....	40
2.10.3	Diagnostik.....	46
2.10.4	Therapie.....	47
2.11	Funktionelle orofaziale Aspekte aus neuropädiatrischer Sicht	48
2.11.1	Einführung.....	48
2.11.2	Schlüsselfragen.....	48
2.11.3	Diagnostik.....	52
2.11.4	Therapie.....	52
2.12	Funktionelle und orofaziale Aspekte aus zahnmedizinischer bzw. kieferorthopädischer Sicht	59
2.12.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	59
2.12.2	Schlüsselfragen.....	60
2.12.3	Diagnostik.....	62
2.12.4	Therapie.....	62
2.13	Kognition und Verhaltensbesonderheiten.....	64
2.13.1	Schlüsselfragen.....	64
2.14	Psychische Störungen und Verhaltensstörungen	67
2.14.1	Schlüsselfragen.....	67
2.14.2	Diagnostik.....	70
2.14.3	Therapie.....	71
2.15	Epileptologie	72
2.15.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	72
2.15.2	Schlüsselfragen.....	72
2.15.3	Diagnostik.....	72
2.15.4	Therapie.....	73
2.16	Infektiologie, Schwerpunkt RSV-Infektionen	74
2.16.1	Epidemiologie.....	74
2.16.2	Schlüsselfragen.....	74

2.16.3	Prophylaxe.....	76
2.17	Rheumatologie.....	77
2.17.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	77
2.17.2	Schlüsselfragen.....	77
2.17.3	Diagnostik.....	78
2.17.4	Therapie.....	79
2.18	Orthopädie.....	80
2.18.1	Füße.....	80
2.18.2	Knie.....	82
2.18.3	Hüfte.....	84
2.18.4	Skoliose.....	86
2.18.5	Atlantoaxiale Instabilität	87
2.19	Akute Leukämien	92
2.19.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	92
2.19.2	Schlüsselfragen.....	94
2.19.3	Diagnostik.....	94
2.19.4	Therapie.....	96
2.20	Augenheilkunde	98
2.20.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	98
2.20.2	Schlüsselfragen.....	98
2.20.3	Diagnostik.....	103
2.20.4	Therapie.....	105
2.21	Anästhesie.....	107
2.21.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	107
2.21.2	Schlüsselfragen.....	107
2.21.3	Handlungsempfehlungen	109
2.22	Dermatologie	110
2.22.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	110
2.22.2	Transiente myeloproliferative Erkrankung	111
2.22.3	Elastosis perforans serpiginosa	112
2.22.4	Syringome.....	114
2.22.5	Milien-ähnliche ideopathische Calcinosis cutis.....	115
2.22.6	Multiple eruptive Dermatofibrome	116
2.23	Adipositas.....	118
2.23.1	Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem	118
2.23.2	Schlüsselfragen.....	118

2.23.3	Diagnostik.....	118
2.23.4	Therapie.....	119
3	Literaturverzeichnis.....	120
4	Anhang.....	154
4.1	Abkürzungen.....	154

Präambel/Vorwort

Zielsetzung der Leitlinie ist die Erstellung von Handlungsempfehlungen für die Vorsorge, Diagnostik, Therapie und Entwicklungsförderung für Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom (Trisomie 21).

Die Leitlinie soll die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen medizinischen Fachbereichen erörtern.

Das Bewusstsein über die Notwendigkeit einer kontinuierlichen, altersentsprechenden interdisziplinären medizinischen Begleitung soll bei allen betreuenden Ärzten und Therapeuten aber auch bei den Eltern bzw. Sorgeberechtigten und den Menschen mit Down-Syndrom selbst geschärft werden.

Ziel ist somit, gerade im Kindes- und Jugendalter, eine möglichst rechtzeitige, adäquate Förderung der Patienten und die Früherkennung bzw. Vermeidung von Erkrankungen und Einschränkungen. Damit soll ein möglichst autonomes Leben jenseits der Volljährigkeit mit entsprechend hoher Lebensqualität erreicht werden.

Die Behandlung richtet sich nach den gängigen Standards der Kinder- und Jugendmedizin und sollte von Ärzten, Zahnärzten, Kieferorthopäden, Psychologen und Therapeuten übernommen werden, die mit den Besonderheiten von Menschen mit Down-Syndrom vertraut sind.

Die pränatale Diagnostik bei Kindern mit Down-Syndrom ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

Nur aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text der Leitlinie grammatikalisch die männliche Form verwendet. Weibliche Bezeichnungen sind damit ausdrücklich eingeschlossen.

1 Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie

1.1 Anwenderzielgruppe/Adressaten

- Ärzte für Kinder- und Jugendmedizin und Allgemeinmedizin (kontinuierliche Betreuung und Koordination als „Hausärzte“)
- Spezialisierte medizinische Fachgruppen
- Patienten- und Elternverbände
- Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom (DS) und deren Familien

1.2 Geltungsbereich

Versorgungsbereich Kinder- und Jugendmedizin, Patientenzielgruppe Kinder und Jugendliche mit DS.

- Neugeborene (die ersten 4 Lebenswochen)
- Säuglinge (2.–12. Lebensmonat)
- Kleinkinder und Schulkinder (2.–12. Lebensjahr)
- Adoleszenz (13.–18. Lebensjahr)

Wenn keine Altersgruppen-Spezifikation erfolgt, sind alle Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom gemeint (vom Säugling bis zu einem Alter von 18 Jahren).

2 Empfehlungen der Fachgesellschaften

2.1 Nichtmedikamentöse Therapie bei Kindern mit Down-Syndrom

Im Mittelpunkt der nichtmedikamentösen Therapien bei Kindern mit Down-Syndrom (DS) steht nicht der Funktionserhalt oder die Wiederherstellung von Funktionen, sondern die Habilitation, die immer im Gesamtzusammenhang der individuellen Situation des Kindes zu sehen ist. Ziel ist die Sicherung der aktuellen Entwicklung, die Unterstützung der nächsten Entwicklungsschritte sowie die Vermeidung ungünstiger Entwicklungsverläufe bzw. körperlicher Beeinträchtigungen.

Die Vielfalt von Entwicklungsmöglichkeiten ist abhängig

- vom individuellen Entwicklungspotenzial des Kindes
- einer geeigneten und sicheren zielgenauen Förderung
- der Akzeptanz der besonderen Entwicklung des Kindes durch die Eltern (abhängig von der Behinderungsbewältigung)
- eine sichere Eltern-Kind-Bindung
- den Ressourcen der Eltern (sozial, finanziell, emotional).
- Umweltbedingungen (Erreichbarkeit von Fördermaßnahmen)

Es existiert eine Vielfalt von Therapietechniken und -konzepten, die den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Kindes angepasst werden müssen. Hierfür notwendige Körperfunktionen und -strukturen müssen erhalten und gestärkt bzw. wiederhergestellt werden. Sie dienen einer angemessenen Teilhabe in der sozialen Gemeinschaft und dem Erleben von Selbstwirksamkeit.

Grundlage der Beurteilung von Entwicklungsstand und Komorbiditäten kann die Mehrbereichsdiagnostik in SPZentren (nach Altöttinger Papier, letzte Revision 2014; <http://www.dgspj.de/qualitaetssicherung/altoettinger-papier/>) sein. Hierbei werden nach dem EKPSAT-Schema Aussagen zum Entwicklungsstand, körperlichem, psychischem und sozialem Wohlbefinden, zu etwaiger ätiologischer Diagnostik und zum Grad der Teilhabe gemacht. Daraus leiten sich dann entsprechende therapeutische und pädagogische Empfehlungen ab.

Zur Einschätzung der Therapieziele kann eine Kategorisierung sinnvoll sein, die den Entwicklungsstand des Kindes sowie seine Ressourcen beschreibt (zum Beispiel durch die „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF))

Wichtig ist eine genaue Definition von Therapiezielen; diese müssen nachprüfbar und konkret sein. Hierfür eignen sich zum Beispiel die „Goal Attainment Scales“ (GAS). Vor Beginn einer Therapie werden die Behandlungsziele genau festgelegt. Diese können nach jedem Therapieblock kontrolliert werden, danach kann dann gegebenenfalls ein weiteres Therapiemanagement festgelegt werden.

Frühe interdisziplinäre Förderung von Kindern mit DS hat sich als sehr effektiv erwiesen. Im Sinne der interdisziplinären frühen Förderung kommen infrage: Physiotherapie, Logopädie bzw. Sprachtherapie, Ergotherapie, Heilpädagogik.

Diese unterschiedlichen Therapiekonzepte sind sinnvoll, um individuellen Bedürfnissen des Kindes und seines Unterstützungssystems zu entsprechen.

Wichtig ist eine gute Abstimmung zwischen den Therapeuten und den betreuenden Personen (z.B. Eltern). Es muss eine gemeinsame Sicht über die zu erwartenden Entwicklungsfortschritte und Therapieoptionen besprochen und festgelegt werden.

Dabei spielt die Qualität einer sicheren Eltern-Kind-Bindung eine wichtige Rolle. Das elterliche Verhalten ist dabei als eine sinnvolle, intuitive Anpassung an die individuellen Besonderheiten des Kindes zu sehen [233, 495].

Die Beachtung der Bindungsqualität behinderter Kinder erlaubt es, die Frühförderungsziele nicht einseitig auf die Verbesserung motorischer und kognitiver Kompetenzen des Kindes zu setzen. Auch die emotionale Situation der Kinder muss als wesentliches Merkmal der Lebensqualität einbezogen werden. Sie bestimmt auch, inwieweit das Kind und seine Eltern in die unmittelbare soziale Umwelt eingebunden sind. Dieses bildet auch die Grundlage für eine längerfristige positive Förderung und ist eine wichtige Voraussetzung für eine gelungene Inklusion in Kindergarten, Schule und Gesellschaft [437].

Welche Therapien zur Anwendung kommen, ist auch abhängig von den lokalen Gegebenheiten und Möglichkeiten. So sind in einigen Regionen keinerlei heilpädagogische Fachkräfte erreichbar, jedoch alternativ beispielsweise Ergotherapeuten. Günstig ist es, wenn die behandelnden Therapeuten über Kenntnisse und Erfahrungen in mehreren Therapiekonzepten verfügen, die sie je nach den Bedürfnissen und Förderzielen einsetzen können.

Zu bedenken ist auch die Frage der Therapiefrequenz. In der Regel kann bei guter Kooperation mit den Eltern eine einmal wöchentlich stattfindende Förderung ausreichend sein.

In Einzelfällen kann eine intensive RehaMaßnahme mit täglich stattfindenden Therapien einen positiven Einfluss auf die Entwicklung von u.a. Sprache und Motorik haben. Voraussetzung ist, dass diese vor und nach dem Rehaaufenthalt durch eine ambulante Therapie gestützt und weitergeführt wird.

Sinnvoll ist die Verbindung der Therapien mit einem kontinuierlichen Austausch und dient der Unterstützung der direkten Bezugspersonen.

Die Therapeuten sollen die Eltern und/oder Betreuungspersonen durch Anleitung zu Übungen mit einbeziehen. Dabei ist auf die regelmäßige häusliche Umsetzung und den Transfer in den Lebensalltag zu achten. *Starker Konsens*

Folgende Therapieziele können durch entsprechende Therapien erreicht werden:

Physiotherapie:

- Motorische Entwicklungsunterstützung
- Anbahnung von Körperrotation
- Förderung tiefensensorischer und taktiler Eigenwahrnehmung
- Unterstützung von Saugen, Trinken und Essen bei frühen Ess- und Fütterstörungen
- Regulierung der Körperkoordination und Haltungskontrolle
- Gegebenenfalls Anpassen und Kontrollieren orthopädischer Hilfsmittel
- Vermeidung bzw. Verhinderung ungünstiger Kompensationen

Erprobt sind Physiotherapien auf neurophysiologischer Basis (Bobath®, Vojta®, Castillo Morales®). Diese müssen sich in Form, Intensität und Dauer nach dem Erreichen der definierten Therapieziele vor dem Hintergrund des Entwicklungsalters des Kindes richten.

Bezüglich der möglichen Instabilität der oberen Halswirbelsäule wird auf das entsprechende Kapitel in den Teilbereichen Orthopädie (Kapitel 2.21) und Anästhesie (Kapitel 2.24.3 – 2.24.4) verwiesen.

Logopädie:

- Sprachaufbau
- Förderung des auditiven Gedächtnisses
- Förderung der Prosodie
- Unterstützung einer besseren Artikulation
- Gebärdenunterstützte Kommunikation
- Generell: Unterstützung der Kommunikation (turn-taking etc.)

A. Orofaziale motorisch koordinative Fähigkeiten

1. Essen
2. Trinken
3. Mundschluss
4. Kautraining

B. Spracherwerb

1. Förderung basaler präverbaler Kommunikation
2. Gebärdenunterstützte Kommunikation

3. Auditives Gedächtnis, Sprachverständnis und allg. Kommunikationsverhalten als Ziel
 4. Artikulation, Syntax (Satzlänge) und Grammatik
 5. „Stottertherapie“
 6. Förderung des auditiven Gedächtnisses und Sprachverständnisses
- C. Für alle, die sich nicht ausreichend ausdrücken können: alle Formen der unterstützen Kommunikation, evtl. unterstützende technische Hilfsmittel

Ergotherapie:

- Aufbau von Handlungskompetenzen
- Unterstützung von Alltagstätigkeiten, Selbstversorgungskompetenzen
- Hilfsmittelberatung
- Förderung von Feinmotorik und Wahrnehmung
- Förderung von koordinativen Fähigkeiten
- Überprüfung und Beeinflussung der Arbeitshaltung

Die Physiotherapie, Logopädie und Ergotherapie sollten frühzeitig bei spezifischen Indikationen mit einer klaren, möglichst alltagsrelevanten Zieldefinition verordnet werden.
Starker Konsens

Heilpädagogik (im Rahmen der Eingliederungshilfe SGB IX (Teilnahme und Rehabilitation), SGB XII (Eingliederungshilfe) steht jedem Kind mit Behinderung eine Frühförderung zu):

a. Pädagogische Frühförderung (altersgebunden):

- Interdisziplinäre pädagogische Frühförderung

b. (nicht altersgebunden):

- Unterstützung der Entwicklung von Alltagskompetenzen
- Schulbegleitung, Förderung der Inklusion
- Unterstützung der Entwicklung von Alltagskompetenzen
- Anregung auditiver und visueller Fähigkeiten

Bei verhaltensbezogenen Auffälligkeiten sind psychische Probleme zu berücksichtigen (siehe auch Kapitel 2.12).

2.2 Selbsthilfe

2.2.1 Einführung

Das Hauptanliegen der Selbsthilfe ist, Informationen über das Leben mit Down-Syndrom (DS) und den Erfahrungsaustausch für Angehörige und das gesamte Umfeld um das Kind zu bieten. Besonders am Anfang des Zusammenlebens mit einem Kind mit Behinderung kann der Kontakt zu anderen Familien sehr hilfreich sein.

Die Geburt eines Kindes mit DS ist meist unerwartet und damit überraschend. In manchen Fällen kann die Geburt als ein traumatisches Erlebnis wahrgenommen werden. Auch wenn die Diagnose pränatal gestellt wurde, müssen sich die Eltern mit der Behinderung ihres Kindes auseinandersetzen.

Die Verarbeitungswege sind vielfältig und individuell. Sie sind u. a. abhängig von der Persönlichkeitsstruktur der Mutter und des Vaters, von deren Erfahrungen mit Menschen mit Behinderungen und von der Prägung des Umfelds. Eine Unterstützung der Familie kann in vielen Fällen hilfreich sein.

Ein weiterer entscheidender Aspekt des konstruktiven Umgangs mit dem neugeborenen Kind ist die Vermittlung der Diagnose durch Ärzte, sowohl prä- wie auch postnatal. Die Terminologie, die benutzt wird, die Perspektiven, die aufgezeigt werden und die Stimmung, in der die erste Aufklärung geschieht, können einen direkten Einfluss darauf haben, wie Eltern ihr Kind akzeptieren und annehmen (siehe auch 2.3.4.2 Genetische Beratung).

Die besonderen Bedürfnisse des Kindes mit DS bedeuten einen Mehraufwand für Eltern und Familien. Ggf. kann dieser Mehraufwand punktuellen oder chronischen Stress hervorrufen. Diese besonderen Bedürfnisse können aber, nach einer durchlebten Phase der emotionalen Verarbeitung (ein Kind mit DS entspricht in Augen der meisten Eltern nicht deren verständlichen Erwartungen), auch positive Einflüsse haben und zu einer positiven Einstellungen im persönlichen Leben der Familie führen.

Entscheidend hierfür kann es sein, die Familien aktiv in der Verarbeitung ihrer Gefühle (evtl. von Enttäuschung über Traurigkeit bis hin zu Verlust und Trauer) zu begleiten und zu unterstützen, damit diese das neue Familienmitglied annehmen können und ihre Kräfte zum Wohle des Kindes mit DS, der Familie und des Umfeldes einsetzen.

Weil DS nicht geheilt werden kann, bedeutet es für Eltern (Paare) und Familien, ihr Leben in neue, teilweise unvorhersehbare Bahnen zu lenken und die verschiedenen Lebensphasen neu zu gestalten. Dies bedeutet für die Eltern einen erhöhten Kraftaufwand, der dementsprechend professioneller Unterstützung bedarf. Dabei hat die Selbsthilfe eine entscheidende Funktion: Eltern organisieren sich selbst, um diverse Fragestellungen für sich und für andere Eltern zu beantworten und Problemlösungen aufzuzeigen. In der Öffentlichkeit vermitteln sie ein zeitgemäßes, realistisches Bild des DS und stellen das Leben mit ihrem Kind positiv als Bereicherung dar, ohne die damit verbundenen Herausforderungen zu verschweigen. Das Eintreten für die Rechte von Menschen mit Behinderungen ist dabei eine wichtige Aufgabe der Selbsthilfe. All das tun Eltern auch im Verbund mit den „Professionellen“, d. h. mit medizinischem, therapeutischem, pädagogischem und betreuendem Personal.

2.2.2 Schlüsselfragen

1. Welche Fragestellungen sind für Eltern relevant (in der ersten Zeit nach der Geburt bzw. während der Schwangerschaft)?

Neben dem Bedürfnis, medizinische Details und Fakten rund um das DS zu erfahren, sehen sich Eltern vor allem mit den unsicheren Möglichkeiten und der Zukunft ihres Kindes, aber auch mit den eigenen Zukunftsperspektiven und den Perspektiven der Geschwister konfrontiert. Daraus ergeben sich viele Fragen; zu den häufig gestellten gehören:

- Wie hoch ist die Lebenserwartung?
- Wie schwer ist der Grad der Behinderung? Kann man ihn (vorgeburtlich) messen?
- Lernt das Kind Laufen und Sprechen?
- Wird das Kind Freunde haben?
- Wird es glücklich werden?
- Wie reagieren Geschwister?
- Welche finanzielle Unterstützung steht dem Kind/der Familie zu?
- Können Menschen mit DS arbeiten? Wo arbeiten sie?
- Können die Eltern ihren Beruf weiterhin ausüben?
- Wer kümmert sich, wenn die Eltern nicht mehr da sind?
- Wer kümmert sich um die Eltern?

2. Was sind die primären Aufgaben der Selbsthilfe?

Die Selbsthilfegruppen und DS-Organisationen nehmen folgende Themen in den Fokus: Gesundheit, geistige Entwicklung, Familienleben, gesellschaftliche Inklusion.

Konkret bedeutet dies:

- **Weitergabe von Informationen** an Eltern und Angehörige, an medizinisches, therapeutisches und pädagogisches Personal zu gesundheitlichen, rechtlichen und lebenspraktischen Fragen sowie zu Therapieansätzen hinsichtlich der Motorik, Sprachentwicklung, der emotionalen und mentalen Entwicklung sowie im Hinblick auf Inklusion in allen gesellschaftlichen Bereichen
- **Psychosoziale Unterstützung** und Betreuung der Familien (Eltern, Geschwister) im Verbund mit den Professionellen
- **Austausch** im Rahmen der Elterngruppen und Fortbildungen

- **Vermittlung** eines zeitgemäßen Bildes von Menschen mit DS **in der Öffentlichkeit** und Eintreten für die Rechte von Menschen mit Behinderungen.

3. Welche praktischen Hilfen stehen zur Verfügung? Welche Anlaufstellen gibt es in Deutschland?

Für Eltern/Familien

Besonders in den ersten Monaten nach der Geburt (allerdings auch in den Folgejahren) sollte die psychosoziale Unterstützung der Eltern gewährleistet sein.

Gespräche mit anderen Eltern, die in der gleichen Situation sind bzw. waren, können hilfreich sein. Gegebenenfalls kann professionelle Hilfe erforderlich sein. Starker Konsens

Informationen darüber, was einem Menschen mit Behinderung und seiner Familie zusteht und auf welchen rechtlichen Grundlagen die Versorgung fußt, finden sich mittlerweile in diversen online Ratgebern und öffentlichen Webseiten. Diverse Sozialleistungen für Menschen mit Behinderung und ihre Familien sind hauptsächlich im SGB IX und SGB XI verankert.

Für das Kind mit Down-Syndrom

Gesundheit: Auf das DS spezialisierte medizinische Ambulanzen bzw. Sprechstunden sind vereinzelt in einigen Bundesländern zu finden. Meistens sind sie an Sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) bzw. an Kliniken angesiedelt. Eine Übersicht ist unter folgender Webadresse zu finden: https://www.ds-infocenter.de/downloads/ds_sprechstunde/DS_Ambulanzen_Uebersicht_Juni2014.pdf

Förderung: In Deutschland gibt es ein ausgebautes System an sogenannten Frühförderstellen, welche medizinische, therapeutische, psychologische, pädagogische und soziale Maßnahmen in einem ganzheitlichen Konzept der Familienbetreuung zusammenfassen. Eine Übersicht listet das Bundesministerium für Arbeit und Soziales in der Datenbank Frühförderung auf.

Frühförderung ist als eine Komplexleistung im §30 Abs. 3 SGB IX verankert.

Mehr zu Förderung und Therapien ist im entsprechenden Kapitel 2.1 dieser Leitlinien zu finden.

2.3 Humangenetik

2.3.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Das Down-Syndrom (DS) ist die häufigste mit dem Leben vereinbare konstitutionelle Chromosomenanomalie. Die Befundsicherung erfolgt mittels mikroskopischer Chromosomenanalyse sowie gegebenenfalls molekularzytogenetischer Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Analyse (FISH) entweder bereits pränatal oder postnatal. In der Leitlinie hinsichtlich der postnatalen Versorgung ist zum einen das labordiagnostische Vorgehen, zum anderen und vor allem die genetische Beratung der Eltern nach der entweder aufgrund pränataler Befunde erwarteten oder aber unerwarteten Geburt eines Kindes mit DS zu erörtern.

Die Rahmenbedingungen für die genetische Diagnostik des DS sowie für die genetischen Beratung hierzu werden vor allem vom Gendiagnostikgesetz (GenDG)[1], der S2k Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ [2] sowie der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zur genetischen Beratung [3] definiert.

2.3.2 Schlüsselfragen

1. Welche postnatalen genetischen Laboruntersuchungen sind bei Verdacht auf DS bei einem klinisch auffälligen Kind bzw. nach vorheriger Pränataldiagnostik erforderlich?
2. Wie soll bei zytogenetischem Hinweis auf eine familiär erbliche Form des DS (Translokations-Trisomie 21) vorgegangen werden?
3. Zu welchem Zeitpunkt und in welchem Setting soll die genetische Beratung der Eltern erfolgen?
4. Welche Inhalte sollen in der genetischen Beratung erörtert werden?

2.3.3 Diagnostik

2.3.3.1 Genetische Diagnostik

Postnatale Laboruntersuchungen [2]:

- Bei jedem Kind, das mit dem DS vereinbare klinische und/oder psychomotorische Auffälligkeiten aufweist, soll unverzüglich eine mikroskopische Chromosomenanalyse gemäß den technischen Standards der S2k Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ [140] angeboten werden. *Starker Konsens*
- Hierauf kann nur verzichtet werden, wenn die Auffälligkeiten des Kindes zweifelsfrei durch eine andere Ursache bedingt sind.

- Gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) darf die Chromosomenanalyse nur mit schriftlichem Einverständnis einer sorgeberechtigten Person erfolgen. Hierfür soll die klinische Verdachtsdiagnose „Down-Syndrom“ im Einverständnisformular genannt sein. Nach Möglichkeit sollen beide Elternteile in die Aufklärung vor der Analyse einbezogen werden. Im Aufklärungsgespräch soll von der verantwortlichen ärztlichen Person (Pädiater und/oder Humangenetiker) den Eltern die Stringenz des klinischen Verdachtes verdeutlicht werden (konkreter Verdacht bzw. Ausschlussdiagnostik).
- Das Untersuchungsergebnis soll von dem die Untersuchung veranlassenden Arzt bzw. der Ärztin den Eltern persönlich mitgeteilt werden. Nach Möglichkeit soll die Ergebnismitteilung gegenüber beiden Elternteilen gemeinsam erfolgen. Sofern die Ergebnismitteilung nicht im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgt, soll eine Beratung kurzfristig mit konkretem Ansprechpartner empfohlen werden. *Starker Konsens*
- Sofern die mikroskopische Chromosomenanalyse aus peripherem Blut eine typische freie Trisomie 21 ohne Hinweise auf Strukturanomalien oder eine Mosaik-Trisomie ergibt, sind keine weiteren zytogenetischen Untersuchungen erforderlich, insbesondere keine Elternuntersuchungen.
 - Bei Hinweisen auf eine Mosaik-Trisomie kann eine FISH-Analyse an Interphasekernen des Blutes erfolgen. Ergänzend kann eine FISH-Analyse eines Gewebes anderer embryonaler Abkunft (z. B. Haarwurzel-Epithelzellen) erwogen werden.
 - Bei mikroskopischen Hinweisen auf eine chromosomale Strukturanomalie (z.B. partielle, also nur einen Teil des Chromosoms betreffende Trisomie 21) sollen geeignete weitere Abklärungen erfolgen.
 - Bei deutlich auf das DS hinweisendem klinischem Bild des Kindes und dennoch auf den genannten Ebenen unauffälligem zytogenetischem Befund soll eine Array-CGH-Analyse (CGH = comparative genomic hybridization) oder eine vergleichbare quantitative Genomanalyse erwogen werden [332].
 - Ein bereits erfolgter pränataler zytogenetischer Nachweis des DS muss nur dann postnatal überprüft werden, wenn die pränatal erreichte technische Qualität der Chromosomendarstellung bzw. eines Mosaikausschlusses unterhalb der Erfordernisse der Postnataaldiagnostik liegt, oder wenn sich eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild des Kindes und dem pränatalen Chromosomenbefund zeigt.

Translokations-Trisomie:

- Im Falle des Nachweises einer Translokations-Trisomie des Kindes (Trisomie aufgrund eines strukturellen Chromosomen-Rearrangements unter Beteiligung eines Chromosoms 21) muss beiden Elternteilen eine zytogenetische Untersuchung auf eine balancierte Translokation (Überträger-Eigenschaft für die familiär erbliche Form des Down-Syndroms) empfohlen werden [286]. Eine Untersuchung des Kindes auf uniparentale Disomie 21 (Abstammung beider Chromosomen 21 vom gleichen Elternteil) ist nicht routinemäßig erforderlich [2].

- Die Elternuntersuchung soll im Rahmen eines genetischen Beratungsgespräches veranlasst werden, nach Möglichkeit mit beiden Elternteilen gemeinsam.
- Im Falle des Nachweises einer balancierten Translokation bei einem Elternteil muss er/sie aufgefordert werden, potenzielle weitere Anlageträger in der Familie über ihre mögliche Überträger-Eigenschaft für die familiär erbliche Form des Down-Syndroms zu informieren und ihnen eine genetische Beratung zu empfehlen.
- Im Falle des Ausschlusses einer balancierten Translokation bei beiden Elternteilen sollen diese auf die Möglichkeit einer spontan in der elterlichen Keimzellbildung entstandenen Translokation des Kindes hingewiesen werden.

2.3.3.2 Genetische Beratung

Zeitpunkt und Setting:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">– Nach dem zytogenetischen Nachweis des DS muss dem Elternpaar des Kindes eine genetische Beratung angeboten werden (§ 10 Abs. 1 GenDG).– Die Mitteilung des zytogenetischen Befundes an die Eltern soll entweder im Rahmen der genetischen Beratung erfolgen, oder den Eltern soll eine genetische Beratung zeitnah nach der Befundmitteilung angeboten werden. <i>Starker Konsens</i> |
|--|
- Die Mitteilung des Befundes soll durch den behandelnden Arzt bzw. die Ärztin persönlich, nach Möglichkeit beiden Eltern gemeinsam gegenüber, erfolgen. Die Anwesenheit des Kindes ist dabei wünschenswert.
 - Die Mitteilung des Befundes darf nicht in Anwesenheit Unbeteiligter (z. B. Eltern anderer Kinder in einem Krankenzimmer) erfolgen. Sie soll in geeigneter räumlicher Umgebung und mit für die Eltern erkennbar hinreichend Zeit für ihre ersten Fragen durchgeführt werden.
 - Die genetische Beratung muss durch eine hierfür qualifizierte ärztliche Person erfolgen; die Hinzuziehung weiterer sachverständiger Personen (z. B. behandelnder Kinderarzt; Psychologe/in) ist wünschenswert, sofern die Eltern zustimmen (§ 10 Abs. 3. GenDG).
 - Dem Wunsch der Eltern, zur genetischen Beratung eigene Vertrauenspersonen mitzubringen, soll entsprochen werden.

Beratungsinhalte:

Die genetische Beratung muss folgende Inhalte umfassen [1-3]:

- Technische Erhebung und diagnostische Sicherheit des Befundes
- Entstehung der freien Trisomie 21 in der elterlichen Keimzellbildung
- ggf. spontane oder elterlich ererbte Entstehung der Translokations-Trisomie 21
- Mögliche DS-assoziierte körperliche Anomalien und Krankheitsrisiken beim Kind
- Mentale Entwicklungsperspektiven des Kindes
- Bei Translokations-Trisomie: Empfehlung von Chromosomenanalysen beider Elternteile

Starker Konsens

Die genetische Beratung soll weiterhin folgende Inhalte umfassen [136, 492]:

- Empfehlung einer auf das DS ausgerichteten kinderärztlichen Überwachung
- Hinweis auf regionale professionelle Förderangebote
- Hinweis auf regionale und überregionale Selbsthilfeorganisationen
- Hinweis auf geeignetes schriftliches Informationsmaterial
- Den Eltern soll eine Kopie des zytogenetischen Laborbefundes ausgehändigt werden.
- Der Begriff „Mongolismus“ für das DS soll vermieden oder, falls angesprochen, als obsolet gekennzeichnet werden [508]. *Starker Konsens*

Wünschenswert sind weiterhin folgende Inhalte [476, 508]:

- Bedeutung und Antragsmöglichkeiten eines Schwerbehinderten-Status
- Kontaktangebote zu ortsnahen, hierzu bereiten Eltern anderer Kinder mit DS
- Mitgabe geeigneter Elternbroschüren sowie Literaturempfehlungen zum DS [5]. *Starker Konsens*

2.4 Endokrinologie

2.4.1 Schilddrüse

2.4.1.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Das Risiko einer Fehlfunktion der Schilddrüse ist bei Kindern mit Down-Syndrom (DS) erhöht [287]. Häufig entwickelt sich eine Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose). Diese kann auch schon angeboren sein (koninatale oder kongenitale Hypothyreose). Die Inzidenz der kongenitalen Hypothyreose ist mit ca. 5 % bei Kindern mit DS höher als in der Allgemeinbevölkerung (ca. 1:3500) [287].

Eine angeborene Hypothyreose beeinträchtigt die körperliche und vor allem die kognitive Entwicklung der Kinder und führt zu irreversiblen Schäden. Die Symptome einer Schilddrüsen-Unterfunktion können bei Menschen mit DS weniger deutlich ausgeprägt sein und werden häufig dem DS zugeschrieben und demzufolge evtl. falsch interpretiert.

Die Hypothyreose kann durch Gabe von Schilddrüsenhormon in Form von L-Thyroxin Tabletten oder Tropfen gut behandelt werden.

Bei Neugeborenen mit DS können im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung im Blut die T4 Konzentration niedriger und die TSH-Konzentration höher sein. Basierend auf dieser Laborkonstellation wird diskutiert, ob eine milde Form der kongenitalen Hypothyreose für Kinder mit DS existiert [541].

Mithilfe der Kurven der KIGGS-Normwerte aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (Daten vom Robert-Koch-Institut) konnte gezeigt werden, dass die TSH-Konzentrationen im Serum altersabhängig und geschlechtsabhängig sind. Die unterschiedlichen Verläufe imponieren besonders während der Wachstumsschübe vor der Pubertät [159] [170].

Bei einem erhöhten TSH-Wert bei normwertigem fT4 spricht man von einer Hyperthyreotropinämie.

Gelegentlich kommt auch eine Überfunktion der Schilddrüse vor. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hier um einen Morbus Basedow. Allerdings wurde die Schilddrüsenüberfunktion bezüglich der Häufigkeit bei Trisomie 21 lange Zeit unterschätzt [287].

Ein Morbus Basedow manifestiert sich gleichermaßen bei Jungen und Mädchen mit DS, ohne Geschlechtspräferenz. Die Erkrankung tritt früher auf, hat einen milderen Verlauf und geht häufiger mit anderen Autoimmunerkrankungen einher als in der Allgemeinbevölkerung [128].

2.4.1.2 Schlüsselfragen

1. Sind Schilddrüsenhormonkontrollen im ersten Lebensjahr notwendig?
2. Hat die Behandlung der Hypothyreose einen Effekt hinsichtlich der Entwicklung?
3. Erworbene Schilddrüsenunterfunktion: Gibt es Kriterien (z. B. Ultraschall, Antikörper), ab wann ein erhöhter TSH-Wert behandelt werden soll?

4. Dauer der thyreostatischen Therapie des Morbus Basedow bei Menschen mit DS vs. Menschen ohne DS?

2.4.1.3 Diagnostik

Schilddrüsenhormonkontrollen im ersten Lebensjahr:

Nach der Geburt muss das Neugeborenen-Screening durchgeführt werden [204]. Das Neugeborenen-Screening unterliegt nach § 3, Absatz 2c dem GenDG.
Dem zuständigen Labor muss vor der Analyse ein Nachweis über das Einverständnis zum Screening vorliegen (§ 8 GenDG). *Starker Konsens*

Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird derzeit auf eine konnatale/kongenitale Hypothyreose gescreent. Bei allen Neugeborenen erfolgt eine Kontrolle der TSH-Konzentration (Thyreoida-stimulierendes Hormon) im Blut. Der TSH-Wert kann durch verschiedene Einflüsse im Screening falsch positiv sein.

Bei auffälligem Screening soll unverzüglich das TSH kontrolliert werden.
Bei bestätigt erhöhtem TSH soll umgehend eine erweiterte Diagnostik möglichst bei einem Pädiater mit Subspezialisierung Pädiatrische Endokrinologie erfolgen. *Starker Konsens*

Da Kinder mit unauffälligem Neugeborenen-Screening eine konnatale Hypothyreose entwickeln können, sollte bei der U4 /U5 auf Symptome einer Hypothyreose gefragt werden, sowie bei durchgeführten Blutentnahme die TSH- und fT4- Werte bestimmt werden.

Bei Säuglingen mit DS sollen in den ersten 6 Monaten und im Alter von einem Jahr Kontrollen der Schilddrüsenwerte TSH und fT4 (freies Thyroxin) erfolgen.
Danach sollen diese Laborwerte einmal jährlich kontrolliert werden [257]. *Starker Konsens*

Screening auf Autoimmunthyreoiditis:

Bei Kindern mit DS zeigen sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Inzidenz und Prävalenz von Autoimmunerkrankungen. Hier imponieren vor allem die Zöliakie (Häufigkeit 4,5–7 %), Autoimmunthyreoiditis (5–54 %), Alopecia areata (2,5–9 %) und der Diabetes mellitus Typ 1 (1 %)[414, 473].

Neben den oben genannten Autoimmunerkrankungen wird die Arthritis häufig vernachlässigt. Diese geht ohne adäquate Therapie mit schwerwiegenden Einschränkungen und chronischer Behinderung einher [270] (siehe auch 2.17 Rheumatologie).

Zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion bzw. Bestätigung der Diagnose bei Hypothyreose und/oder Verdacht auf Autoimmunthyreoiditis sind folgende Abklärungen empfohlen (siehe S1-Leitlinie „Autoimmunthyreoiditis“) [143]:

- Sonographie der Schilddrüse einschließlich Farbdoppler
- TSH, fT4, fT3
- TPO- Antikörper, TG- Antikörper, TSH-Rezeptor Antikörper mit Funktionsassays (Abgrenzung zum M. Basedow, Erkennung von Mischformen)

Zeichen der Autoimmunthyreopathie vom Typ Hashimoto sind eine Abnahme der Echogenität, eine Zunahme der Inhomogenität der Echotextur sowie eine vorübergehende Zunahme des Volumens und der Vaskularisation, die im fortgeschrittenen Stadium wieder abnehmen [553].

2.4.1.4 Therapie**Behandlung der Hypothyreose:**

Neugeborene und Säuglinge mit DS sollen unverzüglich mit L-Thyroxin behandelt werden, wenn eine Hypothyreose vorliegt (vgl. [142]). Der Therapiebeginn soll nicht durch die erweiterte Diagnostik verzögert werden. *Starker Konsens*

Eine optimale Schilddrüsenhormontherapie führt zu einer Verbesserung der Wachstumsgeschwindigkeit und zu einer Reduktion von BMI und Gewicht [295].

Von einigen Autoren wird die Hypothese einer generellen milden Form der kongenitalen Hypothyreose bei allen Neugeborenen mit DS aufgeführt [541].

Eine L-Thyroxin Behandlung führt im ersten Lebensjahr zu einer signifikant besseren psychomotorischen und kognitiven Entwicklung sowohl in Kombination mit Folsäure [52] als auch bei alleiniger L-Thyroxin Therapie [541].

Eine generelle L-Thyroxin Substitution bei Kindern mit DS kann sinnvoll sein, eine klare Therapieempfehlung kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch nicht gestellt werden.

Erworbene Schilddrüsenunterfunktion: Kriterien für die Behandlung erhöhter TSH-Werte:

Das Vorhandensein von Schilddrüsenantikörpern, insbesondere TPO-AK (Thyreoperoxidase-Antikörper) geht mit einem signifikant erhöhten Risiko, auch bei laborchemisch euthyreoter Stoffwechsellaage, für das Auftreten von einer Schilddrüsendysfunktion einher [256].

Des Weiteren korreliert eine Hypoechogenität der Schilddrüse im Ultraschall signifikant mit einem gehäuftem Auftreten von Schilddrüsenantikörpern im Serum [256].

Zurzeit gibt es keine klare evidenzbasierte Aussage bezüglich des Managements der Hyperthyreotropinämie. Einige Autoren propagieren eine generelle L-Thyroxin Substitution bei erhöhtem TSH, andere befürworten regelmäßige Verlaufskontrollen basierend auf der Kernaussage, dass sich die erhöhten TSH-Werte selbst limitieren [287].

Bei Kindern und Jugendlichen mit DS und der Diagnose einer Hypothyreose (Serum TSH $>10\text{mU/L}$ und niedriges Serum FT_4), sollte eine Behandlung mit L-Thyroxin begonnen werden [287].

Kinder mit DS und Hyperthyreotropinämie mit positiven Schilddrüsenantikörpernachweis sollten mit L-Thyroxin behandelt werden, wenn $\text{TSH} \geq 10\text{ mU/l}$ und ein erniedrigtes ft_4 nachweisbar sind [256]. *Starker Konsens*

Dauer der thyreostatischen Therapie eines M. Basedow bei Menschen mit DS vs. ohne DS:

Zurzeit gibt es keine international einheitliche evidenzbasierte Aussage bezüglich der Therapie vom Morbus Basedow im Kindesalter.

Es sollte eine thyreostatische Therapie mit Methimazol (Thiamazol) durchgeführt werden. Propylthiouracil wird nicht empfohlen. Kinder mit DS zeigen ein signifikant besseres klinisches Ansprechen auf Methimazol [128].

Bei klinischer Hyperthyreose kann initial ein systemisch wirksamer nicht kardio-selektiver β -Blocker (z. B. Propranolol) eingesetzt werden.

Bei klinisch euthyreoter Stoffwechsellaage kann eine zusätzliche Therapie mit L-Thyroxin erfolgen.

Nach frühestens 2 Jahren sollte bei M. Basedow ein Auslassversuch durchgeführt werden. *Starker Konsens*

Bei frustranem Auslassversuch kann eine Thyreoidektomie oder eine ablative Radiojodtherapie (bei Jugendlichen >14 Jahren) in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden [313, 448].

2.4.2 Wachstum

Wachstum ist ein Spiegel der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen. Dies gilt auch für Kinder mit Down-Syndrom. In der Pädiatrie ist die Messung und Interpretation des

Wachstums ein wichtiger Bestandteil der medizinischen Versorgung. Durch sorgfältiges Messen und Wiegen lässt sich ein abweichendes Wachstum frühzeitig erkennen.

Im Jahre 2011 sind neue Wachstumsdiagramme spezifisch für Kinder mit Down-Syndrom im „DS-Gesundheits-CHECK“ erschienen [201]. Diese Diagramme stellen die ersten Wachstumskurven für Kinder mit DS in Deutschland dar und umfassen Referenzwerte für Kinder mit DS für Gewicht, Körpergröße, BMI und Kopfumfang. Anhand dieser Wachstumsdiagramme kann das Wachstum von Kindern mit Down-Syndrom zugeordnet werden, so dass man weiß, wie "gesundes" Wachstum bei Kindern mit Down-Syndrom verläuft. Mit diesem Wissen lassen sich Kinder mit abweichendem – zu schnellem oder zu langsamem – Wachstum erkennen.

Wir wissen, dass Kinder mit Down-Syndrom kleiner sind als andere Kinder. Die mittlere endgültige Körperhöhe von Jungen mit Down-Syndrom beträgt 163,3 cm, sie sind knapp 20 cm kleiner als Jungen in der allgemeinen deutschen Bevölkerung. Frauen mit Down-Syndrom sind im Mittel 149,6 cm groß, sie sind somit knapp 19 cm kleiner als Frauen ohne DS.

Das Längenwachstum verläuft nicht gleichmäßig. Es gibt zwei wichtige Perioden des schnellen Wachstums: im ersten Lebensjahr und während der Pubertät. Bei Kindern mit Down-Syndrom verläuft besonders in diesen Phasen das Wachstum langsamer als bei anderen Kindern [4].

2.4.2.1 Schlüsselfrage

1. Ist der Kleinwuchs bei Kindern mit DS abklärungsbedürftig?

Das Wachstum soll in DS-spezifische Wachstumsdiagramme eingezeichnet werden. *Starker Konsens*

Wichtig ist, dass das Wachstum eines einzelnen Kindes richtig interpretiert wird. Im Jahre 2010 wurde die S1 Leitlinie „Kleinwuchs“ [153] veröffentlicht. Sie enthält Kriterien zur Beurteilung des Wachstums und der Wachstumsgeschwindigkeit auf den Wachstumsdiagrammen bei der allgemeinen Bevölkerung. Die richtige Interpretation des in ein solches Diagramm eingetragenen Wachstums eines einzelnen Kindes mit und ohne Down-Syndrom sollte von einem Arzt erfolgen.

Stellt ein Kinderarzt oder Hausarzt fest, dass ein Kind seinen Wachstumskanal verlässt und langsamer wächst, bzw. mit der Körperhöhe im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern abfällt, wird das Wachstum und die Pubertät in den Kontext der Familie eingeordnet.

2.4.2.2 Diagnostik

Eine Bestimmung des Knochenalters anhand eines Röntgenbildes der linken Hand lässt das Wachstum besser einordnen und ab einem Knochenalter von 6 bis 7 Jahren eine orientierende Berechnung der Endgrößenprognose zu. Vorher ist eine Berechnung der Endgröße nicht möglich.

Bei einem Perzentilen-schneidenden Wachstum sollen in einem ersten Schritt allgemeine Krankheiten ausgeschlossen werden. Die Anamnese und Untersuchung sind hierbei auf Veränderungen von Herz, Lunge, Leber, Magen-Darmtrakt, Nieren, Stoffwechsel, Ernährung, Schilddrüse und Skelettsystem gerichtet. *Starker Konsens*

Hierbei wird gerade bei einem plötzlich verlangsamten Wachstum nach einer Gluten- (Klebereiweiß-) Unverträglichkeit (Zöliakie, siehe auch Kapitel 2.8) und Schilddrüsenunterfunktionen (siehe auch Kapitel 2.4.1) gesucht, da diese zu einem Kleinwuchs führen können und bei Menschen mit DS häufiger auftreten. Sollte eine dieser Erkrankungen vorliegen, kann bereits die Behandlung der Grunderkrankung das Wachstum positiv beeinflussen [276]. Kinder mit nicht behandelter Schilddrüsenunterfunktion wachsen deutlich langsamer als Kinder mit normalen Schilddrüsenhormonwerten [490]. Je ausgeprägter die Schilddrüsenunterfunktion vor der Behandlung mit Thyroxin war, umso grösser fällt unter der Behandlung das Aufholwachstum aus [295]. Die Behandlung von Menschen mit DS mit Hypothyreose führt dosisabhängig zu einer Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit [295]. Des Weiteren führt die Schilddrüsenhormon-Behandlung von Neugeborenen mit DS ohne Hypothyreose zu einer Zunahme der Körperhöhe im Alter von 2 Jahren [542]. Da es bei einer Schilddrüsenüberfunktion zu einer Zunahme des Knochenalters kommt, kann aus diesen Studiendaten keine generelle Empfehlung zu einer Schilddrüsenhormonbehandlung von Säuglingen mit DS abgeleitet werden.

Nach Ausschluß von organischen Ursachen und nach Suche von psychosozialen Gründen erfolgt eine weiterführende endokrinologische Diagnostik. Diese sollte in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden.

2.5 Kontrazeption

2.5.1 Einführung

Das Thema Sexualität bei Menschen mit Down-Syndrom (DS) berührt immer noch ein Tabu. Eltern, Betreuer und auch Ärzte sind oft verunsichert.

Männer mit DS gelten als infertil – es sind allerdings Einzelfälle von Vaterschaften bei Männern mit DS und DS-Mosaik beschrieben [424].

Frauen mit DS sind (wenn auch im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eingeschränkt) fertil [107], sie haben ein ca. 50%iges Risiko das DS weiterzuvererben.

Sie leiden häufiger unter Menorrhagien [345].

Unter anderem durch ihre direkte Art der körperlichen Zuwendung haben Jugendliche ein deutlich erhöhtes Risiko, sexuell missbraucht zu werden [163].

2.5.2 Schlüsselfragen

1. Unterscheidet sich die Kontrazeption von Menschen mit Down-Syndrom und ohne Down-Syndrom?

Wenn wir das Recht auf (sexuelle und reproduktive) Selbstbestimmung ernst nehmen, müssen wir mit Mädchen und Jugendlichen mit Down-Syndrom über die Wahl des Verhütungsmittels und das Thema Kinderwunsch reden.

Verhütung kann vor ungewollten Schwangerschaften schützen – nicht jedoch vor sexuellen Übergriffen. Hier ist die Wichtigkeit einer adäquaten sexualpädagogischen Beratung zu betonen [8].

Hormonelle Verhütungsmittel können die Periodenblutung reduzieren oder unterbinden. Dies kann vorteilhaft sein bei Dysmenorrhö, Hygieneproblemen oder Stimmungslabilität [135]

2. Welche ist zu empfehlen?

Neben medizinischen Kriterien muss die Compliance-Fähigkeit der jungen Frau beachtet werden [487].

Es bedarf immer eines individuellen Vorgehens unter Einbeziehung der Betreuungspersonen (Eltern) und eines eventuellen Partners.

Mit entsprechender Assistenz und bei fehlenden Begleiterkrankungen besteht die Möglichkeit der Verordnung einer Mikropille. Compliancefördernd sind Pillen mit durchgehender Einnahme (21 wirkstoffhaltige + 7 Placebo-Pillen).

Pillen im Langzyklus (ohne wirkstofffreie Pause) erhöhen die Sicherheit und führen zudem zur Amenorrhö. Das kann die Mädchen aber auch irritieren und sollte besprochen werden [14].

Kontraindikationen sind genau zu prüfen (Bsp. komplizierte Vitien, Hypertension, Thrombophilie insbesondere bei einem BMI > 30 kg/m², Wirkungsabschwächung z. B. durch Antiepileptika).

Bei Kontraindikationen oder Complianceproblemen kommen langwirksame, nichtorale Verhütungsmittel („long acting reversible contraceptives“) zum Einsatz:

Complianceunabhängig und risikoarm ist die gestagenhaltige „Hormonspirale“. Die Blutungsstärke wird meist deutlich reduziert bis hin zur Amenorrhö. Es gibt keine Medikamenteninteraktion und das Thromboserisiko ist nicht wesentlich erhöht [421, 539]. Die Einlage kann bei mangelnder Kooperation in Narkose erfolgen.

Das Hormonimplantat ist ohne Narkose zu applizieren, reduziert ebenfalls die Blutungsstärke, macht aber mehr Zyklusstörungen als die Hormonspirale.

Nicht empfehlenswert sind die früher routinemäßig bei Behinderung angewandten Depotgestagene („Dreimonatsspritze“). Bei Langzeitanwendung droht eine Osteoporose durch Verringerung der „peak bone mass“ [11] und es kommt häufig zu einer Gewichtszunahme und Akne.

Mädchen mit DS sind meist geschäftsunfähig, aber nicht immer einwilligungsunfähig. Daher muss bei ärztlichen Eingriffen (Einlage einer Spirale, Hormonimplantat, Depotgestagen) an einwilligungsfähigen DS-Patientinnen eine Einwilligung der Patientin vorliegen [76, 585].

Die früher verbreitete Praxis der Sterilisation wurde 1993 gesetzlich neu geregelt (§1631c BGB): Sie ist bei Minderjährigen grundsätzlich verboten und bei Volljährigen nur bei Einwilligungsfähigkeit nach umfassender Aufklärung möglich. Bei Einwilligungsunfähigkeit ist sie lediglich mit erschwerten gesetzlichen Hürden möglich und kommt nur als ultima ratio in Betracht.

Mit Jugendlichen sollte adäquat über Sexualität, Kinderwunsch und Verhütung gesprochen werden. Die Wahl des Kontrazeptivums hängt von der Compliancefähigkeit und eventuellen Begleiterkrankungen oder -problemen ab. Sie unterscheidet sich aus medizinischer Sicht nicht wesentlich von der bei Nicht-DS-Jugendlichen. *Starker Konsens*

2.6 Kinderkardiologie

2.6.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Ungefähr die Hälfte der Neugeborenen mit DS haben einen angeborenen Herzfehler (3–8) [132, 191, 246, 407, 537, 561]. Aus einzelnen Populationen – u. a. westlicher Mittelmeerraum der Türkei – werden Häufigkeiten von bis zu knapp 73 % beschrieben [358]. Bei den Kindern mit DS und Herzfehler ist der atrioventrikuläre Septumdefekt (AVSD) der häufigste Herzfehler der bei fast der Hälfte nachgewiesen werden kann. Der zweithäufigste Herzfehler, der bei etwa einem Drittel der Kinder mit DS und CHD gefunden wird, ist der VSD. Mit einem Prozentsatz von unter zehn Prozent sind isolierte Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ und ein isoliert persistierender Ductus arteriosus (PDA) deutlich weniger häufig. Eine Fallot-Tetralogie (TOF) wird bei ca. 4 % nachgewiesen und andere Herzfehler, z. B. auch die Kombination eines AVSD mit TOF treten mit etwa 1 % sehr viel seltener auf [191, 407, 528].

Nicht alle angeborenen Herzfehler weisen von Beginn eine hämodynamische Relevanz auf und führen zu einer kardialen Insuffizienz. Gleichzeitig besteht bei Kindern mit DS neben mehreren Problemfeldern auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) [120, 370, 561] sowie im weiteren Verlauf für eine bleibende oder rasch entstehende pulmonale Hypertonie [234]. Dadurch können Zeichen der Herzinsuffizienz trotz eines bedeutenden Herzfehlers ausbleiben oder abgemildert werden. Eine enge Zusammenarbeit des betreuenden Kinderarztes mit einem Kinderkardiologen ist deshalb notwendig.

2.6.2 Schlüsselfragen

1. Bedürfen Patienten mit DS und angeborenem Herzfehler (CHD) einer anderen Behandlung als Patienten mit CHD ohne DS in Bezug auf den OP-Zeitpunkt und die OP-Methode?
2. Hat der Zeitpunkt der OP einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen PAH?
3. Welchen Einfluss hat ein PAB auf die AV-Klappen-Insuffizienz?
4. Besteht bei Patienten mit DS ein besonderes Risiko für die Entwicklung einer Skoliose nach Thorakotomie?

2.6.3 Diagnostik

Die Echokardiografie gilt als „Gold-Standard“ für die Diagnose von angeborenen Herzfehlern.

Bei jedem Neugeborenen mit der Verdachtsdiagnose oder der bestätigten Diagnose eines DS soll zum Ausschluss eines Herzfehlers eine vollständige echokardiografische Untersuchung (ECHO) möglichst durch einen Kinderkardiologen erfolgen. *Starker Konsens*

Ergänzung seitens der Deutschen Fachgesellschaft für pädiatrische Kardiologie: In Fällen in denen in der Klinik ein Kinderkardiologe schwer erreichbar ist und die orientierende Erstuntersuchung durch einen anderen Arzt stattgefunden hat, sollte die Überweisung zu einem Kinderkardiologen in den ersten zwei oder drei Lebenswochen durchgeführt werden.

Dadurch können strukturelle und funktionelle Störungen am Herzen, die bei der klinischen Untersuchung nicht auffallen, entdeckt werden. Bei einem ECHO innerhalb der ersten Lebenswoche ist gegebenenfalls eine zweite Untersuchung zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen, wenn die kardiozirkulatorische und pulmonale Adaptation abgeschlossen ist [74]. In größeren Abständen sollten bei Patienten mit DS ohne angeborenen Herzfehler weitere Untersuchungen durch Kinderkardiologen oder EMAH-Kardiologen wegen des erhöhten Risikos, eine PAH zu entwickeln, durchgeführt werden [120]. Diese könnten auch deswegen sinnvoll sein, da ein erhöhtes Risiko für einen Mitralklappenprolaps (MKP) und einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) im jugendlichen und erwachsenen Alter zu bestehen scheint [200].

Bei Menschen mit DS sollten lebenslang kinderkardiologische bzw. kardiologische Verlaufskontrollen durchgeführt werden. Bei Vorliegen eines CHD sollte im jugendlichen Alter eine Transition in eine spezialisierte EMAH- (Erwachsene mit angeborenem Herzfehler) Ambulanz erfolgen.

Bei Vorliegen eines CHD sollte das Management bezüglich der Therapie und dem Zeitplan für die Therapie durch ein Team aus Kinderkardiologen und Kinderkardiochirurgen erfolgen (Leitlinien der DGPK unter www.Kinderkardiologie.org/Leitlinien). *Starker Konsens*

2.6.4 Therapie

Während in früheren Jahren die Überlebensraten von Patienten mit DS deutlich eingeschränkt und auch im Rahmen von Herzoperationen höhere Komplikations- und Mortalitätsraten zu verzeichnen waren [316], haben sich in den letzten Jahren Komplikations- und Mortalitätsraten nach kardiochirurgischen Eingriffen von Patienten mit und ohne DS angenähert, so dass sich für die operative Korrektur angeborener Herzfehler überwiegend keine statistisch signifikanten Differenzen bzgl. des Outcomes mehr nachweisen lassen [24, 137, 188, 529]. Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen der Patienten mit DS – v. a. Atemwegskomplikationen, Infektionen und PAH oder komplizierte Leitungsblockaden mit Schrittmacherpflichtigkeit nach VSD-Verschlüssen - wird beschrieben [195, 220].

Aktuell sollten Patienten mit DS und CHD in Bezug auf Korrekturart und -zeitpunkt genauso wie Patienten mit CHD ohne DS behandelt werden. *Starker Konsens*

Dies wird durch mehrere Publikationen gestützt, die kein schlechteres Outcome bei Patienten mit DS und CHD gegenüber Patienten mit CHD ohne DS nachweisen konnten bei gleichen Behandlungsstrategien [13, 188, 307, 529]. Zusätzlich lässt sich festhalten, dass Patienten mit DS seltener eine kardiochirurgische Re-Operation benötigen [36, 188]. DS ist somit kein Grund, die Korrektur eines AVSD im Speziellen, bzw. eines angeborenen Herzfehlers im Allgemeinen, zu verzögern. Es muss festgehalten werden, dass das Alter bei Operation (unabhängig vom Vorliegen eines DS) einen Einfluss auf den Verbrauch an Ressourcen (Beatmungsdauer, Dauer auf Intensivstation, etc.) aber keinen Einfluss auf die Funktion der linken AV-Klappe oder residuale Defekte (z. B. Rest-VSD) hat [24].

Postoperative PAH, vorbestehende linksseitige AV-Klappeninsuffizienz und eine sog. Double-Orifice-AV-Klappe sind die wesentlichen Risikofaktoren für postoperative Morbidität und Mortalität [13, 36]. Eine bestehende PAH/PPHVD wird auch bei Kindern mit DS entsprechend den derzeit gültigen Empfehlungen behandelt [259]. Eine praxisorientierte Behandlungsempfehlung ist derzeit in Entwicklung.

Heutzutage werden in den meisten Zentren die Patienten mit balanciertem AVSD primär korrigiert (mit und ohne DS). Ein PA-Banding ist bei zusätzlichen kardialen Fehlbildungen oder unbalancierter Ventrikelmorphologie manchmal notwendig. Das PA-Banding kann zu einer Zunahme der AV-Klappeninsuffizienz führen (siehe auch S2k Leitlinie „Atrioventrikulärer Septumdefekt - AVSD im Kindes- und Jugendalter“ [149]). In einer Studie von 2011 wurde der Einsatz eines adjustierbaren PA-Bandings gegen das herkömmliche, feste PA-Banding bei Patienten mit AVSD verglichen. Dabei konnte eine signifikante Verschlechterung der AV-Klappeninsuffizienz nicht nachgewiesen werden, in einzelnen Fällen zeigte sich sogar eine Verbesserung [154].

Die Entstehung einer Skoliose der Brust-Wirbelsäule nach einem thoraxchirurgischen Eingriff ist eine Komplikation, wie sie nach medianer Sternotomie in etwa einem Viertel bis einem Drittel der Patienten beobachtet wird [34, 177, 238, 239, 280, 459, 536]. Für Patienten mit DS scheint eine Skoliose nach einem vorangehenden herzchirurgischen Eingriff häufiger aufzutreten. In einer Gruppe von Patienten mit DS und Skoliose wurde bei 16 von 33 Patienten im Vorfeld ein herzchirurgischer Eingriff durchgeführt [360]. Daher erscheint zumindest im Verlauf der Wachstumsphase die Durchführung orthopädischer Kontrollen ratsam. (siehe Kapitel 2.17 Orthopädie)

2.6.5 Prophylaxe

Bezüglich der Durchführung einer RSV-Prophylaxe wird auf die jeweils aktuellen Empfehlungen (gültig bis 31.12.2016) der S2k Leitlinie „Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab“ verwiesen [148].

Bezüglich der Endokarditis-Prophylaxe wird auf die aktuellen Empfehlungen (gültig bis 31.12.2018) der S2k Leitlinie „Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter“ verwiesen [150].

2.7 Obstruktive Schlafapnoe

2.7.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Obstruktive Schlafapnoen (OSA) liegen in Abhängigkeit vom Schweregrad und Alter bei 53–97 % der Kinder mit Down-Syndrom (DS) vor [28, 171, 182, 324, 398]. 40 % der Patienten mit OSA und DS wiesen jedoch kein nächtliches Schnarchen auf [380]. Die Symptome nächtliches Schnarchen bzw. Tagesmüdigkeit wurden bei 69–70 % bzw. 54–60 % der Menschen mit DS in Deutschland angegeben [395, 454]. Die OSA-Entstehung wird bei DS durch mehrere Faktoren begünstigt wie z. B. Muskelhypotonie im Wachzustand, die im Schlaf noch zunimmt, so dass ein Kollaps der oberen Atemwege begünstigt wird, Mittelgesichtshypoplasie, Mikro- und Retrognathie, adenoide Vegetationen sowie Tonsillenhypertrophie [171, 506]. Die Gaumentonsillen sind bei Menschen mit DS größer als bei Menschen ohne DS [479]. Ein Kollaps des gesamten Pharynx inkl. des Zurückfalles der Zunge tritt bei Kindern mit DS im Schlaf häufiger auf als bei Kontrollen ohne DS [196]. Kognitive Leistungen können sich nach OSA-Behandlung mittels Adenotonsillektomie und/oder CPAP verbessern [68]. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit DS fanden sich Hinweise für eine Komorbidität zwischen Depression und OSA [83].

Im Rahmen der interdisziplinären Betreuung von Kindern mit DS sollten schlafmedizinische Fragestellungen durch pädiatrische Schlafmediziner gesteuert und bearbeitet werden.

Bei Kindern mit DS und OSA sowie echokardiografischen Hinweisen für eine pulmonale Hypertension sollten Kinderkardiologen und pädiatrische Pulmologen einbezogen werden [234]. *Starker Konsens*

2.7.2 Schlüsselfragen

1. Wann ist bei Kindern mit DS eine Polysomnografie indiziert? Sind die Leitsymptome Schnarchen und Tagesmüdigkeit für die Formulierung der Verdachtsdiagnose OSA geeignet?

Das Leitsymptom nächtliches Schnarchen weist bei Kindern mit DS mit großer Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines OSA hin [182]. Bei nächtlichem Schnarchen bei Kindern mit DS sollten eine HNO-ärztliche Untersuchung und eine PSG erfolgen. Fehlendes Schnarchen schließt bei Kindern mit DS ein OSA nicht aus [380, 381]. Zum diagnostischen Stellenwerte der Tagesmüdigkeit liegen für Menschen mit DS bisher keine ausreichenden Angaben vor [398].

Die nächtliche Polysomnografie (PSG=Polygrafie mit EEG unter stationären Bedingungen) gilt als Goldstandard bzw. als Referenzmethode im Rahmen der OSA-Diagnostik [26]. *Starker Konsens*

Gleichlautende Empfehlungen liegen auch aus Deutschland vor [288, 534, 567]. Untersuchungen während des Mittagsschlafs („Nap“) sind im Kindesalter nicht ausreichend

informativ [26]. Kinder mit DS mit und ohne OSA zeigten eine andere Schlafarchitektur [68, 383] sowie eine verlängerte Erholungszeit autonomer Funktionen im Schlaf nach obstruktiven Apnoen [387]. Kinder mit DS haben die Untersuchung mittels Polysomnografie unter stationären Bedingungen toleriert [28]. Besondere Schlafpositionen z. B. Schlaf im Sitzen mit nach vorn geneigtem Kopf beeinflussten die PSG-Befunde im Vergleich zu Kindern mit DS ohne diese Schlafposition nicht [486]. Ein OSA-Screening mittels kontinuierlicher nächtlicher Pulsoxymetrie kann nicht empfohlen werden, da mit der Methode nur mittel- und schwergradige OSA vermutet werden können [109] sowie da angesichts der großen Streuung der Ergebnisse aus der nächtlichen Pulsoxymetrie keine therapeutische Entscheidung abgeleitet werden kann. Die Methode ist damit nur zur Abschätzung der Dringlichkeit der Untersuchung mittels PSG geeignet.

Klinische Hinweise auf eine schlafbezogene Atmungsstörung:

- nächtliches Schnarchen
- Tagesmüdigkeit
- behinderte Nasenatmung ohne Infekt
- klinischer Verdacht auf Obstruktion der oberen Atemwege durch die Rachenmandel und/oder durch die Gaumentonsillen und/oder durch die im Schlaf nach hinten fallende Zunge

Eine Polysomnografie (PSG) ist bei Kindern mit DS zum Nachweis oder Ausschluss OSA indiziert [26]:

- wenn die klinische Untersuchung Hinweise für eine schlafbezogene Atmungsstörung ergibt und/oder
- falls nach der ATE weiterhin OSA-Symptome vorliegen. *Starker Konsens*

In den ersten zwei Lebensjahren sollte jedoch bei jedem Kind mit DS eine Polygrafie bzw. Polysomnografie erfolgen, da klassische OSA-Symptome fehlen können und sich effektive Behandlungsmöglichkeiten ergeben können [371].

Die Titration des CPAP-Druckes muss unter PSG-Kontrolle erfolgen. Auch bei laufender CPAP-Therapie sind PSG-Kontrollen indiziert, z. B. wenn trotz CPAP-Behandlung wieder OSA-Symptome auftreten oder wenn sich der Körperstatus z. B. im Laufe des Wachstums verändert hat.

Optional sollte eine PSG nach Entfernung eines Tracheostomas zur Erfassung schlafbezogener Atmungsstörungen erfolgen [26].

Die American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation - hat 2011 für Kinder im Alter von 2–18 Jahren in Bezug auf die Vorbereitung der Tonsillektomie vorgeschlagen (in Deutschland würde es sich in der Regel um eine Tonsillotomie handeln, siehe oben): Kinder mit DS sollten vor Festlegung der OP-Indikation aufgrund vergrößerter Gaumenmandeln mittels PSG untersucht werden [453].

2. Wie wirksam ist eine Adenoidektomie bzw. Tonsillotomie (ATE) bei OSA und DS?

Vorbemerkungen: (A) In Deutschland und in Österreich wird im Gegensatz zum englischsprachigen Sprachraum darauf hingewiesen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit OSA und Tonsillenhypertrophie die Tonsillotomie gegenüber der Tonsillektomie in der Regel bevorzugt werden sollte, sofern keine besonderen Gründe für eine Tonsillektomie bestehen [30, 164, 193, 284, 364, 398, 548, 567]. (B) Bei Kindern mit adenoiden Vegetationen ohne Hinweise für eine Tonsillenhypertrophie kann vor der Entscheidung zur Adenotomie ein Behandlungsversuch mit einem nasalen Kortikoidspray in Betracht gezogen werden [535], für Kinder mit DS liegen dazu allerdings bisher keine Studien vor.

Die ATE führte bei Kindern mit DS zur Abnahme des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) [494, 520], zur Rückbildung einer invasiv gesicherten pulmonalen Hypertension [53], zur Abnahme der Tagesmüdigkeit [520], zur Zunahme der Aufmerksamkeit (gemessen mit der Conners Scale) [68] sowie zur Verbesserung der Lebensqualität [520]. Die Effekte der ATE und der nasalen CPAP-Behandlung unterschieden sich bei Kindern mit DS und OSA in einem randomisierten Setting nach einem Jahr nicht [520], so dass beide Verfahren bzgl. der therapeutischen Effektivität als gleichwertig betrachtet werden können (ebda.). Die Effektivität der ATE ist in Bezug auf polysomnografische Parameter bei Kindern mit DS im Vergleich zu Kindern ohne DS geringer [342, 455, 494, 512], so dass bei ca. einem Viertel der mittels ATE behandelten Kinder mit DS und OSA eine weitergehende Therapie mittel CPAP oder Supplementärsauerstoff erforderlich wurde [494]. Da die Sauerstoffgabe bei OSA möglicherweise zu einer Verminderung peripherer Atemantriebe führen kann, wird darauf hingewiesen, dass eine Sauerstofftherapie erst nach nächtlichem Monitoring mittels kontinuierlicher Pulsoxymetrie und CO₂-Monitoring oder nach nächtlicher Polygrafie mit und ohne O₂-Gabe verordnet werden sollte [552]. Eine zusätzlich zur ATE durchgeführte laterale Pharyngoplastie führte zu keiner Verbesserung der Ergebnisse [356]. Die sogenannte Tübinger Gaumenplatte mit dorsalem Sporn führte bei Kindern mit DS und OSA zu einer Verbesserung der Atmung, wenn die myofunktionelle Behandlung nach Castillo-Morales bei polysomnografischer Kontrolle keinen Einfluss auf die OSA hatte [371]. Die ATE ist bei Kindern mit DS in bestimmten Konstellationen mit einem erhöhten Risiko während der Narkoseeinleitung sowie 1–4 Tage postoperativ verbunden:

Bei Kindern mit DS und OSA soll eine ATE unter stationären Bedingungen erfolgen [33, 62, 164, 285, 532]. *Starker Konsens*

3. Wie effektiv ist die nasale CPAP-Therapie bei DS mit OSA?

Die ATE bzw. die Behandlung mittels CPAP (= Continuous Positive Airway Pressure) zeigten in einer prospektiven randomisierten Studie bei Menschen mit DS und OSA eine vergleichbare Wirksamkeit mit Verbesserung des Apnoe-Hypopnoe-Index', der Tagesmüdigkeit und der Lebensqualität [520]. Einige Patienten mit DS tolerierten die CPAP-Behandlung nicht [68].

Kinder mit DS sollten vor Beginn der Behandlung mit der CPAP-Maske spielen. Erst danach sollte die Maske mit zunehmender Dauer im Gesicht platziert werden, so dass erst im dritten Schritt eine Drucktitration erfolgen kann. Gleichzeitig sollte auf die Schulung der Eltern im Umgang mit der Maske und dem zugehörigen Gerät geachtet werden [506]. *Starker Konsens*

Unter diesen Bedingungen kann angenommen werden, dass mehr als 50 % der Kinder mit DS die CPAP-Behandlung akzeptieren sowie dass bei laufender Behandlung eine Verbesserung der Lebensqualität eintritt [397, 517]. Bei einzelnen Kindern mit DS und OSA, die vor dem dritten Lebensjahr mittels CPAP behandelt wurden, war einige Monate nach CPAP-Beginn polysomnografisch kein OSA mehr nachweisbar, so dass die CPAP-Behandlung beendet werden konnte [454]. Bei einzelnen Patienten mit DS kann eine Verstärkung der pharyngealen Obstruktion infolge der CPAP-Behandlung auftreten, da die Zunge nach unten und hinten gedrückt werden kann [183].

Die CPAP-Behandlung bei DS soll nur unter polysomnografischer Kontrolle während des Nachtschlafs begonnen werden [26].

Nach ca. 6–12 Monaten sollte ein Auslassversuch unter polysomnografischer Kontrolle in Betracht gezogen werden [454]. *Starker Konsens*

2.8 Zöliakie

2.8.1 Einführung, Epidemiologie

Die Zöliakie ist eine entzündliche, autoimmunologisch bedingte, lebenslang bestehende Enteropathie mit möglichen Systemerkrankungen, ausgelöst durch glutenhaltige Nahrungsmittel.

2.8.2 Schlüsselfragen

1. Besteht eine Komorbidität zwischen Down-Syndrom und Zöliakie?

Es besteht bei der Zöliakie eine Assoziation zu bestimmten anderen Erkrankungen, auch zum Down-Syndrom. Die diesbezüglichen Zahlenangaben schwanken erheblich zwischen 2,6 und 16,9 % [60, 85, 89, 95, 119, 197, 202, 225, 264, 384, 431, 460, 518, 522, 575, 583].

Die Angaben sind einerseits so unterschiedlich, da in einigen Studien Kinder ab dem 1. Lebensjahr einbezogen wurden [119, 225, 460], eine Zöliakie aber erst nach dem 3. Lebensjahr zu erwarten ist, meist erst in der Adoleszenzperiode [60]. Andererseits wurden in früheren Jahren Antigliadin-Antikörper zum Screening verwendet, deren positiver prädiktiver Wert gering ist.

Zur Ursache der Komorbidität von Down-Syndrom und Zöliakie gibt es verschiedene Spekulationen. Am häufigsten wird die immunologische Dysfunktion bei DS diskutiert [29, 378], die wohl mit der Trisomie 21 zu erklären ist [209].

2. Ist ein Antikörperscreening hinsichtlich einer Zöliakie bei Patienten mit Down-Syndrom sinnvoll?

Aufgrund der hohen Assoziationsrate von Down-Syndrom und Zöliakie soll allgemein ein serologisches Screening bei Patienten mit Down-Syndrom durchgeführt werden.

Wenn keine auf eine Zöliakie hinweisenden Symptome bestehen (Diarrhö, Inappetenz, Erbrechen, geringe Wachstumsrate), dann sollte frühestens im 3./4. Lebensjahr ein Antikörperscreening (Bestimmung von GTG2-IgA und EmA-IgA zusammen mit der Bestimmung von IgA (Ausschluss eines IgA-Mangels) und einem Blutbild erfolgen. *Starker Konsens*

Eine HLA-Typisierung der HLA-Typen HLA-DQ2 und DQ8 kann erfolgen. *Starker Konsens*

Ergibt sich bei der HLA-Typisierung ein negatives Ergebnis, ist keine weitere Testung notwendig. Ausnahme, wenn typische auf eine Zöliakie hinweisende Symptome bestehen. Ist das serologische Ergebnis negativ, aber eine Positivität von HLA-DQ2/ DQ8 nachweisbar oder nicht durchgeführt worden, dann sollte etwa alle drei bis fünf Jahre die serologische

Testung wiederholt werden, bei typischer klinischer Symptomatik eher. Es sollten immer beide zöliakiespezifischen Antikörper bestimmt werden, da es keine 100%ige Übereinstimmung gibt [119, 155, 489, 540].

Ist das Ergebnis des Antikörperscreening hinweisend auf eine Zöliakie, dann sollte diese durch eine Dünndarmbiopsie mittels Gastroduodenoskopie bestätigt werden. *Starker Konsens*

Wird dabei eine Schleimhautveränderung vom Typ Marsh 2 oder 3 nachgewiesen, ist eine lebenslange glutenfreie Diät indiziert. Dies sollte mit dem Patienten bzw. seinen Eltern gegebenenfalls vor der Endoskopie besprochen werden. Denn wenn keine klinischen oder paraklinischen Auffälligkeiten bestehen, wird eine glutenfreie Kost meist gar nicht oder nicht streng eingehalten. Das betrifft etwa 50 bis 73 % der Zöliakiekranken [173, 215, 249].

2.8.3 Diagnostik

Diagnostiziert wird eine Zöliakie durch den serologischen Nachweis zöliakiespezifischer Antikörper und die histologische Bestätigung der Dünndarmschleimhautveränderung entsprechend den Marsh-Kriterien in der Modifikation nach Oberhuber et al. 1999 [388].

Für die serologische Diagnostik sind am besten die IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (GTG2-IgA) und die Endomysium-Antikörper (EmA-IgA) geeignet. Ein IgA-Mangel ist immer auszuschließen. Ansonsten sind die entsprechenden Antikörper der IgG-Klasse zu bestimmen.

2.8.4 Therapie

Menschen mit DS und Zöliakie sollen mit einer glutenfreien Diät behandelt werden. *Starker Konsens*

Neben den vorgenannten Komplikationen einer nicht erkannten Zöliakie muss das erhöhte Krebsrisiko erwähnt werden. Das betrifft insbesondere das Non-Hodgkin-Lymphom und das Dünndarmlymphom (T-Zell-Lymphom). Beide treten bei Zöliakiepatienten überwiegend nach dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf [281, 522].

2.9 Enddarmerkrankungen

2.9.1 Einführung, Epidemiologie

Nach den angeborenen Herzerkrankungen sind Malformationen des Gastrointestinaltraktes die häufigsten Fehlbildungen bei Menschen mit DS. Sie sind bei etwa 7 % der Betroffenen zu beobachten [192].

Zu nennen sind: Ösophagusatresie, Ösophagotrachealfistel, Duodenalstenose/atresie, Analstenose/atresie, Morbus Hirschsprung. Daneben leiden die Menschen mit DS häufig an chronischer idiopathischer Obstipation.

2.9.2 Morbus Hirschsprung

Der Morbus Hirschsprung ist eine multigene, angeborene Erkrankung des Dickdarmes, charakterisiert durch eine Aganglionose mit Störung der Peristaltik, indem die Relaxation im aganglionären Segment i.S. einer funktionellen Stenose bis zum Anus fehlt mit konsekutiver Erweiterung des proximal gelegenen Dickdarms und schwerer Obstipation (siehe S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie: „Morbus Hirschsprung“ [146]).

Die Ausdehnung der Aganglionose ist unterschiedlich. In 80 % der Fälle ist nur das Rektum betroffen. In 10-15 % liegt eine Ausdehnung bis ins Colon transversum und in 5 % des gesamten Kolons sowie Teilen des Ileums vor (Jirásek-Zuelzer-Wilson-Syndrom). Bei lediglich 1 % der Patienten ist der gesamte Gastrointestinaltrakt betroffen.

Klinisches Bild: Fast immer besteht ein verspäteter Mekoniumabgang. Die regelmäßig bestehende Obstipation kann bei einem voll gestillten Kind kaschiert sein. Die Obstipation führt zu Fäulnisprozessen der Stuhlmassen, so dass im Rahmen einer Überlaufnekropresis übelriechende Stühle entleert werden. Das Abdomen ist durch das Megakolon und den Meteorismus aufgetrieben. Es besteht die Gefahr eines Ileus bzw. Subileus. Fast immer besteht eine Gedeihstörung.

2.9.2.1 Schlüsselfragen

- 1. Haben Menschen mit DS häufiger einen Morbus Hirschsprung? Ist die Prognose einer intestinalen Aganglionose bei DS schlechter?**
- 2. Bestehen Unterschiede in Diagnose und Therapie bei Morbus Hirschsprung bei Kindern mit DS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?**

Bei den Enddarmerkrankungen spielt der Morbus Hirschsprung eine besondere Rolle. Während im Durchschnitt diese Fehlbildung bei 1 von 5000 Kindern auftritt, haben 2–10 % der DS-Menschen diese intestinale Aganglionose [194, 580].

Andererseits sind unter den Patienten mit Morbus Hirschsprung 7 % [194] bis 10 % [47, 367] mit DS.

Menschen mit DS haben ein 40-fach größeres Risiko, an einem Morbus Hirschsprung zu erkranken [21]. *Starker Konsens*

2.9.2.2 Diagnostik

Bei der digitalen anorektalen Untersuchung zeigt sich ein sehr enger Sphincter ani, ein leeres Rektum und durch den engen und leeren **Analkanal** ein sog. Handschuhphänomen. Der Analsphinktertonus ist deutlich erhöht.

Eine anorektale **Manometrie** kann die Verdachtsdiagnose „Morbus Hirschsprung“ unterstützen, liefert aber nicht selten falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse.

Der sichere Nachweis eines Morbus Hirschsprung sollte mit der Rektum-Stufenbiopsie und dem Nachweis spezifischer histologischer Veränderungen erfolgen. *Starker Konsens*

Goldstandard in der Diagnostik ist die histologische und enzymhistochemische Untersuchung an einer Biopsie mindestens 3 cm ab der Linea dentata.

Mit einem Röntgen-Kolonkontrasteinlauf und Darstellung des Lumensprunges kann die Ausdehnung des aganglionären Segmentes abgeschätzt werden. Differentialdiagnostisch sind insbesondere eine Mukoviszidose und eine Hypothyreose auszuschließen.

2.9.2.3 Therapie

Eine Operation nach Möglichkeit mit vollständiger Entfernung des aganglionären Darmanteiles ist die Therapie der Wahl. *Starker Konsens*

Wichtig ist, dass bis zum sicher innervierten Darmabschnitt reseziert wird. Heutzutage wird die Resektionsgrenze durch den intraoperativen Nachweis von Ganglienzellen im Schnellschnitt bestimmt.

Kompliziert wird der Morbus Hirschsprung häufig sowohl prä- als auch postoperativ durch eine **Enterokolitis**, die zum toxischen Megakolon mit **Peritonitis** und **Sepsis** führen kann. Patienten mit erfolgreicher Resektion können noch in bis zu 20 % der Fälle obstipiert sein.

Die Langzeitprognose bei Patienten mit Morbus Hirschsprung und DS insbesondere hinsichtlich der Kontinenz unterscheidet sich nicht wesentlich von der von Patienten mit Morbus Hirschsprung ohne DS [96, 367]. *Starker Konsens*

2.9.3 Chronische idiopathische (funktionelle, habituelle) Obstipation

Bei der chronischen idiopathischen Obstipation besteht länger als drei Monate eine zu seltene Stuhlentleerung (weniger als 3 Stuhlentleerungen/Woche), bei der keine eindeutige organische Ursache gefunden wird. Bei Kindern mit DS sind es weniger exogene Belastungssituationen, als mehr die Bewegungsarmut und die schwache Bauchpresse durch eine Muskelhypotonie. Die Folgen der zu seltenen Stuhlentleerung können sein:

- Stuhlschmierer oder Enkopresis
- Schleimhautläsionen (Fissuren) im Afterbereich durch zu harten Stuhl
- schmerzhafte Defäkation
- Entwicklung eines Megacolons mit der Gefahr eines Ileus oder toxischen Megacolons
- Flatulenz mit Bauchschmerzen und Inappetenz

2.9.3.1 Schlüsselfragen

- 1. Bestehen Unterschiede in Diagnose und Therapie bei chronischer Obstipation bei Kindern mit DS im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung?**

2.9.3.2 Diagnostik

Anamnese, klinische Untersuchung einschließlich digitaler anorektaler Untersuchung. Zum Ausschluss einer organisch bedingten Ursache der Obstipation und zur Erfassung von Komplikationen sind weitere Maßnahmen indiziert, deren Notwendigkeit von einem (Kinder-) Gastroenterologen entschieden werden sollte: Stuhldiagnostik (Nachweis okkulten Blutes, Nachweis einer Entzündung durch Bestimmung des Calprotectingehaltes), Abdomen-Ultraschall, Röntgen-Kolonkontrasteinlauf, Bestimmung der Kolontransitzeit, anorektale Manometrie. Weitere Ursachen (Hypothyreose, Diabetes mellitus, Morbus Addison, Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus, Hypokaliämie u. a.) sind mit einer entsprechenden Labordiagnostik auszuschließen.

2.9.3.3 Therapie

- optimierte Mischkost (DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung)
- ausreichende Trinkmenge (stilles Wasser, ungesüßte Kräuter- oder Früchtetees)
- Toilettentraining: Bewegung (Hockstellung oder Schaukelbewegung gilt allgemein, sowohl für Kinder mit als auch ohne DS)
- Abführmittel: anfangs ist fast immer eine unterstützende Behandlung mit Abführmitteln notwendig; Macrogol/Polyethylenglykol 3350/4000 (1× 0,2–1 g/kg KG und Tag); Laktulose (2–3× 1–2 ml/kg KG und Tag), Paraffinöl (je nach Alter 10–30 ml/Tag). Die jeweiligen Anwendungshinweise und Nebenwirkungen sind zu beachten.

- Anfangs sollte eine Darmreinigung mit einem Mikroklistier oder Suppositorium (cave: Traumatisierung der Kinder vermeiden) oder auch orthograd mit hochdosierter oraler Gabe von Makrogol (z.B. 1,5 g/kg/d über 3-4 Tage) erfolgen.

Unterschiede in Diagnostik und Therapie bei Kindern mit DS und chronischer Obstipation im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bestehen nicht [43, 523, 527, 581].

2.10 Phoniatrie und Pädaudiologie; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

2.10.1 Einführung und Epidemiologie

Manifestationen im otorhinologischen Bereich sind bei Patienten mit Down-Syndrom sehr häufig [100, 497]. Unter diesen kommt den otologischen Erkrankungen eine besondere Bedeutung zu, da von ihnen nachteilige Auswirkungen auf die sprachliche und intellektuelle Entwicklung der Kinder zu erwarten sind. Auf der Grundlage von Untersuchungen an größeren Gruppen ($n > 200$) ist davon auszugehen, dass Hörminderungen neben kardialen Problemen und Einschränkungen der Sehfähigkeit zu den 3 häufigsten, beim Down-Syndrom anzutreffenden Störungen gezählt werden müssen [315, 452].

Die Häufigkeit von Hörstörungen beim Down-Syndrom wird – ohne Berücksichtigung näher bestimmter Altersgruppen – mit bis zu 78% angegeben [451]. Im Kindesalter ist im Vergleich mit anderen entwicklungsauffälligen Kindern eine 3-mal höhere Inzidenz von Hörstörungen anzunehmen [497].

2.10.2 Schlüsselfragen

1. Mit welchen Arten von Schwerhörigkeit ist zu rechnen?

Von zahlreichen Autoren wird die besondere Bedeutung der Schallleitungsschwerhörigkeit (SL-SH) hervorgehoben. Tabelle 1 [27, 241, 242, 406, 438] stellt die Häufigkeit der verschiedenen Schwerhörigkeitsformen anhand ausgewählter Publikationen mit möglichst großen Patientenzahlen dar:

Tabelle 1

Autor	Zahl der unter-suchten Patienten mit Down-Syndrom	davon hör-auffällig	prozentualer Anteil mit SL-SH unter den Hör-auffälligen	prozentualer Anteil mit SE-SH unter den Hör-auffälligen	prozentualer Anteil mit kombinierter SH unter den Hör-auffälligen	prozentualer Anteil nicht bestimm-barer Ursachen unter den Hör-auffälligen
Park et al.	332 (NG)	46%	88%	4%	2%	6%
Raut et al.	45 (erstes LJ)	34%	86%		14%	
Hess et al.	115 (0;3. bis 20. LJ)	50%	84%	9%	7%	
Hildmann et al.	102 (Ø 2 ½ J)	56%	88%	5%	7%	
Austeng et al.	49 (8 Jährige)	35%	41%	35%	12%	12%

In den meisten Fällen beruht die Schallleitungsschwerhörigkeit auf einer chronischen Funktionseinschränkung der Ohrtrompete. Die Ursachen dieser Tubenfunktionsstörung sind in anatomischen Besonderheiten des Mittelgesichts und der Ohrtrompete selbst zu suchen sowie in einer funktionellen Schwäche der hypotonen Velummuskulatur. Auch eine gesteigerte Infektneigung der oberen Atemwege auf Grundlage immunologischer Defizite ist als ursächlich zu diskutieren [497]. Es kann angenommen werden, dass sich das zusätzliche Vorhandensein adenoider Vegetationen wegen der engen Luftwegsverhältnisse beim Down-Syndrom stärker auswirkt als beim Kleinkind ohne Down-Syndrom.

Als typische Folgen einer Belüftungsstörung der Mittelohrräume sind Paukenergüsse anzusehen (engl. Otitis Media with Effusion/„OME“). Barr et al. [39] nennen auf Grundlage einer Untersuchung von 79 Kindern mit Down-Syndrom Häufigkeiten von OME im Alter von 1 Jahr von 93 % und im Alter von 5 Jahren von 68 %. Leonard et al. [315] berichten bei den von ihnen erfassten 211 Schulkindern mit Down-Syndrom sogar von einer „Glue Ear“-Häufigkeit von rund 47 %, wobei leider im Detail unklar bleibt, mit welchen technischen Mitteln die Diagnose gestellt wurde. Maris et al. [344] hatten bei den von ihnen erfassten 107 Patienten zwei Häufigkeitsgipfel für OME gesehen: den ersten im Alter von 1 Jahr (66,7 %) sowie einen zweiten im Alter zwischen 6 und 7 Jahren (60 %).

Bei einer chronischen, unbehandelten Tubenventilationsstörung ist insbesondere bei ausbleibender Therapie als Komplikation die Entstehung einer Paukenatektase, einer Tympanosklerose oder sogar eines Cholesteatoms zu befürchten, sodass bei Kindern mit Down-Syndrom mit einer erhöhten Notwendigkeit mittelohrchirurgischer Interventionen (zumeist einer Paukendrainage) zu rechnen ist [227, 478].

Schallleitungsschwerhörigkeiten, welche nicht auf einer Minderbelüftung der Mittelohrräume beruhen, können durch Fehlbildungen im Mittelohr verursacht sein, und

hier insbesondere von Stapesfixationen und Deformitäten der Stapes suprastrukturen [35, 176, 389]. Verlässliche Angaben über die Häufigkeit solcher Fehlbildungen sind nicht zu gewinnen. Im Bereich des äußeren Ohres ist an Schallleitungsschwerhörigkeiten durch relevante Gehörgangstenosen zu denken, welche bei rund 50 % der Patienten auftreten sollen [241, 274, 496]. Diese können zu einem Cerumenverhalt führen und dazu die Beurteilbarkeit des Trommelfells einschränken bzw. unmöglich machen sowie die Tympanometrie maßgeblich erschweren [349, 546]. Abweichungen von der normalen Ohrmuschelgröße mögen die schallaufnehmende Funktion der Ohrmuschel und deren Beitrag zur Schalllokalisation mindern [100].

Angaben über die Häufigkeit von Schallempfindungsschwerhörigkeiten differieren deutlich: Barr et al. [39] konnten unter ihren 79 untersuchten Kindern zwischen 0,9 und 6,0 Jahren keinen einzigen Fall von SE-SH finden. Park et al. [406] geben in ihrer Studie an 332 Neugeborenen einen Anteil von Schallempfindungsschwerhörigkeiten an allen Hörauffälligen von 4 % an, Hess et al. [241] beziffern den Anteil auf 9 % Hildmann et al. [242] auf 5 %. Austeng et al. [27] beobachteten bei ihren Erhebungen an 49 achtjährigen Kindern mit Down-Syndrom unter den 17 hörauffälligen Kindern 9 Schallempfindungsschwerhörige. Offenbar spielen Fehlbildungen des Innenohres eine größere Rolle als zuvor angenommen: Blaser et al. [51] verglichen anhand von insgesamt 29 Kriterien computertomografische Befunde von 49 Kindern mit Down-Syndrom mit einer normalhörigen Kontrollgruppe und konnten bei über der Hälfte der untersuchten Kriterien (55 %) statistisch signifikante Abweichungen im Bereich der Cochlea, des Vestibularorgans und des inneren Gehörgangs feststellen. Intrapiromkul et al. [255] beschreiben an einem altersgemischten Patientengut bei 75 % (38/51) Anomalien der Innenohrstrukturen. Genaue Angaben zur Häufigkeit von Innenohrfehlbildungen bei größeren Patientengruppen sind nicht zu gewinnen.

Für kombinierte Schwerhörigkeiten ist von Häufigkeiten auszugehen, welche sich – jeweils bezogen auf die Gruppe der hörauffälligen Kinder mit Down-Syndrom – in einer Größenordnung von 2 % [406] bis 14 % [438] bewegen.

Aufgrund einer verzögerten Hörbahnreifung ist insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen eines niedrigen Geburtsgewichtes [428] mit einer auditorischen Neuropathie/Synaptopathie zu rechnen, die einen passageren Charakter aufweisen kann, so dass bei Kindern mit Down-Syndrom und auffälligem Hörscreening (auditorische Hirnstammpotenziale) nach einigen Monaten eine Re-Evaluation des Hörvermögens durchzuführen ist.

2. Mit welcher Ausprägung von Schwerhörigkeit ist zu rechnen?

Die überwiegende Präsenz der Schallleitungsschwerhörigkeit lässt erwarten, dass sich die graduelle Ausprägung der Hörminderung bei Kindern mit Down-Syndrom schon aus pathophysiologischen Gründen hauptsächlich im gering- bis mittelgradigen Bereich bewegt. Dies spiegelt sich auch in den Angaben über die mittleren Hörverluste wider (berücksichtigt wurden Ergebnisse aus Studien, die an mindestens 100 Patienten durchgeführt wurden): Hess et al. [241] stellten bei 54 % der Hörauffälligen eine geringgradige und bei 46 % eine mittelgradige Schwerhörigkeit fest. Harigai et al. [226] geben einen Anteil der schwerhörigen Kinder mit Schwellen <40 dB von 32 % und den Anteil der Patienten mit Schwellen zwischen 40 und 79 dB von 49 % an. Aus den Angaben von Hildmann et al. [242] ergibt sich ein Anteil von Hörstörungen mit Schwellen <70 dB an der Gesamtzahl der Schwerhörigen von 77 %.

3. Welche typischen Probleme können im Zusammenhang mit der operativen Therapie von Paukenergüssen mit Paukenröhrchen generell auftreten und welche Erfolgsaussichten bestehen für die operative Paukenergussbehandlung?

Die operative Therapie von Tuben ventilationsstörungen mittels Paracentese und Paukenröhrcheneinlage zählt zu den bei Kindern am häufigsten durchgeführten ambulanten Eingriffen. Die Einlage von Paukenröhrchen wird nach der S2k-AWMF-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“ insbesondere für muköse Paukenergüsse und bei einer Dauer des Paukenergusses von über 3 Monaten empfohlen. Beim Vorhandensein einer Begleit- oder Grunderkrankung mit erhöhtem Risiko für Tuben ventilationsstörungen (z. B. auch Down-Syndrom) wird eine Intervention in einem Zeitrahmen von weniger als 3 Monaten empfohlen.

Verwendet werden sowohl Verweilröhrchen, welche in der Regel spontan abgestoßen werden, als auch Paukenröhrchentypen, welche über längere Zeit im Trommelfell verbleiben sollen (z. B. „T-tubes“, siehe Übersicht bei Watson und Mangat [554]). Ungeachtet der auch in Deutschland oft indizierten Behandlung werden über deren Nutzen gerade im angloamerikanischen Sprachraum kontroverse Diskussionen geführt [58, 330, 377, 456].

Ungeachtet der positiven Effekte einer Paukenröhrcheninsertion können mit ihr auch typische Probleme und Komplikationen assoziiert sein [456]: zu nennen sind eine Otorrhö aus dem Paukenröhrchenlumen, die frühzeitige Abstoßung des Röhrchens in den Gehörgang oder seine Dislokation in das Mittelohr sowie Granulationsbildungen und Erweiterungen der Tympanostomieöffnung unter liegendem Röhrchen. Von besonderer Relevanz sind persistierende Trommelfellperforationen nach Abstoßung oder Entfernung der Röhrchen sowie myringosklerotische und tympanosklerotische Veränderungen des Mittelohres, eine Trommelfellatrophie, Retraktionstaschen des Trommelfells und die Paukenatelektase. Die beiden letztgenannten Komplikationen sind für die Cholesteatomentstehung als besonders bedeutsam anzusehen. Auch nachteilige audilogische Effekten werden diskutiert, wie etwa eine unzureichende Verbesserung des Hörens unter liegenden Röhrchen oder persistierende Hörminderungen nach stattgehabter Paukendrainage. Bei der Diskussion über mögliche Komplikationen ist allerdings kritisch anzumerken, daß der größte Teil der genannten Probleme auch durch das Vorhandensein der chronischen Tuben ventilationsstörung selbst ausgelöst sein kann.

Browning et al. [71] nennen für das Auftreten einer Tympanosklerose Häufigkeiten von 27–38 % (zum Vergleich: Kinder ohne Paukendrainage entwickeln offenbar nur in 0–1 % eine Tympanosklerose). Persistierende Perforationen werden dort mit einer Häufigkeit von <1 % angegeben, bezogen auf eine 24-monatige Nachsorgezeit. Eine besonders hohe Otorrhöhäufigkeit scheint für die Altersgruppe der unter 3-Jährigen anzunehmen sein (rund 50 %). Dies entspricht nach Angaben der Autoren einem 5-fach höheren Otorrhörisiko gegenüber einem nicht-versorgten Ohr. Für die Altersgruppe der über 3-Jährigen wird hingegen ein erstaunlich geringes Otorrhörisiko von <2 % für röhrchenversorgte Ohren angegeben. Hinsichtlich der post-operativen Hörsituation berichten Browning et al. auf Grundlage einer Metaanalyse qualitativ hochwertiger Studien, dass der in den ersten 3 Monaten nachweisbare Hörvorteil von durchschnittlich 12 dB für versorgte Ohren bis zum Zeitraum zwischen 6 und 9 Monaten auf 4 dB zurückging und 12 bis 18 Monaten nicht mehr nachweisbar war. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass in die Arbeit keine

Ergebnisse mit „Langzeitröhrchen“ eingeflossen sind und keine Differenzierung nach unterschiedlichen Paukenröhrchentypen erkennbar wird. Relevante Unterschiede, gerade auch im Hinblick auf Liegedauer und Komplikationsraten sind bei unterschiedlichen Röhrchentypen aber anzunehmen [314, 550, 560]. Wird der langfristige audiologische Effekt einer Paukenröhrcheneinlage betrachtet, so sind offenbar keine dauerhaften, relevanten Hörminderungen als Folge einer früheren Paukendrainage anzunehmen [456].

Gesonderte Erwähnung soll eine Studie von Florenzsohn und Finizia [184] finden, da sie 146 Kinder über einen ungewöhnlich langen, 10-jährigen Nachbeobachtungszeitraum umschließt: unter Verwendung selbst abstoßender Paukenröhrchen wurden Raten von dauerhaften Trommelfellperforationen von 2 % und Raten von Otorrhö unter Paukendrainage von 50 % ermittelt.

Zur Bewertung der Risiken einer T-tube-Einlage wurden Publikationen ausgewählt, deren Ergebnisse sich auf Patientenzahlen zwischen rund 70 und knapp 200 beziehen und längere follow-up-Zeiträume (von bis zu 100 Monaten, im Durchschnitt rund 3 Jahre) umfassten [9, 66, 348, 427, 500]. Für die mit einem T-tube versorgten Ohren werden Häufigkeiten von Otorrhöen unter liegendem Röhrchen zwischen 28 % und 55 % genannt. Die Häufigkeiten persistierender Perforationen werden mit 6 % bis 23 % angegeben. Zwei Studien stellen die Perforationsraten von T-tubes denen konventioneller Paukenröhrchen gegenüber und nennen für T-tubes 14 % gegenüber 2 % [348] bzw. 23 % gegenüber 13 %. Für Otorrhöen unter liegendem T-tube werden zwischen 28 % und 55 % aufgeführt.

Trotz dieser – zumeist beherrschbaren – Komplikationen ist die Paukenröhrcheneinlage auch beim Down-Syndrom als sinnvolle Option anzusehen, um eine umgehende Verbesserung des Hörvermögens herbeizuführen und einer permanenten Schallleitungsschwerhörigkeit entgegenzuwirken.

4. Welche Besonderheiten der Anwendung von Paukenröhrchen bestehen speziell bei Kindern mit Down-Syndrom?

Auf Grund einer oft ausgeprägten Enge der Gehörgänge kann die Insertion von Paukenröhrchen deutlich erschwert oder sogar unmöglich sein. Andererseits sind gerade Kinder mit Down-Syndrom – und hier durchaus vergleichbar den Kindern mit kraniofazialen Spaltbildungen – besonders häufig von chronischen Tubenventilationsstörungen betroffen, so daß bei ihnen öfter als bei anderen Kindern die Notwendigkeit mehrfacher Paukendrainagen besteht. Dies bestätigen Marchica et al. [341] in ihrer 290 Kinder umfassenden Studie, welche eine signifikant erhöhte Beteiligung von Kindern mit Down-Syndrom an der Gruppe mit mehr als 2 Eingriffen zur Einlage von Paukenröhrchen ausweist.

Studien, welche sich auf die Anwendung von Paukenröhrchen bei Kindern mit Down-Syndrom beziehen, liefern kontroverse Ergebnisse im Hinblick auf die zu erwartenden audiologischen Verhältnisse nach Paukendrainage: kritische Bewertungen der post-operativen Hörergebnisse nehmen Selikowitz [485] und Iino [254] vor. Selikowitz berichtet in einer Gruppe von 24 Kindern im Alter von 6–14 Jahren über persistierende post-operative Hörprobleme bei 40 % der Ohren (in der altersgematchten Kontrollgruppe fand sich nur bei 9 % der Operierten eine persistierende Hörstörung). Iino et al [254] berichten (bei 28 Kindern zwischen 2 und 13 Jahren) über einen anhaltenden post-operativen Hörverlust von >25 dB bei 36 von 50 mit (selbstabstoßenden) Paukenröhrchen versorgten Ohren. Die Autoren sahen außerdem im Vergleich zu einer altersgematchten, ebenfalls

paukenröhrchenversorgten Kontrollgruppe eine erhöhte Rate von pseudomonas-assoziiierter Otorrhö, von persistierenden Trommelfell-Perforationen und von Cholesteatomen.

Ein hohes Risiko einer postoperativen Hörstörung bei Kindern mit Down-Syndrom heben auch Sidell et al. [501] in ihrer umfangreichen Studie an fast 4000 Kindern, davon ca. 500 mit kraniofazialen Anomalien, hervor und geben bei Kindern mit Down-Syndrom ein signifikant erhöhtes Risiko für eine post-operative bilaterale Hörverschlechterung an (Odds Ratio von 8.76).

Dem gegenüber bewerten Shott et al. [496] den Effekt einer operativen Paukenerguss-Therapie sehr positiv. Sie berichten über nur ein von 40, mit Paukenröhrchen versorgten Kindern (Alter <2 Jahre), bei dem ein persistierender Hörverlust zu diagnostizieren war. Auch Paulson et al. [413] berichten über eine vergleichsweise große Patientengruppe (99 mit „Kurzzeit-Paukenröhrchen“ versorgte Kinder im Alter von unter 18 Jahren; follow-up 4,7 Jahre) mit einer post-operativen Normalisierung oder annähernden Normalisierung des Gehörs bezogen auf ein Ohr bei 86 % bzw. bezogen auf beide Ohren bei 71 %.

Das National Collaborating Centre for Women's and Children's Health [377] resümiert in seinen Klinischen Leitlinien (2008), dass für die operative Behandlung von Kindern mit Down-Syndrom mittels Paukenröhrchen insgesamt nur eine sehr beschränkte Zahl aussagekräftiger Studien vorliegt (genannt wurden zum damaligen Zeitpunkt zwei vergleichende Studien). Diese legen die Annahme nahe, dass der auditive Nutzen einer Paukenröhrcheneinlage im Vergleich zu anderen Kindern als geringer und die Komplikationsraten hingegen als höher anzusehen sind. Die Ausführung einer Paukendrainage ist aber aus phoniatriisch-pädaudiologischer und hno-ärztlicher Sicht bei sorgfältiger Indikationsstellung und operationstechnischer Machbarkeit nicht grundsätzlich in Frage zu stellen.

5. Wann sind Schallleitungsschwerhörigkeiten beim Down-Syndrom apparativ (d. h. mit Hörhilfen) zu versorgen?

In den AWMF-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (S2k-Leitlinie 049/010 [152]) findet sich die Empfehlung, bei Kindern mit Down-Syndrom für den Fall von Paukenergüssen eine Paracentese (bei serösem Sekret) bzw. die Paukendrainage (bei mukösem Sekret) innerhalb eines Zeitintervalls von weniger als 3 Monaten nach Diagnosestellung auszuführen.

Die apparative Versorgung mit Hörhilfen wird für Kinder mit erhöhtem Narkoserisiko empfohlen sowie für Fälle von rezidivierender Otorrhö unter liegenden Paukenröhrchen und bei Gehörgangsstenosen (welche eine Paukendrainage aus operationstechnischen Gründen unmöglich machen).

6. Welche Zeitintervalle sind für Hörkontrollen bei Kindern mit Down-Syndrom anzuraten und welche Verfahren können zur Anwendung kommen?

Auf Grund der bereits im Neugeborenenalter erheblichen Häufigkeit von Hörstörungen bedarf es eines umfassenden Screenings und eines konsequenten Monitorings der Hörfähigkeit. Für die Durchführung des Neugeborenenhörscreenings ist nach der unter „5.“ genannten Leitlinie sowie nach den Richtlinien des GBA für die Durchführung des Neugeborenenhörscreenings die automatisierte Form der Messung der auditorisch

evozierten Hirnstammpotenziale (AABR) zu verwenden. Primär auffällige Messergebnisse können durch unterschiedliche Ursachen bedingt sein (Gehörgangsstenose, Paukenerguss, auditorische Neuropathie/Synaptopathie usw.), so dass im Falle eines auffälligen Neugeborenenhörscreenings zunächst eine pädaudiologische Untersuchung zur Verifikation oder zum Ausschluss einer Hörstörung sowie zur Diagnostik möglicher Ursachen des auffälligen Befundes erforderlich ist.

Auch bei unauffälligem Befund ist zum Ausschluss progredienter Schwerhörigkeiten eine Wiederholung des Hörscreenings nach 6 Monaten zu empfehlen.

Gerade bei engen Gehörgangsverhältnissen werden von den Autoren auch bei primär unauffälligem audiometrischem Befund ohrmikroskopische Otoskopien durch einen Facharzt für Phoniatrie und Pädaudiologie oder durch einen HNO-Arzt in 3- bis 6- monatigen Abständen empfohlen. Für die ebenfalls in diesen Abständen durchzuführenden audiometrischen Kontrollen durch Fachärzte für Phoniatrie und Pädaudiologie und/oder HNO-Ärzte stehen für das Entwicklungsalter des Patienten adäquate Methoden der subjektiven wie objektiven Hörprüfung (siehe S2k-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“) zur Verfügung [152]. Aufgrund von patientenseitigen Problemen wird häufig von dieser Regel abgewichen, jedoch muss zu jedem Zeitpunkt Klarheit über die Hörfunktion eines Kindes mit Down-Syndrom bestehen.

Bei erfolgter Hörgeräteversorgung sind in den ersten Lebensjahren pädaudiologische Kontrolluntersuchungen in mindestens 3-monatigen Abständen erforderlich. Im Falle einer erfolgten Paukendrainage sind ebenfalls Kontrolluntersuchungen in mindestens 3-monatigen Abständen erforderlich.

Für die Altersgruppe zwischen einem und 5 Jahren werden auch bei primär unauffälligem Befund 6-monatige Kontrollintervalle für das Hören empfohlen. Danach sind jährliche Hörkontrollen erforderlich.

2.10.3 Diagnostik

Die phoniatisch-pädaudiologische, HNO-ärztliche und audiometrische Diagnostik bei Kindern mit Down-Syndrom wurde in den einzelnen Abschnitten beleuchtet.

Zusammenfassend sind folgende stichpunktartig dargestellte Punkte zu beachten:

Neugeborenenalter und erste Lebensmonate

1. Neugeborenenhörscreening unter Verwendung der auditorisch evozierten Hirnstammpotenzialen
2. Klinische phoniatisch-pädaudiologische bzw. HNO-ärztliche Untersuchung und soweit möglich Erhebung eines kompletten fachbezogenen Untersuchungsbefundes.
3. Entwicklungsaltersadäquate objektive wie auch subjektive audiometrische Diagnostik.

Ende 1. bis ca. 10. Lebensjahr

1. Regelmäßige (ca. 6-monatige, ab 5. Lebensjahr bei bis dato unauffälligem Befund auch jährliche) phoniatriisch-pädaudiologische oder HNO-ärztliche ohrmikroskopische Untersuchungen, regelmäßige audiometrische Untersuchungen unter Berücksichtigung des Entwicklungsalters (siehe Sk2k Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“) [152].
2. Leitliniengerechtes (siehe S2k Leitlinie „Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES), unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES)“) phoniatriisch-pädaudiologisches Monitoring der Sprachentwicklung und Einleitung adäquater Therapie- und Fördermaßnahmen [151].

2.10.4 Therapie

Bei Down-Syndrom ist in bis zu $\frac{3}{4}$ der Betroffenen mit dem Auftreten einer Hörstörung zu rechnen, weit überwiegend mit Schallleitungsschwerhörigkeiten.

In der Regel entstehen die Schallleitungsschwerhörigkeiten durch Paukenergüsse auf dem Boden einer chronischen Tubenventilationsstörung. In seltenen Fällen sind Fehlbildungen im Mittelohrbereich zu berücksichtigen.

Bei der operativen Behandlung von Paukenergüssen mittels Paracentese und der Einlage von Paukenröhrchen ist gerade unter Verwendung von sog. T-tubes und bei Kindern mit Down-Syndrom mit teils signifikant erhöhten Komplikationsraten zu rechnen. Deren Verwendung bedarf daher einer besonders kritischen Abwägung.

Bei auffälligem Befund des Neugeborenen-Hörscreening soll sich eine pädaudiologische Untersuchung anschließen (siehe Leitlinie GNPI und Richtlinie der GBA vom 01.01.2009).

Die seitengetrennte Hörschwellendiagnostik und Ohrinspektion (möglichst mikroskopisch) sollte unter phoniatriisch-pädaudiologischer bzw. HNO-ärztlicher Beteiligung idealerweise bis zum Ende des dritten Lebensmonats erfolgt sein.

Bis ins Schulalter hinein sollte eine entwicklungsaltersadäquate objektive wie auch subjektive audiometrische Diagnostik in 6-monatigen Abständen erfolgen. *Starker Konsens*

Auch für Mittelohrpathologien, welche nicht durch Paukenergüsse verursacht sind, bestehen von HNO-ärztlicher Seite ohrchirurgische Behandlungsoptionen.

Zur Versorgung von Schwerhörigkeiten stehen neben konventionellen Hörgeräten knochenverankerte Hörgeräte, implantierbare Hörgeräte und Cochlea-Implantate zur Verfügung. *Starker Konsens*

Die Indikationsstellung zur Hörhilfenversorgung (seien es konventionelle oder operativ eingebrachte Hörhilfen) erfolgt von phoniatriisch-pädaudiologischer oder HNO-ärztlicher Seite.

2.11 Funktionelle orofaziale Aspekte aus neuropädiatrischer Sicht

2.11.1 Einführung

Kinder mit Down-Syndrom haben häufig Probleme im orofazialen Bereich. Dies hat Auswirkungen auf das Ess- und Trinkverhalten, die Sprachentwicklung, Infektanfälligkeit und Physiognomie. In dem Kapitel soll dargestellt werden, aufgrund welcher Wirkzusammenhänge dies zustande kommt und welche Möglichkeiten der Prävention bzw. Therapie es gibt.

2.11.2 Schlüsselfragen

1. Welche orofazialen Symptome der Kinder mit Trisomie 21 sind primär, welche entwickeln sich sekundär bei fortbestehenden Dysfunktionen?
2. Wie wirksam ist eine frühe orofaziale funktionelle Therapie ggf. auch mit stimulierenden Gaumenplatten, auf Mundschluss, Zungenlage und Sprachentwicklung?
3. Welche Therapiekonzepte gibt es?

Orofaziale Symptome

Hypotonie: Bei allgemein ausgeprägter Muskelhypotonie kann primär auch der Mundbereich betroffen sein. Vor allem die Hypotonie der Gesichtsmuskeln Mm. orbicularis oris, zygomatici, masseter und temporalis sowie der schlaffe Bandapparat auch des Kiefergelenks führen zu einem offenen Mund. Dazu kommen eine inaktive und manchmal hochgezogene Oberlippe (an den Seiten hypoplastisch, kurzes Oberlippenbändchen), eine hypotone Unterlippe, die vorgestülpt, später vorstehend und eventuell hypertrophierend sein kann, sowie herabgezogene Mundwinkel.

Der offene Mund kann zu habitueller Mundatmung mit folglichem Austrocknen des Mundes, Rhagaden an Mundwinkeln und Unterlippe, häufigen Luftwegsinfekten, chronischer Parodontitis, Speichellaufen, Sprech-, Ess- und Trinkschwierigkeiten führen.

Zunge: Sie ist häufig zwischen den Lippen oder auch weiter vorverlagert, zunächst hypoton; während der Aufrichtungsmotorik (Krabbeln, Laufen) wird sie oft zusätzlich aktiv vorgestreckt. Vorn bildet die hypotone Zunge oft eine Zungenmulde, das Zungenbändchen ist meist hypoplastisch. Eine echte Makroglossie ist sehr selten [322, 335], aber eine relative Makroglossie mit rissiger und trockener Zungenoberfläche kann sich bei fortbestehender Zungenvorlage, Kieferöffnung und zu kleiner Mundhöhle entwickeln [219]. Primär liegt bei ca. 80 % der Kleinkinder eine Zungendiastase vor: Vorwölbung der Mittellinie beim aktiven Vorstrecken (weiche Konsistenz der Mittellinie, septum linguae) [93].

Zungenprotrusion (sowohl hypoton als auch aktiv), noch verstärkt durch Zungenlutschen (= primäre Faktoren), können zu oberer und unterer Frontzahnprotrusion, offenem Biss sowie

Schwierigkeiten beim Saugen, Trinken, Essen und Sprechen (undeutliche Aussprache, im Schulalter eventuell zunehmend) führen.

Knöcherne Veränderungen: Bei Kindern mit Down-Syndrom wurden kürzere Schädelmaße für Maxillalänge, gesamte Schädelbasislänge und vordere obere Gesichtshöhe gefunden. Die Wachstumsrate für vordere Schädelbasis und der Maxilla war gering vermindert im Vergleich zu Gesunden, was zu einer Hypoplasie des Mittelgesichtes bei Kindern mit Down-Syndrom führt [181].

Durch den fehlenden Zungendruck kommt es zu einer mangelnden Formung und damit einem stufenförmig schmalen, manchmal spitzen Gaumen (Stufengaumen mit prominenten und persistierenden Tektalwällen), der nur scheinbar hoch ist (eher sogar reduziert). Das Velum ist hypoton, insuffizient, zeigt eine muldenförmige Kontraktion in der Mittellinie, manchmal kommen eine submuköse Velum- oder auch Gaumenspalte vor. Die Gesamtlänge des Unterkiefers sowie der Unterkieferwinkel sind primär normal groß. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verkleinerung des Unterkieferwinkels, aber geringeren Abnahme des Unterkieferwachstums, so dass eine Pseudoprogenie (Angle Klasse III) resultiert. Dies kann bis zur habituellen Subluxation des Unterkiefers, Verzögerung der Beiß- und Kaufunktion sowie Förderung oraler Stereotypien führen.

Sprache: Sprachbeginn und Deutlichkeit der Artikulation hängen ebenfalls mit den orofazialen Funktionen zusammen [32, 88, 247, 323].

Tabelle 2 und 3 fassen die primären und sekundären orofazialen Pathologien [94] bei DS zusammen (nach [94] bzw. [94, 181]).

Tabelle 2: Primäre und sekundäre orofaziale Pathologie bei DS nach Castillo-Morales® 1982 [94]

Muskelhypotonie, offener Mund, Zungenprotrusion

Primär	Sekundär
Hypotonie der Gesichtsmuskeln, besonders der Mm. orbicularis oris, cygomatici, masseter und temporalis Schlaffer Bandapparat des Kiefergelenks Störung des Immunsystems Hypoton vorverlagerte und später auch aktiv vorgestreckte Zunge Zungendiastase, vordere Zungenmulde, hypoplastisches Zungenbändchen	Offene Lippen, herabgezogene Mundwinkel Unterlippe vorgestülpt, später hypertrophierend Offener Mund Rhagaden an Mundwinkeln und Unterlippe, chron. Parodontitis, Speichellaufen Häufige Luftwegsinfekte Zungenvorverlegung spontan und beim Saugen, Trinken, Essen und Sprechen. Zungenlutschen. Später: – relative Makroglossie, – selten auch echte Makroglossie – rissige und trockene Zungenoberfläche – obere und untere Frontzahnprotrusion – undeutliche Aussprache, im Schulalter eventuell zunehmend

Tabelle 3: Primäre und sekundäre orofaziale Pathologie bei DS nach Castillo-Morales® 1982 und Fischer-Brandies 1986 [94, 181]

Pathologische Kiefermaße, Bissanomalien	
Primär	Sekundär
Hypoplastisches Mittelgesicht Oberkiefer-hypoplasie in sagittaler und transversaler Richtung	Zungenprotrusion auch wegen der zu kleinen Mundhöhle
Gaumenhöhe reduziert im Vergleich zur Gaumenbreite bei DS und im Vergleich zum normalen Gaumen, nicht zu schmal im Vergleich zum Oberkiefer Stufengaugen (prominente und persistierende Tektalwälle)	Wachstum von Oberkieferlänge und Gaumenhöhe bleiben reduziert Wachstum der Gaumenbreite bleibt zunehmend zurück Später manchmal spitzer Gaumen, der nur scheinbar hoch ist
Hypotones Velum, manchmal submuköse Velum- oder auch Gaumenspalte	Veluminsuffizienz manchmal muldenförmige Kontraktion in der Mittellinie
primär normal großer Unterkieferwinkel primär normal große Gesamtlänge des Unterkiefers	Zunehmende Verkleinerung des Unterkieferwinkels, aber geringere Abnahme des Unterkieferwachstums
Verzögerter Zahndurchbruch, Mikrodontie, Anodontie, Hypodontie; aberrierende Zähne	Offener Biss mit dentoalveolären Komponenten, Frontzahnprotrusion Pseudoprogenie, Angle Klasse III Habituelle Subluxation des Unterkiefers Verzögerung der Beiss- und Kaufunktion Förderung oraler Stereotypen

2.11.3 Diagnostik

Regelmäßige klinische Beobachtungen der Mundfunktionen, ergänzt um anamnestische Angaben der Eltern und ggf. der Therapeuten, sollten im 1. Lebensjahr bei jeder U-Untersuchung erfolgen, dann halbjährlich. Insbesondere [92]:

- Lippenhaltung und –bewegungen in Ruhe, beim Trinken/Essen, bei Stimulation usw.;
- Zungenlage und -bewegung in Ruhe, beim Trinken/Essen, bei Stimulation usw.;
- Saugbewegungen und –kraft, dabei Zungenlage, Lippenabschluss usw.;
- Unterkieferlage in Ruhe, beim Trinken/Essen usw.;
- Später: Kaubewegungen, Speisereste; Gaumenform, velopharyngealer Verschluss, Mundhygiene *Starker Konsens*

Ggf. ist eine zusätzliche phoniatisch-pädaudiologische oder HNO-ärztliche Expertise einzuholen.

2.11.4 Therapie

2.11.4.1 Wirksamkeit einer frühen Therapie

Eine schon im 1. Lebensjahr einsetzende Therapie der orofazialen Dysfunktionen kann die als sekundäre Pathologie beschriebenen Form- und Funktionsveränderungen vermindern oder oft verhindern.

Verbesserter Mundschluss und verminderte Zungenprotrusion: Einige Studien untersuchten den Effekt einer frühen orofazialen Therapie und/oder den Einsatz von Stimulationsplatten. Stimulierende Gaumenplatten ohne orofaziale Therapie sind nicht sinnvoll. In der ersten Studie aus Cordoba/Argentinien konnten von 152 behandelten Kindern (1975–1981) 59 Kinder mit mindestens 2 Jahre Behandlung analysiert werden. 49 Kinder zeigten einen deutlich verbesserten Mundschluss und eine deutlich verminderte Zungenprotrusion durch die orofaziale Regulationstherapie nach Castillo Morales® mit einer Stimulationsplatte [94].

Weitere Studien fassen die Tabellen 4-8 zusammen:

Tabelle 4

Referenz / Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Zielgröße(n)	Hauptergebnis
Hohoff, Ehmer, 1999, Longitudinalstudie [248]	Vor Studienbeginn: Voruntersuchung von 47 Kinder (24 weibl., 23 männl.), Durchschnittsalter 6,5 Monate, mit DS. Kontrolle 1: 38 Kinder (20 weibl, 18 männl) nach 4 Monaten laufender Therapie mit Stimulationsplatte , 2. Kontrolle : 18 Kinder (8weibl, 10 männl) 53 Monate nach Therapieende.	9 Kinder bis zur 1. Kontrolle 29 Kinder bis zur 2. Kontrolle	47 Kinder mit DS, Plattentherapie, Tragedauer der Platte: je 2 h vormittags, und je 2 h nachmittags, zusätzlich Physiotherapie und Logopädie Kontrollgruppe: keine Stimulationsplatte	a) Mundschluss b) Zungenlage	a) signifikante Verbesserung des Mundschlusses zum Zeitpunkt Kontrolle 1 und Kontrolle 2 b) signifikante Verbesserung des Mundschlusses zum Zeitpunkt Kontrolle 1 und Kontrolle 2
<u>Zusammenfassende Beurteilung</u> Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: signifikante Verbesserung des Mundschlusses während der Therapiephase und eine permanente Verbesserung über das Therapiende hinaus Stärken dieser Studie: standardisierte Fragebögen für klinische Untersuchung und Elterninterview, hohe Übereinstimmung zwischen Eltern- und Untersuchermeinung Schwächen der Studie: Beeinflussung der positiven Resultate durch gleichzeitige Physiotherapie					

Tabelle 5

Referenz / Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Zielgröße(n)	Hauptergebnis
Limbrock, Fischer-Brandies 1991 Kohortenstudie [320]	89 Kinder mit DS, die von 1982–1986 wg. mundmotorischer Auffälligkeiten vorgestellt wurden	22 Kinder (25 %) wg. fehlender klinischer Reaktion, paradoxer Reaktion, mangelnder Compliance, zu schneller klinischer Besserung	34 Mädchen, 33 Jungen, 7–36 Monate alt, Stimulationsplatte, orofaziale Therapie nach Castillo Morales®	a) Zungenprotrusion auf einer 6-stufigen Skala b) Unterlippenposition c) Offener Mund d) Hypersalivation	a) 33 Kinder: Zungenprotrusion um 2 Grade besser, 9 Kinder: um 1 Grad besser. Die besten Ergebnisse bei Kindern mit initial ausgeprägter Zungenprotrusion b) Verbesserung bei 26 v. 39 Kindern c) Verbesserung bei 22 von 29 Kindern mit weit offenem Mund d) Verbesserung bei 19 von 24 Kindern mit ausgeprägter Hypersalivation, sowie bei 17 von 29 mit mäßiger Hypersalivation 13 Kinder ohne klinischen Effekt
<u>Zusammenfassende Beurteilung</u> Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Positiver Effekt auf Zungenposition, Lippentonus, Offenstehen des Mundes/Mundschluss, Speicheln, Saugen Stärken dieser Studie: Prä- und post-interventionelle Untersuchung durch verschiedene Neuropädiater, große Gruppengröße Schwächen der Studie: Keine statistische Auswertung					

Tabelle 6

Referenz / Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop out Rate	Intervention	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis
Korbmacher, Limbrock, 2004 Kohortenstudie [292]	Ursprünglich 102 Kinder mit DS, die im Säuglingsalter mit einer Stimulationsplatte nach Castillo Morales® behandelt wurden, waren angeschrieben worden. Davon 34 initiale Responder, 68 initiale Non-Responder. Nachuntersuchung der 34 Responder 12 Jahre nach Beginn der Therapie	7 der 34 Responder wollten an der Nachuntersuchung nicht teilnehmen	1–60 Monate alt, Stimulationsplatte für 11,5 Monate +/- 4 Monate sowie begleitende orofaziale Regulations-therapie nach Castillo Morales®	a) Zungenprotrusion auf einer 6-stufigen Skala b) Mundposition	a) 75 % Verbesserung b) 55 % Verbesserung, 5 % Verschlechterung
<u>Zusammenfassende Beurteilung</u> Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: bei Kindern mit extremer orofazialer Dysfunktion zu Beginn der Therapie bis 100 % Verbesserung des Mundschlusses, bei 81,8 % Langzeitverbesserung der Zungenlage Stärken der Studie: Gleiche Messmethoden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wie zum Zeitpunkt 0, ausführlicher standardisierter Elternfragebogen Schwächen der Studie: Deskriptive Statistik aufgrund geringer Patientenzahl					

Tabelle 7

Referenz / Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention	Zielgröße(n)	Hauptergebnis
Bäckman, Grever-Sjölander 2007 Longitudinalstudie [32]	36 Kinder mit DS mit Therapie, 31 Kinder mit DS ohne Therapie, 36 altersentsprechend entwickelte Kinder	Sprachtherapie mit Stimulationsplatte, nur Sprachtherapie ab 6 Monate, Untersuchung mit 48 Monaten.	a) Zahndurchbruch b) Sauggewohnheiten c) Zungendiastase d) Kieferfehlstellung e) Gesichtsausdruck f) Sprache	a) DS+ Platte Zahndurchbruch wie bei normalen Kindern, DS ohne Platte später b) kein Unterschied c) keine Unterschied DS mit oder ohne Platte d) DS+Platte weniger e) DS+Platte deutlicher f) Bessere Kommunikation
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Schnellerer Zahndurchbruch, weniger Kieferfehlstellungen, deutlicherer Gesichtsausdruck, bessere Kommunikation und Artikulation Stärken der Studie: 2 Kontrollgruppen, mit und ohne DS; große Fallzahl Schwächen der Studie: keine				

Tabelle 8

Referenz / Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Intervention	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis
Carlstedt 2001/2003 randomisierte Studie [87, 88]	20 Kinder mit DS, behandelte Gruppe (n=9), Kontrollgruppe (n=11), Durchschnittsalter 24 Monate	Orofaziale Regulationstherapie durch Logopäden, Therapiegruppe zudem Stimulationsplatte für 1 h zweimal täglich für 4 Jahre Videoaufnahmen, Elternfragebögen	a) Zungenprotrusion b) Mundschluss c) "Lip Rounding" beim Sprechen	a) signifikante Verbesserungen in allen drei Zielgrößen
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: Deutlicher positiver Effekt der Stimulationsplatte und orofazialer Therapie auf Zungenprotrusion, Mundschluss und Lippenposition bei Kinder mit DS Stärken der Studie: Randomisierte, altersgematchte, Gruppen – einziger Unterschied Stimulationsplatte, Auswertung geblindet, hohe Korrelation zwischen Auswertern Schwächen der Studie: relativ kleine Gruppen, kurze Videosequenzen				

Sprachentwicklung: Es wurden 37 Kinder mit DS ab dem Alter von 6 Monaten logopädisch und mit Gaumenplatten behandelt, und mit 2 gleichaltrigen Kontrollgruppen verglichen (mit

und ohne DS). Gesichtsausdruck und Sprache waren in der Gruppe der Behandlungskinder deutlich besser als in der nicht behandelten Gruppe mit DS, verbunden mit einer besseren Kommunikationsfähigkeit. Mit Stimulationsplatten behandelte Kinder mit DS hatten eine bessere Artikulation als unbehandelte Kinder mit DS, bessere Motorik und Bewegungsmuster der Artikulatoren, der Lautproduktion und bessere Sprach-Reifetests [32, 267].

Retrospektiv wurde die Sprachentwicklung zweier Gruppen von Kindern mit Trisomie 21 verglichen: 20 Kinder in der Behandlungsgruppe waren als Säuglinge durchschnittlich 10,8 Monate mit der stimulierenden Gaumenplatte nach Castillo Morales® behandelt worden; bei der Nachuntersuchung waren sie im Durchschnitt 55 Monate alt. Die Kontrollgruppe aus 18 Kindern mit Trisomie 21 hatte keine oder nur eine max. 1 Monat dauernde Behandlung erlebt. Bei der Behandlungsgruppe waren Mund- und Zungenhaltung zu 75 % dauerhaft verbessert und die Sprachentwicklung im Vergleich zur Kontrolle protrahiert. Auf den Beginn der Sprachentwicklung hat die Behandlung nach Castillo Morales® inklusive Stimulationsplatte einen positiven Effekt [247].

20 Kinder mit Trisomie 21 wurden 12 Jahre nach der orofazialen Therapie inklusive Stimulationsplatten nach Castillo Morales® nachuntersucht. Sie wurden in 2 Gruppen unterteilt: nachhaltige und lange Tragezeit der Stimulationsplatten (mindestens 12 Monate, täglich) und kurze Tragezeit (unter 11 Monate, nicht täglich). Die 1. Gruppe konnte ihre Zunge apikal besser anheben, und konnte die Verschlusslaute P, T, K und die Frikative F, SCH deutlich besser bilden als die 2. Gruppe. Die Kinder der Gruppe 1 konnten die Lippen gut vorstülpen. Ihr Oberlippenbereich und das Philtrum waren beweglicher. Klinger und Halbklinger (/m/, /ng/, /l/, /w/) wurden von Kindern der Gruppe 1 etwas weicher angesetzt und konnten zur notwendigen nasalen Resonanz besser und länger gehalten werden. Auch bestand bei diesen Kindern die Fähigkeit einer koartikulatorischen Entspannung [323].

2.11.4.2 Therapiekonzepte

Castillo Morales®-Konzept: Dieses ganzheitliche Behandlungskonzept auf neurophysiologischer Basis eignet sich für sensomotorische und orofaziale Störungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Es fußt auf dem Respekt vor dem Gegenüber und orientiert sich an dessen Fähigkeiten. Der orofaziale Schwerpunkt des Konzepts nutzt Einflüsse der Körpermotorik und -sensorik auf dem Mund-Gesichtsbereich, und umfasst außerdem etliche direkte orofaziale Hilfen: z. B. Stimulation motorischer Zonen, des Saugens, Kauens, Schluckens, Lippenschlusses. Im Verlauf der Therapie kann zur Verbesserung von Zungen- und Lippenbewegungen zusätzlich eine stimulierende Gaumenplatte verwendet werden. Diese ist bei Kindern mit DS in etwa 5 % indiziert, vorzugsweise vor dem Zahndurchbruch oder bei vollem Milchgebiss. Über Indikation und Erfolgsquoten wurde in den vorherigen Absätzen berichtet [531].

NEPA: Im neurophysiologischen Entwicklungsaufbau (NEPA) nach Pörnbacher bewirkt die Bauchlagerung (nicht Bauchlage) des Kindes in ca. 30° Schubkräfte in die Aufrichtung, verbunden mit Rechts-Links-Rutschen auf dem Abduktions-Element und seitenalternierendem Stützen. Dies ist verbunden mit eigenaktiver Nackenstreckung und erhöhter Längsspannung des oropharyngealen Trakts. Die Oberlippe kommt vor, die Zunge geht zurück. Ab 7 Monaten Entwicklungsalter kommt es zu Lippengreiffunktionen,

Zungenseit- und Kaubewegungen sowie Silbenketten. Ab dem Krabbelalter werden diese Wirkungen auf dem therapeutischen Sitzelement (Rotationslagerung) erreicht [423].

Padovan-Methode NFR®: Diese Methode verbindet ein orofaziales Übungsprogramm mit vorgeschalteten Körper-, Augen- und Handübungen in Verbindung mit rhythmischem Sprechen. Das Programm orientiert sich an den Meilensteinen der Phylo- und Ontogenese [400].

F.O.T.T.®: In der Facio-Orale-Trakt-Therapie (F.O.T.T.®) werden Alltagshandlungen wie z. B. Zähneputzen, Essen reichen usw. genutzt und für die Verbesserungen der Mundmotorik ausgebaut [169].

FAZIT

Aus klinischer Expertise sollten Kinder mit DS jeden Alters, die auffällige Mundfunktionen wie eine Zungenprotrusion (vgl. 2.11.2.4 Diagnostik) aufweisen, eine orofaziale, ganzkörperlich orientierte Therapie erhalten. Dabei lohnt sich in ausgeprägten Fällen zur Unterstützung zusätzlich eine Stimulationsplatte nach Castillo Morales®.

Aus der Literatur gibt es deutliche Hinweise, dass Kinder mit DS von einer orofazialen Therapie, ggf. mit zusätzlicher Anpassung von stimulierenden Gaumenplatten, profitieren können. Es wurden positive Effekte der Therapie im Castillo Morales®-Konzept vor allem auf die Zungenprotrusion, den Mundschluss und auch die Sprachentwicklung gezeigt. Stimulationsplatten ohne vorherige und begleitende orofaziale Therapie sind nicht sinnvoll. Je ausgeprägter die orofazialen Auffälligkeiten sind, desto mehr profitieren die Kinder von der Therapie. Auch Kinder mit geringeren Symptomen können eine Verbesserung nach Therapie zeigen. Für eine Therapieentscheidung sollten Faktoren wie Compliance des Kindes und/oder der Familie in Betracht gezogen werden. *Konsens*

2.12 Funktionelle und orofaziale Aspekte aus zahnmedizinischer bzw. kieferorthopädischer Sicht

Neben den verschiedenen allgemeinmedizinischen Besonderheiten des DS können die Patienten von einer Reihe bei der Betreuung zu bedenkender zahnmedizinischer, insbesondere kieferorthopädischer, parodontologischer und kariologischer Auffälligkeiten betroffen sein.

Hierzu zählen:

- pathologische Funktionsmuster der orofazialen Muskulatur bereits ab der Geburt (*vgl. Kapitel 2.11.2. Funktionelle Orofaziale Aspekte*): Hypotonie mit Pseudomakroglossie, offener Mundhaltung und protrahierter Zungenruhelage [498], Habits (Nuckeln an der Zunge) [32], später auch Bruxismus [41]
- Salivation nach extraoral [584]
- Anomalien der Anatomie der Zunge (Diastase, lingua plicata, Sulcus im anterioren Zungendrittel) [31]
- Verzögerungen des Zahnwechsels [31]
- Veränderungen der Zahnzahl (signifikant mehr Hypodontien sowohl im Ober- als auch im Unterkiefer ebenso wie signifikant mehr Impaktionen [41], beschrieben werden aber ebenfalls Hyperdontien [481],
- Modifikationen der Zahnform [41], Zapfenzähne [334] auch Taurodontismus [481]
- Anomalien der Zahn- und Kieferstellung (Dysgnathien, die signifikant erhöht sind [41], insbesondere durch verstärkte anteriore sagittale Schädelbasisverkürzungen [502] mit Kreuzbiss, der signifikant häufiger auftritt [41] sowie offenem Biss [41]
- Alterationen der Gaumenkonfiguration [498]
- Parodontitis
- Karies bzw. nicht kariesbedingte Zahnhartsubstanzveränderungen

2.12.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine fortschreitende inflammatorische Destruktion des Parodonts, welche letztendlich zum Verlust der Zähne führen kann. Sie ist assoziiert mit Einschränkungen der Lebensqualität [419].

Parodontitis findet sich bei Menschen mit DS in einer aggressiven Form [16, 81, 442]. Als Ursache hierfür werden immunologische Besonderheiten des Down-Syndroms angenommen [102, 392]. Außerdem können die Zähne aufgrund der Mikrodontie ein ungünstiges Kronen-Wurzel-Verhältnis aufweisen, was einen/den Zahnverlust begünstigen könnte. Studien belegen, dass im Alter von 35 Jahren bis zu 96% der Menschen mit DS erkrankt sein können [368].

Karies ist eine Schädigung der Zahnhartsubstanzen durch Säuren, die von Mikroorganismen gebildet werden. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung.

Verschiedene wirtsbedingte Faktoren, wie mangelnde Kooperation bei der häuslichen Mundhygiene, prolongierter Gebrauch von Saugerflaschen (bei Entwicklungsverzögerung)

oder verminderte Speichelspülfunktion durch Mundatmung, die auch Infektionen im Respirationstrakt begünstigt, können die Entstehung von Karies bei Menschen mit DS begünstigen [63, 236]

Als kariesprotektive Faktoren können ein verzögerter Zahndurchbruch oder die Morphologie der Zähne diskutiert werden.

2.12.2 Schlüsselfragen

1. Haben Kinder mit DS ein erhöhtes Parodontitis-/Kariesrisiko?

Es wird kontrovers diskutiert, in wie weit Menschen mit DS ein **erhöhtes Kariesrisiko** aufweisen [98, 393, 499]. Weitere Studien sind notwendig. Die Datenlage ist nicht ausreichend.

Cutress beobachtete 1971 eine signifikante Korrelation zwischen der Mundhygiene und den **parodontalen Erkrankungen bei Menschen mit DS** [122].

Miller et al. führten eine Kohortenstudie durch, die von einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen Trisomie 21 und parodontalen Erkrankungen berichtet [362].

Eine 2-jahres Longitudinaluntersuchung von Brown 1978 zeigte, dass sich durch stetige Anhäufung der Plaque die parodontale Situation dramatisch verschlechtert. Bei vielen Probanden mit DS entwickelte sich eine nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (NUG) [70].

Fall-Kontrollstudien, die von einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen Menschen mit Trisomie 21 und deren möglichen Einfluss auf parodontale Erkrankungen berichteten:

Orner et al. untersuchten 1976 parodontale Erkrankungen bei Kindern mit DS und ihren Geschwistern. Prävalenz und Schwere der parodontalen Erkrankung waren bei den Kindern mit DS mehr als dreifach höher [394].

Untersuchungen anhand von 31 Menschen mit geistiger Behinderung ungeklärter Genese und 38 Menschen mit DS zeigten, dass im Vergleich zu den 31 Referenzpatienten die Menschen mit DS eine höhere Gingivitis morbidität, einen stärkeren Attachmentverlust, sowie eine höhere Anzahl von fehlenden Zähnen, die durch parodontale Erkrankung verloren gingen, aufwiesen [101]. Die Stellungnahmen der American Association of Periodontology und Pediatric Dentistry stützen die Vergesellschaftung von Down-Syndrom mit aggressiven Parodontitiden [16, 81]. Weitere Studien sind wünschenswert. Die Datenlage ist nicht ausreichend.

2. Profitieren Kinder mit DS von einer kieferorthopädischen Therapie?

Es ist zu erwähnen, dass viele Studien, die sich mit der Stimulationsplattentherapie von Menschen mit DS befassen, einhellig auf positive Effekte derselben im Bezug auf die Mund- und Zungenhaltung [248, 292, 294, 320, 321, 584] sowie Sialorrhoe und Lutschhabits hinweisen [320], ohne Kontrollgruppen durchgeführt wurden.

Die Studie von Bäckman et al. 2003 belegt bei mit Stimulationsplattentherapie behandelten Kindern mit DS einen positiven Effekt derselben auf die oralen motorischen Fertigkeiten und Voraussetzungen für die Sprechentwicklung im Vergleich zu unbehandelten Kindern mit DS, allerdings wurden, wie vom Autor der Stimulationsplatten Dr. Castillo Morales immer gefordert, beide Gruppen gleichzeitig mit Logopädie/orofazialer Therapie behandelt; daher ist eine Trennung des Einzeleffekts von Logopädie und Stimulationsplatten nicht möglich [31].

Eine weitere Untersuchung von Bäckman et al. im Jahr 2007 zeigt bei mit Stimulationsplatten behandelten Kindern mit DS (n=36) eine signifikant geringere Häufigkeit von Kreuzbiss und geringere Häufigkeit von frontal offenem Biss im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Kindern mit DS ohne Plattentherapie (n=31), allerdings ebenfalls unter zusätzlicher Logopädie in beiden DS Gruppen [32].

Carlstedt et al. wiesen 1996 im Einjahreszeitraum nach Randomisierung von insgesamt n=29 Kindern mit DS jeweils in eine Gruppe mit bzw. ohne Stimulationsplattentherapie anhand von Videoregistrierungen nach, dass der Mund bei behandelten Kindern signifikant länger geschlossen und die Zeitintervalle mit inaktiver Zungenprotrusion signifikant kürzer war(en) [86].

Nach 4 Jahren Stimulationstherapie belegten Carlstedt et al. 2001 abermals mittels Videoregistrierung, dass n=9 Kinder mit DS und Stimulationsplattentherapie signifikant seltener einen inaktiv geöffneten Mund bzw. eine inaktive Zungenprotrusion als eine unbehandelten Kontrollgruppe mit DS (n=11) hatten, ebenfalls unter logopädischer Begleitbehandlung [87].

Carlstedt et al. (2003) zeigten nach 4 Jahren Stimulationsplattentherapie bei n=9 Probanden mit DS im Vergleich zu n=11 unbehandelten Kinder mit DS, dass die Zunge bei Ersteren signifikant weniger häufig sichtbar und der Mund signifikant weniger oft geöffnet war, die Lippen beim Sprechen signifikant bessere motorische Fähigkeiten aufwiesen und nächtliches Schnarchen signifikant weniger häufig auftrat. Auch hier gab es wieder für beide Gruppen eine logopädische Begleitbehandlung, welche die Untersuchungsergebnisse möglicherweise beeinflusste [88].

Die Studie von Hohoff und Ehmer belegt 1997 bei einer mit Simulationsplatten behandelten Gruppe von Kindern mit DS (n=20) eine bessere Kontrolle der Lippen- und Zungenbeweglichkeit und durchschnittlich schnellere Bildung von Einwort-, Zweiwort- und Mehrwortsätzen als bei einer unbehandelten Kontrollgruppe mit DS (n=18) [247].

Korbmacher et al. haben 2005 im Vergleich von mit Stimulationsplatten behandelten Kindern mit DS im Vergleich zu unbehandelten Menschen mit DS bei Ersteren vergrößerte Unterkiefer beschrieben, die bei Betroffenen mit milden orofazialen Befunden in longitudinaler Sicht ggf. gegen eine Stimulationsplattentherapie sprechen könnten [293].

2.12.3 Diagnostik

- Beurteilung der Morphologie der orofazialen Weichgewebe, ihrer Ruhelage und Funktionsmuster (inklusive möglicher Habits), der Salivation, der Mundhygiene, des Zahnstatus, der Einzelkiefer und Bisslage
- ggf. Röntgen
- Einschätzung der Kooperation von Eltern und Kind
- ggf. ist zur umfassenden Beurteilung des Orofazialbereichs eine phoniatriisch-pädaudiologische bzw. HNO-ärztliche Mitbeurteilung erforderlich

2.12.4 Therapie

Eltern von Kindern mit DS sollten frühzeitig, vorzugsweise vor dem Durchbruch des ersten Milchzahnes, mit ihrem Kind bei einem/-r erfahrenen Therapeuten/-in/Zahnarzt/-ärztin/Kieferorthopäden/-in/Kinderarzt/-ärztin/SPZ vorstellig, und über folgende Sachverhalte informiert werden:

- Möglichkeiten der Prävention und Therapie (Mundhygiene besonders bei eingeschränkter Kooperationsfähigkeit, Ernährung inkl. Gebrauch von Saugerflaschen, Fluoridierungsmaßnahmen, Zahnentwicklung). *Konsens*

Durch KieferorthopädInnen und spezialisierte PhysiotherapeutInnen/LogopädInnen sollte geprüft werden, ob eine pathologische Mund- und Zungenhaltung und damit die Indikation zur Versorgung mit einer Stimulationsplatte vorliegt. Sollte diese Indikation gestellt werden, wurde die Anwendung der Platte auf Basis der bisher verfügbaren Literatur stets durch eine funktionelle orofaziale Therapie begleitet. Wichtig ist dabei die regelmäßige Beratung der das Kind betreuenden Personen.

Eine prophylaktische Stimulationsplattentherapie bei physiologischer Mund- und Zungenhaltung ist zu vermeiden, da die Behandlung für Kinder und Eltern eine zusätzliche zeitliche Belastung darstellt. *Konsens*

Besteht ein pathologischer parodontaler Befund sollte die Einleitung einer systematischen Parodontitistherapie unter Berücksichtigung der Kooperationsfähigkeit erfolgen [475]. *Starker Konsens*

Besteht ein pathologischer kieferorthopädischer Befund sollte die Einleitung einer kieferorthopädischen Therapie unter Berücksichtigung des Alters und der Kooperationsfähigkeit erfolgen [141, 273]. *Starker Konsens*

Der funktionellen Harmonisierung kommt zusätzlich aufgrund von Form und Funktionsrelationen eine besondere Bedeutung zu, da die oben beschriebenen dysfunktionellen Komponenten die für Down-Syndrom charakteristischen skelettalen

(transversal und sagittal unterentwickelte Maxilla) und dentalen (Engstand und Verlagerung) Anomalien unterhalten [6].

Daher ist in vielen Fällen bereits im Milch- oder frühen Wechselgebiss eine kieferorthopädische Frühbehandlung mittels herausnehmbarer Geräte oder festsitzender Gaumennahterweiterungsapparaturen [396] -ggf. in Kombination mit einer Gesichtsmaske-indiziert [273]. Kieferorthopädische Studien zeigten neben der skelettalen Harmonisierung auch eine Verbesserung der Nasenatmung [129, 130].

Je nach Art und Ausprägung der Anomalie sowie des individuellen Funktionsbefundes und unter Berücksichtigung der allgemeinen, speziellen und Familienanamnese sowie des mentalen Alters und somit individuell vorliegendem Kooperationslevel sollte die kieferorthopädische Intervention organisiert werden [174, 175, 373], da positive Effekte für die Kinder mit Down-Syndrom nicht nur durch die Verbesserung der Motorik und Reduktion der Kreuzbissgefahr via Stimulationsplattentherapie erzielt werden, sondern im weiteren Verlauf z. B. auch durch die signifikante Erweiterung der Nasenpassage via kieferorthopädischer Frühbehandlung bereits im Milchgebiss bei einer transversalen Enge des Oberkiefers, via Frühbehandlung bei vorliegenden Anomalien des progenen Formenkreises (frontaler und/oder zirkulärer Kreuzbiss), via Normalbehandlung zu Beginn des späten Wechselgebisses zur Korrektur bei ggf. vorliegenden Anomalien der Klasse II sowie via Therapie bei Zahndurchbruchsstörungen (Verlagerung von permanenten Zähnen) und via Erwachsenenbehandlung ggf. mit einer kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Intervention bei zu starker Ausprägung oder nicht erfolgter früherer kieferorthopädischer Therapie. Alle kieferorthopädischen Ansätze vereinen das Ziel der Harmonisierung der kraniofazialen Anatomie mit sekundärer Verbesserung der Funktion.

FAZIT

Aus klinischer Expertise sollten Kinder mit DS jeden Alters, die auffällige Mundfunktionen wie eine Zungenprotrusion (vgl. 2.11.2.4 Diagnostik) aufweisen, eine orofaziale ganzkörperlich orientierte Therapie erhalten. Dabei lohnt sich zur Unterstützung zusätzlich eine Stimulationsplatte nach Castillo Morales®. Je ausgeprägter die orofazialen Auffälligkeiten sind, desto mehr profitieren die Kinder von der Therapie. Auch Kinder mit geringeren Symptomen können eine Verbesserung nach Therapie zeigen. Für eine Therapieentscheidung sollten Faktoren wie Compliance des Kindes und / oder der Familie in Betracht gezogen werden.

2.13 Kognition und Verhaltensbesonderheiten

2.13.1 Schlüsselfragen

1. Gibt es im Rahmen der geistigen Behinderung für das Down-Syndrom (DS) charakteristische Stärken und Schwächen sowie Verhaltensbesonderheiten?

Im Rahmen der geistigen Behinderung bei Menschen mit DS lässt sich ein syndromtypisches Profil von Verhaltensbesonderheiten sowie von syndromtypischen Stärken und Schwächen der kognitiven Begabung sowie der kommunikativen und sozialen Kompetenzen beschreiben [350, 467]. Im Folgenden wird auf die Bereiche Kognition, Kommunikation und Sozialverhalten sowie individuelles Verhalten eingegangen.

Kognition: Die Intelligenz liegt zumeist im Bereich einer leichten bis mittelschweren Minderung. In longitudinalen Untersuchungen beschrieben mehrere Untersucher eine Abnahme der IQ-Werte mit der Adoleszenz. Die relative Abnahme des IQ spiegelt bis zum jungen Erwachsenenalter keine dementielle Entwicklung wider [233, 410] [436].

Kinder mit DS neigen schon früh dazu, mental anspruchsvollen Aufgaben auszuweichen [571]. Ihre Motivation bezieht sich oft mehr auf die soziale Interaktion als auf die Auseinandersetzung mit einer Aufgabe oder einem Gegenstand. Dies hat Auswirkungen auf die Sprachentwicklung, indem die Sprache oft weniger als Werkzeug eines Austausches von Inhalten sondern mehr als soziales Spiel genutzt wird.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigten sich mit der kognitiven Begabung bei Menschen mit DS. Pueschel et al. fanden eine relative Schwäche sprachlicher Informationsverarbeitung, hingegen eine relative Stärke visueller Kompetenzen [429]. Generell werden (Kurzzeit-) Gedächtnisfunktionen häufig als relativ schwächer beschrieben [311, 415]. Verbale Gedächtnisfunktionen sind dabei besonders betroffen. Dies ließ sich nicht auf mögliche Hörminderungen allein zurückführen [265]. In den Untersuchungen zu Exekutiv-Funktionen zeigten sich Arbeitsgedächtnis, Handlungsplanung sowie die Impulshemmung herausragend schwach [124, 213, 568]. Betroffene zeigen oft weniger Ausdauer und weniger Zielgerichtetheit [211]. In den Aufmerksamkeitsleistungen zeigten sich keine wesentlichen Schwächen der gerichteten Aufmerksamkeit.

Insgesamt finden sich Schwächen der Exekutiv-Funktionen, die Auswirkungen sowohl auf kognitive als auch auf sprachliche und soziale Kompetenzen haben.

Kommunikation und Sozialverhalten: Häufig beschriebene Besonderheiten der sozialen und kommunikativen Kompetenzen sind:

- Expressive Sprachentwicklungsstörung und Sprechdyspraxie
- Schwächen der rezeptiven Sprachprozesse
- Schwächen des auditiven Arbeitsgedächtnisses
- Gutes Imitationsvermögen und Humor
- Gutes soziales Einfühlungsvermögen
- stärkere Orientierung am Gesprächspartner als am Gesprächsgegenstand

Menschen mit DS haben in der sozialen Interaktion ihre Stärke. Sie werden als empathisch, zugewandt und humorvoll beschrieben. Allerdings haben sie oft für komplexe soziale Situationen weniger soziale Strategien, was als Schwäche der Exekutiv-Funktionen angesehen werden kann [467].

Das Sprachverständnis wird als relativ besser als die expressive Sprache beschrieben. Schon früh wird die Sprache weniger als Instrument der Mitteilung von Wünschen etc. benutzt, sondern mehr als soziale Interaktionsmöglichkeit. Daneben besteht bei vielen Betroffenen eine Sprechapraxie. In der Sprachentwicklung ließ sich zeigen, dass sich ein sensibler sog. responsiver Kommunikationsstil der Mutter u. a. auf den Wortschatzerwerb positiv auswirkt. Hörstörungen wirken sich weniger auf den Wortschatzerwerb, sondern mehr auf morphologische Fähigkeiten und auf die Verständlichkeit der Artikulation aus.

Kinder mit DS nutzen in den ersten Jahren Gesten häufiger, länger und differenzierter zur Mitteilung als ihre Altersgenossen [190]. Ihr Gebrauch nimmt dann ab ca. dem 5. Lebensjahr mit zunehmenden expressiv-sprachlichen Kompetenzen wieder ab [467]. Menschen mit DS zeigen wegen ihres verkürzten auditiven und phonologischen Arbeitsspeichers oft auch eine verkürzte und vereinfachte Satzbildung („Telegrammstil“). Durch die Nutzung visueller Hilfsmittel wie Gebärden oder Bild- und Wortkarten sowie Frühes Lesen kann die Satzbildung (Syntax und Grammatik) erfolgreich gefördert werden.

Mehrere Untersucher fanden, dass die meisten Betroffenen zumindest einfache Lese- und Schreibfähigkeiten entwickeln. Zunehmend sind viele Jugendliche in der Lage, gute bis sehr gute Lesekompetenzen zu erwerben und auch zu schreiben, was allerdings in nicht unerheblichem Ausmaß von der Fördersituation abhängig ist [126, 509]. Hier wird in einigen Untersuchungen die Beschulung in den Allgemeinschulen als förderlich herausgestellt.

Gebärden (GuK = Gebärdenunterstützte Kommunikation) und frühes Lesen werden seit langem als Methoden der Sprachförderung eingesetzt. Dazu liegen verschiedene Programme vor (Wilken, Buckley und Oelwein).

Verhalten: Häufig beschriebene Verhaltensbesonderheiten sind [350]:

- Selbstgespräche und Gespräche mit imaginären Freunden
- Festhalten an gleichen Abläufen und Gegebenheiten (Rituale)
- Verzögerte Reaktionen und die Unmöglichkeit auf Stress oder dirigistische Anforderungen sofort zu reagieren (Blockaden)
- Langsamkeit
- Willensstärke bzw. Sturheit
- Schwierigkeiten eigene Gefühle zu äußern
- Bestimmte Gedächtnisstärken und –schwächen

Schon Down beschrieb in seiner Erstbeschreibung des „Mongolismus“ ein charakteristisches Verhalten. Diese Verhaltensbesonderheiten müssen den behandelnden Ärzten und Therapeuten bekannt sein, da sie in der Regel nicht im Sinne einer psychiatrischen Störung zu werten sind. Einerseits darf das Verhalten nicht am chronologischen Alter sondern am Entwicklungsalter gemessen werden, andererseits sind Störungen des Verhaltens nur dann als solche anzusehen, wenn sie zu Fremd- und Selbstverletzungen führen, die soziale Eingliederung oder die individuelle Entwicklung des Betroffenen beeinträchtigen [440], oder

auch der Bewältigung von Alltagsaufgaben im Wege stehen. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, handelt es sich um Verhaltensbesonderheiten, die keiner Intervention bedürfen. Gleichwohl müssen Eltern und weitere Betreuer über den Umgang mit typischen Verhaltensbesonderheiten beraten werden.

Beispielsweise beobachtet man häufig, dass Menschen mit DS Selbstgespräche oder Gespräche mit imaginären Personen führen. Meistens stellt dies gemessen am Entwicklungsalter ein nicht ungewöhnliches Verhalten dar, außerdem ist es eine auch bei nicht behinderten Personen vorkommende kognitive oder mnestiche Strategie. Wenn versucht wird, dies Verhalten abzustellen, wird man nicht nur auf großen Widerstand seitens der Betroffenen stoßen, man nimmt ihnen auch eine kompensatorische Möglichkeit für kognitive Prozesse.

Ein anderes Beispiel ist das Festhalten an Routinen. Dies wirkt auf Außenstehende gelegentlich zwanghaft oder „autistisch“. Zunächst stellt es aber eine Strategie dar, Alltagsanforderungen zu bewältigen. Menschen mit Down-Syndrom lieben es häufig ihre Zeit nach einem Kalender einzuteilen, dabei hilft ihnen ihre oft vorhandene „visuelle Stärke“. Der Übergang von ritualisiertem Verhalten zu einer Zwangsstörung ist fließend, eine Störung ist dann zu vermuten, wenn sie den Betroffenen selbst belastet und wenn die Bewältigung von Alltags- und sozialen Anforderungen dadurch schwierig wird.

2.14 Psychische Störungen und Verhaltensstörungen

2.14.1 Schlüsselfragen

1. Welche Auswirkungen haben die beim Down-Syndrom (DS) auftretenden Verhaltensbesonderheiten auf die psychische und körperliche Gesundheit?

Die im Kapitel 2.23.3 beschriebenen Stärken und Schwächen kognitiver, kommunikativer und behaviouraler Funktionen können einerseits die Vulnerabilität für Verhaltensstörungen und psychiatrische Erkrankungen erhöhen, andererseits sind einzelne o.g. Charakteristika auch eine Möglichkeit, mit der Ansätze zur Förderung und Verbesserung von Alltagsfähigkeiten und auch eines gesundheitsförderlichen Verhaltens gefunden werden können.

Generell gilt, dass eine geistige Behinderung das Risiko für Gesundheitsstörungen erhöht. Mangelhafte Eigenwahrnehmung, mangelhafte Kompetenzen Befindlichkeiten auszudrücken sowie mangelhafte Unterstützung können zur verzögerten Diagnosestellung und verspäteten Behandlung von Erkrankungen wie Adipositas, Zahnerkrankungen, orthopädischen Problemen, Störungen der Sinnesorgane u. v. m. sowie der verzögerten Diagnosestellung beitragen.

Verhaltensstörungen erhöhen wesentlich das Risiko für Einschränkungen der sozialen Teilhabe, der familiären Lebensqualität und der Selbstständigkeit [185]. Angemessenes Sozialverhalten ist der wichtigste Einzelfaktor für Integration und Wohlbefinden im Erwachsenenalter.

2. Welche diagnostischen Möglichkeiten gibt es zur Einschätzung von Begabung, Verhalten und psychiatrischen Symptomen bei Menschen mit DS?

Psychiatrische Störungen bzw. Verhaltensstörungen werden bei Menschen mit DS in einer Häufigkeit von 14–38 % angegeben [65, 82]. Zu diesen gehören:

- Hyperaktivität
- Autismus-Spektrum-Störung
- Emotionale Probleme bis hin zu Depressionen
- Zwangsstörungen, Stereotypes Verhalten
- Oppositionelles Verhalten, Sturheit
- Angststörungen

In einer Untersuchung von Dykens et al. [162] mit Hilfe der Child Behaviour Checklist (CBCL) fanden sie bei 20 % der Betroffenen Werte im behandlungsbedürftigen Bereich und weitere 15 % im Grenzbereich dazu.

Andererseits kommen Verhaltensstörungen bei Menschen mit DS weniger häufig vor als bei anderen Behinderungsformen.

Externalisierende Verhaltensprobleme werden im Jugendalter seltener, dagegen nehmen internalisierende Störungen dann zu [538].

Verhaltens- und psychiatrische Störungen resultieren einerseits aus dem spezifischen Begabungsprofil im Rahmen der geistigen Behinderung sowie aus syndromspezifischen Verhaltenscharakteristika, andererseits aus psychosozialen Erfahrungen. Insbesondere letztere scheinen nach den Erfahrungen z. B. einer großen DS-Ambulanz in Chicago [350] sehr wesentlich an der Entstehung von depressiven Symptomen beteiligt zu sein. In diesen Fällen muss eine Umfeldanalyse stattfinden, um z. B. traumatische Erfahrungen der Betroffenen aufzudecken, die sie selbst nicht berichten können. Die Art der Beschäftigung nimmt wesentlich Einfluss auf das emotionale Wohlbefinden bzw. das Auftreten von Verhaltensstörungen. Beispielsweise zeigte Foley et al in einer australischen Untersuchung, dass die Beschäftigung junger Erwachsener mit DS auf dem ersten Arbeitsmarkt mit weniger Verhaltensproblemen assoziiert war als bei Betroffenen, die nur an Freizeitprogrammen teilnahmen [185].

Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsstörungen: In den bislang vorliegenden Untersuchungen zu Exekutiv-Funktionen werden einzelne Bereiche der Aufmerksamkeitsleistungen als im Vergleich zum Entwicklungsalter schwach, andere Bereiche aber als durchschnittlich beschrieben [64]. Die ausschließliche Anwendung der DSM-5 Kriterien zum Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom bei Menschen mit einer geistigen Behinderung ist problematisch, da Symptome von Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und mangelnder Impulskontrolle wegen ihrer geistigen Beeinträchtigung zu erwarten sind [379].

Bei Anwendung der DSM IV-Kriterien ohne Berücksichtigung des Entwicklungsalters kommt z. B. Ekstein auf eine Häufigkeit von ADHS bei Menschen mit DS von über 40 % [168]. Von einer Aufmerksamkeitsdefizitstörung bei Menschen mit einer geistigen Behinderung sollte aber nur gesprochen werden, wenn die Aufmerksamkeitsleistungen sehr wesentlich von der durchschnittlich gemessenen Intelligenz bzw. dem Entwicklungsalter abweicht.

Hyperkinetische Verhaltensstörungen werden auch bei Kindern mit Bindungsstörungen, unerkannten gesundheitlichen Problemen wie Hyperthyreose, Schmerzen und Schlafstörungen und einem unangemessen gewährendem Erziehungsstil gesehen.

Derzeit gibt es keine Evidenz dafür, dass Aufmerksamkeitsdefizitstörungen bei Menschen mit DS häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung vorkommen. Andere Ursachen für hyperkinetisches Verhalten auf psychologischer und gesundheitlicher Ebene sollen ausgeschlossen werden. *Starker Konsens*

Autismus: Die Häufigkeit des Auftretens einer Autismusspektrumstörung ist erhöht (bis 7 %) [82, 283]. Stereotype Verhaltensweisen allein sind kein ausreichendes diagnostisches Kriterium [266]. Kinder mit DS und Autismus haben meist signifikant niedrigere kognitive Fähigkeiten [365]. Es besteht eine Assoziation zum Auftreten einer Epilepsie und anderer Komorbiditäten [167].

Die Diagnose kann mit ausreichender Sicherheit nicht vor dem 3. Lebensjahr gestellt werden, besser ab einem Entwicklungsalter von 3 Jahren. Bei Kindern, die mit 2 Jahren mit dem ADOS untersucht wurden, erwies sich dieser Untersuchungszeitpunkt als weniger spezifisch als mit 4 Jahren [237]. Andererseits darf die Diagnosestellung nicht unnötig verzögert werden, da eine Autismusspezifische Förderung so früh wie möglich einsetzen sollte.

Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen, eine Häufung von Autismus in den Herkunftsfamilien wird beschrieben. Unabhängig von Kriterien des DSM lässt sich eine Autismspektrumstörung bei DS als klar umschriebene Entwicklungsstörung diagnostizieren [266]. Dafür müssen geeignete Instrumente (ADOS, ADI) von erfahrenen Fachleuten angewendet werden. Eine alleinige Befragung der Bezugspersonen mittels Fragebögen ist nicht ausreichend. Die zusätzliche Diagnose eines Autismus hat für die Beratung der Eltern, für die medizinische Versorgung der Betroffenen und deren Förderung eine erhebliche Bedeutung.

Bei Symptomen die auf eine Autismspektrum-Störung hinweisen soll eine geeignete psychometrische und Autismusspezifische Diagnostik erfolgen, wobei rezeptive Sprachentwicklungsstörungen und andere medizinische Probleme wie eine Epilepsie (CSWS – continuous spike-waves during sleep) ausgeschlossen werden sollen.

Verweis auf die neue derzeit noch in Bearbeitung befindliche S3 Leitlinie „Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter“ [145]. *Starker Konsens*

Depressionen: Schon im Säuglingsalter wird ein gedämpftes affektives Ausdrucksverhalten beobachtet [467]. Die Toleranz für frustrierende Erlebnisse und generell die Fähigkeiten der emotionalen Selbstregulation sind deutlich geringer ausgeprägt [262]. Zudem haben Menschen mit DS oft Schwierigkeiten eigene Emotionen zu erkennen und verbal auszudrücken [350].

In der Adoleszenz und im Erwachsenenalter werden Rückzug und internalisierende Störungen bis hin zu Depressionen dann häufiger gesehen.

In einer niederländischen Untersuchung [538] an 322 Teilnehmern mit DS im Alter von 16–19 Jahren mittels CBCL fanden sich im Vergleich zu gleichaltrigen nicht behinderten Jugendlichen gleich viel externalisierende Symptom scores aber ein deutlich erhöhter Anteil an internalisierenden Symptomen (14 vs. 9 %). Bis ins Erwachsenenalter scheint diese Rate noch zuzunehmen. In einer großen DS Ambulanz für Erwachsene in Chicago ist die Depression die häufigste psychiatrische Diagnose und kam bei ca. 18 % der vorgestellten Menschen mit DS vor [350].

Bei Zeichen von Rückzug, unerklärlicher Gewichtszu- oder abnahme oder vermehrten Selbstgesprächen soll an die Möglichkeit des Vorliegens einer Depression gedacht werden. Nach Ausschluss medizinischer Ursachen soll die Diagnose und Behandlung durch einen Kinder- und Jugendpsychiater, Psychologen oder Kinder- und Jugendarzt erfolgen, ggf unter Einschluss einer geeigneten Psychopharmaka-Therapie. Es soll auch nach Auslösern für depressive Verstimmungen in der Lebensumwelt des Betroffenen gesucht werden [145].
Starker Konsens

Zwangsstörungen: Zwanghaftigkeit ist dann als Störung aufzufassen, wenn Alltagskompetenzen, die soziale Integration oder die Entwicklung beeinträchtigt sind, sowie wenn der oder die Betroffene unter der Störung emotional leidet. In diesen Fällen ist eine kinder- und jugendpsychiatrische bzw. –psychologische Diagnostik und Behandlung

erforderlich. Differentialdiagnostisch ist gelegentlich an eine posttraumatische Störung oder im Falle einer plötzlich auftretenden Tic-Störung an ein PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection) zu denken [82]. Aufgrund der Häufigkeit sexueller Übergriffe auf Menschen mit Behinderung soll auch an diese Möglichkeit gedacht werden.

Davon zu unterscheiden ist die Neigung vieler Betroffener, an gleichen Abläufen oder Gegebenheiten festzuhalten (DS-typisches Verhalten). In vielen Fällen hilft dies den Betroffenen den Alltag besser zu bewältigen.

Bei Auftreten von Zwanghaftigkeit soll ein DS-typisches Verhalten von einer Zwangsstörung unterschieden werden. Auch hier soll nach Auslösern in der Lebensumwelt gesucht werden.
Starker Konsens

Die weitere Darstellung von Verhaltens- und psychiatrischen Besonderheiten wie z. B. oppositionelle Verhaltensweisen, frühkindliche Essverhaltensstörungen u. a. geht über den Rahmen dieser Leitlinie hinaus. Es wird auf weitergehende Literatur hingewiesen.

2.14.2 Diagnostik

Im Sinne des diagnostischen Prozesses nach Döpfner und Görtz-Dorten [157] findet zunächst eine Exploration des Patienten und seiner Bezugspersonen statt. Hierbei ist nach auslösenden Lebensereignissen oder –umständen zu fragen. Nicht selten ist dazu eine Umfeldanalyse erforderlich, da sich erst mit der direkten Befragung von Lehrern, Betreuungspersonen, Mitschülern, Mitbewohnern oder Kollegen ein Hinweis für mögliche Auslöser ergibt. In diesen Fällen ist neben der Patientenzentrierten Behandlung die Klärung und Veränderung von auslösenden Umständen erforderlich.

Im Anschluss kann eine weitergehende Diagnostik stattfinden. Diese kann Fragebögen und geeignete Testverfahren zu Entwicklung, Intelligenz und neuropsychologischen Kompetenzen beinhalten. Hierbei ist nach Möglichkeit eine Beschreibung der kognitiven Begabung bzw. eines Entwicklungsalters anzustreben, auf das dann die zu beurteilende psychische Störung Bezug nehmen kann. Nicht selten werden Verhaltensbesonderheiten beklagt, die in Relation zum Entwicklungsalter nicht ungewöhnlich sind, wie z. B. Selbstgespräche.

Im Rahmen der organischen Ausschlussdiagnostik sollen vor der Diagnosestellung psychischer Störungen und von Verhaltensstörungen insbesondere eine Zöliakie, chronische Schmerzen, Schilddrüsenfunktionsstörungen incl. der Hashimoto-Enzephalopathie, Verlust von Seh- oder Hörvermögen und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ausgeschlossen werden. *Starker Konsens*

Nach der dimensionalen Beschreibung der klinischen psychischen Störung und der Kompetenzen, der kognitiven Begabung und der psychosozialen Bedingungen sollte eine Diagnose im Sinne der multiaxialen Beschreibung gestellt werden.

Bei Menschen mit DS besteht fast immer eine Intelligenzminderung. Das Ausmaß zeigt interindividuell eine größere Variabilität als in der Normalbevölkerung. Menschen mit einer Mosaik-Trisomie sind oft weniger schwer betroffen.

Aufgrund mangelhafter Sprachkompetenzen und der Langsamkeit der Reaktionen wird die kognitive Begabung häufig unterschätzt. Um eine adäquate Förderung gestalten zu können, ist es erforderlich, dass bei jedem Betroffenen psychometrische Untersuchungen durchgeführt werden. Die pauschale Annahme einer Intelligenzminderung ohne weitere Analyse des individuellen Begabungsprofils wird den Anforderungen an weitergehende diagnostische Einschätzungen und die Förderplanung nicht gerecht.

Hierbei ist die Beobachtung wichtig, dass IQ-Werte im Altersverlauf abnehmen können [467], was im Kindes- und Jugendalter nicht einem tatsächlichen Verlust von Kompetenzen entspricht, sondern Ausdruck der verlangsamten Entwicklungsgeschwindigkeit ist. Eine besondere Erfahrung im Umgang mit Kindern mit geistiger Behinderung und die Kenntnis der Verhaltensbesonderheiten von Kindern mit DS ist dabei erforderlich.

Bei der Durchführung von Testverfahren sind herausragende Schwächen sprachlicher Kompetenzen, mögliche Einschränkung von Sinneswahrnehmungen wie Hör- oder Sehstörungen, die Neigung verzögert zu reagieren und langsam zu arbeiten und die Neigung sich mehr mit dem Untersucher zu beschäftigen als mit dem Untersuchungsmaterial (spezifische Vermeidungsstrategien) zu berücksichtigen.

Es ist nicht adäquat psychische Störungen von vornherein als Down-Syndrom-typisch anzunehmen.

Die Diagnostik einer psychischen Störung soll einem definierten Prozess folgen, der kognitive, psychische, soziale und medizinische Gegebenheiten untersucht. An deren Ende soll eine Diagnose im Sinne einer multiaxialen Beschreibung gestellt werden. Besonders internalisierende Auffälligkeiten bedürfen einer aktiven Diagnostik inklusive gezielter Nachfrage und Behandlung. *Starker Konsens*

2.14.3 Therapie

Die Behandlung richtet sich nach den gängigen Standards der Kinder- und Jugendpsychiatrie und soll von Ärzten, Psychologen und Therapeuten übernommen werden, die mit den Besonderheiten von Menschen mit DS vertraut sind.

Hierzu gehören besondere pädagogische Angebote, psychotherapeutische Verfahren, eine Psychopharmakotherapie aber auch die sozialpädagogische Beratung der Familie und weiterer Betreuungspersonen. Auch die Anpassung der Fördersituation in Kindergarten und Schule bzw. der Fördertherapie sowie die Berücksichtigung der Wohn- und Arbeitssituation des Jugendlichen kann je nach Störungsbild die Verhaltensstörung positiv beeinflussen.

Wir verweisen auf die S2k Praxisleitlinie „Intelligenzminderung“ [144].

2.15 Epileptologie

2.15.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Die Prävalenz der Epilepsie bei Menschen mit Down-Syndrom (DS) wird mit 1–13 % mit einem Median von 5,5 % angegeben [514] und ist somit höher als in der Normalpopulation. Im Vergleich zu Menschen mit einer geistigen Behinderung anderer Genese erkranken Menschen mit DS jedoch seltener an Epilepsie. Der erste Altersgipfel liegt im Kindesalter im 1. Lebensjahr [430], die häufigste Epilepsie-Form sind BNS-Krämpfe (Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie, West-Syndrom) [22, 212, 547]. Daneben kommen auch andere Epilepsieformen, oft mit tonisch-klonischen, myoklonischen Anfällen oder Reflexepilepsien vor, auf die hier nicht weiter eingegangen wird.

2.15.2 Schlüsselfragen

1. Gibt es Unterschiede im Verlauf der BNS-Epilepsie bei Kindern mit DS im Vergleich zu Kindern ohne DS?
2. Gibt es Unterschiede bei der Wirksamkeit der eingesetzten Medikamente?

2.15.3 Diagnostik

Die BNS-Epilepsie ist eine schwere frühkindliche Epilepsieform, die durch die Trias der BNS-Anfälle – plötzlich einschießende Beugespasmen im Bereich des Rumpfes, der Extremitäten und des Kopfes – des EEG-Musters der Hypsarrhythmie und meist auch eines Entwicklungsknicks/-stillstands gekennzeichnet ist. Die klinischen Symptome und EEG-Befunde bei BNS-Anfällen sind bei Kindern mit oder ohne DS vergleichbar, sodass sich das diagnostische Vorgehen prinzipiell nicht unterscheidet. Es wird auf die schon bestehende S2-Leitlinie „Epilepsien im Kindesalter, diagnostische Prinzipien“ der Deutschen Gesellschaft für Neuropädiatrie verwiesen [205].

Die Diagnostik bei BNS-Anfällen/-Epilepsie bei Kindern mit DS sollte so wie bei Kindern ohne DS erfolgen.

S2-Leitlinie „Epilepsien im Kindesalter, diagnostische Prinzipien“ [205] *Starker Konsens*

Die Diagnose Down-Syndrom darf nicht dazu verführen, auf eventuell indizierte bildgebende oder laborchemische Verfahren zu verzichten, da auch bei einem Kind mit DS zusätzlich z. B. eine Stoffwechselerkrankung vorliegen kann.

2.15.4 Therapie

Die zur medikamentösen Behandlung bei BNS-Epilepsie eingesetzten Antikonvulsiva unterscheiden sich bei Kindern mit DS nicht von denen bei Patienten mit BNS ohne DS. Es existiert eine detaillierte S3 Leitlinie „Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom): Therapie“ der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). Die Therapie bei Kindern mit BNS-Epilepsie und DS sollte sich an dieser orientieren [206].

Kinder mit DS scheinen bei Auftreten einer BNS-Epilepsie häufig ein besseres Ansprechen auf die antikonvulsive Medikation zu zeigen als Patienten mit BNS ohne DS, es werden Erfolgsraten von bis zu 90 % berichtet, auch scheinen schwere Folgeepilepsien seltener aufzutreten. [84, 212, 218, 514]. Das gilt jedoch nicht für das kognitive Outcome, hier zeigen die Studien widersprüchliche Ergebnisse, es wird eine deutliche Entwicklungsbeeinträchtigung trotz guter Anfallskontrolle [172, 212, 543], insbesondere wird von einer erhöhten Diagnoserate autistischer Störungen [167, 464] berichtet. Andere Autoren [503, 515] sahen nach erfolgreicher BNS-Behandlung eine vergleichsweise gute Weiterentwicklung der Kinder.

Bei Kindern mit BNS-Epilepsie und DS sollten die gleichen therapeutischen Standards angewendet werden, wie bei Kindern mit dieser Epilepsieform ohne DS.

S3 Leitlinie „Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom): Therapie“ [206] *Starker Konsens*

Das Ansprechen auf die Medikation scheint bei Kindern mit DS im Vergleich besser zu sein. Bei Menschen mit DS sind entwicklungsneurologische Verlaufskontrollen insbesondere der kognitiven Entwicklung unbedingt erforderlich.

2.16 Infektiologie, Schwerpunkt RSV-Infektionen

2.16.1 Epidemiologie

Kinder mit Down-Syndrom (DS; Trisomie 21) haben ein erhöhtes Risiko für Atemwegsinfektionen (Akute Otitis media, Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie) aufgrund anatomischer Besonderheiten der oberen Luftwege [555] und eines bislang nicht abschließend charakterisierten Immundefekts [55]. Dieser Immundefekt beeinträchtigt die angeborene [386], die erworbene zelluläre [57, 304, 549], und die humorale Immunantwort [327] auf Infektionen durch virale [54, 352, 403, 418, 505] und bakterielle Pathogene [55, 303].

Frühgeborene mit DS haben ein erhöhtes Risiko für eine bronchopulmonale Dysplasie / eine chronische Lungenerkrankung des Frühgeborenen [59]. Atemwegsinfektionen sind die wichtigste Ursache für Rehospitalisierungen in den ersten zwei Lebensjahren (54 %) [243].

Die Letalität der bakteriellen Sepsis [199] und das Risiko einer permanenten Schädigung der Lunge nach mechanischer Beatmung [72] sind bei Kindern mit DS erhöht. Ein signifikanter Anteil aller Neugeborenen mit DS hat eine angeborenes Herzvitium; bei einem signifikanten Anteil sind im Verlauf invasive Eingriffe am Herzen erforderlich [271]. Infektionen der unteren Atemwege können bei Kindern mit DS häufiger eine anhaltende pulmonale Hypertonie auslösen [482].

Die Konsensusempfehlung der deutschen pädiatrischen Fachgesellschaften empfiehlt in der aktuellsten Version von 2012 das Vorhandensein eines DS als *zusätzliches Argument* bei der Indikationsstellung für die passive Immunisierung mit Palivizumab zu berücksichtigen [148].

2.16.2 Schlüsselfragen

1. Besteht bei Kindern mit DS ein erhöhtes Risiko für einen komplizierten Verlauf einer Infektion durch das Respiratory Syncytial Virus (RSV)?

Die hier analysierten Studien (in die kumulativ über 1.500 Kinder mit DS eingeschlossen wurden) bestätigen das DS als unabhängigen Risikofaktor für eine RSV-bedingte Rehospitalisierung, mit Hospitalisierungsraten zwischen 9,9 % [54] und 19,5 % [298]. Liegen beim individuellen Kind mit DS weitere Risikofaktoren für den komplizierten Verlauf einer RSV-Infektion vor (wie z. B. eine HSCHD, Frühgeburtlichkeit oder weitere kongenitale Malformationen, so erhöht sich das Risiko einer Hospitalisierung und eines komplizierten Verlaufs der RSV-Infektion zusätzlich [582]. Hieraus kann sowohl für durch die Hospitalisierungsrate als auch aufgrund der Dauer des stationären Aufenthaltes sowie des Anteils der Kinder mit Sauerstofftherapie oder Beatmung, eine höhere Krankheitslast resultieren als dies bei den klassischen Risikogruppen der Fall ist [223, 504].

2. Senkt Palivizumab das Risiko einer RSV-bedingten Rehospitalisierung bei Kindern mit DS?

Die verfügbaren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (retrospektive Analyse zum Teil prospektiv dokumentierter multizentrischer bzw. nationaler Registerdaten, mit je nach spezieller Fragestellung wechselnden Kontrollgruppen, jedoch ohne Randomisation) deuten darauf hin, dass eine Palivizumab Prophylaxe bei Kindern mit DS das Risiko einer RSV-bedingten Hospitalisierung signifikant reduziert [402, 404] und zwar (im Vergleich mit der prospektiv dokumentierten Geburtskohorte von Bloemers et al. [54]) um den Faktor 3,6–6,6 [579]. Da dieser Symptomkomplex bei Kleinkindern mit DS ohnehin sehr häufig vorkommt, ist der Schutz vor einer wiederkehrenden Infekt-getriggerten Bronchialobstruktion (recurrent wheezing) wahrscheinlich kein geeigneter Zielparameter für eine Palivizumab-Prophylaxe bei Kindern mit DS [56].

Zwei aktuelle Übersichtsarbeiten [340, 401] zum Einsatz der Palivizumab Prophylaxe in speziellen Risikogruppen außerhalb der Standardindikationen diskutieren insbesondere auch das Problem der fehlenden prospektiv randomisierten Studie in Bezug auf den zu erwartenden protektiven Nutzen einer Palivizumab Prophylaxe bei Kindern mit DS.

An einer solchen Studie hat der Hersteller wahrscheinlich aufgrund der zu erwartenden niedrigen Zahl infrage kommender Kinder kein nachhaltiges Interesse (Annahme der Autoren, eine Nachfrage hierzu ist nicht erfolgt).

Yi et al. [579] haben eine Powerkalkulation für eine prospektiv randomisierte Studie durchgeführt. Wenn Palivizumab die Hospitalisierungsrate bei Kindern mit DS um 50 % senken kann (Hypothese) und die RSV-bedingte Hospitalisierungsrate in der Kontrollgruppe (nach Bloemers et al.) 9,9 % beträgt [54], müssten bei einem Typ 1 Fehler von 0,05 und einer Power von 80 % bei vollständiger Auswertbarkeit aller rekrutierten Kinder und einer 1:1 Randomisation in jede der beiden Gruppen 448 Kinder mit DS unter einem Lebensalter von 24 Monaten eingeschlossen werden.

Dabei ergäbe sich eine weitere Limitation: Kinder mit DS und zusätzlichen Risikofaktoren, die sie für eine Palivizumab Prophylaxe „nach Standardindikation“ qualifizieren, könnten nicht randomisiert werden, da eine Placebo-Behandlung dieser Kinder (mit gesicherter Indikation) unethisch wäre.

Insgesamt wird hier ein allgemeines medizinethisches Dilemma deutlich, wonach bestimmte Prophylaxen und Therapien einigen Patientengruppen mit selteneren Grunderkrankungen, Fehlbildungen oder Syndromen *vorenthalten* werden, weil

- Evidenz-basierte Empfehlungen von Fachgesellschaften möglichst auf der Grundlage methodisch hochwertiger prospektiv randomisierter, kontrollierter und doppelblinder Studien ausgesprochen werden sollten;
- die Patientengruppe, der sie angehören, niemals für eine solche prospektiv randomisierte Studie infrage kommen.

Um diesem Problem zu begegnen, müssen von den zuständigen Fachgesellschaften andere Kriterien als die wissenschaftliche Evidenz aus prospektiv randomisierten doppelblinden Studien zur Entscheidungsfindung in einem transparenten Verfahren zugrunde gelegt werden [340].

2.16.3 Prophylaxe

Bezüglich der Durchführung einer RSV-Prophylaxe wird auf die jeweils aktuellen Empfehlungen (gültig bis 31.12.2016) der S2k Leitlinie „Prophylaxe von schweren RSV-Erkrankungen bei Risikokindern mit Palivizumab“ verwiesen [148].

2.17 Rheumatologie

2.17.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Kinder mit einer Trisomie 21 haben ein erhöhtes Risiko eine Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) zu entwickeln [452]. Auch bei anderen chromosomalen Störungen wird vermehrt das Auftreten autoimmuner Arthritiden beobachtet [301]. Da Kinder mit einer Trisomie 21 ihre Arthritis induzierten Beschwerden häufig unklar oder unspezifisch schildern wird eine JIA häufig verzögert diagnostiziert. Auch die effektive Therapie mit Antirheumatika wird in vielen Fällen nur verzögert oder gar nicht begonnen. Bei vielen Ärzten besteht bei Patienten mit Morbus Down und einer JIA eine Unsicherheit bezüglich der geeigneten DMARD-Therapie (disease modifying antirheumatic drug). Wegen des erhöhten Risikos bezüglich einer AML wird Menschen mit DS zu Unrecht eine MTX-Therapie ihrer JIA vorenthalten.

2.17.2 Schlüsselfragen

1. Existiert bei Menschen mit Down-Syndrom ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen?

Menschen mit DS haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Diabetes mellitus Typ 1 (DM1), die Hypothyreose in ihrer kongenitalen Form (CH), wie auch als Folge einer Autoimmunthyreoiditis (AITh), eine Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) und die Zöliakie (CD) wurden in großen Populationen von Menschen mit DS [452] eindeutig häufiger als in der Vergleichsbevölkerung (siehe Tabelle 9) beobachtet.

Tabelle 9

Autoimmunerkrankung	Prävalenz DS (%) [452]	Prävalenz BRD	rR	Referenzen (nicht DS)
Diabetes mellitus	0,9	0,27	3,3	[165]
Hypothyreose	27,3			
Angeboren	8	0,03	29	[217]
Autoimmun	18	3,4	5,3	[272]
Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA)	0,2	0,02	10	[551]
Zöliakie	5,2	0,3	17,3	[374]

Verglichen mit anderen genetischen Syndromen haben Menschen mit DS auffallend häufig einen autoimmun vermittelten DM [477].

Eine plausible Erklärung für die höhere Frequenz bestimmter Autoimmunerkrankungen bei Menschen mit DS könnte in der verminderten Expression des auf 21q22.3 lokalisierten *AIRE*-

Genes liegen. Bei Menschen mit DS wurde eine verminderte Expression des *AIRE*-Genes, insbesondere bei Menschen mit DS und einer AITh beschrieben [208].

2. Haben Down Kinder besondere Verläufe einer JIA?

Menschen mit DS haben deutlich häufiger einen positiven Rheumafaktor und auch anti-CCP Antikörper. Es erkrankt offenbar nur ein sehr kleiner Teil dieser Menschen tatsächlich an einer JIA oder einer rheumatoiden Arthritis [385]. Damit sind diese Laborparameter bei Menschen mit DS bezüglich einer chronischen Arthritis nicht sinnvoll zu verwenden.

Bislang wurden in Fallserien nur 31 Menschen mit einem DS und einer JIA eingehender beschrieben [240, 270, 390, 399, 493, 530, 578]. Eine eigene Fallserie mit 12 deutschen Menschen befindet sich in Vorbereitung [301]. Die Metaanalyse der Fallseriendaten (n=43) im Vergleich zu den Daten der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums (Daten von 2013 jeweils in Klammern) zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit einzelner Subgruppen:

- Die häufigste Beginnform der JIA bei Menschen mit einem DS ist mit 56% die seronegative polyartikuläre JIA (19%)
- Menschen mit DS und einer JIA haben nur in 37% der Fälle (53%) ein oligoartikulärer Beginn. Mehr als die Hälfte der initial oligoartikulären JIA Menschen mit DS weisen einen extended oligoartikulären Verlauf, d.h. den Übergang in ein Polyarthritis auf. Auffallend ist das Fehlen der üblicherweise mit der JIA assoziierten Uveitis.
- Die Systemische-JIA ist mit 7% der Menschen mit DS ebenfalls gehäuft (5%)
- Eine juvenile Psoriasisarthritis wurde bislang nur bei einem Menschen mit DS beschrieben [530] (7%).
- Es findet sich keine Beschreibung eines Menschen mit DS und einer Enthesitis-assoziierten JIA (13%).

Damit zeigen Menschen mit DS nicht nur ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer JIA, sondern darüber hinaus für eine schwerere Beginn- bzw. Verlaufsform der Erkrankung.

2.17.3 Diagnostik

Es gibt kein spezifisches Nachweisverfahren für die JIA. Die Diagnose wird auf Basis der klinischen Befunde gestellt und die Einteilung bezüglich der Subtypen erfolgt gemäß der von der ILAR definierten Klassifikationskriterien [300, 420]. Menschen mit DS äußern ihre Gelenksbeschwerden häufig unspezifisch oder gar nicht. Ein polyartikulärer Beginn der JIA mit initialem Befall des proximalen Handskeletts ist bei Menschen mit DS häufig [301]. In den publizierten Fallkohorten [240, 270, 390, 399, 493, 530, 578] findet sich bei Menschen mit DS seltener CCP-Antikörper, Rheumafaktoren und auch der Nachweis von ANA gelingt in weniger Fällen, als bei anderen JIA Patienten [301]. Auch die Bestimmung des genetischen Markers HLA-B27 hat bei Menschen mit DS bei der Abklärung einer JIA keinen

diagnostischen Wert, da der mit HLA-B27 assoziierte Subtyp (Enthesitis assoziierte JIA) bei Menschen mit DS offenbar deutlich seltener vorkommt.

Auch bei nichtschmerzhaften Gelenkschwellungen und/oder Änderungen gewohnter Bewegungsabläufe (insbesondere Gangbild, Handfunktion) sollte bei Menschen mit DS an eine Juvenile-idiopathische Arthritis gedacht werden. Aufgrund des häufig unspezifischen Beginns sollte ein Kinderrheumatologe in die Diagnostik miteinbezogen werden. *Starker Konsens*

2.17.4 Therapie

Es liegen keine kontrollierten Studien zur Behandlung einer JIA bei Menschen mit DS vor. Die in den Fallserien [270, 390, 578] beschriebenen Patienten wurden mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), intraartikulären Steroidinjektionen, systemischen Steroiden, und verschiedenen „disease modifying drugs“ (DMARD: Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Methotrexat) behandelt. Die Effektivität dieser Therapien ist daher immer nur für Einzelfälle belegt. Gegenüber einer Therapie mit Methotrexat (MTX) werden immer wieder Bedenken geäußert, weil sich in der Behandlung von Menschen mit DS und einer akuten myeloischen Leukämie eine verminderte Toleranz von DS-Patienten gegenüber MTX zeigte [488, 525]. Menschen mit DS haben jedoch keine veränderte Pharmakokinetik bezüglich MTX [73], so dass der in der Kinderrheumatologie übliche Einsatz von MTX in einer „low-dose“ Dosierung keine Probleme machen sollte. Eigene Daten [301] zeigen, dass MTX auch bei einer polyartikulären JIA bei Menschen mit DS ein effektives und sicheres DMARD ist. Beschreibungen zur Therapie von Menschen mit DS mit JIA mit TNF-alpha Inhibitoren liegen nur als Einzelfälle vor [270, 301].

Für die Therapieplanung und -überwachung bei Menschen mit DS mit Juvenil-idiopathischer Arthritis sollte ein Kinderrheumatologe konsultiert werden. *Starker Konsens*

NSAR, Steroide (lokal und systemisch) sowie Methotrexate sind auf Basis von Kohortendaten als effektive und sichere Therapieoption zu bewerten. Studien zur Therapie und zur Therapiesicherheit der JIA beim DS sind dringend erforderlich.

2.18 Orthopädie

2.18.1 Füße

2.18.1.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsprobleme

Bei Kindern mit Down-Syndrom (DS) finden sich zu 60 % ein Pes planus, 24 % Fersenvalgus und zu 73 % abnorme Fußbelastungssituationen [106] als Ausdruck der Hypermobilität, die auch zu anderen orthopädischen Veränderungen führt [91, 106, 426, 483].

Die Fußdeformität bei DS im Sinne eines Pes planus stellt besonders durch die zu erwartenden Folgeschäden mit der damit einhergehenden Immobilität ein großes Problem dar [483]. Durch einen Therapiebeginn im Kindesalter kann eine Verbesserung der Stabilität und der Gehstrecke erreicht werden und Folgeschäden vermieden werden [336, 483]. Eine entscheidende Bedeutung hat das Training der Muskulatur [19, 336, 570]. Es unterstützt die Vermeidung von Übergewicht und die damit verbundene zusätzliche Mehrbelastung des Fußes [375, 412]. Bei Schmerzen und Immobilität kann eine operative Therapie auch bei Kindern notwendig werden, hier besteht aber weiterer Forschungsbedarf sowohl bezüglich der Indikation als auch zur Operationsmethode [328]. Die konservative Therapie mit unterschiedlich hoher Orthesenversorgung und verschiedenen Einlagen sollte Gegenstand weiterer Forschung sein [336, 483].

2.18.1.2 Schlüsselfragen

1. Gibt es Unterschiede in der Anatomie der Fußstellung bei Kindern mit und ohne DS, sind diese messbar?
2. Können Aussagen zur Therapie mit Einlagen gemacht werden?
3. Welche Operationsmethoden werden beschrieben und mit welchem Erfolg durchgeführt?
4. Können Aussagen zur Therapie mit Orthesen gemacht werden?
5. Gibt es andere Therapiemaßnahmen, die beschrieben werden?
6. Gibt es altersspezifische Unterschiede in der Therapie?

2.18.1.3 Diagnostik

Der Druck im Bereich der Fußsohle beim Laufen kann gemessen werden [328, 411]. Es konnten Vergleiche zur gesunden Kontrollgruppe (3) sowie bei unterschiedlichen Versorgungsmethoden [411] angestellt werden. Auffällig ist, dass bei Kindern mit DS besonders häufig eine gekreuzte Lateralität von Händigkeit und Sprungbein im Vergleich zur Normalbevölkerung vorliegt [203].

Als typische Veränderung bei DS wird eine vermehrte Gelenkinstabilität beschrieben und auch in den Studien verifiziert [91, 326]. Hier wird eine Dorsalextension im Sprunggelenk von 45 Grad und mehr als Merkmal der Instabilität angegeben [91]. Die Hypermobilität führt zu einer verminderten Stabilität, die in der Ganganalyse in der Veränderung der Winkel zwischen Fuß, Ober- und Unterschenkel gemessen werden kann [79]. Es zeigt sich in der Druckmessung, dass Übergewicht oberhalb der 95er Perzentile bei Kindern mit DS zu einer signifikanten Erhöhung des Gesamtdruckes auf der Fußsohle bei Jungen und Mädchen, sowie auf den Mittel- und Vorfuß bei Mädchen ausübt [375, 412]. Übergewicht führt zu einer deutlich vermehrten Fußbelastung und entsprechender Probleme bei DS [375, 412]. Altersspezifische Unterschiede werden in keiner der Stellungnahmen berücksichtigt.

2.18.1.4 Therapie

Das Ziel der Therapie besteht in einer Verbesserung der Stabilität und Gehfähigkeit und in der Vermeidung von Folgeschäden wie Fußschmerzen und Arthrose bei Pes planus sowie der daraus resultierenden Immobilität [483].

Es gibt verschiedene konservative Therapiemöglichkeiten, um die Gehfähigkeit und die Ausdauer bei Kindern mit DS zu verbessern [19, 336, 483, 570]. In einer Studie kann gezeigt werden, dass langfristig die Sicherheit des Ganges, die Schrittlänge und die Schrittgeschwindigkeit durch Training vor dem freien Gehen auf einem Laufband gesteigert werden. Die Fähigkeiten können proportional zur Trainingsintensität gesteigert werden [19].

Generell besteht unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten bei DS keine Einschränkung in der Sportfähigkeit [19, 336], sportliche Aktivität wird empfohlen, wenn nötig mit entsprechenden Hilfsmitteln [570].

Mit einer Orthesenversorgung kann bei kleinen Kindern (Kindergartenalter) eine verbesserte Stabilität erreicht werden, es zeigt sich mit Orthesen eine verminderte Variabilität in der Supination/Pronation, aber auch eine Verminderung der Ganggeschwindigkeit [483]. Allerdings kann mit sprunggelenkshohen Orthesen besser als mit einer Einlagenversorgung mit Standardeinlagen auch eine Verlängerung der Gehstrecke erreicht werden [328]. Aufgrund der besonderen Situation bei Kindern mit DS kann eine Gewöhnung an die Orthese relativ schwierig sein und muss über einen längeren Zeitraum mit Geduld erfolgen [445]. Eine operative Therapie des Pes planus und des ersten Strahles kann notwendig werden [80]. Der Autor beschreibt die schlechte Datenlage und die fehlenden Screeningmethoden zur Stellung der OP Indikation und Entscheidung für ein Operationsverfahren bei DS [80].

Um Folgeschäden zu verhindern und die motorische Entwicklung zu fördern sollte eine frühzeitige Unterstützung der Fußstabilität empfohlen werden.

Bei Instabilität der Sprunggelenke sollte eine Orthesenversorgung erfolgen.

Bei einer deutlichen senso-motorischen Entwicklungsverzögerung sollte eine Orthesenversorgung in Erwägung gezogen werden.

Vermeidung von Übergewicht und Förderung der sportlichen Aktivität können sich positiv auf eine Fußfehlform auswirken. *Starker Konsens*

2.18.2 Knie

2.18.2.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsprobleme

Die Auswertung beschäftigt sich mit dem bei Down-Syndrom häufig auftretenden Problem der Patellainstabilität, die begünstigt wird durch die vermehrte Bandlaxizität und häufige X-Bein Stellung der Patienten [48, 291, 355]. Als Rarität kommt auch ein völliges Fehlen der Patellae vor [297]. Aufgrund der Einschränkung in der Gehfähigkeit und Bewegung wird häufig eine frühere/bei jüngeren Kindern operative Versorgung notwendig [48, 291]. Die konservative Therapie mit Orthesen oder auch die postoperative Versorgung kann aufgrund der fehlenden Akzeptanz schwierig sein [291, 347]. Leider stehen wenig evidenzbasierte Untersuchungen zur Verfügung, um die Inzidenz und eine einheitliche Diagnostik und Therapie darzustellen. Viele unterschiedliche Operationsmethoden kommen zur Anwendung, so daß eine einheitliche Therapieempfehlung schwierig ist.

2.18.2.2 Schlüsselfragen

1. Welche Risikofaktoren gibt es beim Entstehen einer Patellainstabilität?
2. Gibt es Erfahrungen mit einer konservativen Therapie?
3. Wann ist eine Operation sinnvoll/Befund/Alter?
4. Welche Operation ist sinnvoll?
5. Wie sind die Erfolgsaussichten?

2.18.2.3 Diagnostik

Ultraschalldiagnostik im Kleinkindalter 0–2 Jahre:

a) Knie in 2 Ebenen, gemessen wird der Insall-Salvati Index (Länge Patella durch Länge Lig. Patellare, normal größer 1)

→ keine Unterschiede zw. Normalbevölkerung und DS [363]

b) Messung des Sulcuswinkels am distalen Femur: normal ca. 138 Grad, bei DS ein signifikant höherer Anteil über 138 Grad

→ flacherer Sulcuswinkel: Risiko für das Entstehen einer Instabilität [363]

Klassifikation der femoropatellaren Instabilität nach Dugdale and Reshaw [291]:

Grad 1 – normale Laxizität

Grad 2 – Subluxation von über 50 Prozent der Patellabreite

Grad 3 – Dislozierbar

Grad 4 – Dislozierbar und reponibel

Grad 5 – Dislozierbar und nicht reponibel

Messung des femorotibialen Winkels und der Miculiszlinie: das Risiko der Instabilität ist bei Genu valgum und Beugekontraktur erhöht.

Die Gehfähigkeit kann erfasst werden, korreliert aber nicht mit dem Grad der Instabilität [355]. Auch bei ausgeprägter Instabilität sind die Patienten meist gehfähig [160]. In einer Studie wurde festgestellt, dass bei Patienten mit guter Gehfähigkeit trotz Luxationen keine Verbesserung durch eine Operation erreicht wird [160, 355].

2.18.2.4 Therapie

Über den Erfolg von konservativen Maßnahmen wie Physiotherapie und Orthesenversorgung liegen keine Daten vor, bis auf einen Fallbericht, indem eine Patellaluxation mit einer Orthese erfolgreich behandelt wurde [347]. In einer Studie sind alle der später operierten Kinder vorher konservativ behandelt worden [291]. Meist zeigt sich ab einem bestimmten Grad der Instabilität kein dauerhafter Erfolg [291, 446].

Eine operative Therapie wird durchgeführt ab Instabilitätsgrad 3 nach Dugdale [291]. Bei alleiniger Semitendinosus-Plastik traten gehäuft Reluxationen auf (2/6 bei Joo et al. 2007 [269] und 2/10 bei Kocon et al. 2012[291]). Bei Älteren (genaues Alter nicht bekannt bis 11) wurde eine Kombination mit MPFL Plastik durchgeführt [291]. Die wenigsten Reluxationen traten bei der Medialisierung der Tuberositas nach Roux bzw. Blauth auf [48]. Eine Studie beschreibt die 'four-in-one' procedure als Operationmethode (lateral release, Semitendinosus Plastik, Patellarsehnenversatz und Neuausrichtung der Patella), hier wird ebenfalls keine Reluxation beschrieben [269]. Eine Fallstudie berichtet von einer deutlich verbesserten Beweglichkeit nach Operation [446].

Insgesamt beruhen alle Studien aber auf geringen Fallzahlen.

Generell erfolgt die operative Versorgung früher als bei gesunden Patienten, Einfluss auf die Reluxationsrate haben die Beinachse und die generelle Hypermobilität [48, 269, 291].

Das operative Vorgehen bei einer habituellen Patellaluxation sollte ab einem Instabilitätsgrad 3 nach Dugdale erfolgen (Patella dislozierbar). Eine Kombination der Operationsmethoden mindert das Risiko einer Reluxation. *Starker Konsens*

2.18.3 Hüfte

2.18.3.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsprobleme

Bei ca. 8 % der Menschen mit DS bestehen Hüft-Abnormalitäten (z. B. Dysplasie, Dislokation, avaskuläre Nekrose oder Epiphyseolysis capitis femoris) [491]. Bei 1,3 bis 7,0 % der Menschen mit DS entwickelt sich eine Hüft-Instabilität [462, 463].

Selten besteht eine Hüft-Dislokation bereits bei Geburt. In der Mehrzahl der Fälle entwickelt sich eine Hüft-Dislokation nach Laufbeginn, meist zwischen dem 2. und 10. Lebensjahr [216]. 5 % der Menschen mit DS entwickeln eine Hüft-Dislokation im Alter von unter 10 Jahren. [279] Die Veränderungen des Hüftgelenkes bei Kindern mit Down-Syndrom lassen sich in 4 Phasen unterteilen: Initialphase 0–2 Jahre, Dislokationsphase 2–8 Jahre, Subluxationsphase >8 Jahre und Fixationsphase >15 Jahre [44].

2.18.3.2 Schlüsselfragen

1. Ist bei Kindern mit DS ein Röntgen-Screening auf Hüft dysplasie sinnvoll (Zeitpunkt/Alter des Kindes)?

Regelmäßige klinische und radiologische Kontrollen der Hüftgelenke im Alter von 2-10 Jahren sind sinnvoll, da eine unbehandelte habituelle Hüft-Subluxation zu permanenter Hüft-Subluxation und schließlich zu einer Dislokation fortschreiten kann [216]. Dies führt zu einer Verschlechterung der Dysplasie mit Schwierigkeiten des Gehens und schließlich schmerzhafter Osteoarthritis [279]. Zur radiologischen Kontrolle im Alter von 2-10 Jahren sind Röntgenaufnahmen des Beckens mit Gonadenschutz und unter Berücksichtigung der generellen Prinzipien des Strahlenschutzes anzufertigen. Zur Operationsplanung sind ggf. CT-Untersuchungen präoperativ im Einzelfall notwendig, um die Winkelmaße exakt zu bestimmen. Alternativ kann bei entsprechender Expertise eine MRT-Untersuchung eingesetzt werden [7, 282].

Die Prävalenz der Pfannendysplasie beträgt zwischen 10 und 25 % [279]. Obwohl eine Bandlaxität bei der Hüft-Instabilität eine Rolle zu spielen scheint, ist eine weitere Ursache jedoch ein defizitärer Pfannenhinterrand. Die Retroversion der Pfanne ist signifikant erhöht [463]. Das neonatale Hüftgelenk ultraschall-Screening zur U3 ist daher bei Kindern mit Down-Syndrom besonders wichtig.

2. Wann besteht eine OP-Indikation und welche OP-Methode ist zu empfehlen (Kapselraffung ja/nein, Pemberton vs. Salter)?

Bei jüngeren Kindern (Vorschulalter) mit habitueller oder akut eingetretener Hüftdislokation und nicht vorhandener Pfannendysplasie kann in Einzelfällen ein konservativer Therapieversuch mit Immobilisation im Gips und anschließender Orthesenbehandlung erfolgreich sein [216].

Persistierende habituelle Hüftdislokationen sollten jedoch operativ behandelt werden bevor Sekundärveränderungen auftreten [282].

Das ideale Alter für eine operative Korrektur wird von unter 7 Jahren bis zwischen 8 und 9 Jahre angegeben [282].

Die Art des zu wählenden OP-Verfahrens ist abhängig vom Alter und von den anatomischen Gegebenheiten der Hüftsituation des Patienten. Insbesondere die Retroversion der Pfanne muss berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich deshalb präoperativ zur genauen OP-Planung neben einem Nativ-Röntgenbild auch ein CT oder MRT des Beckens anzufertigen [463].

Eine operative Behandlung der Hüftinstabilität kann durch Weichteil- und knöcherne Eingriffe - separat oder kombiniert - erfolgen. Eine erfolgreiche Behandlung der Hüftinstabilität durch alleinige Kapselraffung wird bei Kindern mit Down-Syndrom unter 10 Jahren beschrieben [44, 214, 290].

Kinder unter 7 Jahren sollten mit einer Derotationsvarisations-Osteotomie des proximalen Femurs behandelt werden. Ein CCD-Winkel von 105° sollte intraoperativ angestrebt werden. Eine Derotation sollte nur minimal erfolgen, damit bei defizitärem Hinterrand keine Instabilität nach hinten auftritt [290]. Bei intraoperativ persistierender Instabilität sollte eine Acetabulumplastik oder Beckenosteotomie und Kapselraffung additiv durchgeführt werden [290]. Knochenanlagerung an die Kapsel induziert eine Fibrose und wirkt präventiv einer erneuten Kapselausdehnung entgegen.

Bei Patienten mit nachgewiesener Retroversion der Pfanne und Hüftinstabilität nach hinten empfiehlt sich die Durchführung einer Beckenosteotomie unter besonderer Berücksichtigung der häufigen Retroversion. Bei offenen Wachstumsfugen i.S. einer „reverse Pemberton“ Osteotomie [573] oder einer Beckenosteotomie n. Tönnis [463], nach Verschluss der Y-Fuge auch mit einer PAO [279].

Eine Salter-Beckenosteotomie sowie eine Azetabuloplastik nach Pemberton werden zur operativen Behandlung der kongenitalen Hüft dysplasie mit Verbesserung der anterolateralen Hüftkopfüberdachung empfohlen. Bei Kindern mit Down-Syndrom resultiert die Hüftinstabilität jedoch aus einer ineffektiven Hüftkopfüberdachung nach hinten, so dass diese OP-Verfahren hier nicht favorisiert werden [214].

Eine sekundäre Hüft dysplasie sollte durch ein radiologisches Screening (Beckenübersichtsaufnahme a/p falls möglich im Stehen) zwischen dem 5. und dem 8. Lebensjahr ausgeschlossen werden. Dabei sollte in der Befundung insbesondere auf die Konfiguration des Acetabulumhinterrandes geachtet werden.

Die OP-Methode sollte nach den anatomischen Gegebenheiten ausgerichtet werden. Zur effektiven Behandlung der Acetabulumdysplasie wird eine „reverse Pemberton“-Technik empfohlen. *Starker Konsens*

Sonderkommentar der GPR zum Kapitel „Hüfte“

Im Alter von 2 – 10 Jahren sind zur radiologischen Kontrolle Röntgenaufnahmen des Beckens mit Gonadenschutz anzufertigen. CT-Untersuchungen sind gegebenenfalls präoperativ im Einzelfall notwendig, um die Winkelmaße exakt zu bestimmen. Alternativ kann bei entsprechender Expertise eine MRT eingesetzt werden [7, 282].

2.18.4 Skoliose

2.18.4.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Im Alter von 14 Jahren haben 1,2 % aller Jugendlichen eine Skoliose von über 10° und 0,5 % aller Jugendlichen eine Skoliose von über 20° [75]. Zum Thema Skoliose bei Down-Syndrom (DS) gibt es bis heute kaum Literatur. Milbrandt et al. untersuchten 2005 379 Menschen mit DS und stellten bei 33 von ihnen (8,7 % der Patienten) im Röntgenbild eine Skoliose fest [360]. Von den 33 Menschen mit DS und Skoliose hatten 16 (49,5 %) eine Herz-OP mit Thorakotomie hinter sich. Weitere Angaben zur Epidemiologie konnten nicht gefunden werden.

2.18.4.2 Schlüsselfragen

1. Sollte bei Kindern mit DS eine Skoliose-Behandlung mittels Korsett erfolgen?

Caird et al. sprechen Behandlungsempfehlungen aus, die denen der Behandlung einer idiopathischen Skoliose ähneln: Korsettverordnung bei Patienten mit Skoliosewinkeln von 25–30° bei „unreifem Skelett“ mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen. Auch eine frühere Arbeit von Krompinger et al. spricht eine Empfehlung der Korsettbehandlung aus, hier sogar bis 35° [299, 317].

2. Wann sollte eine Skolioseoperation durchgeführt werden?

Es gibt keine Empfehlungen ab wann eine Skolioseoperation erfolgen sollte. Lerman et al. sowie Krompinger et al. operierten die Patienten mit DS und Skoliose bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine weitere Zunahme der Krümmung bestand [299, 317]. Caird et al. empfehlen eine Skoliose-OP bei progredienter Skoliose und Cobb-Winkel >50–60° [80] nur nach offener Diskussion mit den Angehörigen wegen der hohen Inzidenz an Komplikationen [317, 360].

2.18.4.3 Diagnostik

Bestandteil jeder gründlichen klinischen Untersuchung bei Menschen mit Down-Syndrom sollte eine Untersuchung des Rückens sein. *Starker Konsens*

Bei klinischem Verdacht auf eine Skoliose ist die Anfertigung von Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule im Stehen mit Ausgleich einer eventuell vorhandenen Beinlängendifferenz notwendig um eventuelle Fehlbildungen im Bereich der Wirbelsäule zu erfassen. Zur radiologischen Diagnostik der Skoliose der Wirbelsäule ist eine Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule in 2 Ebenen im Stehen gerechtfertigt indiziert. Bestimmt werden Krümmungsgrade in der Sagittal- und Frontalebene. Der einfach zu bestimmende Cobb-Winkel ist bei schweren Wirbelkörperdeformitäten nur bedingt aussagefähig. Die im ap-Bild enthaltene Darstellung der Beckenkämme gestattet die Beurteilung der Skelettreife anhand des Risser-Stadiums [308, 359, 526]. Bei klinischem Verdacht auf eine Zunahme der Skoliose sind, insbesondere im Wachstumsalter, radiologische Kontrollen notwendig (siehe auch S1 Leitlinie „Idiopathische Skoliose im Wachstumsalter“[147]).

2.18.4.4 Therapie

Eine Skoliosebehandlung sollte entsprechend der S1 Leitlinie „Idiopathische Skoliose im Wachstumsalter“ erfolgen [147]. *Starker Konsens*

Die Schwere der Grunderkrankung, die Compliance und das erhöhte OP-Risiko sollten jedoch unbedingt mit in die Therapieentscheidungen einbezogen werden.

Sonderkommentar der GPR zum Kapitel „Skoliose“

Zur Diagnostik der Skoliose ist eine Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule im Stehen in zwei Ebenen gerechtfertigt indiziert. Krümmungsgrade werden in der Sagittal- und Frontalebene bestimmt. Der Cobb-Winkel ist bei schwerer Wirbelkörperdeformität nur bedingt aussagefähig. Die im ap-Bild anteilig enthaltene Darstellung der Beckenkämme gestattet die Beurteilung der Skelettreife anhand des Risser-Stadiums [308, 359, 526]. Bei klinischem Verdacht auf Zunahme der Skoliose sind radiografische Kontrollen nötig, insbesondere im Wachstumsalter jährlich S1 Leitlinie „Idiopathische Skoliose im Wachstumsalter“ [147].

2.18.5 Atlantoaxiale Instabilität

2.18.5.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

10-30% der Menschen mit Down-Syndrom haben eine atlantoaxiale Instabilität (AAI), mit und ohne Subluxation [15, 103, 429]. Eine AAI ist durch einen zu großen Abstand (AADI) zwischen dem vorderen Atlasbogen und dem Dens des 2. Halswirbels im seitlichen Röntgenbild definiert (≥ 4 mm AADI [113-115]). Als Ursache kommen knöcherne Fehlbildungen, wie z.B. ein Os odontoideum [466, 558] und/oder eine Insuffizienz des Ligamentum transversum [252] in Frage.

Eine AAI kann zu einer Dislokation des Gelenkes zwischen dem 1. und 2. Halswirbel führen [121] und/oder zu einer Myelopathie durch chronischen Druck auf das Rückenmark durch den Dens axis [466]. Schon eine minimale Subluxation kann zu einer Kompression des Rückenmarkes führen [346]. Neurologisch auffällig werden allerdings nur 1-2% [103, 133, 524].

Eine frühzeitige, sichere Diagnose ist wünschenswert, da die Angst der Eltern und Therapeuten bezüglich der Konsequenzen groß ist.

2.18.5.2 Schlüsselfragen

- 1. Was sind geeignete Screeningverfahren zur Diagnose der AAI: Funktionsaufnahmen vs. Neurologische Untersuchungen vs. MRT / CT**
- 2. Was ist der richtige Zeitpunkt bzw was ist das richtige Alter für die Diagnostik?**

Erst ab dem 3. Lebensjahr ist die Knochenreife so weit vorangeschritten, dass ein aussagekräftiges Röntgenbild möglich ist [74]. Röntgenbilder haben aber eine schlechtere Reliabilität [563] und Reproduzierbarkeit bei Menschen mit Down-Syndrom [104, 484]. So können an einem Tag verschiedene atlantodentale Abstände gemessen werden [484]. Ein Normalbefund heißt jedoch nicht, dass das Kind später keine AAI entwickeln kann [77, 369], dies gibt eine falsche Sicherheit. Auch bei einer pathologischen Röntgenaufnahme kann man nicht vorhersagen, welches Kind eine Myelopathie entwickeln wird und welches nicht [77, 104, 369, 484]. Aus diesen Gründen wird eine routinemäßige radiologische Untersuchung des asymptomatischen Kindes nicht empfohlen ([74] DSMIG 12). Auch die derzeitige Evidenzlage unterstützt kein radiologisches Screening zur Beurteilung einer AAI beim asymptomatischen Kind [104, 113-115, 125, 178, 432, 484, 563, 564]. Neu auftretende Lähmungen können u.a. eine AAI als Ursache haben [574] und oft geht die Entwicklung neurologischer Symptome einer akuten symptomatischen AAI wochen- bis jahrelang voraus [125, 133, 558]. So ist eine neurologische Untersuchung eher geeignet eine symptomatische AAI vorherzusagen [125]. Schon bei geringen Auffälligkeiten sollte eine körperliche Untersuchung erfolgen (DSMIG 12).

Es sollte eine jährliche körperliche Untersuchungen mit gezielter Anamnese auf bestimmte Symptome und einer neurologischen Untersuchung erfolgen [74, 133].

Gemäß American Academy of Pediatrics [74] sollte folgendes abgefragt werden: Gangbildveränderungen, Änderungen der Beinfunktionen, Blasen- und Mastdarmkontrolle, Nackenschmerz oder -steifheit, Kopfschiefhaltung, Koordinationsstörung, schnelle Ermüdbarkeit, verschlechterter Muskeltonus. *Starker Konsens*

So werden lange Verläufe zwischen Erstsymptomen und der Diagnose atlantoaxiale Instabilität mit schlechterem Outcome vermieden [74]

Die ältere Literatur (älter als 20 Jahre) hatte sich sehr auf die Diagnostik per Röntgenbild eingestellt. Im Vordergrund stand dabei die strukturelle Diagnostik, nicht die funktionelle. Diese Sichtweise belegt auch die Aussage, dass eine AAI nur im Röntgenbild festgestellt werden konnte und nicht durch eine neurologische Untersuchung [121].

Alvarez et al. und Morton et al. fanden in Longitudinalstudien zudem eine große Korrelation von Klinik und Röntgenbild, allerdings stimmten die radiologischen Befunde nicht unbedingt mit der Klinik überein [15, 369].

Wie groß das Risiko einer asymptomatischen AAI ist, ist nicht geklärt [15]. Die neurologischen Symptome entwickeln sich schleichend. So kann eine neurologische Untersuchung eher erste Auffälligkeiten und Anzeichen detektieren und eine Voraussage machen, ob eine Instabilität symptomatisch wird [15]. Die ersten Symptome einer Myelonkompression werden an den Beinen entdeckt [15, 252]. Auch eine neu aufgetretene fokale Schwäche kann erstes Anzeichen sein [574].

Wenn neurologische Symptome einer Myelopathie auftreten (starke Nackenschmerzen, radikuläre Schmerzen, Schwäche, Spastik oder Änderung des Muskeltonus, Gangunsicherheiten, Hyperreflexie, Änderung der Blasen- und Mastdarmkontrolle), sollte eine seitliche Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule angefertigt werden [125, 422].

Ist hier bereits eine Instabilität zu sehen, sollten keine Funktionsaufnahmen angefertigt werden, sondern eine zügige Vorstellung in der Neurochirurgie erfolgen [74].

Ist die seitliche Aufnahme unauffällig, sind Funktionsaufnahmen in Inklination und Reklination anzufertigen [74, 257, 258].

ADI= atlantodentaler Index: schlechter Vorhersagewert für die Entwicklung neurologischer Symptome und somit einer symptomatischen Instabilität [178].

Die Messung des NCW= neural canal width oder dem posterioren atlanto-odontoidalen Abstand (PAOD) hat eine größere klinische Relevanz [564], da der Platz für das Rückenmark gemessen wird.

Ein MRT ist bei jungen Kindern mit DS nahezu zwangsläufig mit einer Narkose verbunden. Aufgrund der Gefahren durch die Narkose und die Verletzungsgefahr durch eine Überstreckung bei der Intubation ist die Indikation zum MRT eng zu stellen.

Für eine Verletzung/Einengung des Rückenmarkes ist das MRT jedoch das wichtigste Diagnoseinstrument [224].

CT: negative CT-Aufnahmen können ein falsch negatives Ergebnis liefern, da eine AAI in Flexionsstellung zu Tage tritt, eine CT aber in Neutralposition aufgenommen wird [429].

Vor operativen Eingriffen mit extremen Kopfpositionen wird auch beim asymptomatischen Patient eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule in sagittaler Projektion empfohlen [224, 432].

Die symptomatische und damit behandlungsbedürftige AAI ist eine klinische Diagnose. Die bildgebende Diagnostik soll zur Sicherung der Diagnose eingesetzt werden. Die Therapieindikation ergibt sich aus dem Ergebnis der klinischen Untersuchung. *Starker Konsens*

Erst ab dem 3. Lebensjahr ist die Knochenreife so weit vorangeschritten, dass ein aussagekräftiges Röntgenbild möglich ist [74]. Bei den Screeningempfehlungen gehen die Meinungen aber weit auseinander. Sie reichen vom Alter 3-5 Jahre [15, 50] bis zu 10 und 15 Jahren [121]. Hankinson et al. fanden heraus, dass wenn mit 10 J keine Röntgenbilder vorhanden sind und der Patient neurologisch unauffällig ist, ist Röntgen nicht mehr sinnvoll [224].

Wie oben dargestellt ist ein Röntgenscreening nicht zu empfehlen.

3. Sollte die Diagnostik wiederholt werden?

Autoren, die das Röntgenbild als Screeningmethode favorisieren, empfehlen auch Wiederholungen. Allerdings nicht jährlich [50]

In der Literatur findet man sowohl abnehmende als auch zunehmende Prävalenz der AAI mit dem Alter [511], aber ohne neurologische Symptome ist eine Wiederholung nicht notwendig [15].

Auch präoperativ sollten Röntgenaufnahmen nicht routinemäßig erfolgen (DSMIG 12).

4. AAI und Sport

Cremers et al. stellten in einer randomisierten klinischen Studie keinen Einfluss von Sport auf die Entwicklung einer symptomatischen AAI fest. Die untersuchten Kinder hatten alle eine radiologische AAI, waren aber neurologisch unauffällig [113-115].

Wenn im Nativ-Röntgenbild keine AAI zu sehen ist, gelten keine Einschränkungen beim Sport [15]. Andere Autoren sind zurückhaltender und geben die Empfehlung aus, Kontaktsportarten und solche, die eine Verletzung der HWS verursachen könnten, zu vermeiden [133].

2010 konnten Rao et al. in einer Literaturrecherche keine Evidenz für die Aussage, ob es sicher oder zu gefährlich für Kinder mit einer asymptomatischen AAI ist, an Sportarten mit hohem Verletzungsrisiko teilzunehmen, finden [235].

5. Wie sollte die Therapie der AAI erfolgen?

Wenn neurologische Symptome vorliegen und sowohl in den nativen Röntgenaufnahmen pathologische Werte ($ADI > 4,5\text{mm}$, $NCW < 14\text{mm}$) als auch im MRT Affektionen des Rückenmarkes zu sehen sind, besteht die Indikation zur operativen Fusion [67].

6. Outcome der OP: neurologische Symptome vorher / nachher- Komplikationen

In den älteren Studien sind die Komplikationsraten sehr hoch [480, 510]. Eine Rolle spielt unter anderem, dass die Indikation zur Operation häufig nur aufgrund des Röntgenbildes erfolgte. Segal et al. folgerten daraus, dass neurologisch unauffällige Patienten zurückhaltend operiert werden sollten [480].

Schlechtes postoperatives Outcome wird von Taggard et al. dem Nichtbeachten von knöchernen Anomalitäten, sonstigen Anomalien und unangebrachter OP-Methoden und Nachbehandlungen zugeschrieben [524].

Da neben den knöchernen Anomalitäten auch angiologische (A. vertebralis) vorliegen können, ist ein prä-operatives 3D-Angio-CT zur dreidimensionalen Darstellung der Gefäßverhältnisse sinnvoll. Laut Autor verbessert sich dadurch auch das Outcome [576, 577].

Durch veränderte Operationsmethoden und präzisere Indikationsstellung ist die Komplikationsrate stark zurückgegangen [178, 210, 224, 235, 444].

Auch das Outcome hat sich stark verbessert [15, 25, 576, 577] und ist besser, je zügiger nach Auftreten der neurologischen Symptome operativ stabilisiert wird [15].

Sonderkommentar der GPR zum Kapitel „Atlantoaxiale Instabilität“

Ein generelles radiologisches Screening ist nicht erforderlich. Vor Eingriffen mit extremen Kopfpositionen wird eine Röntgenaufnahme in sagittaler Projektion empfohlen [224, 432], bei symptomatischen Patienten wird eine entsprechende Röntgendiagnostik empfohlen; ggf. ist im Einzelfall die MRT der Halswirbelsäule oder eine gezielte CT der Region zu ergänzen

[67, 564]. Funktionsaufnahmen in Ante- und Retroflexion können bei unauffälligem Röntgenbefund bei der Diagnostik hilfreich sein; ggf. auch eine funktionelle MRT [329].

2.19 Akute Leukämien

2.19.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Kinder mit Down-Syndrom (DS) haben ein hohes Risiko (14- bis 20-fach) an einer Leukämie zu erkranken, dies entspricht einer Inzidenz von etwa 1 % bei DS-Kindern. Dagegen treten solide Tumoren seltener auf als bei der übrigen Bevölkerung [228]. Das Verhältnis des Auftretens einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) zur akuten myeloischen Leukämie (AML) im Kindesalter ist mit 1,2: 1 im Vergleich zu den Non-DS Patienten im Kindesalter (4:1) deutlich in Richtung der AML verschoben. Eine ALL tritt etwa zweimal so häufig bei Kindern mit DS auf im Vergleich zu Non-DS Kindern.

Das Spektrum der AML bei DS unterscheidet sich deutlich von der AML bei Non-DS Kindern. Der vorherrschende Subtyp ist die akute Megakaryoblastenleukämie (AMKL, FAB M7). Die Erkrankung wird heute als spezifische Entität der myeloischen Leukämien bei DS (ML-DS) in der WHO Klassifikation anerkannt [229].

ML-DS tritt in der Regel im Alter unter 5 Jahren auf. Das mittlere Alter liegt bei 1,8 Jahren [117]. Im Alter unter 5 Jahren haben Kinder mit DS oder DS Mosaik ein etwa 100-mal höheres Risiko, an einer AML zu erkranken im Vergleich zu Kindern ohne DS [116]. Bei über 5 jährigen DS Kindern kommt die AML sporadisch vor, die genaue Inzidenz ist nicht bekannt und die bei jungen Kindern typische ML-DS mit *GATA1* Mutation wird nicht oder nur extrem selten beobachtet [230].

Obwohl nicht allen Fällen von ML-DS eine klinisch manifeste transiente myeloproliferative Erkrankung (TMD) Phase vorangeht, deuten retrospektive Studien darauf hin, dass ca. 20–30 % der TMD Patienten später eine ML-DS entweder durch offene Progression oder häufiger nach einer morphologischen Remission entwickeln [556, 586]. Dies würde bedeuten, dass ca. 2–3 % der Kinder mit DS eine ML-DS entwickeln (nach retrospektiven Studien tritt bei ca. 5–10 % der Neugeborenen mit DS eine TMD auf).

Allerdings gibt es Diskrepanzen zwischen den Erkrankungszahlen aus retrospektiven Studien und der Inzidenzrate von ca. 0,75 % der ML-DS aus bevölkerungsbezogenen Studien [228].

Kinder mit DS und akuten Leukämien haben einzigartige biologische, zytogenetische und intrinsische Faktoren, die ihre Behandlung und die Prognose beeinflussen. Die myeloischen Leukämien bei DS (ML-DS) weisen ein hohes ereignisfreies Überleben (EFS) auf. Häufig ist hier in der Anamnese eine vorübergehende abnorme Blutbildung (TMD) bei der Geburt bekannt. Bei der ALL sind EFS und Gesamtüberleben ähnlich oder ungünstiger als bei Non-DS ALL (aufgrund der ungünstigeren Risikofaktoren/Genetik, s. unten). Es wird empfohlen, Kinder mit DS in Studien zu behandeln. Hierbei geht es auch um den Einsatz neuer Wirkstoffe, die das leukämiefreie Überleben potenziell verbessern könnten; und um die Verbesserung der supportiven Therapie.

Manifestationen der akuten Leukämien

Bei Kindern mit DS kommen verschiedene Manifestationen der akuten Leukämien vor: 1) die transiente myeloproliferative Erkrankung (TMD)/vorübergehende abnorme Myelopoese (TAM) bei der Geburt, 2) die akute myeloische Leukämie (ML-DS) und 3) die akute lymphatische Leukämie (ALL).

Das konstitutionelle Vorliegen eines zusätzlichen Chromosomes 21 ist ursächlich für das erhöhte Risiko für die vielfältigen hämatologischen Manifestationen bei DS. Hierbei könnte die Gendosiswirkung der vom Chromosom 21 codierten Gene eine Rolle spielen.

Transiente myeloproliferative Erkrankung (TMD): Bei etwa 5–10 % der Neugeborenen mit DS tritt eine transiente Leukämie (auch als transiente abnormale Myelopoiese, TAM oder „transient myeloproliferative disorder“, TMD bezeichnet) meist in den ersten Lebenstagen auf.

Das hämatologische Bild ist bei diesen Neugeborenen identisch mit der ML-DS bei älteren Kindern [118]. TMD und ML-DS sind durch Mutationen im Exon 2 des hämatologischen Transkriptionsfaktors *GATA1* charakterisiert, der zu einem Verlust der Aktivierungsdomäne führt und ein verkürztes Protein *GATA1s* kodiert [559]. Die leukämischen Blasten stammen aus der fetalen Leberhämatopoese [319]. Obwohl es bei den meisten Neugeborenen mit TMD innerhalb von 4 bis 10 Wochen zur spontanen Remission kommt [198], haben einige Kinder schwere und lebensbedrohliche klinische Symptome, die durch Panzytopenie oder Organinfiltrationen bedingt sind. Hydrops fetalis tritt als schwerste Komplikation auf und Pleuraerguss und Aszites können für das ungeborene Kind lebensbedrohlich sein. Innerhalb der ersten Lebenswochen entwickeln einige Kinder schwere Leberzirrhosen mit Hyperbilirubinämie (konjugierte Bilirubin > 250 µmol/l) [289]. Bei Patienten mit lebensbedrohlichen Symptomen aufgrund von Hyperleukozytose oder Organomegalie /Organversagen werden Maßnahmen wie Austauschtransfusion und / oder niedrigdosierte Cytarabin Gaben (1–1,5 mg/kg × 5–7 Tage) empfohlen [289].

Myeloische Leukämie bei DS (ML-DS): ML-DS treten im Alter von <5 Jahren auf. Sie sprechen sehr gut auf die Chemotherapie an und können erfolgreich mit intensitäts-reduzierter Chemotherapie und ohne hämatopoetische Stammzell-Transplantation (HSCT) behandelt werden. Die EFS- und Überlebensraten liegen bei über 85 % [117, 302] und sind somit höher im Vergleich zu denen bei Non-DS AML Kindern. Da Kinder mit DS besonders empfindlich auf die Chemotherapie reagieren und das Immunsystem abgeschwächt ist, treten Nebenwirkungen und Infektionen häufig auf. Dies führt dazu, dass behandlungsbedingte Todesfälle ebenso häufig auftreten wie Rückfälle [117].

Akute Lymphatische Leukämie bei DS (DS-ALL): Entsprechend dem häufigeren Vorkommen der ALL gegenüber der AML bei Kindern, sind auch DS-ALL 1,7-mal häufiger als ML-DS [228]. Daten aus nationalen Studien bei Kindern mit ALL zeigen, dass die klinischen Merkmale der ALL bei Kindern mit oder ohne DS ähnlich sind [99, 158, 433, 557, 566]. Die meisten Fälle (>90 %) haben einen Precursor-B-Zell-Immunphänotyp (CD79a +, CD10 +, CD19 +), T-Zell-Subtypen sind selten. Die Laborbefunde überschneiden sich in der Regel mit denen von Non-DS Kindern, aber bei DS-ALL kommen eher die prognostisch ungünstigen (Hypodiploidie) und weniger die günstigen Karyotypen vor (hohe Hyperdiploidie und t(12;21)). In der Hälfte der Fälle sind die Karyotypen normal, reziproke Translokationen sind selten [557]. Mutationen, die die Regulation der B-Zell Lymphopoese betreffen, wie die der Janus Kinase (JAK2 Tyrosinkinase) und dem Cytokine Receptor Like Factor 2 (CRLF2) kommen bei DS-ALL häufig vor, sind jedoch nicht spezifisch für DS-ALL [372].

Im Gegensatz zu den hohen Heilungsraten bei ML-DS sind die Therapieergebnisse bei DS-ALL ähnlich oder ungünstiger als bei Non-DSALL [439]. Dies liegt zum Teil an der ungünstigeren Risikoverteilung der Subtypen. Hinzu kommt eine höhere systemische Toxizität der Chemotherapie (insbesondere von Methotrexat) bei Kindern mit DS [339]. Nach Anpassung

der Chemotherapie an das Risikoprofil der DS-ALL Patienten, unterscheiden sich heute die Therapieergebnisse nicht mehr von denen der Non-DS ALL [338].

2.19.2 Schlüsselfragen

1. Welche klinischen und hämatologischen Besonderheiten sind bei Neugeborenen in Hinblick auf TMD bei DS zu beachten?
2. Welche Verlaufsdiagnostik wird bei TMD empfohlen?
3. Soll eine Aufklärung über das hohe Leukämierisiko erfolgen?
4. Welche Diagnostik wird bei Verdacht auf akute Leukämie (ALL oder AML) empfohlen?
5. Welche Therapie wird bei TMD empfohlen?
6. Welche Therapie wird bei ML-DS empfohlen?
7. Welche Therapie wird bei DS-ALL empfohlen?

2.19.3 Diagnostik

2.19.3.1 Genetische und Hämatologische Diagnostik bei Geburt

Bei allen Neugeborenen mit DS, auch ohne Auffälligkeiten, sollte an die Möglichkeit der TMD gedacht werden.

Bei Auffälligkeiten wie z. B. einer Erhöhung der initialen Leukozytenwerte, Thrombozytopenien, Lebervergrößerung, Aszites, Frühgeburt, Blutungsneigung [289] ist die Wahrscheinlichkeit für ein TMD hoch weshalb folgende Diagnostik erfolgen sollte:

1. Differentialblutbild (leukämischen Blasten?)
2. Thrombozytenzahl erniedrigt?
3. Genetik, *GATA1* Mutation *Starker Konsens*

Die Diagnose eines TMD wird durch den Nachweis von Megakaryoblasten im peripheren Blut gestellt und kann durch das Vorliegen einer somatischen *GATA1* Mutation bestätigt werden. Hierbei ist nach neueren Untersuchungen die Anzahl der TMD ohne Symptome höher als bisher bekannt [458]. Patienten mit TMD sollten in das Register „Myeloische Leukämien bei Kindern mit Down-Syndrom“ aufgenommen werden.

2.19.3.2 Diagnostik im Verlauf

Bei TMD wird üblicherweise ohne Therapie eine Remission (= Normalisierung der Leukozyten- und Thrombozytenwerte, des Blutbildes / und Differentialblutbildes ohne Blasten) innerhalb von 10–12 Wochen festgestellt.

Blutbild / Thrombozytenzahl, Differentialblutbild und der quantitative Nachweis der *GATA1*-Mutation (MRD) sollten bis zur Normalisierung alle 2–4 Wochen, danach bis zum Alter von drei bis vier Jahren im Rahmen der empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen erfolgen. *Starker Konsens*

Aufklärung über Leukämierisiko

Kinder mit DS haben ein hohes Risiko (14- bis 20-fach) im Vergleich zu Non-DS Kindern, in den ersten 4 Lebensjahren an einer Leukämie zu erkranken. Dies entspricht einer Inzidenz von etwa 1 % bei Kindern mit DS.

Wegen des erhöhten Leukämierisikos sollte bis zum Ende des 4. Lebensjahres auf klinische Anzeichen einer Leukämie besonders geachtet werden (Blässe, Müdigkeit, Lebervergrößerung, Blutungsneigung) und bei Auffälligkeiten im Blutbild (Leukopenie oder Leukozytose, Thrombopenie, Blasten) ein Pädiatrisch/ onkologisches Zentrum eingeschaltet werden. *Starker Konsens*

2.19.3.3 Diagnostik bei Kindern mit TMD

Bei der Geburt ist das Risiko besonders hoch (ca. 20 %) innerhalb der ersten 4 Lebensjahre eine AML zu entwickeln.

Darum wird bei TMD Patienten empfohlen, im Verlauf regelmäßige Blutbildkontrollen einschließlich der Thrombozyten zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Leukämie durchzuführen (s. Protokoll AML BFM 2012 Register).

Bei Kindern mit TMD sollen bis zum Alter von drei bis vier Jahren regelmäßige Blutbild- bzw. Differentialblutbildkontrollen sowie der quantitative Nachweis der *GATA1*-Mutation im Rahmen der empfohlenen Vorsorgeuntersuchungen erfolgen. *Starker Konsens*

Wenn eine Leukämie frühzeitig erkannt wird, kann die Therapie eher und damit in einem klinisch besseren Zustand des Patienten mit weniger Nebenwirkungen und besserem Ansprechen erfolgen.

2.19.3.4 Diagnostik bei Verdacht auf ML-DS

Die Diagnostik entspricht der der Non-DS AML (siehe S1-Leitlinie: „Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindesalter“ [207]).

Bei Verdacht auf ML-DS soll eine Untersuchung auf das Vorliegen einer *GATA1* Mutation erfolgen.

S1-Leitlinie: „Akute myeloische Leukämie (AML) im Kindesalter“ [207] *Starker Konsens*

2.19.3.5 Diagnostik bei Verdacht auf DS-ALL

Die Diagnostik entspricht der Non-DS ALL (siehe AWMF Leitlinie ALL im Kindesalter, Aktualisierung in Vorbereitung)

2.19.4 Therapie

2.19.4.1 Therapie bei TMD

Wenn das Neugeborene keine klinischen Symptome aufweist, die auf eine Blastenvermehrung zurück zu führen sind, ist keine Therapie erforderlich, da bei nahezu allen Kindern eine Spontanremission eintritt.

Bei TMD mit klinischer Symptomatik ist die Therapie der ersten Wahl niedrig dosiertes Cytarabin (nach Protokoll).

Dieses gilt auch im Fall einer Hepatopathie mit Zeichen der Cholestase (Anstieg des direkten Bilirubins, Hepatomegalie, Transaminasenanstieg), da dieses Symptome einer beginnenden Leberfibrose sein können, der häufigsten Todesursache bei Kinder mit DS nach Ursachen wie Vitien oder Frühgeburtlichkeit [289].

2.19.4.2 Therapie Myeloische Leukämie bei DS (ML-DS)

In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien die günstige Prognose der Kinder mit ML-DS mit einer intensitäts-reduzierter Chemotherapie und ohne hämatopoetische Stammzell-Transplantation (HSCT) gezeigt werden [117, 302]. Die EFS- und Überlebensraten liegen bei über 85 % [117, 302]. Da Kinder mit DS besonders empfindlich auf die Chemotherapie reagieren und das Immunsystem abgeschwächt ist, treten Nebenwirkungen und Infektionen häufig auf. Dies führt dazu, dass behandlungsbedingte Todesfälle ebenso häufig auftreten wie Rückfälle [117].

Patienten mit DS werden prinzipiell in Anlehnung an das Chemotherapiekonzept der AML-BFM Studien behandelt. Die Therapie wird jedoch bei diesen durch Infektionen besonders gefährdeten Patienten, die zudem eine besondere Empfindlichkeit auf Zytostatika aufweisen, reduziert.

Die speziell für DS Kinder entwickelte AML-Therapie besteht derzeit aus 4 Therapieblöcken mit mittel- oder hochdosiertem Cytarabin und gegenüber Non-DS AML dosis-reduzierten Anthrazyklingen. Die Therapie des Zentralnervensystems (ZNS) besteht aus insgesamt 6 intrathekalen Cytarabin-Gaben. ZNS-Bestrahlung und Dauertherapie werden nicht gegeben.

(siehe Studienprotokoll Myeloid Leukemia Down-Syndrome 2006 (ML DS 2006) Studienleiter D. Reinhardt, EUDRACT Nummer: 2007-006219-22)

Bei älteren Kindern ohne *GATA1* Mutation ist die Prognose ähnlich wie bei Non-DS AML. Die Therapie sollte hier wenn möglich ähnlich intensiv sein, wie bei Non-DS Patienten[230].

2.19.4.3 Therapie Akute Lymphatische Leukämie bei DS (DS-ALL)

DS-ALL Patienten werden innerhalb des jeweils gültigen ALL Therapieprotokolls entsprechend ihrem Risikoprofil behandelt. Es wird keine generelle Dosisreduktion empfohlen mit Ausnahme einer Dosisreduktion von Hochdosis Methotrexat (s. aktuelles Therapieprotokoll AIEOP-BFM ALL 2009).

Insgesamt erlauben die Leukämien bei Kindern mit DS einen einzigartigen Einblick in die Leukämogenese und den Mechanismus der Chemotherapie-Sensitivität. Es gibt weiter Bedarf an klinischen Studien zur Optimierung der Chemotherapie bei ML-DS (kurative Therapie mit weniger Toxizität, risikoadaptierte Therapie).

2.20 Augenheilkunde

2.20.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Prävalenz visueller Probleme bei DS

Das Down-Syndrom (DS) ist die häufigste mit dem Leben vereinbare chromosomale Aberration und geht häufig mit ophthalmologischen oder visuellen Auffälligkeiten einher. Insgesamt finden sich bei etwa **85%** aller Kinder und Jugendlichen mit DS ophthalmologische oder orthoptische Besonderheiten, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt. Diese können entweder angeboren sein oder später in der Kindheit auftreten, auch finden sich häufig im Adolozentenalter Veränderungen, die in der nicht betroffenen Bevölkerung erst im Senium auftreten.

Regelrechte visuelle Entwicklung als Motor für die allgemeine Entwicklung

Je früher Störungen der visuellen Wahrnehmung auftreten, desto stärker und schwerwiegender wirken sie sich auf die binokulare visuelle Wahrnehmung aus und desto eher kommt es zu einer Amblyopie (Sehschwäche) sowie zu einer fehlenden Entwicklung binokularer räumlicher Wahrnehmung („3D“-Sehen).

Auch bilaterale meist kongenitale Visusminderungen sind bei Kindern mit DS wesentlich häufiger als bei der Normalbevölkerung. Generell gilt, daß eine Sehbehinderung oder auch visuelle Wahrnehmungsstörungen das Risiko für weitere Entwicklungsdefizite sowie für Gesundheitsstörungen erhöht.

In der frühkindlichen Entwicklung werden 80% aller sensorischen Informationen durch das visuelle System bereitgestellt. Eine beidseitige Sehminderung führt auch bei sonst gesunden Kindern zu charakteristischen Entwicklungsdefiziten der motorischen, sozialen und kognitiven Entwicklung. Bei Kindern mit DS und ohnehin abweichenden Entwicklungsschritten kommt es durch eine Sehbehinderung zu einer Potenzierung dieses Problems.

Die **frühe** Diagnostik und Therapie visueller Störungen ist daher auch für die allgemeine motorische, soziale und kognitive Entwicklung von Kindern mit DS essentiell und damit auch für die spätere soziale Teilhabe, alle Lernprozesse, die familiären Lebensqualität und die Selbstständigkeit.

2.20.2 Schlüsselfragen

1. Wie häufig treten visuelle Probleme im Zusammenhang mit dem Down-Syndrom auf?
2. Gibt es Unterschiede in der Anatomie der Lidachsen und der Augenstellung bei gesunden Kindern und Kindern mit Down-Syndrom, sind diese messbar?
3. Gibt es Unterschiede der Prävalenzen von Refraktionsfehlern, Strabismus, Nystagmus, Amblyopie und Sehbehinderung zwischen Kindern mit DS und Kindern ohne DS?

4. Mit welchen Arten und welcher Ausprägung von visuellen Problemen ist zu rechnen?
5. Haben visuelle Probleme bei Kindern mit DS stärkere Auswirkungen auf die allgemeine motorische Entwicklung, die soziale und kognitive Entwicklung als bei Kindern ohne DS?
6. Beeinträchtigen visuelle Probleme die physische und psychische Lebensqualität von Kindern mit DS mehr als von Kindern ohne DS?
7. Können Aussagen zur Effizienz einer konservativen Therapie gemacht werden?
 - a. Brillenrezeptur
 - b. Okklusionsbehandlung
 - c. Visuelle Frühförderung
 - d. Unterschiede zur Therapie bei Kindern ohne DS bezüglich der Therapieerfolge?
8. Können Aussagen zur Effizienz einer operativen Therapie gemacht werden?
 - a. Kataraktoperation
 - b. Operative Tränenwegssondierung
 - c. Schieloperation
 - d. Operative Therapie des Keratokonus (Crosslinking, Keratoplastik)
 - e. Unterschiede zur Therapie bei Personen ohne DS bezüglich der Therapieerfolge?
9. Können sehbehinderte Kinder mit DS neben der Brille auch mit optisch oder elektronisch vergrößernden Sehhilfen versorgt werden?
10. Welche Zeitintervalle sind für ophthalmologische und orthoptische Kontrollen anzuraten?

Seit vielen Jahrzehnten wird wiederholt über kleinere und größere Gruppen mit DS und ihre mannigfaltigen ophthalmologischen und orthoptischen Begleitbefunde berichtet.

In den letzten Jahren fällt eine geographische Betonung der Arbeiten auf: es wird über Gruppen von DS Patienten aus verschiedenen Erdteilen oder Ländern berichtet und die erhobenen Befunde mit der älteren Literatur verglichen.

Groß angelegte vergleichende Studien zwischen altersvergleichbaren Gruppen von Patienten mit und ohne DS sind dagegen rar. Eine Metastudie wurde 2009 von Creavin et al veröffentlicht, der die Ergebnisse der ophthalmologischen Befunde von 23 Studien mit Gruppengrößen zwischen 18 und 524 Patienten zusammenstellte.

Akinci et al verglichen erstmals eine altersgematchte Gruppe von 77 Kindern mit DS und 151 Kindern ohne DS hinsichtlich ihrer ophthalmologischen und orthoptischen Befunde und

stellten heraus, daß eine Visusminderung sowie Brechungsfehler und Strabismus signifikant häufiger bei DS als in der Allgemeinbevölkerung vorkommen.

Die Tabelle 10 gibt eine Übersicht über mögliche Augenbeteiligungen und deren Häufigkeit nach Literaturangaben und im eigenen Patientenstamm (n = 108, Stand Jan 2015), funktionelle Folgen und Therapieoptionen und beantwortet damit die o.g. Schlüsselfragen.

Tabelle 10

LOKALISATION	PATHOLOGIE	APPROX. PRÄVAL.	FUNKTIONELLE FOLGEN	THERAPIE
EXTERNE AUGEN-ABSCHNITTE	Kraniofaziale Dymorphie	Siehe Abschnitt Neuropädiatrie		
	Brachyzehalie, Microzehalie	Siehe Abschnitt Neuropädiatrie		
	Bds. mediale epikanthale Falten / Epikanthus	80%	Pseudostrabismus oder Übersehen eines Strabismus convergens	Sorgfältige orthopt. Untersuchung, ggf. wiederholt, Visusprüfung
	Mandelförmig nach temporal oben ansteigende Lidachsen	70%		
	Hypertelorismus	50%	keine	entfällt
	Hypoplastisches Mittelgesicht mit breitem Nasenrücken		Probleme bei Anpassung einer Brille	Spezielle Firma stellt Brillengestelle für DS Kinder her
	Ptois	7% - 15%	Uni- oder bilaterale Amblyopie, Kopfwangsh.	Okklusion, Levatorfaltung operativ
VORDERE AUGEN-ABSCHNITTE	Mikrophthalmie	3% - 9%	Abh. vom Ausmaß Hyperopie, Sehbehinderg.	Refraktionskorrektur Okklusion
	Blepharitis	8% - 23%	Korneale Probleme mit Visusminderung Hautirritationen	Lidrandhygiene bei Bedarf antibiotische Augensalbe
	Tränenwegsstenose	17% - 42%	Epiphora, rezidiv. Entzündungen	Tränenwegsmassage, ab 8. LMo Tränenwegssondierung
	Sicca-Syndrom bei Meibomdrüsendysfunktion	25%	Keratopathie, Visusabfall, Fremdkörpergefühl	Applikation künstlicher Tränen-tropfen
	Keratokonius	0% - 12%	Zunehmender Astigmatismus, Visusminderung, später Hornhautnarben → OP	Brille, später torische Kontaktlinsen, später Keratoplastik
	Brushfield spots der Iris	35% - 78%	Gehäuft bei hellen Augen selten bei dunklen Pers.	Entfällt, da keine funktionellen Folgen
	Kongenitale Katarakt	10% - 15%	Schwerste frühkindliche visuelle Deprivation, Nystagmus	Frühe Katarakt-OP, Kontaktlinsen, später Linsenimplantation
	Juvenile Katarakt	30% - 50%	Zunehmende Visusminderung	Kataraktoperation mit Kunstlinsenimplantat.
AUGEN-	Makulahypoplasie	30-40%	Sehschärfe erreicht keine Normwerte	Visuelle Frühförderung, optimale Brillenkorrektur

HINTER- GRUND	Retinale Hypopigmentation	50%	Eventuell stärkere Lichtempfindlichkeit	Lichtschutzgläser bei Bedarf
	Amotio retinae	10%	Insbesondere bei hoher Myopie, kann zu Erblindung führen	Netzhautchirurgische Versorgung
	Optikushypoplasie	30%	Eventuell keine volle Sehschärfe, ggf. unregelmäßige Gesichtsfelddefekte	Visuelle Frühförderung, optimale Brillenkorrektur
	Pseudopapillenödem	12%	Meist harmlos, Augenbau-bedingt	Keine notwendig
	Drusenpapille	15%	Können bei Zunahme zu Gesichtsfelddefekten und Visusabfall führen	Augendrucksenkung, Gesichtsfeldkontrollen falls möglich, VEP
	Übergroße Papillen	10%	Keine funktionale Relevanz	Keine notwendig
	Glaukomatöse Optikusatrophie	12%	V.a. bei Myopie	Conservative, ggf. Operative Augendrucksenkung
VISUS / ORTHOPTIK / BINOKULAR- SEHEN / MOTILITÄT	Visusminderung, Sehbehinderung	30% - 60%	Siehe oben	Visuelle Frühförderung, Optimierung der Refraktion, Integrationshilfe für Schule, Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen ab ca 6. LJ
	Refraktionsfehler und fehlende Emmetropisierung	40% - 76%	Astigmatismus > Hyperopie > Myopie, uni- oder bilaterale Amblyopie	Skioskopie, Brillen-Rezeptur, seitenge-tr. Visusprüfung
	Myopia permagna	6% - 18%	> -10 Dioptrien, gehäuft bei Kindern mit Herzfehler	Brille oder Kontaktlinse
	Strabismus	44% - 62%	Vor allem Strabismus convergens. Amblyopie, fehlendes Binokularsehen Kopfzwangshaltung	Refraktionskorrektur Okklusionsbehandlung ggf. Schiel-OP
	Amblyopie	24% - 38%	Strabologisch bedingt, refraktiv oder organisch bedingte einseitige Seh-minderung	Bei Katarakt bald OP Refraktionskorrektur Okklusionsbehandlung
	Nystagmus	15% - 20%	Sehbehinderung bei bds. schlechtem Visus, keine bzw. reduzierte Stereopsis	Refraktionskorrektur alternierende Okklusionsbehandlung Frühförderung
	Augenmuskelparesen	6% - 12%	v.a. kongenitale Trochlearisparese! → Kopfzwangshaltung, Diplopie	Prismenausgleich Augenmuskelchirurgie
	Kopfzwangshaltungen unterschiedl. Genese	10% - 32%	Abhängig von Ursache: okulär, orthopädisch, habituell	Abhängig von Ursache: okulär, orthopädisch, habituell
	Fehlinnervationssyndrome	4% - 7%	Strabismus, Amblyopie, Kopfzwangshaltung	Okklusion, ggf. Augenmuskeloperation
WAHR- NEHMUNGS- STÖRUNGEN	Störungen des WAS-Wegs	Unklar, unter 20%	Figur-Grund-Erkennung erschwert, Musterordnung	Visuelle Frühförderung Ergotherapie
	Störungen des WO-Wegs	Unklar, unter 20%	Probleme beim Zuordnen bewegter Objekte	Visuelle Frühförderung Ergotherapie
OPHTHAL- MOLOGISCHE	Retinopathia diabetica bei Diabetes		Visusabfall, Amotio retinae	Lasertherapie
	Retinopathie bei Leukämie		Netzhautblutungen	Ggf. Glaskörper- und Netzhautchirurgie

BETEILIGUNG BEI ALLGEM. DOWN- ASSOZIIERTEN ERKRANKG.	M. Basedow bei Autoimmunthyreopathie		Exophthalmus, Motilitätsstörungen, Diplopie	Wie bei M. Basedow bei Patienten ohne DS
	Iritis, Uveitis bei juveniler rheumatoider Arthritis		Schmerzhafter oder schmerzloser Visusabfall, Glaukom, Katarakt	Immunsupprimierende lokale und systemische Th., ggf. Chirurgie der Komplikationen
	Atlantoaxiale Instabilität: erhöhte Mobilität der HWS auf Höhe C1-C3, Gefahr der HWS-Subluxation	10-30%, 15% davon sympto- matisch	Ophthalmolog.: CAVE bei Augentropfen-applikation! Hyperextension! HWS- Schmerzen, Lähmungen, Blasenschwäche	Augentropfen im Liegen applizieren, Hyperextension vermeiden
	Chirurgische Probleme		Infektionen, Wundheilungs- störungen	
	Anästhesiologische Probleme		Lagerung und Beatmung bei atlantoaxialer Inst., Hypersekretion, obstruktive Apnoe	

Literatur zur Tabelle 10: [12, 45, 111, 112, 161, 231, 278, 434, 572]

Autoimmunerkrankungen bei DS mit ophthalmologischer Beteiligung

Bei Kindern mit Down-Syndrom zeigen sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Inzidenz und Prävalenz von Autoimmunerkrankungen. Diabetes mellitus Typ 1 (DM1), die Hypothyreose in ihrer kongenitalen Form (CH), wie auch als Folge einer Autoimmunthyreoiditis (AITh), eine Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) wurden in großen Studien mit DS Patienten eindeutig häufiger als in der Vergleichsbevölkerung beobachtet.

Morbus Basedow bei Autoimmunthyreopathie

Das Risiko einer Fehlfunktion der Schilddrüse ist bei Kindern mit Down-Syndrom erhöht. Häufig entwickelt sich eine Unterfunktion der Schilddrüse (Hypothyreose). Die Inzidenz der kongenitalen Hypothyreose ist bei Kindern mit Down-Syndrom höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Gelegentlich kommt auch eine Überfunktion der Schilddrüse vor. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hier um einen Morbus Basedow. Ein Morbus Basedow manifestiert sich gleichermaßen bei Jungen und Mädchen mit Down-Syndrom, ohne Geschlechtspräferenz. Die Erkrankung tritt früher als bei der Allgemeinbevölkerung auf, hat einen milderen Verlauf und geht häufiger mit anderen Autoimmunerkrankungen einher als in der Allgemeinbevölkerung. Ophthalmologisch kommt es zu Motilitätsstörungen, Exophthalmus, Diplopie, Expositionskeratopathie, Glaukom und evtl. einer Sehnervenschädigung. Die Diagnostik und Therapie entspricht der bei Patienten ohne DS.

Iritis, Uveitis bei Juveniler Arthritis

Bei DS kommt es gehäuft zu einer autoimmunologisch bedingten juvenilen Arthritis, die potentiell zu schwerwiegenden Einschränkungen und chronischer Behinderung führen kann. Laut Literatur und eigener Patientengruppe finden sich allerdings die ophthalmologischen Komplikationen Iritis, Uveitis, Sekundärglaukom und Katarakt seltener als bei Juveniler Arthritis bei Jugendlichen ohne DS. Dennoch sollte nicht auf die Routineuntersuchungen

verzichtet wird, da eine Uveitis ohne Schmerzen verlaufen kann und bei Nichterkennung mit permanenten Schäden und Visusverlust zu rechnen ist.

Diabetes mellitus

Bei Kindern mit DS findet sich der Typ 1 Diabetes mellitus (Typ 1 DM) bei etwa 1 % der Kinder und erfordert genau wie bei Kindern ohne DS und mit Typ 1 DM eine zunächst jährliche, ab dem 5. Jahr nach Erstmanifestation dann dauerhaft halbjährliche Kontrolle auf diabetische Fundus- und Vorderabschnittsveränderungen.

2.20.3 Diagnostik

Der Zeitpunkt einer ophthalmologisch-orthoptischen Untersuchung hängt von der Anwesenheit auffälliger Befunde bei Geburt (Leukokorie?), von der Entwicklung des Fixierens (Nystagmus ja/nein) und von der Manifestation eines Schielens ab.

Bei der Prüfung der Sehschärfe muss auf eine adäquate, dem Entwicklungsstand des DS-Kindes angepasste Technik geachtet werden (z.B. Preferential looking Technik), die auch bei nonverbalen Kindern Aussagen liefern kann.

Die Überprüfung auf beidäugiges Sehen, Schielen, Nystagmus oder Hypo-Akkommodation sollte durch eine erfahrene Orthoptistin erfolgen, die Skiaskopie (Cave: kein Atropin bei Herzfehler! Kein Zyklopentolat bei Epilepsie) und morphologische Beurteilung durch einen kinderophthalmologisch erfahrenen Augenarzt, um bei auch nur kurzer Kooperationsfähigkeit verwertbare Befunde zu erhalten.

1. Umgehende augenärztliche Diagnostik und Therapie-Einleitung postnatal soll erfolgen:

Bei postnatal sichtbaren Auffälligkeiten wie Leukokorie (weißes Schimmern der Pupille bei angeborener Kararakt) oder Ptosis. *Starker Konsens*

2. Eine augenärztliche Diagnostik sollte vor dem 6. Lebensmonat erfolgen:

Bei mangelnder Fixationsfähigkeit nach dem 3. Lebensmonat und / oder Entwicklung eines Nystagmus oder eines Schielens *Starker Konsens*

3. Bis zum 1. Geburtstag sollen auch inspektorisch unauffällige Kinder mit DS eine augenärztlich-orthoptische Untersuchung erhalten, da (siehe Tabelle) viele Störfaktoren der visuellen Entwicklung nicht von den Eltern und Betreuern gesehen werden können, eine Optimierung der visuellen Situation sich aber positiv auf alle Entwicklungsaspekte des Kindes mit DS auswirkt. *Starker Konsens*

4. Jedes Kind mit DS sollte eine jährliche augenärztliche Untersuchung bis zum 18. Lebensjahr erhalten, da sich viele DS-assoziierte Besonderheiten erst im Laufe der Kindheit manifestieren (Katarakt, Keratokonus, hohe Refraktionsanomalien). *Starker Konsens*

Probleme der Diagnostik visueller Störungen bei Kindern mit DS

Der Relevanz der frühzeitigen Diagnostik visueller Störungen stehen oft die diagnostischen Probleme entgegen, die man häufig bei Kleinkindern mit DS sieht. Es ist daher folgendes zu fordern:

- Ausschluss einer kongenitalen Katarakt in den ersten Lebenstagen
- Bei unauffälligem visuellen Verlauf (Fixationsbeginn 3. Lebensmonat, kein Schielen, kein Nystagmus) ausführliche Erstbefunderhebung inklusive Orthoptik und Skiaskopie durch einen pädophthalmologisch erfahrenen Augenarzt
- Bei Auffälligkeiten der visuellen Entwicklung in den ersten Lebensmonaten (fehlende Fixationsaufnahme, Schielen, Nystagmus) Diagnostik zwischen dem 3. und 4. Lebensmonat durch pädophthalmologisch erfahrenen Augenarzt
- Bis zum 6. LJ halbjährliche Befundkontrollen bei Augenarzt mit Orthoptistin und Erfahrung bei der Untersuchung von Kindern (früher auch „Sehschule“ genannt)
- Ab dem 6. LJ jährliche Befundkontrollen bei Augenarzt mit Orthoptistin und Erfahrung bei der Untersuchung von Kindern (früher auch „Sehschule“ genannt)
- Bei unsicher erhebbaren Befunden und / oder fehlender Kooperationsmöglichkeit des Kindes Überweisung an pädophthalmologisch erfahrenen Augenarzt

Gerade die Erstuntersuchung stellt die Weichen für den weiteren Verlauf der visuellen Förderungen.

Die ophthalmologische Beratung muss folgende Inhalte umfassen:

- Information zur Häufigkeit angeborener und kindlicher Augenmanifestationen bei DS
- Informationen zur negativen Auswirkung visueller Störungen auf die allgemeine kindliche Entwicklung

- Hinweise darauf, dass durch einfache Maßnahmen (Abdecken, Brille) bisweilen tiefgreifende visuelle Störungen behandelbar sind
- Information zur Notwendigkeit jährlicher Kontrollen, da sich viele okuläre Manifestationen erst im Laufe der Jahre zeigen.

Die ophthalmologische Beratung sollte zudem folgende Inhalte umfassen:

- Hinweis auf regionale professionelle Förderangebote
- Hinweis auf regionale und überregionale Selbsthilfeorganisationen
- Hinweis auf geeignetes schriftliches Informationsmaterial

Die ophthalmologische Beratung ist optimal, wenn folgendes angesprochen wird:

- Bedeutung und Antragsmöglichkeiten eines Schwerbehinderten-Status, falls die okulären Befunde eine permanente Sehbehinderung vermuten lassen
- Kontaktangebote zu ortsnahe, hierzu bereiten Eltern anderer Kinder mit DS
- Mitgabe geeigneter Elternbroschüren sowie Literaturempfehlungen zum DS

2.20.4 Therapie

Zur Therapie der verschiedenen ophthalmologischen, orthoptischen und visuell-perzeptiven Probleme siehe Tabelle 10.

Grundsätzlich teilt man die ophthalmologisch-orthoptischen Therapien wie folgt ein:

a. Konservative Therapie

- Rezeptur einer Brille zum Ausgleich der oft hohen Fehlsichtigkeit
- Abdeckbehandlung (Okklusion) zur Erlangung einer seitengleichen Sehschärfe
- Visuelle Frühförderung

b. Operative Therapie

- Entfernung der Katarakt
- Operation bei Ptosis
- Operation bei Strabismus, Nystagmus
- Operation bei Keratokonus

80% aller sensorischen Informationen im Alter 0-2 Jahren werden über die Augen aufgenommen, dies gilt für Kinder mit und ohne DS. *Starker Konsens*

Eine angeborene bzw. frühe Störung der visuellen Wahrnehmung (zB bds. Katarakt) soll deshalb möglichst früh behandelt werden, damit das visuelle System sich adäquat entwickeln kann. *Starker Konsens*

Die frühkindliche Entwicklung ist in allen Bereichen (motorisch, kognitiv, sozial) von der visuellen Wahrnehmung abhängig. Mit einer frühzeitigen ophthalmologischen, orthoptischen und visuellen Diagnostik und Therapie können auch die anderen Entwicklungsbereiche der Kinder mit DS substantiell unterstützt und gefördert werden. *Starker Konsens*

Literatur Kapitel 2.19 Augenheilkunde

[10, 12, 38, 45, 108, 110-112, 156, 161, 166, 179, 221, 222, 231, 232, 260, 268, 277, 278, 325, 434, 450, 461, 468, 516, 572]

2.21 Anästhesie

2.21.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Schiff et al. veröffentlichten 2012 eine Studie über die Zufriedenheit mit der anästhesiologischen Behandlung von Familien mit Kindern mit und ohne Behinderung. In dieser Studie zeigten sich Familien mit Kindern, die unter einer Behinderung leiden, im Schnitt deutlich unzufriedener als die Kontrollgruppe [474]. Weiterhin fiel auf, dass insbesondere die Familien mit Down-Syndrom-Kindern eine umfangreichere Informationsweitergabe und Aufklärung, zum Beispiel hinsichtlich der atlantoaxialen Instabilität, wünschten [474].

2.21.2 Schlüsselfragen

- 1. Welche der Veränderungen/Erkrankungen des Down-Syndroms sind im Rahmen einer Anästhesie besonders zu beachten?**
- 2. Welche besonderen Voruntersuchungen sind ggf. zu fordern?**
- 3. Welche besonderen Vorkehrungen sind im peri-anästhesiologischen Setting zu treffen?**

Bei Kindern mit DS führen ein verminderter Muskeltonus und eine generalisierte Muskelhypotonie vor allem im Neugeborenen- und Säuglingsalter zu einer Hyperlaxizität der Gelenke und Bandstrukturen mit einem erhöhten Risiko für Subluxationen oder Dislokationen [513]. Etwa 10-30 % der Kinder mit DS weisen eine atlantoaxiale Instabilität (AAI) auf, wobei jedoch nur etwa 1-2 % neurologisch auffällig werden [103, 133]. Gleichwohl sollte bei der präoperativen Evaluation diesbezüglich nach Symptomen gefragt und eine orientierende neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Bei nachgewiesener neurologischer Symptomatik ist eine seitliche Röntgenaufnahme der HWS indiziert [125, 422] und gegebenenfalls eine operative Stabilisierung [67] (siehe Kapitel Orthopädie 2.17.).

Bei Kindern mit DS finden sich weiterhin überproportional häufig Schilddrüsenfunktionsstörungen, wobei Unterfunktionen häufiger sind als Überfunktionen [287]. Perioperativ kann eine Schilddrüsenunterfunktion die Entwicklung einer Hypothermie und ein verzögertes Erwachen aus der Narkose begünstigen. Präoperativ sollte deshalb die Schilddrüsenfunktion abgeklärt sein. (s.a. Endokrinologie 2.4 ff)

Wie in Kapitel 2.6 beschrieben, leiden zirka 50% der Kinder mit Down-Syndrom unter einem angeborenen Herzfehler [562]. Eine Untersuchung auf mögliche Herzfehler sollte deshalb präoperativ unbedingt erfolgen, gegebenenfalls mit einer entsprechenden kinder-kardiologischen Abklärung. Weiterhin ist abzuklären, ob eine Endokarditisprophylaxe nach der aktuellen S2k Leitlinie „Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF) erforderlich ist [150]. Patienten mit DS und angeborenem Herzfehler mit signifikantem Links-Rechts-Shunt weisen häufig eine schwerwiegendere und sich früher manifestierende pulmonalarterielle Hypertonie auf als Patienten mit

vergleichbaren Herzfehlern ohne Down-Syndrom [120, 234, 370] (siehe Kapitel Kardiologie 2.6). Ursächlich werden außer Herzfehlern verschiedene Mechanismen angeschuldigt wie z.B. eine chronische Hypoxie als Folge chronischer Infekte oder einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) sowie eine veränderte Lungenstruktur mit verringerter Alveolenzahl.

Kinder mit DS weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Schlafstörungen, insbesondere einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA), auf (Kapitel 2.7). Bereits während der anästhesiologischen Voruntersuchung sollte die Frage gestellt werden, ob das Kind nachts schnarcht. Schnarchen ist ein sensitiver (91%), wenn auch kein spezifischer (75%) Marker für das Vorliegen einer OSA [69, 318, 351, 357, 565]. Weitere Schlüsselfragen an die Eltern können den Verdacht erhärten. Bei hochgradigem Verdacht sollte präoperativ eine Polysomnografie durchgeführt werden [565]. Der präoperative Beginn einer CPAP-Therapie kann bei schwerer OSA die Komplikationsrate senken [20, 343].

Bei Kindern mit Down-Syndrom wird häufiger ein gastro-ösophagealer Reflux beobachtet [333]. Bei der präoperativen Visite sollte deshalb diesbezüglich auf Symptome wie u.a. Aufstoßen, Erbrechen oder rezidivierende Atemwegsinfekte geachtet werden.

Im Vergleich zu gesunden Kindern kommt es bei der Narkoseeinleitung mit Sevofluran öfters zu einer Abnahme der Herzfrequenz [61, 296]. Diese Bradykardie ist möglicherweise Folge des häufig erniedrigten Sympathikotonus [253]. Eine in früheren Jahren beschriebene abnorme Reaktion auf Atropin ließ sich in neueren Untersuchungen nicht bestätigen.

Bei der Sicherung der Atemwege ist zu beachten, dass Kinder mit DS häufig eine relative Makroglossie bei Mikrogenie aufweisen, die insbesondere bei gleichzeitiger Hypertrophie der Zungentonsille die Intubation deutlich erschweren und u.U. sogar zu einer lebensbedrohlichen „cannot ventilate-cannot intubate“ Notfallsituation führen kann [219]. In solchen Konstellationen mit erwartet schwierigem Atemweg oder bei Vorliegen einer AAI ist die wach-fiberoptische Intubation ein zuverlässiges und erfolgversprechendes Verfahren. Falls die fehlende Kooperationsbereitschaft des Kindes eine Wachintubation unmöglich macht, kann das Verfahren in Sedierung bzw. Inhalationsanästhesie bei erhaltender Spontanatmung durchgeführt werden. Alternativ ist der Einsatz von Videolaryngoskopen zur indirekten Laryngoskopie zu erwägen, um eine für die schwierige Intubation ausreichende Sicht auf den Kehlkopf zu ermöglichen [23, 244, 425]. Für diesen Fall sollten auch Larynxmasken (LMA) oder/und andere verwandte supraglottische Devices für die Sicherung des Atemweges bereitgehalten werden. Kinder mit DS weisen öfters einen verminderten Trachealdurchmesser auf [49, 127]. Neben der primären Trachealstenose, die vor allem subglottisch auftritt [180] und durch bindegewebige Stenosen oder Fehlbildungen der Knorpelspangen bedingt ist, können auch Gefäßanomalien wie ein hypoplastischer oder doppelter Aortenbogen oder eine Pulmonalisschlinge eine Trachealstenose verursachen. Deshalb sollte diesbezüglich präoperativ eine gründliche Untersuchung und Auskultation erfolgen, um mögliche Symptome wie Dyspnoe, Zyanose, Stridor und Giemen sowie eine allgemeine Gedeihstörung zu erkennen. Zur weiteren Diagnostik kann eine Thoraxübersichtsaufnahme hilfreich sein; entscheidend für die Diagnosestellung ist jedoch eine Tracheo- bzw. Bronchoskopie [354]. Postoperativ muss aufgrund dieser Pathologie nicht selten mit dem Auftreten eines Postintubationsstridors gerechnet werden [127].

2.21.3 Handlungsempfehlungen

Empfehlungen präoperativ:

- Eingriffe oder Untersuchungen in Sedierung im ambulanten Setting können durchgeführt werden, sollten aber jeweils kritisch hinterfragt werden
- bei der präoperativen Evaluation soll gezielt auf anästhesierelevante Risikofaktoren geachtet werden. Dazu zählen insbesondere atlantoaxiale Instabilität, Makroglossie und Mikrogenie, Trachealstenose, angeborene Herzfehler, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gastro-ösophagealer Reflux und obstruktive Schlafapnoe
- Eine zusätzliche Diagnostik kann bei vorhandenen Risikofaktoren notwendig werden wie z.B. die laborchemische Bestimmung der Schilddrüsenfunktion mittels TSH und fT4, ein Röntgenbild von Halswirbelsäule und/oder Thorax, eine Polysomnografie
- Die Notwendigkeit einer perioperativen Endokarditisprophylaxe sollte abgeklärt werden
Starker Konsens

Empfehlungen intraoperativ:

- unabhängig vom Nachweis einer AAI sollte perioperativ auf eine sachgerechte HWS-Lagerung geachtet werden
- bei Hinweisen auf eine pulmonalarterielle Hypertonie sollte bei der Narkoseführung ein weiterer Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) durch Vermeidung u.a. von Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose oder Hypothermie verhindert werden
- Vorbereitungen zur Beherrschung eines schwierigen Atemweges gemäß der S1 Leitlinie „Atemwegsmanagement“ [139] z.B. kann unter Umständen auch die Verwendung eines kleineren Tubus als in der entsprechenden Altersklasse üblich notwendig sein
- bei Hinweisen auf einen gastroösophagealen Reflux sollte die Narkoseeinleitung nach den Handlungsempfehlungen zur Rapid-Sequence-Induction des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kinderanästhesie der DGAI erfolgen
Konsens

Empfehlungen postoperativ:

- Kinder mit DS und OSA sollten postoperativ möglichst 24 Stunden, wenigstens jedoch über Nacht überwacht werden
- Zur Senkung von Schwere und Häufigkeit eines Postintubationsstridors kann angefeuchteter Sauerstoff und/oder die Inhalation mit Epinephrin eingesetzt werden
Konsens

2.22 Dermatologie

2.22.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Das Down-Syndrom (DS) ist mit diversen Hauterkrankungen assoziiert [123, 337, 472, 521]. In einer Untersuchung in Indien wurden phänotypische und dermatologische Charakteristika in zwei Altersgruppen (≤ 14 Jahre, $n=67$; > 14 Jahre, $n=28$) an 95 Kindern mit DS erstellt [521]. Dermatologische Kriterien beinhalteten Lichenifikation (vergrößerte Hautfelderung) (52,6 %), Xerosis (Hauttrockenheit) (43,2 %), Cheilitis (Entzündung der Lippen) (20%), Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall) (9,4 %) und feines, dünnes Haar (27,4 %). Besondere mit DS-assoziierte Dermatosen wie Syringome (gutartige Tumore aus Gewebeanteilen, deren Differenzierung an Schweißdrüsenausführungsgänge erinnert), Milien-(Zysten-)ähnliche Calcinosis cutis (Verkalkung der Haut) (MLCC, milia-like calcinosis cutis), kutane Leukämie und Elastosis perforans serpiginosa (Bindegewebsstörung, bei der elastische Fasern der Dermis über die Epidermis ausgeschleust werden) wurden nicht gesehen, was die Autoren auf die besondere Klientel der nicht über das Krankenhaus betreuten Patienten zurückführen. In einer Studie aus Italien wurden 203 Kinder mit DS dermatologisch untersucht. Neben Xerosis (Hauttrockenheit) und Follikulitis (Haarbalgentzündung) wurden die DS-assoziierten Dermatosen von Syringomen, MLCC und Elastosis perforans serpiginosa häufig festgestellt [472]. In einer iranischen Studie wurden bei 100 Menschen mit DS im Alter von durchschnittlich 11,2 Jahren (3–20 Jahre) bei 61 mukokutane (Haut und Schleimhaut) Veränderungen dokumentiert: Falten- oder Furchenzunge (Lingua plicata, engl. „fissured tongue“) (28 %), Hypertrophie (Vergrößerung) der Zungenpapillen (22 %), vorzeitiges Ergrauen (14 %), Cheilitis (13 %), Xerosis (12 %), Alopecia areata (11 %), palmoplantare Hyperkeratose (warzenähnliche Verdickungen an Handinnenflächen und Fußsohlen) (10 %), Syringome (6 %), Keratosis pilaris (reibeisenähnliche schuppenbedeckte Knötchen) (4 %), Lingua geographica („Landkartenzunge“) (4 %), Trichotillomanie (Ausreißen der eigenen Haare) (4 %), Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) (3 %), seborrhoisches Ekzem (fettige Schuppen auf Rötung in talgdrüsenreichen Regionen) (3 %), Livedo reticularis (netzartige bläulich-violette Zeichnung der Haut, dem Gefäßverlauf folgend) 2 % [123]. Die Unterschiede in der Prävalenz assoziierter Dermatosen bei DS lassen sich am ehesten durch Unterschiede im Alter, der Rekrutierung sowie in der Durchführung der Studien erklären.

Generell stehen bei DS neben der Vierfingerfurche Störungen der Verhornung im Vordergrund, die sich als Xerosis, Keratosis pilaris, Lichenifikation und Ichthyosis vulgaris (Art der Fischeschuppenerkrankung) manifestieren. Weiterhin weisen Neugeborene mit DS häufig eine Cutis marmorata (marmoriert aussehende Haut, ähnlich der Livedo reticularis) auf, die im Vergleich zu Neugeborenen ohne DS typischerweise länger persistiert. Die Alopecia areata und Vitiligo reihen sich in die Liste der Autoimmunerkrankungen ein, die bei DS aufgrund der Immundysbalance häufig auftreten. Follikulitis ist die häufigste kutane Infektion bei DS, die im Verlauf zu einer Elastolyse (Auflösung der elastischen Fasern) mit der Ausbildung einer Anetodermie (kleine eingesunkene Hautareale, die auf eine Auflösung der elastischen Fasern zurückzuführen sind) führen kann [472].

Im Folgenden werden besondere Dermatosen fokussiert, die teilweise für DS spezifisch sind. Hierzu gehören im Wesentlichen:

- Transiente myeloproliferative Erkrankung (transiente Leukämie) (TMD, transient myeloproliferative disease)
- Elastosis perforans serpiginosa (EPS)
- Syringome
- Milien-ähnliche Calcinosis cutis (MLCC, Milia-like calcinosis cutis)
- Multiple eruptive Dermatofibrome (MED) (gutartige Vermehrung von Bindegewebszellen)

Die meisten Dermatosen sind benigner Natur. Im Falle der transienten myeloproliferativen Erkrankung (siehe Kapitel 2.22.2) sollte jedoch an die Möglichkeit des Überganges in eine klassische myeloische Leukämie gedacht werden.

Bei der Literaturrecherche DS-assoziiierter Dermatosen ist auffällig, dass sich diese zumeist auf Kasuistiken bezieht. Studien an einem größeren Patientenkollektiv, die für evidenzbasierte Aussagen notwendig wären, sind rar.

Aufgrund einer höheren Lebenserwartung der Menschen mit DS und der späten Manifestation der mit DS assoziierten Dermatosen werden die betreuenden Ärzte vermehrt mit diesen Dermatosen konfrontiert.

2.22.2 Transiente myeloproliferative Erkrankung

2.22.2.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

DS-Kinder weisen ein 10–20-fach höheres Risiko auf eine Leukämie zu entwickeln im Vergleich zu Kindern ohne DS [187]. Roberts et al. geben für DS-Patienten ein 150-fach erhöhtes Risiko an, an einer akuten myeloischen Leukämie innerhalb der ersten 5 Jahre zu erkranken [449]. Sie beziehen sich auf die Publikationen von Hasle et al. [228] und Lange et al. [306].

Die besondere Form der transienten myeloproliferativen Erkrankung (TMD, transient myeloproliferative disorder) wird bei 10 % der Kinder mit DS beobachtet [376]. Rosner und Lee zeigten anhand einer weltweiten Literaturrecherche, dass es sich bei 17 % aller 43 DS-Patienten mit Leukämie um NG mit einer kongenitalen Leukämie handelte [457]. Bei der Hälfte war eine Spontanremission festzustellen. Hauptmanifestationsalter eines Rezidivs lag um das 2. Lebensjahr.

Die TMD manifestiert sich kutan als Pusteln/Vesikulopusteln (Eiterbläschen). Pusteln/Vesikulopusteln im Neugeborenenalter erfordern generell eine detaillierte Diagnostik zum Ausschluss von Infektionen (Bakterien, Viren, Pilze). Darüber hinaus sind multiple nicht-infektiöse Dermatosen bei Neugeborenen (NG) mit der Bildung von Pusteln assoziiert [186, 250]. Besonders bei NG mit DS ist bei Bestehen von Pusteln ebenfalls an die Transiente myeloproliferative Erkrankung (TMD) zu denken.

Prädilektionsstellen der Pusteln/Vesikulopusteln bei TMD sind das Gesicht und traumatisierte Hautareale wie beispielsweise nach Venenpunktion, was auf ein positives

Pathergiezeichen (Auftreten der Hautveränderung nach Auslösen eines unspezifischen Reizes auf die Haut, z.B. bei der Blutentnahme) zurückzuführen ist.

2.22.2.2 Schlüsselfragen

1. Auf welche Hautveränderungen ist bei DS zu achten?

Pusteln und Vesikulopusteln, die im Wesentlichen das Gesicht und traumatisierte Hautareale betreffen (ständige mechanische Reizung, nach Venenpunktion, Pathergiephänomen) [376].

2. Ist eine Hautbiopsie zwingend erforderlich?

Nein. Ein Abstrich vom Pustelgrund mit der Anfertigung eines Ausstriches für die mikroskopische Untersuchung ist dermatologisch ausreichend. Gesichert wird die Diagnose durch die Knochenmarkzytologie und -zytochemie sowie molekulargenetisch.

3. Wie ist der Verlauf?

Bei der Hälfte der Patienten ist eine Spontanremission festzustellen, jedoch kommt es um das 2. Lebensjahr bei 25 % der Kinder zu einem Rezidiv [40].

2.22.2.3 Diagnostik

Entwickeln NG mit DS Vesikulopusteln, soll eine weiterführende Diagnostik mit Abstrich und Ausstrich vom Pustelgrund erfolgen. *Starker Konsens*

Hierzu gehört auch ein Abstrich vom Pustelgrund, der bei TMD unreife Myelozyten und Promyelozyten aufweist. Bei Patienten mit extremer peripher Leukozytose und Pusteln, jedoch fehlenden klinischen Zeichen eines DS, sollte auch an die Möglichkeit einer Mosaikform des DS gedacht werden [405]. Bestätigt wird die Diagnose einer TMD durch die Knochenmarkzytologie und -zytochemie sowie *GATA1*-Mutation (siehe Kapitel 2.22.2).

2.22.3 Elastosis perforans serpiginosa

2.22.3.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Die Elastosis perforans serpiginosa (EPS) ist eine seltene, perforierende Dermatose, bei der elastische Fasern aus der papillomatösen Dermis ausgeschleust werden. Das führt zu typischen Hautveränderungen mit genabelten Papeln (Knötchen), die ein bogenförmiges oder serpiginöses Muster bilden und am häufigsten am Hals und Nacken lokalisiert sind. Die EPS betrifft hauptsächlich ältere Kinder und junge Erwachsene [417]. Es werden drei Formen unterschieden: idiopathische EPS, iatrogene EPS (D-Penicillamin) und reaktive EPS, wobei eine Befragung pädiatrischer Dermatologen ergab, dass 62 % ihrer Patienten der Gruppe der

idiopathischen EPS zugeordnet werden können [545]. Reaktive Formen treten neben angeborenen Bindegewebserkrankungen auch bei DS auf. Die meisten beschriebenen Menschen mit DS und EPS weisen die disseminierte oder generalisierte Form auf, die bei der dermatologischen Untersuchung leicht zu erkennen ist. Siragusa et al. [507] beschreiben einen 16-Jährigen mit DS, der im Vergleich dazu die lokalisierte Form der EPS aufweist, die zudem bereits nach wenigen Monaten spontan abheilte. Die Autoren gehen davon aus, dass diese lokalisierten EPS-Läsionen, insbesondere wenn sie nur von kurzer Bestandsdauer sind, nicht entdeckt und somit auch nicht diagnostiziert werden. Sie vermuten deshalb eine höhere Prävalenz der EPS bei DS als in der Literatur mit 1 % angegeben [435]. Es fehlen jedoch Evidenz-basierte Studien zur exakten Prävalenz [131]. Die Erkrankung verläuft chronisch über Jahre, kann jedoch auch eine Spontanremission erfahren [245, 312, 353].

2.22.3.2 Schlüsselfragen

1. Was bedeutet die EPS hinsichtlich der Prognose anderer mit DS assoziierter Symptome?

Die Hauterkrankung der EPS hat keinen Einfluss auf die Schwere und Prognose anderer DS-Symptome.

2. Muss die EPS behandelt werden?

Die EPS ist asymptomatisch und benigne. Kosmetisch störende Läsionen können durch die unten genannten Therapiemaßnahmen behandelt werden. Die Therapie ist jedoch schwierig.

3. Bleiben die Hautveränderungen der EPS lebenslang bestehen?

Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, bei der jedoch Spontanremissionen beschrieben worden sind [245, 312, 353].

2.22.3.3 Diagnostik

Aufgrund der Differentialdiagnosen der EPS zu anderen perforierenden Dermatosen (Morbus Kyrle, perforierende Granuloma anulare, perforierendes Pseudoxanthom, reaktive perforierende Kollagenose, perforierende Follikulitis) sowie Bindegewebserkrankungen (Pseudoxanthoma elasticum, Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan Syndrom) und der Porokeratosis Mibelli sollte eine histologische Abklärung erfolgen [417]. *Starker Konsens*

Perifollikuläre (um die Haarfollikel) Vermehrung der elastischen Fasern und ein transepidermaler Perforationskanal mit basophilem Material, das elastische Fasern und degenerierte epitheliale Zellen enthält, charakterisieren das histologische Bild. Die Ausschleusung führt reaktiv zu einer Akanthose (Verdickung der Oberhaut).

2.22.3.4 Therapie

Die Hautveränderungen der EPS sind asymptomatisch und müssen aufgrund der Spontanremission nicht zwingend behandelt werden. *Starker Konsens*

Bei kosmetisch störenden Läsionen sind diverse Therapiemodalitäten beschrieben worden, von denen sich jedoch keine als Goldstandard erwiesen hat [312]. Zu den Therapieoptionen zählen Kürettagebehandlung, Laser-Therapie (CO₂-Laser, gepulster Farbstofflaser, Er:YAG-Laser), Kryotherapie, topisches Calcipotriol, Retinoide (topisch, systemisch), intraläsional und topisch applizierte Kortikosteroide, topisches Imiquimod [312].

2.22.4 Syringome

2.22.4.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Syringome sind benigne Hauttumoren, die auf eine Vermehrung der Schweißdrüsenausführungsgänge zurückzuführen sind. Es werden 4 Manifestationsformen unterschieden: die lokalisierte, die generalisierte, die familiäre sowie die Form bei DS. Während die Prävalenz der Syringome in der Allgemeinbevölkerung mit 0,6 % [310] angegeben wird, liegt sie bei der Untersuchung an 200 DS-Menschen (10–52 Jahre) mit 18,5 % [78] deutlich höher. Es sind mehr Frauen als Männer betroffen (1,5:1), im Verlauf des Lebens nimmt die Prävalenz zu.

Die Klinik ist durch 1–3 mm große hautfarbene-gelblichbräunliche glatte Papeln gekennzeichnet, die v.a. an der Unterlidern und periorbital vorkommen. Das trifft auch für DS zu, wobei lokalisierte Syringome am häufigsten im Augenlidbereich auftreten [409, 471]. Die Prävalenz periorbitaler Syringome liegt bei DS insgesamt bei 23 % (alle) und bei 55 % (Frauen mit DS). Seltener kommt es zum Auftreten disseminierter Syringome [261, 309, 391, 443, 471]. In einigen Studien wird die Assoziation von DS, Syringomen und Milien-ähnlicher Calcinosis cutis beschrieben [275, 469, 470]. Differentialdiagnostisch sind andere Adnextumoren (Hautanhangsgebilde), multiple Basalzellkarzinome und Nävi zu bedenken.

2.22.4.2 Schlüsselfragen

1. Wann ist mit Syringomen zu rechnen? Wie sind sie von der Dignität einzuschätzen?

Syringome sind bei Kindern mit DS selten, Hauptmanifestationsalter ist die Adoleszenz- und das Erwachsenenalter.

2. Müssen Syringome behandelt werden?

Nein, sie sind lediglich ein kosmetisches Problem. Eine Therapie gestaltet sich schwierig.

3. Bleiben die Syringome lebenslang bestehen?

Ja, eine Spontanheilung ist nicht beschrieben.

2.22.4.3 Diagnostik

Syringome werden klinisch anhand der Morphologie und Verteilung diagnostiziert. In unklaren Fällen ist die Histologie indiziert. Histologisch sind multiple Anschnitte von ekkrinen (von den Schweißdrüsen ausgehend) Drüsenausführungsgängen in der fibrosierten (verdickten) Dermis ohne Verbindung zur Epidermis typisch.

2.22.4.4 Therapie

Eine Therapie ist nicht erforderlich. Bei starkem Leidensdruck sind Exzisionen, Lasertherapie (CO₂-Laser, Erbium:YAG Laser), topische Retinoide oder Kürettagebehandlungen mögliche Therapieoptionen.

2.22.5 Milien-ähnliche ideopathische Calcinosis cutis

2.22.5.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Die Milien-ähnliche idiopathische Calcinosis cutis (MICC, Milia-like idiopathic Calcinosis cutis) ist mit DS assoziiert, wie Becuwe et al. in ihrer Untersuchung zeigten [42]. Unter den 18 Fällen mit MICC waren 13 Patienten mit DS. Am häufigsten sind die Handrücken befallen. Hauptmanifestationsalter ist das Schulalter, wobei eine deutliche Besserung bis zum Erwachsenenalter festzustellen ist [263]. Typisch sind multiple runde, feste, weißliche, 1–3 mm große Papeln, meist von einem roten Hof umgeben. Sie können perforieren mit der Folge einer transepidermalen Kalzium-Elimination [134, 189, 408]. Im Vergleich zur metastatischen, dystrophen und iatrogenen Calcinosis cutis sind die Kalzium- und Phosphatspiegel normal. Differentialdiagnostisch sind Mollusca contagiosa (Dellwarzen), Verrucae vulgares (gewöhnliche Warzen), Zysten sowie Calcinosis cutis-Läsionen anderer Genese zu erwägen. Gleichzeitig können Syringome [275, 469, 470] periorbital bestehen, die ebenfalls mit DS assoziiert sind (siehe auch Kapitel 2.22.4). Das simultane Auftreten von Syringomen und MICC kann jedoch auch bei Menschen ohne DS vorkommen [46]. Die Pathogenese ist unklar. Bei DS wird das Auftreten mit einem vorzeitigen Alterungsprozess in Verbindung gebracht [97, 465].

2.22.5.2 Schlüsselfragen

1. Was bedeutet die MICC hinsichtlich der Prognose anderer mit DS assoziierter Symptome?

Die Hauterkrankung der MICC hat keinen Einfluss auf die Schwere und Prognose anderer DS-Symptome.

2. Welche diagnostischen Maßnahmen sind zu empfehlen?

Zum Ausschluss der Differentialdiagnosen (s.u.) ist eine Hautbiopsie für die histologische Untersuchung sinnvoll. Darüber hinaus sollten im Serum Calcium, Phosphat sowie Parathormon bestimmt werden, die typischerweise bei der MICC im Vergleich zu den anderen Formen der Calcinosis cutis normwertig sind.

3. Muss die MICC behandelt werden?

Die MICC verläuft normalerweise asymptomatisch und bedarf unter der Berücksichtigung der Besserung und spontanen Abheilung im weiteren Verlauf keiner Therapie.

2.22.5.3 Diagnostik

Zum Ausschluss der Differentialdiagnosen zur MICC sollte eine Probebiopsie zur histologischen Untersuchung erfolgen. *Starker Konsens*

Charakteristisch ist die Calcinosis cutis, ein basophiler Knoten in der oberen Dermis, der von Kollagenfasern, Epitheloidzellen und multinukleären Riesenzellen umgeben sein kann. Transepidermale Elimination von Calcium kann vorkommen. Darüber hinaus ist die Bestimmung von Calcium, Phosphat sowie Parathormon im Serum zum Ausschluss anderer Formen der Calcinosis cutis zu veranlassen.

2.22.5.4 Therapie

Aufgrund der Spontanheilung im Verlauf ist keine Therapie erforderlich.

2.22.6 Multiple eruptive Dermatofibrome

2.22.6.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Multiple eruptive Dermatofibrome (MEDF, Synonym des Dermatofibroms: Histiozytom) sind selten und wurden erstmals 1970 definiert als das Auftreten von 15 Dermatofibromen (DF) innerhalb eines Zeitraums von wenigen Monaten [37]. 27 Jahre später erfolgte die heute gebräuchliche Definition, die MEDF als das Auftreten von 5–8 DF innerhalb von weniger als 4 Monaten beschreibt [18]. Das Dermatofibrom (DF) ist ein gutartiger Hauttumor, der besonders häufig bei Frauen an der unteren Extremität auftritt. Als Ursache wird eine Immunreaktion auf einen Insektenstich oder auf andere Mikrotraumen diskutiert. Während sich das klassische Dermatofibrom bei ansonsten gesunden Menschen einzeln stehend zeigt, neigen Patienten mit Autoimmunerkrankungen (besonders Lupus erythematoses), immunsupprimierte Patienten (HIV-Infektion, iatrogen), Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien sowie Patienten, die mit bestimmten Medikamenten (z. B. Virustatika, Biologika) behandelt werden, zur Ausbildung multipler Läsionen [251]. Auch das DS ist mit multiplen eruptiven DF assoziiert [305, 366]. Das wird auf Defekte im humoralen und zellulären Immunsystem sowie veränderte Phagozytenfunktionen, die beim DS bestehen, zurückgeführt [90, 533].

2.22.6.2 Schlüsselfragen

1. Wie sehen die Hautveränderungen aus und wo sind sie lokalisiert?

Klinisch handelt es sich meist um asymptomatische hautfarbene bis rot-bräunliche derbe Papeln oder Knoten, die typischerweise nach Ausüben eines seitlichen Druckes nach innen gezogen werden und somit eine zentrale Eindellung aufweisen (Grübchen- oder Dimple-Phänomen). In absteigender Reihenfolge treten MEDF am häufigsten an der unteren Extremität, am Stamm und an der oberen Extremität auf [382]. Histologisch ist eine Vermehrung spindelförmiger Fibroblasten, kollagener Fasern und Histiozyten charakteristisch. Hämosiderinablagerungen sind das Korrelat der rotbräunlichen Verfärbung.

2. Ist eine Hautbiopsie zwingend erforderlich?

Nein, nur zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (s.u.)

3. Wie ist der Verlauf?

Die DF bleiben lebenslang bestehen.

4. Müssen die Hautveränderungen behandelt werden?

Die DF sind benigne Tumoren und meist asymptomatisch, so dass sie keiner Therapie bedürfen.

2.22.6.3 Diagnostik

Dermatofibrome werden klinisch diagnostiziert (Morphologie, Grübchen-, Dimple-Phänomen).

Eine Hilfe stellt auch die Dermatoskopie (handygroßes Gerät, das für die Auflichtmikroskopie genutzt wird) dar, die ein weißes narbenähnliches Zentrum und einen hellbraunen netzartigen Rand aufweist. In seltenen Fällen ist zur Abgrenzung von Differentialdiagnosen (Nävi, Dermatofibrosarcoma protuberans) eine Probebiopsie zur histologischen Untersuchung indiziert.

2.22.6.4 Therapie

Eine Therapie ist nicht erforderlich. Lediglich bei kosmetisch störenden oder symptomatischen (selten) Läsionen kann eine Exzision erfolgen.

2.23 Adipositas

2.23.1 Einführung, Epidemiologie, Versorgungsproblem

Übergewicht bzw. Adipositas im Kindesalter werden definiert anhand populationsbezogener Perzentilen für Alter und Geschlecht. Ein Body Mass Index (BMI) > 90. Perzentile steht für Übergewicht, ein BMI > 97. Perzentile für Adipositas [105]. Kinder und Jugendliche mit einer Behinderung leiden etwa doppelt so häufig unter Übergewicht oder Adipositas als Kinder und Jugendliche ohne Behinderung [441]. Basierend auf Daten der KiGGS-Studie rechnet man in Deutschland mit etwa 28000 übergewichtigen und 20000 adipösen behinderten Kindern und Jugendlichen.

Styles et al. zeigten 2002 das 30% der älter als 10 jährigen Kinder mit DS einen BMI > 91. Perzentile und 20% einen BMI > 98. Perzentile haben [519]. Eigene von uns noch nicht veröffentlichte Daten zeigen, dass Jungen mit DS im Mittel $1,5 \text{ kg/m}^2$ und Mädchen mit DS sogar $2,1 \text{ kg/m}^2$ über dem BMI der allgemeinen Bevölkerung liegen.

2.23.2 Schlüsselfragen

1. Ist ein Effekt von Interventionen auf Adipositas bei Kindern mit DS nachweisbar im Vergleich zu Menschen ohne DS?

Körperliche Aktivität führt bei Kindern mit DS zu gesteigerter kardiovaskulärer Ausdauer und besserer Konzentrationsfähigkeit [361, 416, 544].

Eine frühzeitige Behandlung des Übergewichts führt zur Verhinderung von direkten Folgeerscheinungen der Adipositas sowie von sekundären Folgeerscheinungen bei Behinderungen [447]. Durch eine verbesserte Lebensqualität der Kinder übt sich die Gewichtsreduktion auch positiv auf die Grunderkrankung aus.

2.23.3 Diagnostik

Die Grundpfeiler der Prävention und Behandlung von Übergewicht bzw. Adipositas sind wie auch bei Kindern und Jugendlichen ohne DS eine ausgewogene Ernährung, Bewegung, soziale Teilhabe und Wissen über die Risiken und Folgen von Adipositas [441].

- Ernährung: Kinder mit DS leiden häufig unter sog. „overeating“ da Hirnregionen die für die Regulation von Gewicht und Appetit geschädigt sein können [331].

Eltern und Betroffenen sollen über die Wichtigkeit einer gesunden Ernährung aufgeklärt werden.

Der Gewichtsverlauf soll beobachtet und dokumentiert werden.

Bei rascher Gewichtszunahme soll auf die Risiken und Auswirkungen des Übergewichts auf die Grunderkrankung hingewiesen werden. *Starker Konsens*

- Bewegung: Generell sollte das betroffene Kind ermutigt werden der Sportart nachzugehen die ihm gefällt. Zu beachten sind mögliche Erkrankungen im Rahmen des Down-Syndroms welche die Möglichkeiten an sportlichen Aktivitäten einschränken wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, pulmonale Hypoplasie oder Störungen des Hörens. Außerdem sollte vor Beginn einer sportlichen Aktivität eine atlantoaxiale Instabilität ausgeschlossen werden. Nach heutigem Kenntnisstand ist bei asymptomatischen Patienten eine jährliche klinische Untersuchung mit Augenmerk auf neurologische Symptome oder Zeichen einer Myelopathie sinnvoller als eine radiologische Diagnostik [17]. Kinder mit einer radiologisch nachgewiesenen Instabilität oder neurologischen Symptomen sollten Sportarten meiden bei denen es zur vermehrten axialen Halsflexion kommt wie Schwimmen oder Fußballspielen [569].

2.23.4 Therapie

In den evidenzbasierten Leitlinien für Prävention und Therapie der Adipositas werden Menschen mit Intelligenzminderung nicht gesondert berücksichtigt aber auch nicht ausgeschlossen [138]. Hinzu kommt dass es für diese Patientengruppe kein adäquates Therapieangebot gibt weil behinderte Kinder und Jugendliche mit den allgemeinen Therapie- und Schulungskonzepten nicht behandelt werden können [447].

Die Ziele einer Prävention einer Adipositas und Intervention bei adipösen Kindern mit Behinderung sollten wie folgt lauten [441]:

- Übergewicht sollte durch Aufklärung und sportliche Aktivität vorgebeugt werden
- langfristige Übergewichtsreduktion und Stabilisierung des Gewichts
- Verbesserung des Ess- und Bewegungsverhaltens des Patienten unter Einbeziehung der Familie bzw. der Betreuungsperson
- Verbesserung der Adipositas-assoziierten Komorbidität
- Förderung einer möglichst normalen altersgerechten körperlichen psychischen und sozialen Entwicklung und Leistungsfähigkeit
- Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Steigerung der psychosozialen Befindlichkeit
- Verbesserung der psychischen Funktionsfähigkeit
- Aufbau einer Strategie für eine langfristige Verhaltensänderung

Starker Konsens

3 Literaturverzeichnis

1. GenDG: Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/>.
2. S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/078-015.html>.
3. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und die Inhalte der genetischen Beratung gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 2a und § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. . Bundesgesundheitsblatt 2011, 54: 1248-1256.
4. Monitoren van gezonde groei en ontwikkeling. www.tno.nl/groei
5. Deutsches Down-Syndrom InfoCenter. www.ds-infocenter.de
6. Abdul Rahim FS, Mohamed AM, Nor MM, Saub R (2014) Malocclusion and orthodontic treatment need evaluated among subjects with Down syndrome using the Dental Aesthetic Index (DAI). Angle Orthod, 84(4): 600-6.
7. Abousamra O, Bayhan IA, Rogers KJ, Miller F (2015) Hip Instability in Down Syndrome: A Focus on Acetabular Retroversion. J Pediatr Orthop.
8. Achilles I, Bätz R, Bartzok M (2005) Sexualpädagogische Materialien für die Arbeit mit geistig behinderten Menschen. Weinheim, Juventa.
9. Adkins AP, Friedman EM (2005) Surgical indications and outcomes of tympanostomy tube removal. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 69(8): 1047-51.
10. Aghaji AE, Lawrence L, Ezegwui I, Onwasigwe E, Okoye O, Ebigbo P (2013) Unmet visual needs of children with Down syndrome in an African population: implications for visual and cognitive development. Eur J Ophthalmol, 23(3): 394-8.
11. Ahrendt H (2009) Estrogenfreie hormonale Kontrazeption: Gestagen-only-Systeme. Gynäkol Geburtsmed Gynäkol Endokrinol 5: 152-166.
12. Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K (2009) Refractive errors and strabismus in children with Down syndrome: a controlled study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 46(2): 83-6.
13. Al-Hay AA, MacNeill SJ, Yacoub M, Shore DF, Shinebourne EA (2003) Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors. Ann Thorac Surg, 75(2): 412-21.
14. Albanese A, Hopper NW (2007) Suppression of menstruation in adolescents with severe learning disabilities. Arch Dis Child, 92(7): 629-32.
15. Alvarez N, Talavera F, Schneck MJ (2013) Atlantoaxial instability in Down syndrome. Kao A, Editor. <http://emedicine.medscape.com/article/1180354-overview>
16. American Academy of Pediatric Dentistry (2004) Periodontal Diseases of Children and Adolescents. http://www.aapd.org/media/policies_guidelines/e_periodontaldisease.pdf
17. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness (1995) Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. Pediatrics, 96(1 Pt 1): 151-4.
18. Ammirati CT, Mann C, Hornstra IK (1997) Multiple eruptive dermatofibromas in three men with HIV infection. Dermatology, 195(4): 344-8.
19. Angulo-Barroso RM, Wu J, Ulrich DA (2008) Long-term effect of different treadmill interventions on gait development in new walkers with Down syndrome. Gait Posture, 27(2): 231-8.

20. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J (2006) *Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study.* Eur Heart J, 27(9): 1106-13.
21. Arnold S, Pelet A, Amiel J, Borrego S, Hofstra R, Tam P, Ceccherini I, Lyonnet S, Sherman S, Chakravarti A (2009) *Interaction between a chromosome 10 RET enhancer and chromosome 21 in the Down syndrome-Hirschsprung disease association.* Hum Mutat, 30(5): 771-5.
22. Arya R, Kabra M, Gulati S (2011) *Epilepsy in children with Down syndrome.* Epileptic Disord, 13(1): 1-7.
23. Asano N, Ishiguro S, Sudo A (2012) *Head positioning for reduction and stabilization of the cervical spine during anesthetic induction in a patient with subaxial subluxation.* J Neurosurg Anesthesiol, 24(2): 164-5.
24. Atz AM, Hawkins JA, Lu M, Cohen MS, Colan SD, Jagers J, Lacro RV, McCrindle BW, Margossian R, Mosca RS, Sleeper LA, Minich LL (2011) *Surgical management of complete atrioventricular septal defect: associations with surgical technique, age, and trisomy 21.* J Thorac Cardiovasc Surg, 141(6): 1371-9.
25. Au-Yong I, Boszczyk B, Mehdian H, Kerslake R (2008) *Spontaneous rotatory atlantoaxial dislocation without neurological compromise in a child with Down syndrome: a case report.* Eur Spine J, 17 Suppl 2: S308-11.
26. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Ramar K (2011) *Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children.* Sleep, 34(3): 379-88.
27. Austeng ME, Akre H, Falkenberg ES, Overland B, Abdelnoor M, Kvaerner KJ (2013) *Hearing level in children with Down syndrome at the age of eight.* Res Dev Disabil, 34(7): 2251-6.
28. Austeng ME, Overland B, Kvaerner KJ, Andersson EM, Axelsson S, Abdelnoor M, Akre H (2014) *Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78(7): 1026-9.
29. Avanzini MA, Monafo V, De Amici M, Maccario R, Burgio GR, Plebani A, Ugazio AG, Hanson LA (1990) *Humoral immunodeficiencies in Down syndrome: serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine.* Am J Med Genet Suppl, 7: 231-3.
30. Baburi D, *Lebensbedrohliche und tödliche Tonsillektomie-Nachblutungen.*, in *Medizinische Fakultät.* 2009, RWTH Aachen: Aachen.
31. Backman B, Grever-Sjolander AC, Holm AK, Johansson I (2003) *Children with Down Syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 18 months of age.* Int J Paediatr Dent, 13(5): 327-35.
32. Backman B, Grever-Sjolander AC, Bengtsson K, Persson J, Johansson I (2007) *Children with Down syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 48 months of age.* Int J Paediatr Dent, 17(1): 19-28.
33. Baijal RG, Bidani SA, Minard CG, Watcha MF (2014) *Perioperative respiratory complications following awake and deep extubation in children undergoing adenotonsillectomy.* Paediatr Anaesth, 25(4): 392-9.
34. Bal S, Elshershari H, Celiker R, Celiker A (2003) *Thoracic sequels after thoracotomies in children with congenital cardiac disease.* Cardiol Young, 13(3): 264-7.
35. Balkany TJ, Downs MP, Jafek BW, Krajicek MJ (1979) *Hearing loss in Down's syndrome. A treatable handicap more common than generally recognized.* Clin Pediatr (Phila), 18(2): 116-8.

36. Bando K, Turrentine MW, Sun K, Sharp TG, Ensing GJ, Miller AP, Kesler KA, Binford RS, Carlos GN, Hurwitz RA, et al. (1995) *Surgical management of complete atrioventricular septal defects. A twenty-year experience.* J Thorac Cardiovasc Surg, 110(5): 1543-52; discussion 1552-4.
37. Baraf CS, Shapiro L (1970) *Multiple histiocytomas. Report of a case.* Arch Dermatol, 101(5): 588-90.
38. Baran F, Kelly JP, Finn LS, Manning S, Herlihy E, Weiss AH (2014) *Evaluation and treatment of failed nasolacrimal duct probing in Down syndrome.* J aapos, 18(3): 226-31.
39. Barr E, Dungworth J, Hunter K, McFarlane M, Kubba H (2011) *The prevalence of ear, nose and throat disorders in preschool children with Down's syndrome in Glasgow.* Scott Med J, 56(2): 98-103.
40. Bastida Vila P, Olive Oliveras T, Diaz de Heredia Rubio C, Ortega Aramburu JJ (2004) *[Transient neonatal myeloproliferative disorder in the absence of Down syndrome].* An Pediatr (Barc), 61(6): 546-50.
41. Bauer D, Evans CA, Begole EA, Salzmann L (2012) *Severity of occlusal disharmonies in down syndrome.* Int J Dent, 2012: 872367.
42. Becuwe C, Roth B, Villedieu MH, Chouvet B, Kanitakis J, Claudy A (2004) *Milia-like idiopathic calcinosis cutis.* Pediatr Dermatol, 21(4): 483-5.
43. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, van Wijk MP, Bongers ME, Liem O, Benninga MA (2009) *Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG.* Pediatrics, 124(6): e1108-15.
44. Bennet GC, Rang M, Roye DP, Aprin H (1982) *Dislocation of the hip in trisomy 21.* J Bone Joint Surg Br, 64(3): 289-94.
45. Berk AT, Saatci AO, Ercal MD, Tunc M, Ergin M (1996) *Ocular findings in 55 patients with Down's syndrome.* Ophthalmic Genet, 17(1): 15-9.
46. Berk DR, Lu D, Lind AC, Bayliss SJ (2010) *Subsequent development of syringomas in a patient with milialike idiopathic calcinosis and without down syndrome.* Arch Dermatol, 146(6): 680-1.
47. Best KE, Glinianaia SV, Bythell M, Rankin J (2012) *Hirschsprung's disease in the North of England: prevalence, associated anomalies, and survival.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 94(6): 477-80.
48. Bettuzzi C, Lampasi M, Magnani M, Donzelli O (2009) *Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 17(4): 334-40.
49. Bhattarai B, Kulkarni AH, Rao ST, Mairpadi A (2008) *Anesthetic consideration in downs syndrome--a review.* Nepal Med Coll J, 10(3): 199-203.
50. Birrer RB (2004) *The Special Olympics athlete: evaluation and clearance for participation.* Clin Pediatr (Phila), 43(9): 777-82.
51. Blaser S, Propst EJ, Martin D, Feigenbaum A, James AL, Shannon P, Papsin BC (2006) *Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21).* Laryngoscope, 116(12): 2113-9.
52. Blehaut H, Mircher C, Ravel A, Conte M, de Portzamparc V, Poret G, de Kermadec FH, Rethore MO, Sturtz FG (2010) *Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status.* PLoS One, 5(1): e8394.
53. Bloch K, Witztum A, Wieser HG, Schmid S, Russi E (1990) *[Obstructive sleep apnea syndrome in a child with trisomy 21].* Monatsschr Kinderheilkd, 138(12): 817-22.
54. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, Kimpen JL, Strengers JL, Bont LJ (2007) *Down syndrome: a novel risk factor for*

- respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study.* Pediatrics, 120(4): e1076-81.
55. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM (2010) *Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system.* Microbes Infect, 12(11): 799-808.
 56. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, Kimpen JL, Bont L (2010) *High incidence of recurrent wheeze in children with down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection.* Pediatr Infect Dis J, 29(1): 39-42.
 57. Bloemers BL, Bont L, de Weger RA, Otto SA, Borghans JA, Tesselaar K (2011) *Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with Down syndrome.* J Immunol, 186(7): 4500-7.
 58. Bluestone C (2004) *Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report.* Laryngoscope, 114(11 Pt 3 Suppl 105): 1-26.
 59. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Laptook AR, Shankaran S, Walsh MC, Das A, Higgins RD (2010) *Survival and morbidity outcomes for very low birth weight infants with Down syndrome.* Pediatrics, 126(6): 1132-40.
 60. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, Quartino AR, Giannotti A, Castro M, Balli F, Lecora M, Andria G, Guariso G, Gabrielli O, Catassi C, Lazzari R, Balocco NA, De Virgiliis S, Culasso F, Romano C (2001) *Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 33(2): 139-43.
 61. Borland LM, Colligan J, Brandom BW (2004) *Frequency of anesthesia-related complications in children with Down syndrome under general anesthesia for noncardiac procedures.* Paediatr Anaesth, 14(9): 733-8.
 62. Bower CM, Richmond D (1995) *Tonsillectomy and adenoidectomy in patients with Down syndrome.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 33(2): 141-8.
 63. Boyd D, Quick A, Murray C (2004) *The Down syndrome patient in dental practice, Part II: clinical considerations.* N Z Dent J, 100(1): 4-9.
 64. Breckenridge K, Braddick O, Anker S, Woodhouse M, Atkinson J (2013) *Attention in Williams syndrome and Down's syndrome: performance on the new early childhood attention battery.* Br J Dev Psychol, 31(Pt 2): 257-69.
 65. Breia P, Mendes R, Silvestre A, Goncalves MJ, Figueira MJ, Bispo R (2014) *Adults with Down syndrome: characterization of a Portuguese sample.* Acta Med Port, 27(3): 357-63.
 66. Brockbank MJ, Jonathan DA, Grant HR, Wright A (1988) *Goode T-tubes: do the benefits of their use outweigh their complications?* Clin Otolaryngol Allied Sci, 13(5): 351-6.
 67. Brockmeyer D (1999) *Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations.* Pediatr Neurosurg, 31(2): 71-7.
 68. Brooks LJ, Olsen MN, Bacevice AM, Beebe A, Konstantinopoulou S, Taylor HG (2014) *Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome.* Sleep Breath.
 69. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, Hunt C (1984) *A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children.* J Pediatr, 105(1): 10-4.
 70. Brown RH (1978) *A longitudinal study of periodontal disease in Down's syndrome.* N Z Dent J, 74(337): 137-44.
 71. Browning GG, Rovers MM, Williamson I, Lous J, Burton MJ (2010) *Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children.* Cochrane Database Syst Rev, (10): Cd001801.

72. Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JB (2007) *High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome*. Intensive Care Med, 33(12): 2179-82.
73. Buitenkamp TD, Mathot RA, de Haas V, Pieters R, Zwaan CM (2010) *Methotrexate-induced side effects are not due to differences in pharmacokinetics in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia*. Haematologica, 95(7): 1106-13.
74. Bull MJ (2011) *Health supervision for children with Down syndrome*. Pediatrics, 128(2): 393-406.
75. Bunnell WP (1993) *Outcome of spinal screening*. Spine (Phila Pa 1976), 18(12): 1572-80.
76. Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH (2010) *Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 23(1): 11-5.
77. Burke SW, French HG, Roberts JM, Johnston CE, 2nd, Whitecloud TS, 3rd, Edmunds JO, Jr. (1985) *Chronic atlanto-axial instability in Down syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 67(9): 1356-60.
78. Butterworth T, Streat LP, Beerman H, Wood MG (1964) *Syringoma and Mongolism*. Arch Dermatol, 90: 482-7.
79. Buzzi UH, Ulrich BD (2004) *Dynamic stability of gait cycles as a function of speed and system constraints*. Motor Control, 8(3): 241-54.
80. Caird MS, Wills BP, Dormans JP (2006) *Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon*. J Am Acad Orthop Surg, 14(11): 610-9.
81. Califano JV, Research S, Therapy Committee American Academy of P (2003) *Position paper: periodontal diseases of children and adolescents*. J Periodontol, 74(11): 1696-704.
82. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E (2006) *Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142c(3): 158-72.
83. Capone GT, Aidikoff JM, Taylor K, Rykiel N (2013) *Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: co-morbid obstructive sleep apnea*. Am J Med Genet A, 161a(9): 2188-96.
84. Caraballo R, Cersosimo R, Arroyo H, Fejerman N (1998) *Symptomatic West's syndrome: specific etiological link to unexpected response to treatment*. Rev Neurol, 26(151): 372-5.
85. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, Sjöberg K, Ivarsson SA (1998) *Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome*. Pediatrics, 101(2): 272-5.
86. Carlstedt K, Dahllof G, Nilsson B, Modeer T (1996) *Effect of palatal plate therapy in children with Down syndrome. A 1-year study*. Acta Odontol Scand, 54(2): 122-5.
87. Carlstedt K, Henningsson G, McAllister A, Dahllof G (2001) *Long-term effects of palatal plate therapy on oral motor function in children with Down syndrome evaluated by video registration*. Acta Odontol Scand, 59(2): 63-8.
88. Carlstedt K, Henningsson G, Dahllof G (2003) *A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences*. Acta Odontol Scand, 61(1): 39-46.
89. Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J (2001) *Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 13(3): 263-7.
90. Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, Scarsella M, Marasco E, Giustini F, Bartuli A, Villani A, Ugazio AG (2014) *Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome*. Eur J Immunol, 45(3): 903-14.

91. Caselli MA, Cohen-Sobel E, Thompson J, Adler J, Gonzalez L (1991) *Biomechanical management of children and adolescents with Down syndrome*. J Am Podiatr Med Assoc, 81(3): 119-27.
92. Castillo-Morales R (1998) *Die Orofaziale Regulationstherapie*. Vol. 2nd ed. Pflaum: München Bad Kissingen Berlin Düsseldorf Heidelberg.
93. Castillo Morales R, Brondo J, Limbrock G (1991) *Orofaziale Störungen bei Kindern mit Down-Syndrom und Zerebralparese. Behandlungskonzept nach Castillo Morales*. Hautnah Pädiatrie, 3: 4-14.
94. Castillo Morales R, Crotti, E, Avasse, C, Limbrock, GJ (1982) *Orofaziale Regulation beim Down-Syndrom durch Gaumenplatte*. Sozialpädiatrie 1: 10-17.
95. Catassi C, Fabiani E (1997) *The spectrum of coeliac disease in children*. Baillieres Clin Gastroenterol, 11(3): 485-507.
96. Catto-Smith AG, Trajanovska M, Taylor RG (2006) *Long-term continence in patients with Hirschsprung's disease and Down syndrome*. J Gastroenterol Hepatol, 21(4): 748-53.
97. Ceder O, Roomans GM, Hosli P (1982) *Increased calcium content in cultured fibroblasts from trisomy patients: comparison with cystic fibrosis fibroblasts*. Scan Electron Microsc, (Pt 2): 723-30.
98. Chan AR (1994) *Dental caries and periodontal disease in Down's syndrome patients*. Univ Tor Dent J, 7(1): 18-21.
99. Chessells JM, Harrison G, Richards SM, Bailey CC, Hill FG, Gibson BE, Hann IM (2001) *Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment*. Arch Dis Child, 85(4): 321-5.
100. Chin CJ, Khami MM, Husein M (2014) *A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78(6): 899-904.
101. Cichon P, Crawford L, Grimm WD (1998) *Early-onset periodontitis associated with Down's syndrome--clinical interventional study*. Ann Periodontol, 3(1): 370-80.
102. Cocchi G, Mastrocola M, Capelli M, Bastelli A, Vitali F, Corvaglia L (2007) *Immunological patterns in young children with Down syndrome: is there a temporal trend?* Acta Paediatr, 96(10): 1479-82.
103. Cohen WI (1998) *Atlantoaxial instability. What's next?* Arch Pediatr Adolesc Med, 152(2): 119-22.
104. Cohen WI (2006) *Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142C(3): 141-8.
105. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH (2000) *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ, 320(7244): 1240-3.
106. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P (2006) *Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome*. Acta Paediatr, 95(1): 17-20.
107. Cooley WC, Graham JM, Jr. (1991) *Down syndrome--an update and review for the primary pediatrician*. Clin Pediatr (Phila), 30(4): 233-53.
108. Courage ML, Adams RJ, Reyno S, Kwa PG (1994) *Visual acuity in infants and children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 36(7): 586-93.
109. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, Grange DK, Cleveland C, Molter D, Kemp JS (2014) *Overnight Pulse Oximetry for Evaluation of Sleep Apnea among Children with Trisomy 21*. J Clin Sleep Med, 10(12): 1309-15.
110. Creavin A, Brown R (2009) *Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 76-82.

111. Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, Fraser WI, Sastry P (2001) *Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 42(1): 55-63.
112. Cregg M, Woodhouse JM, Stewart RE, Pakeman VH, Bromham NR, Gunter HL, Trojanowska L, Parker M, Fraser WI (2003) *Development of refractive error and strabismus in children with Down syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 44(3): 1023-30.
113. Cremers MJ, Beijer HJ (1993) *No relation between general laxity and atlantoaxial instability in children with Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 13(3): 318-21.
114. Cremers MJ, Bol E, de Roos F, van Gijn J (1993) *Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability*. Lancet, 342(8870): 511-4.
115. Cremers MJ, Ramos L, Bol E, van Gijn J (1993) *Radiological assessment of the atlantoaxial distance in Down's syndrome*. Arch Dis Child, 69(3): 347-50.
116. Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbels B, Zimmermann M, Harbott J (1996) *Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group*. Leukemia, 10(11): 1677-86.
117. Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M (2005) *AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity*. Leukemia, 19(8): 1355-60.
118. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D (2012) *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel*. Blood, 120(16): 3187-205.
119. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, Pena AS, Wiggers MN, Vandenbroucke JP (2000) *Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome*. J Pediatr, 137(6): 756-61.
120. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD (2007) *Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates*. Pediatr Cardiol, 28(4): 250-4.
121. Cullen S, O'Connell E, Blake NS, Ward OC (1989) *Atlantoaxial instability in Down's syndrome: clinical and radiological screening*. Ir Med J, 82(2): 64-5.
122. Cutress TW (1971) *Periodontal disease and oral hygiene in trisomy 21*. Arch Oral Biol, 16(11): 1345-55.
123. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M (2007) *Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome*. Pediatr Dermatol, 24(3): 317-20.
124. Daunhauer LA, Fidler DJ, Hahn L, Will E, Lee NR, Hepburn S (2014) *Profiles of everyday executive functioning in young children with down syndrome*. Am J Intellect Dev Disabil, 119(4): 303-18.
125. Davidson RG (1988) *Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: a fresh look at the evidence*. Pediatrics, 81(6): 857-65.
126. de Graaf G, van Hove G, Haveman M (2013) *More academics in regular schools? The effect of regular versus special school placement on academic skills in Dutch primary school students with Down syndrome*. J Intellect Disabil Res, 57(1): 21-38.
127. de Jong AL, Sulek M, Nihill M, Duncan NO, Friedman EM (1997) *Tenuous airway in children with trisomy 21*. Laryngoscope, 107(3): 345-50.

128. De Luca F, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R, Cassio A, Mussa A, Aversa T, Radetti G, Arrigo T (2010) *Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome*. Eur J Endocrinol, 162(3): 591-5.
129. de Moura CP, Vales F, Andrade D, Cunha LM, Barros H, Pueschel SM, Clemente MP (2005) *Rapid maxillary expansion and nasal patency in children with Down syndrome*. Rhinology, 43(2): 138-42.
130. de Moura CP, Andrade D, Cunha LM, Tavares MJ, Cunha MJ, Vaz P, Barros H, Pueschel SM, Clemente MP (2008) *Down syndrome: otolaryngological effects of rapid maxillary expansion*. J Laryngol Otol, 122(12): 1318-24.
131. De Pasquale R, Nasca MR, Musumeci ML, Micali G (2002) *Elastosis perforans serpiginosa in an adult with Down's syndrome: report of a case with symmetrical localized involvement*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 16(4): 387-9.
132. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magana B, Pablos Hach JL, Calderon Jimenez C, Castrejon Urbina R (2003) *[Heart malformations in children with Down syndrome]*. Rev Esp Cardiol, 56(9): 894-9.
133. Dedlow ER, Siddiqi S, Fillipps DJ, Kelly MN, Nackashi JA, Tuli SY (2013) *Symptomatic atlantoaxial instability in an adolescent with trisomy 21 (Down's syndrome)*. Clin Pediatr (Phila), 52(7): 633-8.
134. Delaporte E, Gosselin P, Catteau B, Nuyts JP, Piette F, Bergoend H (1997) *[Perforating milia-like idiopathic calcinosis of the extremities in Down syndrome]*. Ann Dermatol Venereol, 124(2): 159-61.
135. Delisle B (2014) *Verhütung für Jugendliche mit geistiger und/oder körperlicher Behinderung, Kinder- und Jugendgynäkologie*, in *Kinder- und Jugendgynäkologie*, Oppelt PG, Dörr, H.-G., Editor, Thieme Stuttgart. p. 480-483.
136. Dent KM, Carey JC (2006) *Breaking difficult news in a newborn setting: Down syndrome as a paradigm*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142c(3): 173-9.
137. Desai AR, Branco RG, Comitis GA, Maiya S, Vyas DB, Vaz Silva P, Sethia B, Slavik Z, Larovere JM (2014) *Early postoperative outcomes following surgical repair of complete atrioventricular septal defects: is down syndrome a risk factor?* Pediatr Crit Care Med, 15(1): 35-41.
138. AWMF S3-Leitlinie : *Prävention und Therapie der Adipositas* (2014) Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP), Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), Deutsche Gesellschaft für Essstörungen (DGESS), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Adipositas therapie und metabolische Chirurgie (CA-ADIP) der DGAV, Registernummer 050-001.
139. AWMF S1-Leitlinie: *Atemwegsmanagement* (2015) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), Registernummer 001-028. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-028l_S1_Atemwegsmanagement_2015-04_01.pdf
140. AWMF S2k-Leitlinie: *Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung* (2011) Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH), Registernummer 078-015. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/078-015l_S2k_Humangenetische_Diagnostik_genetische_Beratung.pdf
141. Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (2008) *Stellungnahme der DGKFO: Diagnostik und Therapie orofazialer Dysfunktionen*. http://www.dgkfo-vorstand.de/fileadmin/redaktion/stellungnahmen/DGKFO_Stellungnahme_MFT.pdf

142. AWMF S2k-Leitlinie: *Angeborene primäre Hypothyreose: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle* (2011) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Registernummer 027 - 017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-017l_S2k_Primaere_Aangeborene_Hypothyreose_2011-02.pdf
143. AWMF S1-Leitlinie: *Autoimmunthyreoiditis* (2011) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE), Registernummer 027/040. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-040l_S1_Autoimmunthyreoiditis_2011_08.pdf
144. AWMF S2k-Praxisleitlinie: *Intelligenzminderung* (2015) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Berufsverband für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie in Deutschland (BKJPP), Bundesarbeitsgemeinschaft der Leitenden Klinikärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (BAG), Registernummer 028/042. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-042l_S2k_Intelligenzminderung_2014-12.pdf
145. AWMF S3-Leitlinie: *Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter* (2016 in press) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie PuPD, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie PuNeVD, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ), Registernummer 028-018.
146. AWMF S1-Leitlinie: *Morbus Hirschsprung* (2013) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Registernummer 006/001. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-001l_S1_Morbus_Hirschsprung_Aganglionose_2013-12.pdf
147. AWMF Leitlinien-S1: *Idiopathische Skoliose im Wachstumsalter* (2012) Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC), Berufsverband der Ärzte für Orthopädie (BVO), Registernummer 033-025. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-025_S1_Idiopathische_Skoliose_im_Wachstumsalter_10-2009_10-2012_abgelaufen.pdf
148. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie (DGPK), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V. (2012) AWMF-LL 048-012 - *Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern* 28. Oktober 2012.
149. AWMF S2k-Leitlinie: *Atrioventrikulärer Septumdefekt - AVSD im Kindes- und Jugendalter* (2013) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK), Deutsche Gesellschaft für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Registernummer 023-013. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-013l_S2k_Atrioventrikulärer_Septumdefekt_AVSD_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf
150. AWMF S2k-Leitlinie: *Infektiöse Endokarditis und Endokarditisprophylaxe im Kindes- und Jugendalter* (2014) Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.

- (DGPK), Deutsche Gesellschaft für Thorax- H-uGD, Bundesverband Herzkrankte Kinder (BVHK e.V.), Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Kinderkardiologen e. V. (ANKK), Arbeitsgemeinschaft der an allgemein-pädiatrischen Kliniken tätigen pädiatrischen Kardiologen (AAPK), Deutsche Herzstiftung e.V., Registernummer 023/024. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-024l_S2k_Infektiöse_Endokarditis_Endokarditisprophylaxe_Kindes_Jugendalter_2014-01.pdf
151. AWMF S2k-Leitlinie: *Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES), unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES)* (2011) Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V. (DGSPJ), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP) Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe, Deutsche Gesellschaft für Psychologie e.V. D, Deutsche Gesellschaft für Sprach- und Stimmheilkunde, Deutscher Berufsverband der Hals-Nasen-Ohrenärzte e.V. B, Deutscher Berufsverband der Fachärzte für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V., Deutscher Bundesverband der akademischen Sprachtherapeuten (dbs) e.V., Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V, Register Nr. 049/006 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/049-006l_S2k_Sprachentwicklungsstoerungen_Diagnostik_2013-06_01.pdf
 152. AWMF S2k-Leitlinie: *Periphere Hörstörungen im Kindesalter* (2013) Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP), Registernummer 049-010. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/049-010l_S2k_Periphere_Hörstörungen_im_Kindesalter_2013-09.pdf
 153. DGKJ (2010) *Kleinwuchs*. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-023.html>
 154. Dhannapuneni RR, Gladman G, Kerr S, Venugopal P, Alphonso N, Corno AF (2011) *Complete atrioventricular septal defect: outcome of pulmonary artery banding improved by adjustable device*. J Thorac Cardiovasc Surg, 141(1): 179-82.
 155. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF (2001) *Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac disease*. Scand J Gastroenterol, 36(5): 511-4.
 156. Donaghy C, Beebe J, Larson SA (2014) *Down Syndrome: 14-month-old-male with intermittently crossed eyes*. University of Iowa Health Care Ophthalmology & Visual Sciences. <http://www.eyerounds.org/cases/199-Down-Syndrome.htm>
 157. Döpfner M, Görzt-Dorten A (2008) *Psycho- und Verhaltensdiagnostik*, in *Lehrbuch der klinischen Kinderpsychologie*, Petermann F, Editor, Hogrefe: Göttingen. II.9: p. 150.
 158. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Graf N, Schott G, Lampert F, Harbott J, Niemeyer C, Ritter J, Dorffel W, Nessler G, Kuhl J, Riehm H (1998) *Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials*. Berlin-Frankfurt-Munster Group. Leukemia, 12(5): 645-51.
 159. Dortsch R, Schaffrath Rosario A, Scheidt-Nave C, Thierfelder W, Thamm M, Gutsche J, Markert A (2009) *Bevölkerungsbezogene Verteilungswerte ausgewählter Laborparameter aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)*. Robert-Koch-Institut. 54-66 http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Laborparameter.pdf?__blob=publicationFile

160. Dugdale TW, Renshaw TS (1986) *Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 68(3): 405-13.
161. Dumitrescu AV, Moga DC, Longmuir SQ, Olson RJ, Drack AV (2011) *Prevalence and characteristics of abnormal head posture in children with Down syndrome: a 20-year retrospective, descriptive review*. Ophthalmology, 118(9): 1859-64.
162. Dykens EM, Shah B, Sagun J, Beck T, King BH (2002) *Maladaptive behaviour in children and adolescents with Down's syndrome*. J Intellect Disabil Res, 46(Pt 6): 484-92.
163. Eastgate G, Scheermeyer E, van Driel ML, Lennox N (2012) *Intellectual disability, sexuality and sexual abuse prevention - a study of family members and support workers*. Aust Fam Physician, 41(3): 135-9.
164. Eger L, Kuhnhardt H (2013) *Die tonsilläre Hyperplasie als Ursache schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter: Moderene therapeutische Optionen*. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2013: 60-63.
165. Ehehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A, Baden-Wuerttemberg DI-G (2012) *Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany*. Pediatr Diabetes, 13(1): 15-20.
166. Ehrt O (2014) *Nystagmus*, in Pädiatrische Differentialdiagnostik, Rosenecker J, Editor, Springer: Berlin Heidelberg. p. 261-264.
167. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, Chiron C (2003) *Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment*. Epilepsy Res, 55(1-2): 21-7.
168. Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, Berger I (2011) *Down syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. J Child Neurol, 26(10): 1290-5.
169. Elferich B (2011) *F.O.T.T. - Therapie des Facio-Oralen Trakts*, in Pädiatrisches Dysphagiemanagement, Frey S, Editor, Elsevier München. p. 309-312.
170. Elmlinger MW, Kuhnel W, Lambrecht HG, Ranke MB (2001) *Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH)*. Clin Chem Lab Med, 39(10): 973-9.
171. Erler T, Paditz E (2004) *Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review*. Treat Respir Med, 3(2): 107-22.
172. Escofet C, Poo P, Valbuena O, Gassio R, Sanmarti FX, Campistol J (1995) *[Infantile spasms in children with Down's syndrome]*. Rev Neurol, 23(120): 315-7.
173. Fabiani E, Catassi C, Villari A, Gismondi P, Pierdomenico R, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL (1996) *Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents*. Acta Paediatr Suppl, 412: 65-7.
174. Faulks D, Collado V, Mazille MN, Veyrune JL, Hennequin M (2008) *Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 1: aetiology and incidence*. J Oral Rehabil, 35(11): 854-62.
175. Faulks D, Mazille MN, Collado V, Veyrune JL, Hennequin M (2008) *Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 2: management*. J Oral Rehabil, 35(11): 863-9.
176. Fausch C, Roosli C (2014) *The Incudomalleolar Articulation in Down Syndrome (Trisomy 21): A Temporal Bone Study*. Otol Neurotol.
177. Feiz HH, Afrasiabi A, Parvizi R, Safarpour A, Fouladi RF (2012) *Scoliosis after thoracotomy/sternotomy in children with congenital heart disease*. Indian J Orthop, 46(1): 77-80.

178. Ferguson RL, Putney ME, Allen BL, Jr. (1997) *Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome*. J Spinal Disord, 10(3): 246-52.
179. Fiersen W, Van Dyke D, Lang D, Heide F, Van Dyke S, Soucek M (1990) *Ophthalmological aspects*, in *Clinical Perspectives in the Management of Down Syndrome*, Springer: New York.
180. Finesilver C (2002) *A new age for childhood diseases. Down syndrome*. Rn, 65(11): 43-8; quiz 49.
181. Fischer-Brandies H, Schmid RG, Fischer-Brandies E (1986) *Craniofacial development in patients with Down's syndrome from birth to 14 years of age*. Eur J Orthod, 8(1): 35-42.
182. Fitzgerald DA, Paul A, Richmond C (2007) *Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore*. Arch Dis Child, 92(5): 423-5.
183. Fleck RJ, Jr., Mahmoud M, McConnell K, Shott SR, Gutmark E, Amin RS (2013) *An adverse effect of positive airway pressure on the upper airway documented with magnetic resonance imaging*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 139(6): 636-8.
184. Florentzson R, Finizia C (2012) *Transmyringeal ventilation tube treatment: a 10-year cohort study*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 76(8): 1117-22.
185. Foley KR, Jacoby P, Einfeld S, Girdler S, Bourke J, Riches V, Leonard H (2014) *Day occupation is associated with psychopathology for adolescents and young adults with Down syndrome*. BMC Psychiatry, 14(1): 266.
186. Folster-Holst R, Hoger P (2004) *[Pustular diseases of the newborn]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2(7): 569-79.
187. Fong CT, Brodeur GM (1987) *Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis*. Cancer Genet Cytogenet, 28(1): 55-76.
188. Formigari R, Di Donato RM, Gargiulo G, Di Carlo D, Feltri C, Picchio FM, Marino B (2004) *Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome*. Ann Thorac Surg, 78(2): 666-72; discussion 672.
189. Fox GN, Mehregan DA, Jablonowski MN (2013) *Acral milia-like idiopathic calcinosis cutis in a child with down syndrome: report of a case, review of the literature, and description of dermoscopic findings*. Pediatr Dermatol, 30(2): 263-4.
190. Franco F, Wishart JG (1995) *Use of pointing and other gestures by young children with Down syndrome*. Am J Ment Retard, 100(2): 160-82.
191. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, Khoury MJ, Saker DM (1998) *Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome*. Am J Med Genet, 80(3): 213-7.
192. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, Sherman SL (2009) *Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects*. Clin Genet, 75(2): 180-4.
193. Freudenschuss K (2012) *HNO-Therapie des kindlichen OSAS*. Aktuelle Kinderschlafmedizin: 32-35.
194. Friedmacher F, Puri P (2013) *Hirschsprung's disease associated with Down syndrome: a meta-analysis of incidence, functional outcomes and mortality*. Pediatr Surg Int, 29(9): 937-46.
195. Fudge JC, Jr., Li S, Jagers J, O'Brien SM, Peterson ED, Jacobs JP, Welke KF, Jacobs ML, Li JS, Pasquali SK (2010) *Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a national clinical database*. Pediatrics, 126(2): 315-22.
196. Fung E, Witmans M, Ghosh M, Cave D, El-Hakim H (2012) *Upper airway findings in children with Down syndrome on sleep nasopharyngoscopy: case-control study*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 41(2): 138-44.

197. Gale L, Wimalaratna H, Brotodiharjo A, Duggan JM (1997) *Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease*. Gut, 40(4): 492-6.
198. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, Loew TW, Arceci RJ, Barnard D, Doyle J, Massey G, Perentesis J, Ravindranath Y, Taub J, Smith FO (2011) *Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971*. Blood, 118(26): 6752-9; quiz 6996.
199. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA (2005) *Risk of death for children with down syndrome and sepsis*. J Pediatr, 147(6): 748-52.
200. Geggel RL, O'Brien JE, Feingold M (1993) *Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease*. J Pediatr, 122(5 Pt 1): 821-3.
201. Gelb MH, G.; Kamping, R.; Kinzler, U.; Mehl, B.; Paditz, E.; Pampel, A.; Rohrer, T. (2011) *DS-Gesundheits-CHECK*. <http://shop.ds-infocenter.de/index.php/broschueren/ds-gesundheits-check-detail>
202. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, de Graaf EA (1996) *High frequency of celiac disease in Down syndrome*. J Pediatr, 128(4): 555-7.
203. Gerard-Desplanches A, Deruelle C, Stefanini S, Ayoun C, Volterra V, Vicari S, Fisch G, Carlier M (2006) *Laterality in persons with intellectual disability II. Hand, foot, ear, and eye laterality in persons with Trisomy 21 and Williams-Beuren syndrome*. Dev Psychobiol, 48(6): 482-91.
204. AWMF S2k-Leitlinie: *Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien* (2011) Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der DGKJ, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening D, Deutscher Hebammenverband (DHV), Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS), Registernummer 024-012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenen-Screening_2011-12.pdf
205. AWMF S2-Leitlinie: *Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter* (2008) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Registernummer 022/007. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-007_S2_Diagnostische_Prinzipien_bei_Epilepsien_im_Kindesalter_abgelaufen.pdf
206. AWMF S3-Leitlinie: *Therapie der Blitz-Nick-Salaam Epilepsie (West-Syndrom)* (2014) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Epileptologie (DGfE), Arbeitsgemeinschaft Niedergelassener Neuropädiater (AGNNP), Epilepsie Bundes-Elternverband e.V., Registernummer 022/022. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-022k_S3_Blitz_Nick_Salaam_Epilepsie_2014-10.pdf
207. AWMF S1-Leitlinie: *Akute myeloische Leukämie im Kindesalter* (2013) Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Registernummer 025/031. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-031l_S1_Akute_myeloische_Leukämie_im_Kindesalter_2013-02.pdf

208. Gimenez-Barcons M, Casteras A, Armengol Mdel P, Porta E, Correa PA, Marin A, Pujol-Borrell R, Colobran R (2014) *Autoimmune Predisposition in Down Syndrome May Result from a Partial Central Tolerance Failure due to Insufficient Intrathymic Expression of AIRE and Peripheral Antigens*. J Immunol, 193(8): 3872-9.
209. Gitton Y, Dahmane N, Baik S, Ruiz i Altaba A, Neidhardt L, Scholze M, Herrmann BG, Kahlem P, Benkahla A, Schrinner S, Yildirimman R, Herwig R, Lehrach H, Yaspo ML (2002) *A gene expression map of human chromosome 21 orthologues in the mouse*. Nature, 420(6915): 586-90.
210. Giussani C, Roux FE, Guerra P, Pirillo D, Grimaldi M, Citerio G, Sganzerla EP (2009) *Severely symptomatic craniovertebral junction abnormalities in children: long-term reliability of aggressive management*. Pediatr Neurosurg, 45(1): 29-36.
211. Glenn S, Dayus B, Cunningham C, Horgan M (2001) *Mastery motivation in children with Down syndrome*. Downs Syndr Res Pract, 7(2): 52-9.
212. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, Degrauw TJ (2001) *Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome*. Brain Dev, 23(6): 375-8.
213. Goldman KJ, Flanagan T, Shulman C, Enns JT, Burack JA (2005) *Voluntary orienting among children and adolescents with Down syndrome and MA-matched typically developing children*. Am J Ment Retard, 110(3): 157-63.
214. Gore DR (1981) *Recurrent dislocation of the hip in a child with Down's syndrome. A case report*. J Bone Joint Surg Am, 63(5): 823-5.
215. Greco L, Mayer M, Ciccarelli G, Troncone R, Auricchio S (1997) *Compliance to a gluten-free diet in adolescents, or "what do 300 coeliac adolescents eat every day?"*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 29(4): 305-10.
216. Greene WB (1998) *Closed treatment of hip dislocation in Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 18(5): 643-7.
217. Gruters A, Liesenkotter KP, Zapico M, Jenner A, Dutting C, Pfeiffer E, Lehmkuhl U (1997) *Results of the screening program for congenital hypothyroidism in Berlin (1978-1995)*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 105 Suppl 4: 28-31.
218. Guerrini R, Dravet C, Ferrari AR, Battaglia A, Mattei MG, Salvadori P, Genton P, Pfanner P (1993) *[The evolution of epilepsy in the most common genetic forms with mental retardation (Down's syndrome and the fragile X syndrome)]*. Pediatr Med Chir, 15 Suppl 1: 19-22.
219. Guimaraes CV, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M (2008) *Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea*. Pediatr Radiol, 38(10): 1062-7.
220. Gunther T, Mazzitelli D, Haehnel CJ, Holper K, Sebening F, Meisner H (1998) *Long-term results after repair of complete atrioventricular septal defects: analysis of risk factors*. Ann Thorac Surg, 65(3): 754-9; discussion 759-60.
221. Hager T, Schirra F, Kohnen T, Seitz B, Kasmann-Kellner B (2012) *[Treatment of cataracts in childhood I: clinical picture und surgical approach]*. Ophthalmologe, 109(12): 1233-45.
222. Hager T, Schirra F, Seitz B, Kasmann-Kellner B (2013) *[Treatment of pediatric cataracts. Part 2: IOL implantation, postoperative complications, aphakia management and postoperative development]*. Ophthalmologe, 110(2): 179-88; 189-90.
223. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Auinger P, Griffin MR, Poehling KA, Erdman D, Grijalva CG, Zhu Y, Szilagyi P (2009) *The burden of respiratory syncytial virus infection in young children*. N Engl J Med, 360(6): 588-98.

- 224. Hankinson TC, Anderson RC (2010) *Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome*. Neurosurgery, 66(3 Suppl): 32-8.
- 225. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Nyberg BI, Dahlstrom J, Anneren G, Klareskog L, Dannaes A (2005) *Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 40(2): 170-4; discussion 125-7.
- 226. Harigai S (1994) *[Longitudinal studies in hearing-impaired children with Down's syndrome]*. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 97(12): 2208-18.
- 227. Hartzell LD, Dornhoffer JL (2010) *Timing of tympanoplasty in children with chronic otitis media with effusion*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 18(6): 550-3.
- 228. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M (2000) *Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome*. Lancet, 355(9199): 165-9.
- 229. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR (2003) *A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases*. Leukemia, 17(2): 277-82.
- 230. Hasle H, Abrahamsson J, Arola M, Karow A, O'Marcaigh A, Reinhardt D, Webb DK, van Wering E, Zeller B, Zwaan CM, Vyas P (2008) *Myeloid leukemia in children 4 years or older with Down syndrome often lacks GATA1 mutation and cytogenetics and risk of relapse are more akin to sporadic AML*. Leukemia, 22(7): 1428-30.
- 231. Haugen OH, Hovding G (2001) *Strabismus and binocular function in children with Down syndrome. A population-based, longitudinal study*. Acta Ophthalmol Scand, 79(2): 133-9.
- 232. Haugen OH, Hovding G, Lundstrom I (2001) *Refractive development in children with Down's syndrome: a population based, longitudinal study*. Br J Ophthalmol, 85(6): 714-9.
- 233. Hauser-Cram P, Warfield ME, Shonkoff JP, Krauss MW, Sayer A, Upshur CC (2001) *Children with disabilities: a longitudinal study of child development and parent well-being*. Monogr Soc Res Child Dev, 66(3): i-viii, 1-114; discussion 115-26.
- 234. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM (2011) *Management of pulmonary hypertension in Down syndrome*. Eur J Pediatr, 170(7): 915-21.
- 235. Hedequist D, Bekelis K, Emans J, Proctor MR (2010) *Single stage reduction and stabilization of basilar invagination after failed prior fusion surgery in children with Down's syndrome*. Spine (Phila Pa 1976), 35(4): E128-33.
- 236. Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P (1999) *Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review*. Dev Med Child Neurol, 41(4): 275-83.
- 237. Hepburn S, Philofsky A, Fidler DJ, Rogers S (2008) *Autism symptoms in toddlers with Down syndrome: a descriptive study*. Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities, 21: 48-57.
- 238. Herrera-Soto JA, Vander Have KL, Barry-Lane P, Woo A (2006) *Spinal deformity after combined thoracotomy and sternotomy for congenital heart disease*. J Pediatr Orthop, 26(2): 211-5.
- 239. Herrera-Soto JA, Vander Have KL, Barry-Lane P, Myers JL (2007) *Retrospective study on the development of spinal deformities following sternotomy for congenital heart disease*. Spine (Phila Pa 1976), 32(18): 1998-2004.
- 240. Herring JA (1982) *Cervical instability in Down's syndrome and juvenile rheumatoid arthritis*. J Pediatr Orthop, 2(2): 205-7.
- 241. Hess C, Rosanowski F, Eysholdt U, Schuster M (2006) *[Hearing impairment in children and adolescents with Down's syndrome]*. Hno, 54(3): 227-32.
- 242. Hildmann A, Hildmann H, Kessler A (2002) *[Hearing disorders in children with Down's syndrome]*. Laryngorhinootologie, 81(1): 3-7.

243. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM (1999) *Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21*. J Paediatr Child Health, 35(4): 383-6.
244. Hirabayashi Y, Fujita A, Seo N, Sugimoto H (2007) *Cervical spine movement during laryngoscopy using the Airway Scope compared with the Macintosh laryngoscope*. Anaesthesia, 62(10): 1050-5.
245. Hitch JM, Lund HZ, Morgan RJ, Welton DG (1959) *Elastosis perforans serpiginosa*. AMA Arch Derm, 79(4): 407-21.
246. Hoffman J, Kaplan S (2002) *The incidence of congenital heart disease*. J Am Coll Cardiol, 39(12): 1890-900.
247. Hohoff A, Ehmer U (1997) *Effects of the Castillo-Morales stimulating plate on speech development of children with Down's syndrome. A retrospective study*. J Orofac Orthop, 58(6): 330-9.
248. Hohoff A, Ehmer U (1999) *Short-term and long-term results after early treatment with the Castillo Morales stimulating plate. A longitudinal study*. J Orofac Orthop, 60(1): 2-12.
249. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN (1989) *Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet*. Gut, 30(3): 333-8.
250. Howard RM, Frieden IJ (2015) *Vesicles, Pustules, Bullae, Erosions and Ulcerations, in Neonatal and Infant Dermatology*, Elsevier Saunders: London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney Toronto. 10: p. 111-139.
251. Huang PY, Chu CY, Hsiao CH (2007) *Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with dermatomyositis taking prednisolone and methotrexate*. J Am Acad Dermatol, 57(5 Suppl): 81-4.
252. Hungerford GD, Akkaraju V, Rawe SE, Young GF (1981) *Atlanto-occipital and atlanto-axial dislocations with spinal cord compression in Down's syndrome: a case report and review of the literature*. Br J Radiol, 54(645): 758-61.
253. Iellamo F, Galante A, Legramante JM, Lippi ME, Condoluci C, Albertini G, Volterrani M (2005) *Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289(6): H2387-91.
254. Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y (1999) *Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 49(2): 143-9.
255. Intrapiromkul J, Aygun N, Tunkel DE, Carone M, Yousem DM (2012) *Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome*. Pediatr Radiol, 42(12): 1449-55.
256. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo SF, Garavelli L, Biagioni O, Bedogni G, Bozzola M (2014) *Ten-Year Longitudinal Study of Thyroid Function in Children with Down's Syndrome*. Horm Res Paediatr, 82(2): 113-21.
257. Ivan DL, Cromwell P (2014) *Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: Part I*. J Pediatr Health Care, 28(1): 105-10.
258. Ivan DL, Cromwell P (2014) *Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: part II*. J Pediatr Health Care, 28(3): 280-4.
259. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M (2013) *Pediatric pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 62(25 Suppl): D117-26.
260. Izquierdo N, Hampton R (2013) *Ophthalmologic Manifestations of Down Syndrome*.
261. Jacobs S, Grussendorf-Conen EI (2004) *[Disseminated eruptive syringomas in Down syndrome]*. Hautarzt, 55(1): 70-2.
262. Jahromi LB, Gulsrud A, Kasari C (2008) *Emotional competence in children with Down syndrome: negativity and regulation*. Am J Ment Retard, 113(1): 32-43.

263. Jang EJ, Lee JY, Yoon TY (2011) *Milia-like Idiopathic Calcinosis Cutis Occurring in a Toddler Born as a Premature Baby*. Ann Dermatol, 23(4): 490-2.
264. Jansson U, Johansson C (1995) *Down syndrome and celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 21(4): 443-5.
265. Jarrold C, Baddeley AD, Phillips CE (2002) *Verbal short-term memory in Down syndrome: a problem of memory, audition, or speech?* J Speech Lang Hear Res, 45(3): 531-44.
266. Ji NY, Capone GT, Kaufmann WE (2011) *Autism spectrum disorder in Down syndrome: cluster analysis of Aberrant Behaviour Checklist data supports diagnosis*. J Intellect Disabil Res, 55(11): 1064-77.
267. Johannsen I (1996) *Oralmotorisk funktion vid ljugbildning hos 18 månaders barn*.
268. John FM, Bromham NR, Woodhouse JM, Candy TR (2004) *Spatial vision deficits in infants and children with Down syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 45(5): 1566-72.
269. Joo SY, Park KB, Kim BR, Park HW, Kim HW (2007) *The 'four-in-one' procedure for habitual dislocation of the patella in children: early results in patients with severe generalised ligamentous laxity and aplasia of the trochlear groove*. J Bone Joint Surg Br, 89(12): 1645-9.
270. Juj H, Emery H (2009) *The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition*. J Pediatr, 154(2): 234-8.
271. Kabbani MS, Giridhar S, Elbarbary M, Elgamal MA, Najm H, Godman M (2005) *Postoperative cardiac intensive care outcome for Down syndrome children*. Saudi Med J, 26(6): 943-6.
272. Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B, Willgerodt H, Stablein W, Singendonk W, Jäger-Roman E, Litzenborger H, Ehnert B, Gruters A (2003) *The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area*. Eur J Endocrinol, 148(3): 301-7.
273. Kahl-Nieke B (2010) *Optimaler Zeitpunkt für die Durchführung kieferorthopädischer Maßnahmen (unter besonderer Berücksichtigung der kieferorthopädischen Frühbehandlung)*. Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie. http://www.dgkfo-vorstand.de/fileadmin/redaktion/stellungnahmen/Stellungnahme_Behandlungsbeginn.pdf
274. Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L (2000) *Otolaryngologic manifestations of Down syndrome*. Otolaryngol Clin North Am, 33(6): 1285-92.
275. Kanzaki T, Nakajima M (1991) *Milialike idiopathic calcinosis cutis and syringoma in Down's syndrome*. J Dermatol, 18(10): 616-8.
276. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G (1998) *Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity*. Arch Dis Child, 79(3): 242-5.
277. Käsmann-Keller B, Seitz B (2012) *Ausgewählte Aspekte der Kinderophthalmologie für Nicht-Kinderophthalmologen Teil 1: Grundlagen zur Erkennung kinderophthalmologischer Handlungsbedarfs*. Der Ophthalmologe, 2: 171-192.
278. Käsmann-Keller B, Seitz B (2012) *Ausgewählte Aspekte der Kinderophthalmologie für Nicht-Kinderophthalmologen Teil 2: Die "merkwürdig" aussehende Papille im Kindesalter*. Der Ophthalmologe, 6: 603-619.
279. Katz DA, Kim YJ, Millis MB (2005) *Periacetabular osteotomy in patients with Down's syndrome*. J Bone Joint Surg Br, 87(4): 544-7.
280. Kawakami N, Mimatsu K, Deguchi M, Kato F, Maki S (1995) *Scoliosis and congenital heart disease*. Spine (Phila Pa 1976), 20(11): 1252-5; discussion 1256.
281. Kawatu D, LeLeiko NS (2006) *Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma*. Pediatrics, 118(2): 816-7.

282. Kelley SP, Wedge JH (2013) *Management of hip instability in trisomy 21*. J Pediatr Orthop, 33 Suppl 1: S33-8.
283. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M (1999) *Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 41(3): 153-8.
284. Kenzian H (2011) *Konsenspapier. Schnarchen und Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) im Kindesalter. Richtlinien zur Diagnosestellung und Therapie im Kindesalter*. Monatsschr Kinderheilkd, 159(7): 667-670.
285. Kieran S, Gorman C, Kirby A, Oyemwense N, Lander L, Schwartz M, Roberson D (2013) *Risk factors for desaturation after tonsillectomy: analysis of 4092 consecutive pediatric cases*. Laryngoscope, 123(10): 2554-9.
286. Kim SR, Shaffer LG (2002) *Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations*. Genet Test, 6(3): 163-8.
287. King K, O'Gorman C, Gallagher S (2014) *Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review*. Ir J Med Sci, 183(1): 1-6.
288. Kirchhoff E, Feldmann E, Kramer A, Scholle S, Erler T, Hoch B, Mühlig-Hofman A, Paditz E, Schäfer T, Schneider B, Schlüter B, Urschitz M, Wiater A (2012) *Diagnostik von Schlafstörungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen im Kindes- und Jugendalter im Schlaflabor*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 160: 62-66.
289. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, Pekrun A, Macakova-Reinhardt K, Reinhardt D (2008) *Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome*. Blood, 111(6): 2991-8.
290. Knight DM, Alves C, Wedge JH (2011) *Femoral varus derotation osteotomy for the treatment of habitual subluxation and dislocation of the pediatric hip in trisomy 21: a 10-year experience*. J Pediatr Orthop, 31(6): 638-43.
291. Kocon H, Kabacj M, Zgoda M (2012) *The results of the operative treatment of patellar instability in children with Down's syndrome*. J Pediatr Orthop B, 21(5): 407-10.
292. Korbmacher H, Limbrock J, Kahl-Nieke B (2004) *Orofacial development in children with Down's syndrome 12 years after early intervention with a stimulating plate*. J Orofac Orthop, 65(1): 60-73.
293. Korbmacher H, Moeller HC, Klocke A, Limbrock J, Kahl-Nieke B (2005) *Cephalometric evaluation of children with Down syndrome after early intervention with the stimulating plate*. Spec Care Dentist, 25(5): 253-9.
294. Korbmacher HM, Limbrock JG, Kahl-Nieke B (2006) *Long-term evaluation of orofacial function in children with Down syndrome after treatment with a stimulating plate according to Castillo Morales*. J Clin Pediatr Dent, 30(4): 325-8.
295. Kowalczyk K, Pukajlo K, Malczewska A, Krol-Chwastek A, Barg E (2013) *L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome*. Adv Clin Exp Med, 22(1): 85-92.
296. Kraemer FW, Stricker PA, Gurnaney HG, McClung H, Meador MR, Sussman E, Burgess BJ, Ciampa B, Mendelsohn J, Rehman MA, Watcha MF (2010) *Bradycardia during induction of anesthesia with sevoflurane in children with Down syndrome*. Anesth Analg, 111(5): 1259-63.
297. Krishna Murthy DS, Prajapati BS, Desai AB (1984) *Down's syndrome associated with absent patellae: a case report*. Indian J Pediatr, 51(413): 729-31.
298. Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simoes EA, Stensballe LG (2012) *Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study*. Clin Infect Dis, 54(6): 810-7.
299. Krompinger W, Renshaw T (1984) *Scoliosis in Down Syndrome*. Orthop Trans 8:157.

- 300. Krumrey-Langkammerer M, Hafner R (2001) *Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 28(11): 2544-7.
- 301. Krumrey-Langkammerer M, Haas JP (2015) *Trisomie 21 und Juvenile Idiopathische Arthritis – die Bedeutung chromosomaler Aberrationen bei der Abklärung einer Arthritis*. Akt. Rheumatologie, in press.
- 302. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, Yabe H, Tawa A, Imaizumi M, Hanada R, Hamamoto K, Kobayashi R, Morimoto A, Nakayama H, Tsuchida M, Horibe K, Kigasawa H, Tsukimoto I, Japanese Childhood AMLCSG (2007) *Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group*. J Clin Oncol, 25(34): 5442-7.
- 303. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E (2009) *Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review*. Clin Exp Immunol, 156(2): 189-93.
- 304. Kusters MA, Gemen EF, Verstegen RH, Wever PC, E DEV (2010) *Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome T lymphocytes*. Pediatr Res, 67(5): 557-62.
- 305. Lamb RC, Gangopadhyay M, MacDonald A (2014) *Multiple dermatofibromas in Down syndrome*. Int J Dermatol, 53(4): e274-5.
- 306. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, Gold S, Sanders J, Neudorf S, Smith FO, Woods WG (1998) *Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891*. Blood, 91(2): 608-15.
- 307. Lange R, Guenther T, Busch R, Hess J, Schreiber C (2007) *The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 134(2): 304-10.
- 308. Langensiepen S, Semler O, Sobottke R, Fricke O, Franklin J, Schonau E, Eysel P (2013) *Measuring procedures to determine the Cobb angle in idiopathic scoliosis: a systematic review*. Eur Spine J, 22(11): 2360-71.
- 309. Lechner W, Dotzer V (1981) *Disseminated syringoma and trisomy 21*. Z Hautkr, 56(22): 1467-70.
- 310. Lee JH, Chang JY, Lee KH (2007) *Syringoma: a clinicopathologic and immunohistologic study and results of treatment*. Yonsei Med J, 48(1): 35-40.
- 311. Lee NR, Fidler DJ, Blakeley-Smith A, Daunhauer L, Robinson C, Hepburn SL (2011) *Caregiver report of executive functioning in a population-based sample of young children with Down syndrome*. Am J Intellect Dev Disabil, 116(4): 290-304.
- 312. Lee SH, Choi Y, Kim SC (2014) *Elastosis perforans serpiginosa*. Ann Dermatol, 26(1): 103-6.
- 313. Leger J, Kaguelidou F, Alberti C, Carel JC (2014) *Graves' disease in children*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28(2): 233-43.
- 314. Lentsch EJ, Goudy S, Ganzel TM, Goldman JL, Nissen AJ (2000) *Rate of persistent perforation after elective tympanostomy tube removal in pediatric patients*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 54(2-3): 143-8.
- 315. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H (1999) *Medical aspects of school-aged children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 41(10): 683-8.
- 316. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H (2000) *Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96*. Paediatr Perinat Epidemiol, 14(2): 163-71.
- 317. Lerman JA, Emans JB, Hall JE, Karlin LI (2003) *Spinal arthrodesis for scoliosis in Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 23(2): 159-61.

318. Li AM, Cheung A, Chan D, Wong E, Ho C, Lau J, Wing YK (2006) *Validation of a questionnaire instrument for prediction of obstructive sleep apnea in Hong Kong Chinese children*. *Pediatr Pulmonol*, 41(12): 1153-60.
319. Li Z, Godinho FJ, Klusmann JH, Garriga-Canut M, Yu C, Orkin SH (2005) *Developmental stage-selective effect of somatically mutated leukemogenic transcription factor GATA1*. *Nat Genet*, 37(6): 613-9.
320. Limbrock GJ, Fischer-Brandies H, Avasle C (1991) *Castillo-Morales' orofacial therapy: treatment of 67 children with Down syndrome*. *Dev Med Child Neurol*, 33(4): 296-303.
321. Limbrock GJ, Castillo-Morales R, Hoyer H, Stover B, Onufer CN (1993) *The Castillo-Morales approach to orofacial pathology in Down syndrome*. *Int J Orofacial Myology*, 19: 30-7.
322. Limbrock GJ, Castillo Morales, R, (1988) *Primäre und sekundäre orofaziale Pathologie bei Kindern mit Down Syndrom nach Castillo Morales*. *Der Kinderarzt*: 609-618.
323. Limbrock GJ, Korbmacher, H, Bender, MP (2004) *Mund- und Sprechentwicklung 12 Jahre nach Castillo Morales Therapie*. *Pädiatrie Hautnah*: 223-226.
324. Linz A, Urschitz MS, Bacher M, Brockmann PE, Buchenau W, Poets CF (2013) *Treatment of obstructive sleep apnea in infants with trisomy 21 using oral appliances*. *Cleft Palate Craniofac J*, 50(6): 648-54.
325. Little J, Woodhouse J, Lauritzen J, Saunders K (2007) *The impact of optical factors on resolution acuity in children with Down syndrome*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(9): 3995-4001.
326. Livingstone B, Hirst P (1986) *Orthopedic disorders in school children with Down's syndrome with special reference to the incidence of joint laxity*. *Clin Orthop Relat Res*, (207): 74-6.
327. Loh RK, Harth SC, Thong YH, Ferrante A (1990) *Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome*. *Pediatr Infect Dis J*, 9(8): 547-51.
328. Looper J, Benjamin D, Nolan M, Schumm L (2012) *What to measure when determining orthotic needs in children with Down syndrome: a pilot study*. *Pediatr Phys Ther*, 24(4): 313-9.
329. Lord EL, Alobaidan R, Takahashi S, Cohen JR, Wang CJ, Wang BJ, Wang JC (2014) *Kinetic magnetic resonance imaging of the cervical spine: a review of the literature*. *Global Spine J*, 4(2): 121-8.
330. Lous J, Burton MJ, Felding JU, Ovesen T, Rovers MM, Williamson I (2005) *Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children*. *Cochrane Database Syst Rev*, (1): Cd001801.
331. Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJ (1996) *Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome*. *J Am Diet Assoc*, 96(12): 1262-7.
332. Lyle R, Bena F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, Lespinasse J, Bottani A, Dahoun S, Taine L, Doco-Fenzy M, Cornillet-Lefebvre P, Pelet A, Lyonnet S, Toutain A, Colleaux L, Horst J, Kennerknecht I, Wakamatsu N, Descartes M, Franklin JC, Florentin-Arar L, Kitsiou S, Ait Yahya-Graison E, Costantine M, Sinet PM, Delabar JM, Antonarakis SE (2009) *Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21*. *Eur J Hum Genet*, 17(4): 454-66.
333. Macchini F, Leva E, Torricelli M, Valade A (2011) *Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches*. *Clin Exp Gastroenterol*, 4: 19-22.

- 334. Macho V, Coelho A, Areias C, Macedo P, Andrade D (2014) *Craniofacial features and specific oral characteristics of Down syndrome children*. Oral Health Dent Manag, 13(2): 408-11.
- 335. Machtens E (2008) *Chirurgische Zungenverkleinerung bei Patienten mit Down-Syndrom nicht sinnvoll*. Leben mit Down-Syndrom. 59, 22 https://www.ds-infocenter.de/downloads/lmds_59_sept2008.pdf
- 336. MacNeill-Shea SH, Mezzomo JM (1985) *Relationship of ankle strength and hypermobility to squatting skills of children with Down syndrome*. Phys Ther, 65(11): 1658-61.
- 337. Madan V, Williams J, Lear JT (2006) *Dermatological manifestations of Down's syndrome*. Clin Exp Dermatol, 31(5): 623-9.
- 338. Maloney KW, Carroll WL, Carroll AJ, Devidas M, Borowitz MJ, Martin PL, Pullen J, Whitlock JA, Willman CL, Winick NJ, Camitta BM, Hunger SP (2010) *Down syndrome childhood acute lymphoblastic leukemia has a unique spectrum of sentinel cytogenetic lesions that influences treatment outcome: a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 116(7): 1045-50.
- 339. Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, Roberts I, Vyas P (2015) *Down syndrome preleukemia and leukemia*. Pediatr Clin North Am, 62(1): 121-37.
- 340. Manzoni P, Paes B, Resch B, Carbonell-Estrany X, Bont L (2012) *High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention*. Early Hum Dev, 88 Suppl 2: S34-41.
- 341. Marchica CL, Pitaro J, Daniel SJ (2013) *Recurrent tube insertion for chronic otitis media with effusion in children over 6 years*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 77(2): 252-5.
- 342. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL (1991) *Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome*. Pediatrics, 88(1): 132-9.
- 343. Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE, Brouillette RT, Trang HT, Brooks LJ (1995) *Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea*. J Pediatr, 127(1): 88-94.
- 344. Maris M, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A (2014) *A cross-sectional analysis of otitis media with effusion in children with Down syndrome*. Eur J Pediatr, 173(10): 1319-25.
- 345. Mason L, Cunningham C. (2008) *An exploration of issues around menstruation for woman with Down syndrome and their carers*. Journal of Applied Research on Intellectual Disabilities, 21: 257-267.
- 346. Matsunaga S, Imakiire T, Koga H, Ishidou Y, Sasaki H, Taketomi E, Higo M, Tanaka H, Komiya S (2007) *Occult spinal canal stenosis due to C-1 hypoplasia in children with Down syndrome*. J Neurosurg, 107(6 Suppl): 457-9.
- 347. Matsusue Y, Ueno T, Yamamuro T (1991) *Effective treatment by orthosis of dislocation of the patella associated with Down's syndrome. A report of case*. Nihon Geka Hokan, 60(3): 189-94.
- 348. Matt BH, Miller RP, Meyers RM, Campbell JM, Cotton RT (1991) *Incidence of perforation with Goode T-tube*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 21(1): 1-6.
- 349. Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Lungarotti S (1985) *Audiological findings in Down's children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 9(3): 227-32.
- 350. McGuire D, Chicoine B (2008) *Erwachsene mit Down-Syndrom verstehen, begleiten und fördern*. Edition 21. Vol. 1st ed. G&S Verlag: Zirndorf.
- 351. McNamara F, Sullivan CE (2000) *Obstructive sleep apnea in infants: relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea*. J Pediatr, 136(3): 318-23.

352. Megged O, Schlesinger Y (2010) *Down syndrome and respiratory syncytial virus infection*. *Pediatr Infect Dis J*, 29(7): 672-3.
353. Mehta RK, Burrows NP, Payne CM, Mendelsohn SS, Pope FM, Rytina E (2001) *Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders*. *Clin Exp Dermatol*, 26(6): 521-4.
354. Meitzner MC, Skurnowicz JA (2005) *Anesthetic considerations for patients with Down syndrome*. *Aana j*, 73(2): 103-7.
355. Mendez AA, Keret D, MacEwen GD (1988) *Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome*. *Clin Orthop Relat Res*, (234): 148-58.
356. Merrell JA, Shott SR (2007) *OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71(8): 1197-203.
357. Messner AH (2003) *Treating pediatric patients with obstructive sleep disorders: an update*. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(3): 519-30.
358. Mihci E, Akcurin G, Eren E, Kardelen F, Akcurin S, Keser I, Ertug H (2010) *Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome*. *Anadolu Kardiyol Derg*, 10(5): 440-5.
359. Mik G, Gholve PA, Scher DM, Widmann RF, Green DW (2008) *Down syndrome: orthopedic issues*. *Curr Opin Pediatr*, 20(1): 30-6.
360. Milbrandt TA, Johnston CE, 2nd (2005) *Down syndrome and scoliosis: a review of a 50-year experience at one institution*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(18): 2051-5.
361. Millar AL, Fernhall B, Burkett LN (1993) *Effects of aerobic training in adolescents with Down syndrome*. *Med Sci Sports Exerc*, 25(2): 270-4.
362. Miller MF, Ship, II (1977) *Periodontal disease in the institutionalized mongoloid*. *J Oral Med*, 32(1): 9-13.
363. Mizobuchi RR, Galbiatti JA, Quirici Neto F, Milani C, Fujiki EN, de Oliveira HC, Navarro RD, Bensahel H (2007) *Ultrasonographic study of the femoro-patellar joint and its attachments in infants from birth to 24 months of age. Part II: children with Down syndrome*. *J Pediatr Orthop B*, 16(4): 266-8.
364. Mollenhauer HW (2004) *Verweildauer nach Adenotonsillektomien und Tonsillektomien in Europa*. *HNO-Mitteilungen*, 54: 241-242.
365. Molloy CA, Murray DS, Kinsman A, Castillo H, Mitchell T, Hickey FJ, Patterson B (2009) *Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism*. *J Intellect Disabil Res*, 53(2): 143-51.
366. Monteagudo B, Alvarez-Fernandez JC, Iglesias B, de las Heras C, Cacharron JM (2005) *[Multiple eruptive dermatofibromas in a patient with Down's syndrome]*. *Actas Dermosifiliogr*, 96(3): 199.
367. Morabito A, Lall A, Gull S, Mohee A, Bianchi A (2006) *The impact of Down's syndrome on the immediate and long-term outcomes of children with Hirschsprung's disease*. *Pediatr Surg Int*, 22(2): 179-81.
368. Morgan J (2007) *Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome?* *Spec Care Dentist*, 27(5): 196-201.
369. Morton RE, Khan MA, Murray-Leslie C, Elliott S (1995) *Atlantoaxial instability in Down's syndrome: a five year follow up study*. *Arch Dis Child*, 72(2): 115-8; discussion 118-9.
370. Mourato FA, Villachan LR, Mattos Sda S (2014) *Prevalence and profile of congenital heart disease and pulmonary hypertension in Down syndrome in a pediatric cardiology service*. *Rev Paul Pediatr*, 32(2): 159-63.
371. Müller-Hagedorn S, Linz A, Bacher M, Urschitz M, Buchenau W, Poets C (2014) *Die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe bei Säuglingen mit Down-Syndrom nach dem Tübinger Konzept*. *Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin DGSM. Aktuelle Kinderschlafmedizin 2014* p. 51-53 <http://bundesverband->

- allergie.de/wp-content/uploads/2013/07/AktuelleKinderschlafmedizin-2014_Beitrag-Dietmar-Langer.pdf
372. Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, Ma J, Coustan-Smith E, Harvey RC, Willman CL, Mikhail FM, Meyer J, Carroll AJ, Williams RT, Cheng J, Heerema NA, Basso G, Pession A, Pui CH, Raimondi SC, Hunger SP, Downing JR, Carroll WL, Rabin KR (2009) *Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia*. Nat Genet, 41(11): 1243-6.
 373. Musich DR (2006) *Orthodontic intervention and patients with Down syndrome*. Angle Orthod, 76(4): 734-5.
 374. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Maki M, Coeliac Eu Cluster PE (2010) *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. Ann Med, 42(8): 587-95.
 375. Nakagawa H, Iinuma K (1991) *Photoelasticity study of feet in Down syndrome*. No To Hattatsu, 23(5): 435-9.
 376. Narvaez-Rosales V, de-Ocariz MS, Carrasco-Daza D, Ramirez-Davila B, Orozco-Covarrubias L, Duran-McKinster C, Palacios-Lopez C (2013) *Neonatal vesiculopustular eruption associated with transient myeloproliferative disorder: report of four cases*. Int J Dermatol, 52(10): 1202-9.
 377. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (2008) *Surgical Management of Otitis Media with Effusion in Children*. RCOG Press: London.
 378. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R (1993) *Immunological features of Down's syndrome: a review*. J Intellect Disabil Res, 37 (Pt 6): 543-51.
 379. Neuhäuser G (2007) *Geistige Behinderung und Störung der Aufmerksamkeit*, in *Geistige Behinderung*, Bundesvereinigung Lebenshilfe für Menschen mit geistiger Behinderung.
 380. Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, Leung SY (2006) *Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome*. Singapore Med J, 47(9): 774-9.
 381. Ng DK, Chan CH, Cheung JM (2007) *Children with Down syndrome and OSA do not necessarily snore*. Arch Dis Child, 92(11): 1047-8.
 382. Niiyama S, Katsuoka K, Happel R, Hoffmann R (2002) *Multiple eruptive dermatofibromas: a review of the literature*. Acta Derm Venereol, 82(4): 241-4.
 383. Nisbet LC, Phillips NN, Hoban TF, O'Brien LM (2014) *Characterization of a sleep architectural phenotype in children with Down syndrome*. Sleep Breath.
 384. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT (2005) *Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome*. J Pediatr (Rio J), 81(5): 373-6.
 385. Nisihara RM, Skare TL, Silva MB, Messias-Reason IT, Oliveira NP, Fiedler PT, Utiyama SR (2007) *High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome*. Clin Rheumatol, 26(12): 2031-5.
 386. Nisihara RM, Utiyama SR, Oliveira NP, Messias-Reason IJ (2010) *Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome*. Hum Immunol, 71(1): 63-6.
 387. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, Hope SA, Anderson V, Trinder J, Walker AM, Nixon GM (2012) *Cardiac and sympathetic activation are reduced in children with Down syndrome and sleep disordered breathing*. Sleep, 35(9): 1269-75.
 388. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H (1999) *The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 11(10): 1185-94.

- 389. Ogando PB, Roosli C, Karmody CS, Northrop CC (2013) *The incudostapedial articulation in Down's syndrome (trisomy 21): a temporal bone study*. Otol Neurotol, 34(8): 1489-95.
- 390. Olson JC, Bender JC, Levinson JE, Oestreich A, Lovell DJ (1990) *Arthropathy of Down syndrome*. Pediatrics, 86(6): 931-6.
- 391. Ong GC, Lim KS, Chian LY (2010) *Eruptive syringoma in a patient with trisomy 21*. Singapore Med J, 51(2): e46-7.
- 392. Orbak R, Kara C, Ozbek E, Tezel A, Demir T (2007) *Effects of zinc deficiency on oral and periodontal diseases in rats*. J Periodontal Res, 42(2): 138-43.
- 393. Oredugba FA (2007) *Oral health condition and treatment needs of a group of Nigerian individuals with Down syndrome*. Downs Syndr Res Pract, 12(1): 72-6.
- 394. Orner G (1976) *Periodontal disease among children with Down's syndrome and their siblings*. J Dent Res, 55(5): 778-82.
- 395. Otto S, *Häufigkeit anamnestischer Hinweise für schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Down-Syndrom.*, in Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus. 2007, Technische Universität Dresden: Dresden.
- 396. Outumuro M, Abeleira MT, Caamano F, Limeres J, Suarez D, Diz P, Tomas I (2010) *Maxillary expansion therapy in children with Down syndrome*. Pediatr Dent, 32(7): 499-504.
- 397. Paditz E (2000) *Lebensqualität unter Heimbeatmung im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter: unterschiedliche Sichtweisen von Eltern und Kindern*. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin, 4(1): 13-19.
- 398. Paditz E (2015) *Obstruktive Schlafapnoe bei Kindern und Jugendlichen mit Down-Syndrom (Trisomie 21)*, in Kinderschlafmedizin - Grundlagen und Innovationen, Paditz E, Sauseng W, Editors, kleanthes: Dresden. p. 94-111.
- 399. Padmakumar B, Evans Jones LG, Sills JA (2002) *Is arthritis more common in children with Down syndrome?* Rheumatology (Oxford), 41(10): 1191-3.
- 400. Padovan B (1995) *Neurofunctional reorganization in myo-osteo-dentofacial disorders: complementary roles of orthodontics, speech and myofunctional therapy*. Int J Orofacial Myology 33-40.
- 401. Paes B, Manzoni P (2011) *Special populations: do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis?* Early Hum Dev, 87 Suppl 1: S55-8.
- 402. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctot KL (2012) *Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations*. Eur J Pediatr, 171(5): 833-41.
- 403. Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctot KL (2012) *Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations*. Eur J Pediatr, in press.
- 404. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctot KL (2014) *Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab*. Pediatr Infect Dis J, 33(2): e29-33.
- 405. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C (2015) *Mosaicism for trisomy 21: A review*. Am J Med Genet A, 167(1): 26-39.
- 406. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, Harward R, Hohler N (2012) *Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome*. Otolaryngol Head Neck Surg, 146(1): 135-40.
- 407. Park SC, Mathews RA, Zuberbuhler JR, Rowe RD, Neches WH, Lenox CC (1977) *Down syndrome with congenital heart malformation*. Am J Dis Child, 131(1): 29-33.
- 408. Patrizi A, Neri I, Raone B, Passarini B (1997) *[Perforating milia-like idiopathic calcinosis of the extremities in a patient with Down syndrome]*. Ann Dermatol Venereol, 124(2): 162-4.

- 409. Patrizi A, Neri I, Marzaduri S, Varotti E, Passarini B (1998) *Syringoma: a review of twenty-nine cases*. Acta Derm Venereol, 78(6): 460-2.
- 410. Patterson T, Rapsey CM, Glue P (2013) *Systematic review of cognitive development across childhood in Down syndrome: implications for treatment interventions*. J Intellect Disabil Res, 57(4): 306-18.
- 411. Pau M, Galli M, Crivellini M, Albertini G (2012) *Foot-ground interaction during upright standing in children with Down syndrome*. Res Dev Disabil, 33(6): 1881-7.
- 412. Pau M, Galli M, Crivellini M, Albertini G (2013) *Relationship between obesity and plantar pressure distribution in youths with Down syndrome*. Am J Phys Med Rehabil, 92(10): 889-97.
- 413. Paulson LM, Weaver TS, Macarthur CJ (2014) *Outcomes of tympanostomy tube placement in children with Down syndrome--a retrospective review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78(2): 223-6.
- 414. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, Mortara L, Accolla RS, Nespoli L (2012) *Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells*. Clin Exp Immunol, 169(3): 238-43.
- 415. Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L (2003) *The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction*. Child Dev, 74(1): 75-93.
- 416. Peran S, Gil JL, Ruiz F, Fernandez-Pastor V (1997) *Development of physical response after athletics training in adolescents with Down's syndrome*. Scand J Med Sci Sports, 7(5): 283-8.
- 417. Pereira AC, Baeta IG, Costa Junior SR, Gontijo Junior OM, Vale EC (2010) *Elastosis perforans serpiginosa in a patient with Down's syndrome*. An Bras Dermatol, 85(5): 691-4.
- 418. Perez-Padilla R, Fernandez R, Garcia-Sancho C, Franco-Marina F, Aburto O, Lopez-Gatell H, Bojorquez I (2010) *Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients*. Emerg Infect Dis, 16(8): 1312-4.
- 419. Petersen PE (2003) *The world oral health report*. World Health Organization. http://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf
- 420. Petty RE (2001) *Growing pains: the ILAR classification of juvenile idiopathic arthritis*. J Rheumatol, 28(5): 927-8.
- 421. Pillai M, O'Brien K, Hill E (2010) *The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for the treatment of menstrual problems in adolescents with medical disorders, or physical or learning disabilities*. Bjog, 117(2): 216-21.
- 422. Pizzutillo PD, Herman MJ (2005) *Cervical spine issues in Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 25(2): 253-9.
- 423. Pörnbacher T (2006) *Sprach-, Sprech-, Stimm- und Schluckstörungen*. Band 2: Therapie. Thieme: Stuttgart.
- 424. Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S (2006) *Fertility in men with Down syndrome: a case report*. Fertil Steril, 86(6): 1765.e1-3.
- 425. Prasarn ML, Conrad B, Rubery PT, Wendling A, Aydog T, Horodyski M, Rehtine GR (2012) *Comparison of 4 airway devices on cervical spine alignment in a cadaver model with global ligamentous instability at C5-C6*. Spine (Phila Pa 1976), 37(6): 476-81.
- 426. Prasher VP, Robinson L, Krishnan VH, Chung MC (1995) *Podiatric disorders among children with Down syndrome and learning disability*. Dev Med Child Neurol, 37(2): 131-4.
- 427. Prichard AJ, Marshall J, Skinner DW, Narula AA (1992) *Long-term results of Goode's tympanostomy tubes in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 24(3): 227-33.

- 428. Psarommatis I, Riga M, Douros K, Koltsidopoulos P, Douniadakis D, Kapetanakis I, Apostolopoulos N (2006) *Transient infantile auditory neuropathy and its clinical implications*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 70(9): 1629-37.
- 429. Pueschel SM, Findley TW, Furia J, Gallagher PL, Scola FH, Pezzullo JC (1987) *Atlantoaxial instability in Down syndrome: roentgenographic, neurologic, and somatosensory evoked potential studies*. J Pediatr, 110(4): 515-21.
- 430. Pueschel SM, Louis S, McKnight P (1991) *Seizure disorders in Down syndrome*. Arch Neurol, 48(3): 318-20.
- 431. Pueschel SM, Romano C, Failla P, Barone C, Pettinato R, Castellano Chiodo A, Plumari DL (1999) *A prevalence study of celiac disease in persons with Down syndrome residing in the United States of America*. Acta Paediatr, 88(9): 953-6.
- 432. Pueschel SM SF, Pezzullo JC (1992) *A longitudinal study of atlanto-dens relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome*. Pediatrics: 89(6 Pt 2): 1194-1198.
- 433. Ragab AH, Abdel-Mageed A, Shuster JJ, Frankel LS, Pullen J, van Eys J, Sullivan MP, Boyett J, Borowitz M, Crist WM (1991) *Clinical characteristics and treatment outcome of children with acute lymphocytic leukemia and Down's syndrome. A Pediatric Oncology Group study*. Cancer, 67(4): 1057-63.
- 434. Rahi JS, Williams C, Bedford H, Elliman D (2001) *Screening and surveillance for ophthalmic disorders and visual deficits in children in the United Kingdom*. Br J Ophthalmol, 85(3): 257-9.
- 435. Rasmussen JE (1972) *Disseminated elastosis perforans serpiginosa in four mongoloids. Recognition of residual changes*. Br J Dermatol, 86(1): 9-13.
- 436. Rauh H (1992) *Entwicklungsverläufe bei Kleinkindern mit Down-Syndrom*. Geistige Behinderung, 31(3): 206-221.
- 437. Rauh H (2008) *Kindliche Behinderung und Bindungsentwicklung*, in *Frühe Bindung. Entstehung und Entwicklung*, Ahnert L, Editor, Ernst Reinhardt München.
- 438. Raut P, Sriram B, Yeoh A, Hee KY, Lim SB, Daniel ML (2011) *High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life*. Ann Acad Med Singapore, 40(11): 493-8.
- 439. Ravindranath Y (2005) *Down syndrome and leukemia: new insights into the epidemiology, pathogenesis, and treatment*. Pediatr Blood Cancer, 44(1): 1-7.
- 440. Reichle Joe PD, York J, Sigafos J, York-Barr J *Replacing excess behaviour with an initial communicative repertoire*, in *Implementing augmentative and alternative communication strategies für learners with severe disabilities*, Paul H Brookes Pub Co: Baltimore. p. 215-237.
- 441. Reinehr T, Dobe M, Winkel K, Schaefer A, Hoffmann D (2010) *Adipositas bei behinderten Kindern und Jugendlichen Eine therapeutisch vergessene Patientengruppe*. Deutsches Ärzteblatt. 107 (15): 268-75, <http://www.aerzteblatt.de/archiv/74075/Adipositas-bei-behinderten-Kindern-und-Jugendlichen>
- 442. Reuland-Bosma W, van Dijk J (1986) *Periodontal disease in Down's syndrome: a review*. J Clin Periodontol, 13(1): 64-73.
- 443. Rhodes LE, Verbov JL (1993) *Widespread syringomata in Down's syndrome*. Clin Exp Dermatol, 18(4): 333-4.
- 444. Riaz S, Drake JM, Hedden DM (2007) *Images in spine surgery: atlantoaxial instability in Down syndrome*. J Pak Med Assoc, 57(4): 213-5.
- 445. Richling SM, Rapp JT, Carroll RA, Smith JN, Nystedt A, Siewert B (2011) *Using noncontingent reinforcement to increase compliance with wearing prescription prostheses*. J Appl Behav Anal, 44(2): 375-9.

- 446. Rigoldi C, Galli M, Tenore N, Crivellini M, Albertini G (2007) *Gait alteration of a teenager with Down's syndrome: a 5-year follow-up before and after surgery*. J Pediatr Orthop B, 16(1): 73-5.
- 447. Rimmer JH, Rowland JL, Yamaki K (2007) *Obesity and secondary conditions in adolescents with disabilities: addressing the needs of an underserved population*. J Adolesc Health, 41(3): 224-9.
- 448. Rivkees SA (2010) *Pediatric Graves' disease: controversies in management*. Horm Res Paediatr, 74(5): 305-11.
- 449. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, Vallance G, Perkins K, Marchi E, McGowan S, Roy A, Cowan G, Anthony M, Gupta A, Ho J, Uthaya S, Curley A, Rasiah SV, Watts T, Nicholl R, Bedford-Russell A, Blumberg R, Thomas A, Gibson B, Halsey C, Lee PW, Godambe S, Sweeney C, Bhatnagar N, Goriely A, Campbell P, Vyas P (2013) *GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia*. Blood, 122(24): 3908-17.
- 450. Roizen N, Mets M, Blondis T (1994) *Ophthalmic disorders in children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 36(7): 594-600.
- 451. Roizen NJ, Patterson D (2003) *Down's syndrome*. Lancet, 361(9365): 1281-9.
- 452. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, Rodgers L, Diehl A, Lowry R, Hyman SL (2014) *A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State*. J Pediatr, 164(4): 871-5.
- 453. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, Kim TW, Kuhar S, Mitchell RB, Seidman MD, Sheldon SH, Jones S, Robertson P (2011) *Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children*. Otolaryngol Head Neck Surg, 145(1): 1-15.
- 454. Rosen D (2010) *Some infants with Down syndrome spontaneously outgrow their obstructive sleep apnea*. Clin Pediatr (Phila), 49(11): 1068-71.
- 455. Rosen D (2011) *Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies*. Curr Opin Pulm Med, 17(6): 431-6.
- 456. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Netterville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG (2013) *Clinical practice guideline: Tympanostomy tubes in children*. Otolaryngol Head Neck Surg, 149(1): 1-35.
- 457. Rosner F, Lee SL (1972) *Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic? Report of forty-three cases and review of the literature*. Am J Med, 53(2): 203-18.
- 458. Roy A, *Clinical and hematologic impact of fetal and perinatal variables on mutant GATA1 clone size in neonates with down syndrome*, in Blood, 56th ASH Annual Meeting. 2014: San Francisco. p. 2349.
- 459. Ruiz-Iban MA, Burgos J, Aguado HJ, Diaz-Heredia J, Roger I, Muriel A, Sanchez PA (2005) *Scoliosis after median sternotomy in children with congenital heart disease*. Spine (Phila Pa 1976), 30(8): E214-8.
- 460. Rumbo M, Chirido FG, Ben R, Saldungaray I, Villalobos R (2002) *Evaluation of coeliac disease serological markers in Down syndrome patients*. Dig Liver Dis, 34(2): 116-21.
- 461. Saenz RB (1999) *Primary care of infants and young children with Down syndrome*. Am Fam Physician, 59(2): 381-90, 392, 395-6.

462. Sankar WN, Millis MB, Kim YJ (2011) *Instability of the hip in patients with Down Syndrome: improved results with complete redirection acetabular osteotomy*. J Bone Joint Surg Am, 93(20): 1924-33.
463. Sankar WN, Schoenecker JG, Mayfield ME, Kim YJ, Millis MB (2012) *Acetabular retroversion in Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 32(3): 277-81.
464. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, Ballaban-Gil K, Moshe SL, Shinnar S (2013) *Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome*. Pediatr Neurol, 48(1): 42-7.
465. Sano T, Tate S, Ishikawa C (1978) *A case of Down's syndrome associated with syringoma, milia and subepidermal nodule*. Jpn J Dermatol 88:740.
466. Sardhara J, Behari S, Jaiswal AK, Srivastava A, Sahu RN, Mehrotra A, Phadke S, Singh U (2013) *Syndromic versus nonsyndromic atlantoaxial dislocation: do clinico-radiological differences have a bearing on management?* Acta Neurochir (Wien), 155(7): 1157-67.
467. Sarimski K (2014) *Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome*. Vol. 4th ed. Hogrefe Göttingen.
468. Schaaf C, Zschocke J (2012) *Angeborene Fehlbildungssyndrome*, in *Basiswissen Humangenetik*, Springer: Berlin Heidelberg. III-19: p. 177-194.
469. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C (1994) *Perforating milia-like idiopathic calcinosis cutis and periorbital syringomas in a girl with Down syndrome*. Pediatr Dermatol, 11(3): 258-60.
470. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C (1996) *Milia-like idiopathic calcinosis cutis: an unusual dermatosis associated with Down syndrome*. Br J Dermatol, 134(1): 143-6.
471. Schepis C, Torre V, Siragusa M, Albiero F, Cicciarello R, Gagliardi ME, Cavallari V (2001) *Eruptive syringomas with calcium deposits in a young woman with Down's syndrome*. Dermatology, 203(4): 345-7.
472. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C (2002) *An updated survey on skin conditions in Down syndrome*. Dermatology, 205(3): 234-8.
473. Schepis C, Barone C, Lazzaro Danzuso GC, Romano C (2005) *Alopecia areata in Down syndrome: a clinical evaluation*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 19(6): 769-70.
474. Schiff JH, Russ N, Ihringer K, Heal C, Martin E, Walther A (2012) *Pediatric patients with disabilities - assessment of satisfaction with anesthesia*. Paediatr Anaesth, 22(11): 1117-1123.
475. Schiffner U (1995) *Mechanische und Chemische Plaquereduktion*. Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.
http://www.dgzmk.de/uploads/tx_szdgzmkdocuments/Mechanische_und_chemische_Plaquereduktion.pdf
476. Schindelbauer-Deutscher HJ HW (2009) *Familien mit geistig behinderten Kindern: Bedeutung von Selbsthilfegruppen für die psychosoziale Betreuung*. Med Genetik, 21: 246-250.
477. Schmidt F, Kapellen TM, Wiegand S, Herbst A, Wolf J, Frohlich-Reiterer EE, Rabl W, Rohrer TR, Holl RW, Group DP-WS, Diabetes BCN (2012) *Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 120(10): 579-85.
478. Schraff SA, Strasnick B (2006) *Pediatric cholesteatoma: a retrospective review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 70(3): 385-93.
479. Sedaghat AR, Flax-Goldenberg RB, Gayler BW, Capone GT, Ishman SL (2012) *A case-control comparison of lingual tonsillar size in children with and without Down syndrome*. Laryngoscope, 122(5): 1165-9.

- 480. Segal LS, Drummond DS, Zanotti RM, Ecker ML, Mubarak SJ (1991) *Complications of posterior arthrodesis of the cervical spine in patients who have Down syndrome*. J Bone Joint Surg Am, 73(10): 1547-54.
- 481. Sekerci AE, Cantekin K, Aydinbelge M, Ucar FI (2014) *Prevalence of dental anomalies in the permanent dentition of children with Down syndrome*. J Dent Child (Chic), 81(2): 78-83.
- 482. Seki M, Kato T, Masutani S, Matsunaga T, Senzaki H (2009) *Pulmonary arterial hypertension associated with gastroesophageal reflux in a 2-month-old boy with Down syndrome*. Circ J, 73(12): 2352-4.
- 483. Selby-Silverstein L, Hillstrom HJ, Palisano RJ (2001) *The effect of foot orthoses on standing foot posture and gait of young children with Down syndrome*. NeuroRehabilitation, 16(3): 183-93.
- 484. Selby KA, Newton RW, Gupta S, Hunt L (1991) *Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome*. Arch Dis Child, 66(7): 876-8.
- 485. Selikowitz M (1993) *Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 35(6): 511-5.
- 486. Senthilvel E, Krishna J (2011) *Body position and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome*. J Clin Sleep Med, 7(2): 158-62.
- 487. Seyler H (2007) *Verhütungsberatung bei Frauen mit Behinderungen*. Pro familia Familienplanungsrundbrief, 1: 3-7.
- 488. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, Dupuis L, Stephens D, Hitzler J (2009) *Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome*. Pediatr Blood Cancer, 52(1): 14-9.
- 489. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, Kerner H, Eliakim R (2002) *The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors*. Am J Gastroenterol, 97(10): 2589-94.
- 490. Sharav T, Collins RM, Jr., Baab PJ (1988) *Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin*. Am J Dis Child, 142(12): 1302-6.
- 491. Shaw ED, Beals RK (1992) *The hip joint in Down's syndrome. A study of its structure and associated disease*. Clin Orthop Relat Res, (278): 101-7.
- 492. Sheets KB, Best RG, Brasington CK, Will MC (2011) *Balanced information about Down syndrome: what is essential?* Am J Med Genet A, 155a(6): 1246-57.
- 493. Sherk HH, Pasquariello PS, Watters WC (1982) *Multiple dislocations of the cervical spine in a patient with juvenile rheumatoid arthritis and Down's syndrome*. Clin Orthop Relat Res, (162): 37-40.
- 494. Shete MM (2010) *Effects of adeno-tonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2010, 74(3): 241-244.
- 495. Shonkoff J, Meisels S (1992) *Handbook of early childhood intervention*. Cambridge University Press. 2nd ed., <http://catdir.loc.gov/catdir/samples/cam032/99025362.pdf>
- 496. Shott SR, Joseph A, Heithaus D (2001) *Hearing loss in children with Down syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 61(3): 199-205.
- 497. Shott SR (2006) *Down syndrome: common otolaryngologic manifestations*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 142c(3): 131-40.
- 498. Shukla D, Bablani D, Chowdhry A, Thapar R, Gupta P, Mishra S (2014) *Dentofacial and cranial changes in down syndrome*. Osong Public Health Res Perspect, 5(6): 339-44.

499. Shyama M, Al-Mutawa SA, Morris RE, Sugathan T, Honkala E (2001) *Dental caries experience of disabled children and young adults in Kuwait*. Community Dent Health, 18(3): 181-6.
500. Siddiqui N, Toynton S, Mangat KS (1997) *Results of middle ear ventilation with 'Mangat' T-tubes*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 40(2-3): 91-6.
501. Sidell D, Hunter LL, Lin L, Arjmand E (2014) *Risk Factors for Preoperative and Postoperative Hearing Loss in Children Undergoing Pressure Equalization Tube Placement*. Otolaryngol Head Neck Surg, 150(6): 1048-1055.
502. Silva Jesuino FA, Valladares-Neto J (2013) *Craniofacial morphological differences between Down syndrome and maxillary deficiency children*. Eur J Orthod, 35(1): 124-30.
503. Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O (1996) *Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome*. Epilepsia, 37(10): 977-82.
504. Simoes EA, Carbonell-Estrany X, Fullarton JR, Liese JG, Figueras-Aloy J, Doering G, Guzman J (2008) *A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33-35 weeks of gestational age, based on data from the Spanish FLIP Study*. Respir Res, 9: 78.
505. Simon A, Volz S, Fleischhack G, Tillman R, Muller A, Bode U, Schildgen O (2007) *Human coronavirus OC43 pneumonia in a pediatric cancer patient with down syndrome and acute lymphoblastic leukemia*. J Pediatr Hematol Oncol, 29(6): 432-4.
506. Sinha D, Guilleminault C (2010) *Sleep disordered breathing in children*. Indian J Med Res, 131: 311-20.
507. Siragusa M, Romano C, Cavallari V, Schepis C (1997) *Localized elastosis perforans serpiginosa in a boy with Down syndrome*. Pediatr Dermatol, 14(3): 244-6.
508. Skotko BG, Capone GT, Kishnani PS (2009) *Postnatal diagnosis of Down syndrome: synthesis of the evidence on how best to deliver the news*. Pediatrics, 124(4): e751-8.
509. Sloper P, Cunningham C, Turner S, Knussen C (1990) *Factors related to the academic attainments of children with Down's syndrome*. Br J Educ Psychol, 60 (Pt 3): 284-98.
510. Smith MD, Phillips WA, Hensinger RN (1991) *Fusion of the upper cervical spine in children and adolescents. An analysis of 17 patients*. Spine (Phila Pa 1976), 16(7): 695-701.
511. Smoker WR, Khanna G (2008) *Imaging the craniocervical junction*. Childs Nerv Syst, 24(10): 1123-45.
512. Southall DP, Stebbens VA, Mirza R, Lang MH, Croft CB, Shinebourne EA (1987) *Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep disruption in Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 29(6): 734-42.
513. Speicher MR, Antonarakis SE, Motulsky AG (2010) *Vogel and Motulsky's Human: Genetics Problems and Approaches*. Vol. 4th ed. Springer: Berlin Heidelberg.
514. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore HE, Wisniewski KE (1991) *Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome*. Dev Med Child Neurol, 33(3): 191-200.
515. Stafstrom CE, Konkol RJ (1994) *Infantile spasms in children with Down syndrome*. Dev Med Child Neurol, 36(7): 576-85.
516. Stewart RE, Margaret Woodhouse J, Trojanowska LD (2005) *In focus: the use of bifocal spectacles with children with Down's syndrome*. Ophthalmic Physiol Opt, 25(6): 514-22.
517. Stock K, *Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen unter CPAP-Therapie.*, in Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus. 2011, Technische Universität Dresden: Dresden.

518. Storm W (1990) *Prevalence and diagnostic significance of gliadin antibodies in children with Down syndrome*. Eur J Pediatr, 149(12): 833-4.
519. Styles ME, Cole TJ, Dennis J, Preece MA (2002) *New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland*. Arch Dis Child, 87(2): 104-8.
520. Sudarsan SS, Paramasivan VK, Arumugam SV, Murali S, Kameswaran M (2014) *Comparison of treatment modalities in syndromic children with obstructive sleep apnea--a randomized cohort study*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 78(9): 1526-33.
521. Sureshbabu R, Kumari R, Ranugha S, Sathyamoorthy R, Udayashankar C, Oudeacoumar P (2011) *Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome*. Dermatol Online J, 17(2): 3.
522. Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM (2006) *Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma*. Pediatrics, 118(2): 594-602.
523. Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN: *Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children* (2014) Tabbers M, DiLorenzo C, Berger M, Faure C, Langendam M, Nurko S, Staiano A, Vandenplas Y, Benninga M, http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/cme/jpgn/Evaluation_and_Treatment_of_Functional.24.pdf
524. Taggard DA, Menezes AH, Ryken TC (2000) *Treatment of Down syndrome-associated craniovertebral junction abnormalities*. J Neurosurg, 93(2 Suppl): 205-13.
525. Taub JW, Ge Y (2005) *Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21*. Pediatr Blood Cancer, 44(1): 33-9.
526. Tauchi R, Tsuji T, Cahill PJ, Flynn JM, Flynn JM, Glotzbecker M, El-Hawary R, Heflin JA, Imagama S, Joshi AP, Nohara A, Ramirez N, Royce DP, Jr., Saito T, Sawyer JR, Smith JT, Kawakami N (2016) *Reliability analysis of Cobb angle measurements of congenital scoliosis using X-ray and 3D-CT images*. Eur J Orthop Surg Traumatol, 26(1): 53-7.
527. Tolia V, Lin CH, Elitsur Y (1993) *A prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of faecal impaction in children*. Aliment Pharmacol Ther, 7(5): 523-9.
528. Torfs CP, Christianson RE (1998) *Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry*. Am J Med Genet, 77(5): 431-8.
529. Toth R, Szanto P, Prodan Z, Lex DJ, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szanto T, Szekely A (2013) *Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17(4): 691-7.
530. Tudor RB (1976) *Letter: Psoriatic arthritis in a child with Down's syndrome*. Arthritis Rheum, 19(3): 651.
531. Türk C, Söhlemann S, Rummel H (2012) *Das Castillo Morales-Konzept*. Thieme: Stuttgart.
532. Tweedie DJ, Bajaj Y, Ifeacho SN, Jonas NE, Jephson CG, Cochrane LA, Hartley BE, Albert DM, Wyatt ME (2012) *Peri-operative complications after adenotonsillectomy in a UK pediatric tertiary referral centre*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 76(6): 809-15.
533. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR (1990) *Immunology of Down syndrome: a review*. Am J Med Genet Suppl, 7: 204-12.
534. Urschitz M, Poets C, Stuck B, Wiater A (2013) *Schnarchen bei Kindern: Algorithmus zum diagnostischen Vorgehen*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 161: 347-350.

- 535. Urschitz MS (2013) *Medikamentöse Behandlung von Atmungsstörungen bei adenotonsillärer Hyperplasie*. Monatsschr Kinderheilkd, 161: 843-846.
- 536. Van Biezen FC, Bakx PA, De Villeneuve VH, Hop WC (1993) *Scoliosis in children after thoracotomy for aortic coarctation*. J Bone Joint Surg Am, 75(4): 514-8.
- 537. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW (2011) *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 58(21): 2241-7.
- 538. van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, van Wouwe JP, Detmar SB, Oudesluys-Murphy AM, Verkerk PH (2013) *Problem behavior of individuals with Down syndrome in a nationwide cohort assessed in late adolescence*. J Pediatr, 163(5): 1396-401.
- 539. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (2010) *The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 30(11): 2297-300.
- 540. Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, Bossuyt X (2004) *Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease*. Clin Chem, 50(11): 2125-35.
- 541. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ (2003) *Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns*. J Clin Endocrinol Metab, 88(4): 1512-5.
- 542. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ (2005) *The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 90(6): 3304-11.
- 543. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T (2006) *Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome*. Pediatrics, 118(4): 1633-9.
- 544. Varela AM, Sardinha LB, Pitetti KH (2001) *Effects of an aerobic rowing training regimen in young adults with Down syndrome*. Am J Ment Retard, 106(2): 135-44.
- 545. Vearrier D, Buka RL, Roberts B, Cunningham BB, Eichenfield LF, Friedlander SF (2006) *What is standard of care in the evaluation of elastosis perforans serpiginosa? A survey of pediatric dermatologists*. Pediatr Dermatol, 23(3): 219-24.
- 546. Venail F, Gardiner Q, Mondain M (2004) *ENT and speech disorders in children with Down's syndrome: an overview of pathophysiology, clinical features, treatments, and current management*. Clin Pediatr (Phila), 43(9): 783-91.
- 547. Verrotti A, Cusmai R, Nicita F, Pizzolorusso A, Elia M, Zamponi N, Cesaroni E, Granata T, De Giorgi I, Giordano L, Grosso S, Pavone P, Franzoni E, Coppola G, Cerminara C, Curatolo P, Savasta S, Striano P, Parisi P, Romeo A, Spalice A (2013) *Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome*. J Pediatr, 163(6): 1754-8.
- 548. Verse T, Hormann K (2011) *The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction*. Dtsch Arztebl Int, 108(13): 216-21.
- 549. Verstegen RH, Kusters MA, Gemen EF, E DEV (2010) *Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help*. Pediatr Res, 67(5): 563-9.
- 550. Vlastarakos PV, Nikolopoulos TP, Korres S, Tavoulari E, Tzagaroulakis A, Ferekidis E (2007) *Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in*

- children. But is it associated with significant complications?* Eur J Pediatr, 166(5): 385-91.
551. von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hormann A (2001) *Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study.* Ann Rheum Dis, 60(10): 940-5.
552. von Mutius E, Gappa E, Eber M, Frey U (2014) *Atemmotorik*, in *Pädiatrische Pneumologie*, Springer: Berlin Heidelberg. 4.3: p. 56.
553. von Rohden L, Pötzsch S, Mohnike K (2007) *Mikrosonographie der Schilddrüse im Kindesalter.* Vol. 1st ed. Hans Marseille Verlag GmbH: München.
554. Watson C, Mangat KS (1988) *A comparison of audiometric performance and complications of T tubes and Shepard grommets.* J Laryngol Otol, 102(8): 677-9.
555. Watts R, Vyas H (2013) *An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome.* Arch Dis Child, 98(10): 812-7.
556. Webb D, Roberts I, Vyas P (2007) *Haematology of Down syndrome.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 92(6): F503-7.
557. Webb DK (2005) *Optimizing therapy for myeloid disorders of Down syndrome.* Br J Haematol, 131(1): 3-7.
558. Weber U, Robinson Y, Kayser R (2006) *[Rare pathological alterations of the upper cervical spine requiring surgical treatment].* Orthopade, 35(3): 296-305.
559. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, Crispino JD (2002) *Acquired mutations in GATA1 in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome.* Nat Genet, 32(1): 148-52.
560. Weigel MT, Parker MY, Goldsmith MM, Postma DS, Pillsbury HC (1989) *A prospective randomized study of four commonly used tympanostomy tubes.* Laryngoscope, 99(3): 252-6.
561. Weijerman M, van Furth A, van der Mooren M, van Weissenbruch M, Rammeloo L, Broers C, Gemke R (2010) *Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome.* Eur J Pediatr, 169(10): 1195-9.
562. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, Gemke RJ (2010) *Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome.* Eur J Pediatr, 169(10): 1195-9.
563. Wellborn CC, Sturm PF, Hatch RS, Bomze SR, Jablonski K (2000) *Intraobserver reproducibility and interobserver reliability of cervical spine measurements.* J Pediatr Orthop, 20(1): 66-70.
564. White KS, Ball WS, Prenger EC, Patterson BJ, Kirks DR (1993) *Evaluation of the craniocervical junction in Down syndrome: correlation of measurements obtained with radiography and MR imaging.* Radiology, 186(2): 377-82.
565. Whiteford L, Fleming P, Henderson AJ (2004) *Who should have a sleep study for sleep related breathing disorders?* Arch Dis Child, 89(9): 851-5.
566. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, Robison LL, Wells RJ, Trigg M, Heerema NA, Bhatia S (2005) *Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study.* Blood, 106(13): 4043-9.
567. Wiater A, (DGSM). SdAPdDGfSuS (2011) *Kommentar zum Konsensuspapier „Schnarchen und obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)“ der ÖGKJ.* Monatsschr Kinderheilkd, 159(7): 666.
568. Wilding J, Cornish K, Munir F (2002) *Further delineation of the executive deficit in males with fragile-X syndrome.* Neuropsychologia, 40(8): 1343-9.

- 569. Wind WM, Schwend RM, Larson J (2004) *Sports for the physically challenged child*. J Am Acad Orthop Surg, 12(2): 126-37.
- 570. Winell J, Burke SW (2003) *Sports participation of children with Down syndrome*. Orthop Clin North Am, 34(3): 439-43.
- 571. Wishart JG, Duffy L (1990) *Instability of performance on cognitive tests in infants and young children with Down's syndrome*. Br J Educ Psychol, 60 (Pt 1): 10-22.
- 572. Woodhouse JM, Cregg M, Gunter HL, Sanders DP, Saunders KJ, Pakeman VH, Parker M, Fraser WI, Sastry P (2000) *The effect of age, size of target, and cognitive factors on accommodative responses of children with Down syndrome*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 41(9): 2479-85.
- 573. Woolf SK, Gross RH (2003) *Posterior acetabular wall deficiency in Down syndrome*. J Pediatr Orthop, 23(6): 708-13.
- 574. Worley G, Shbarou R, Heffner AN, Belsito KM, Capone GT, Kishnani PS (2004) *New onset focal weakness in children with Down syndrome*. Am J Med Genet A, 128A(1): 15-8.
- 575. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, Schreurs MW, Crusius JB, von Blomberg BM, de Baaij LR, Broers CJ, Gemke RJ (2009) *Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome*. J Pediatr, 154(2): 239-42.
- 576. Yamazaki M, Koda M, Yoneda M, Aiba A, Moriya H (2004) *Anomalous vertebral artery at the craniovertebral junction in a patient with Down syndrome. Case report*. J Neurosurg Spine, 1(3): 338-41.
- 577. Yamazaki M, Okawa A, Aramomi MA, Hashimoto M, Masaki Y, Koda M (2004) *Fenestration of vertebral artery at the craniovertebral junction in Down syndrome: a case report*. Spine (Phila Pa 1976), 29(23): E551-4.
- 578. Yancey CL, Zmijewski C, Athreya BH, Doughty RA (1984) *Arthropathy of Down's syndrome*. Arthritis Rheum, 27(8): 929-34.
- 579. Yi H, Lanctot KL, Bont L, Bloemers BL, Weijerman M, Broers C, Li A, Kiss A, Mitchell I, Paes B (2014) *Respiratory syncytial virus prophylaxis in down syndrome: a prospective cohort study*. Pediatrics, 133(6): 1031-7.
- 580. Yin H, Boyd T, Pacheco MC, Schonfeld D, Bove KE (2012) *Rectal biopsy in children with Down syndrome and chronic constipation: Hirschsprung disease vs non-hirschsprung disease*. Pediatr Dev Pathol, 15(2): 87-95.
- 581. Youssef NN, Peters JM, Henderson W, Shultz-Peters S, Lockhart DK, Di Lorenzo C (2002) *Dose response of PEG 3350 for the treatment of childhood fecal impaction*. J Pediatr, 141(3): 410-4.
- 582. Zachariah P, Ruttenber M, Simoes EA (2012) *Down Syndrome and Hospitalizations due to Respiratory Syncytial Virus: A Population-Based Study*. J Pediatr, 160(5): 827-831.
- 583. Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P (2000) *Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 31(3): 275-9.
- 584. Zavaglia V, Nori A, Mansour NM (2003) *Long term effects of the palatal plate therapy for the orofacial regulation in children with Down syndrome*. J Clin Pediatr Dent, 28(1): 89-93.
- 585. Zinsmeister J (2002) *Rechtliche Information zur Verhütung bei Frauen mit gesetzlicher Betreuung*. info - informationsblatt der bundesorganisationsstelle behinderte frauen 9: 9.
- 586. Zipursky A, Poon A, Doyle J (1992) *Leukemia in Down syndrome: a review*. Pediatr Hematol Oncol, 9(2): 139-49.

4 Anhang

4.1 Abkürzungen

AABR, auditorisch evozierten Hirnstammpotenziale

AAI, atlantoaxiale Instabilität

ADI, atlantodentaler Index

ADI, Autism Diagnostic Interview

ADOS, Autism Diagnostic Observation Schedule

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index

AITh, Autoimmunthyreoiditis

ALL, akuten lymphatischen Leukämie

AMKL, akute Megakaryoblastenleukämie

AML, akute myeloische Leukämie

ANA, antinukleäre Antikörper

ATE, Adenotonsillektomie

AVSD, atrioventrikuläre Septumdefekt

AWMF, Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften

BMI, body mass index

BNS-Krämpfe, Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie (auch West-Syndrom genannt)

CBCL, Child Behaviour Checklist

CCD-Winkel, Centrum-Collum-Diaphysen-Winkel

CCP, Cyklisches citrulliniertes Peptid

CGH, comparative genomic hybridization

CHD, congenital heart disease

CPAP, continuous positive airway pressure

CSWS, continuous spike-waves during sleep

CT, Computertomographie

DF, Dermatofibrome

DGE, Deutsche Gesellschaft für Ernährung

DM, Diabetes mellitus

DMARD, disease modifying antirheumatic drug

DS, Down-Syndrom
DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSMIG, Down-Syndrome Medical Interest Group
ECHO, Echokardiographie
EEG, Elektroenzephalografie
EFS, ereignisfreies Überleben
EMAH-Ambulanz, Ambulanz für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler
EmA-IgA, IgA-Antikörper gegen Endomysium
EPS, Elastosis perforans serpiginosa
F.O.T.T.[®], Facio-Orale-Trakt-Therapie
FISH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Analyse
fT4, freies Tetrajodthyronin
GAS, Goal Attainment Scales
GenDG, Gendiagnostikgesetz
GTG2-IgA, IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase
GuK, Gebärdenunterstützte Kommunikation
HIV, Humanes Immundefizienz-Virus
HLA, humanes Leukozytenantigen
HSCHD, hemodynamically significant congenital heart disease
HSCT, hämatopoetische Stammzell-Transplantation
HWS, Halswirbelsäule
ICF, International Classification of Functioning, Disability and Health
IQ, Intelligenzquotient
J, Jahre
JIA, Juvenile Idiopathische Arthritis
KG, Körpergewicht
KiGGS, Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LJ, Lebensjahr
LM, Lebensmonat
LMA, Larynxmaske
MEDF, Multiple eruptive Dermatofibrome
ML, myeloische Leukämien
MLCC, milia-like calcinosis cutis
MPFL-Plastik, Mediale Patello-Femorale Ligament-Plastik

MRT, Magnetresonanztomographie

MTX, Methotrexat

NCW, neural canal width

NEPA, neurophysiologischen Entwicklungsaufbau

NG, Neugeborenes

NSAR, nicht-steroidalen Antirheumatika

NUG, nekrotisierende ulzerierende Gingivitis

OME, Otitis Media with Effusion

OSA, Obstruktive Schlafapnoen

PAB, Pulmonalarteriell Banding

PAH, pulmonal-arterielle Hypertonie

PANDAS, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection

PAO, periazetabuläre Osteotomie

PAOD, posterioren atlanto-odontoidalen Abstand

PDA, persistierender Ductus arteriosus

PONV, postoperative nausea and vomiting

PPHN, persistierenden pulmonalen Hypertonie des Neugeborenen

PSG, Polysomnografie

PVR, pulmonalvaskulären Widerstandes

RSV, Respiratory-Syncytial-Virus

SE-SL, Schallempfindungsschwerhörigkeit

SGB, Sozialgesetzbuch

SL-SH, Schallleitungsschwerhörigkeit

SPZ, Sozialpädiatrisches Zentrum

TAM, transiente abnorme Myelopoese

TMD, transiente myeloproliferative Erkrankung

TNF-alpha, Tumornekrosefaktor

TOF, Fallot-Tetralogie

TPO-AK, Thyreoperoxidase-Antikörper

TSH, Thyreoidea-stimulierendes Hormon

VSD, Ventrikelseptumdefekt

WHO, world health organization

Erstellungsdatum: 07/2016

Überarbeitung von:

Nächste Überprüfung geplant: 07/2019

28.6.2019: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.7.2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online