

Aus der Kinderklinik-Kardiologie
Der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. J. Vogt -

DIE KLINISCHE DIAGNOSE DES NOONAN-SYNDROMS
Eine Querschnittsuntersuchung zur Extraktion der relevantesten klinischen
Merkmale mittels logistischer Regressionsanalyse.

INAUGURAL-DISSERATION
zur
Erlangung der doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von Wist, Elena
aus Karaganda (Kasachstan)

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt

2. Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. Wichter

Tag der mündlicher Prüfung: 22.10.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinderkardiologie
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. J. Vogt -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Wichter
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J. Vogt

Zusammenfassung

DIE KLINISCHE DIAGNOSE DES NOONAN-SYNDROMS

Eine Querschnittsuntersuchung zur Extraktion der relevantesten klinischen
Merkmale mittels logistischer Regressionsanalyse.

von ELENA WIST

Das Noonan-Syndrom (NS) ist ein autosomal-dominanter Symptomkomplex, der durch variable Ausprägungen vielfältiger Merkmalen charakterisiert ist. Die Inzidenz wird auf 1:1000 - 1:2000 geschätzt. Als Ursache des NS wurden Mutationen im PTPN11 Gen vermutet, diese liegen jedoch nur in 30-50% vor. Wegen dieser diagnostischen Limitierungen und den hohen Kosten der Mutationsanalysen, wird die Diagnose eines NS weiterhin anhand klinischer Merkmale gestellt. Das Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostisch relevantesten Merkmale des NS zu ermitteln. In diese Querschnittsuntersuchung wurden die Daten von 81 NS-Patienten und 63 gesunden Familienangehörigen eingeschlossen. Mittels binärer logistischer Regression mit schrittweiser Datenreduktion wurden aus der Vielzahl der Merkmale die relevantesten Items extrahiert. Mit diesen Informationen gelang es ein Modell zu entwickeln, anhand dessen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines NS für jede untersuchte Person berechnet werden kann. Die Sicherheit dieses Modells Personen richtig zuzuordnen wurde anschließend mit einer Diskriminanzanalyse überprüft. Aus dem breiten Spektrum klinischer Merkmale eines NS konnten acht Merkmale als besonders signifikant ermittelt werden: sichtbares und tastbares Pterygium colli, Herzfehler, Thoraxdeformität, weiter Mamillenabstand, antimongoloide Lidachse, Ptosis, Mikro-/ Retrogenie und tiefer und inverser Haaransatz. Allein mit diesen Merkmalen gelang in dem Modell eine nahezu 100% richtige Unterscheidung von Personen mit und ohne NS. Die 8 dichotomen Merkmale haben 256 Kombinationsmöglichkeiten, deren Wahrscheinlichkeit für ein NS in der Tabelle 10.2 auf Seite VII dargestellt sind. Die binäre logistische Regressionsanalyse ist ein geeignetes Verfahren Patienten mit einem NS von ihren gesunden Familienangehörigen zu unterscheiden. Grundlage dafür ist die Berechnung der individuellen Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des Syndroms anhand des Vorliegens bzw. Fehlens typischer klinischer Merkmale. Weitere Untersuchungen werden zeigen, ob unser Modell Patienten mit Noonan-Syndrom in der Normalbevölkerung detektieren kann und wie weit eine Unterscheidung von ähnlichen Syndromen gelingt.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2007

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
3	PATIENTEN UND METHODEN	20
3.1	Erfassung der Patienten und Familienangehörigen	20
3.2	Diagnosekriterien	21
3.3	Datenerhebung	22
3.4	Datenaufbereitung	24
3.4.1	Skalenniveaus	25
3.4.2	Fehlende Werte	26
3.4.3	Datenexploration	26
3.4.4	Normalverteilung	27
3.4.5	Parametrische und nichtparametrische Tests	27
	Kolmogorow-Smirnov-Test	28
	Chi-Quadrat-Test (x^2 -Test)	29
3.5	Analyseverfahren	29
3.5.1	Deskriptive Statistik	29
3.5.2	Analytische Statistik	29
	Irrtumswahrscheinlichkeit p	30
	Kreuztabellen	31
	Korrelationsmaße	31
	Kombinatorik	32
3.5.3	Regressionsanalyse	33
	Binäre logistische Regression	34
3.5.4	ROC-Kurven	38
3.5.5	Diskriminanzanalyse	40
4	ERGEBNISSE	42
4.1	Gruppen	42
4.2	Alter bei Untersuchung	42
4.3	Diagnosealter	43

Inhaltsverzeichnis

4.4	Kardiologische Aspekte	43
4.4.1	Noonan-Patienten	43
4.4.2	Familienmitglieder	49
4.5	Genetik	50
4.5.1	Karyotyp	50
4.5.2	Familiäres Noonan-Syndrom	50
4.5.3	PTPN 11-Gen	51
4.5.4	PTPN 11-Mutation und phänotypische Merkmale	51
4.6	Phänotypische Merkmale	54
4.6.1	Noonan-Patienten	54
	Gesamtgruppe	54
	Geschlechtsunterschiede	57
4.6.2	Familienangehörige	63
4.6.3	Gruppenvergleich	64
4.7	Statistische Auswertungen der klinischen Merkmale	67
4.7.1	Modellbildung durch die Analyse einzelner Variablen	67
	Variablenfusion	67
	Systemdefinierte fehlende Werte	69
	Kreuztabellen und Chi^2 -Tests	70
	Binäre Regressionsanalyse einzelner Merkmale des Syndroms	71
4.7.2	Schrittweise Analyse der Hauptmerkmale des NS	82
	ROC-Kurve	86
	Diskriminanzanalyse	88
	Geschlechtsunterschiede	91
4.7.3	Einschluss-Analyse der 8 relevantesten Merkmale des Noonan-Syndroms	96
	ROC-Kurve	102
	Diskriminanzanalyse	103
5	DISKUSSION	108
6	ZUSAMMENFASSUNG	126
7	LITERATURVERZEICHNIS	128
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	139
8	DANKSAGUNG	140
9	LEBENS LAUF	141
10	ANHANG	I

Tabellenverzeichnis

3.1	Diagnosekriterien für das Noonan-Syndrom	21
3.2	Entscheidungsschema beim statistischen Test	30
3.3	Irrtumswahrscheinlichkeit p	30
3.4	Interpretation der Korrelationskoeffizienten	32
3.5	Vierfeldertafel zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität	39
4.1	Kardiologische Befunde bei Noonan-Patienten	44
4.2	Pulmonalstenosen in Kombination mit anderen Herzvitien	46
4.3	Shunt Vitium in Kombination mit anderen Herzvitien	47
4.4	Hypertrophe Kardiomyopathie in Kombination mit anderen Herzvitien	48
4.5	Familiäres Noonan-Syndrom	51
4.6	PTPN 11-Mutation bei NS-Patienten	51
4.7	PTPN 11 und statomotorischen Retardierung: Kreuztabelle	52
4.8	PTPN 11 und statomotorischen Retardierung: Chi-Quadrat-Tests	52
4.9	PTPN 11 und statomotorischen Retardierung: Symmetrische Maße	53
4.10	PTPN 11-Mutation und Pulmonalstenosen: Kreuztabelle	53
4.11	PTPN-Gedefekt und Pulmonalstenosen: Chi-Quadrat-Tests	53
4.12	PTPN-Gedefekt und Pulmonalstenosen: Symmetrische Maße	54
4.13	Phänotypische Merkmale der Noonan-Patienten	54
4.14	Einzelbefunde bei Noonan-Patienten	56
4.15	Geschlechtsunterschiede bei NS-Patienten	57
4.16	Geschlechtsunterschiede: Schildthorax, Kreuztabelle	60
4.17	Geschlechtsunterschiede: Schildthorax, Chi-Quadrat-Tests	60
4.18	Geschlechtsunterschiede: Cubitus valgus, Kreuztabelle	61
4.19	Geschlechtsunterschiede: Cubitus valgus, Chi-Quadrat-Tests	61
4.20	Geschlechtsunterschiede: plumpe/breite Hände, Kreuztabelle	61
4.21	Geschlechtsunterschiede: plumpe/breite Hände, Chi-Quadrat-Tests	62
4.22	Geschlechtsunterschiede: plumpe/breite Füße, Kreuztabelle	62
4.23	Geschlechtsunterschiede: plumpe/breite Füße, Chi-Quadrat-Tests	62
4.24	NS-typische Merkmale bei gesunden Familienmitgliedern	63
4.25	NS-typische Merkmale bei NS-Patienten und Familienmitgliedern	64

4.26 NS-typische Merkmale bei NS-Patienten und Familienmitgliedern, Geschlechtsunterschiede	65
4.27 Beurteilung der systemdefinierten fehlenden Werte	69
4.28 Pterygium: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	72
4.29 Pterygium: Modellzusammenfassung	72
4.30 Pterygium: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	72
4.31 Pterygium: Klassifizierungstabelle	73
4.32 Pterygium: Variablen in der Gleichung	73
4.33 Mamillenweite: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	74
4.34 Mamillenweite: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	74
4.35 Mamillenweite: Modellzusammenfassung	75
4.36 Mamillenweite: Klassifizierungstabelle	75
4.37 Mamillenweite: Variablen in der Gleichung	75
4.38 Thoraxdeformität: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	75
4.39 Thoraxdeformität: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	76
4.40 Thoraxdeformität: Modellzusammenfassung	76
4.41 Thoraxdeformität: Klassifizierungstabelle	76
4.42 Thoraxdeformität: Variablen in der Gleichung	76
4.43 Haaransatz: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	76
4.44 Haaransatz: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	77
4.45 Haaransatz: Modellzusammenfassung	77
4.46 Haaransatz: Klassifizierungstabelle	77
4.47 Haaransatz: Variablen in der Gleichung	77
4.48 Antimongoloide Lidachse: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	78
4.49 Antimongoloide Lidachse: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	78
4.50 Antimongoloide Lidachse: Modellzusammenfassung	78
4.51 Antimongoloide Lidachse: Klassifizierungstabelle	78
4.52 Antimongoloide Lidachse: Variablen in der Gleichung	78
4.53 Ptosis: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	79
4.54 Ptosis: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	79
4.55 Ptosis: Modellzusammenfassung	79
4.56 Ptosis: Klassifizierungstabelle	79
4.57 Ptosis: Variablen in der Gleichung	79
4.58 Vitium cordis: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	80
4.59 Vitium cordis: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	80
4.60 Vitium cordis: Modellzusammenfassung	80
4.61 Vitium cordis: Klassifizierungstabelle	80
4.62 Vitium cordis: Variablen in der Gleichung	80
4.63 Genie: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	81
4.64 Genie: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	81
4.65 Genie: Modellzusammenfassung	81

4.66	Genie: Klassifizierungstabelle	81
4.67	Genie: Variablen in der Gleichung	81
4.68	3 Hauptmerkmale des NS: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	82
4.69	3 Hauptmerkmale des NS: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	82
4.70	3 Hauptmerkmale des NS: Modellzusammenfassung	83
4.71	3 Hauptmerkmale des NS: Klassifizierungsergebnisse	83
4.72	3 Hauptmerkmale des NS: Variablen in der Gleichung	83
4.73	Wahrscheinlichkeiten: 3 Hauptmerkmale des NS	86
4.74	ROC-Analyse	87
4.75	ROC: Verarbeitete Fälle	87
4.76	Fläche unter den ROC-Kurven	87
4.77	Diskriminanzanalyse der Hauptmerkmale: verarbeiteten Fälle	89
4.78	Diskriminanzanalyse der Hauptmerkmale: Eigenwerte	89
4.79	Diskriminanzanalyse der Hauptmerkmale: Wilks Lambda	89
4.80	Diskriminanzanalyse der Hauptmerkmale: Klassifizierungsergebnisse	89
4.81	Hauptmerkmale bei Patientinnen: Fallverarbeitung	91
4.82	Hauptmerkmale bei Patientinnen: Omnibus-Tests	91
4.83	Hauptmerkmale bei Patientinnen: Modellzusammenfassung	92
4.84	Hauptmerkmale bei Patientinnen: Klassifizierungsergebnisse	92
4.85	Hauptmerkmale bei Patientinnen: Variablen in der Gleichung	92
4.86	Wahrscheinlichkeiten: 3 Hauptmerkmale bei weiblichen Patienten	93
4.87	Hauptmerkmale bei männlichen Patienten: Fallverarbeitung	94
4.88	Hauptmerkmale bei männlichen Patienten: Omnibus-Tests	94
4.89	Hauptmerkmale bei männlichen Patienten: Modellzusammenfassung	94
4.90	Hauptmerkmale bei männlichen Patienten: Klassifizierungsergebnisse	95
4.91	Hauptmerkmale bei männlichen Patienten: Variablen in der Gleichung	95
4.92	Wahrscheinlichkeiten: 4 Hauptmerkmale bei männlichen Patienten	96
4.93	8 relevanteste Merkmale: Zusammenfassung der Fallverarbeitung	97
4.94	8 relevanteste Merkmale: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten	98
4.95	8 relevanteste Merkmale: Modellzusammenfassung	98
4.96	8 relevanteste Merkmale: Klassifizierungstabelle	98
4.97	8 relevanteste Merkmale: Variablen in der Gleichung	98
4.98	Wahrscheinlichkeiten für die Merkmalskombinationen Nr.140-153	101
4.99	ROC-Analyse der 8 Merkmale	102
4.100	ROC: Verarbeitete Fälle	103
4.101	Fläche unter den ROC-Kurven	103
4.102	Diskriminanzanalyse der 8 relevantesten Merkmale: verarbeitete Fälle	105
4.103	Diskriminanzanalyse: Gruppenstatistik	105
4.104	Diskriminanzanalyse: Gleichheitstest der Gruppenmittelwerte	106
4.105	Diskriminanzanalyse: Eigenwerte	106
4.106	Diskriminanzanalyse: Wilks Lambda	106

Tabellenverzeichnis

4.107	Diskriminanzanalyse: Kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten	106
4.108	Diskriminanzanalyse: Funktionen bei den Gruppen-Zentroiden	107
4.109	Diskriminanzanalyse: Klassifizierungsergebnisse	107
10.1	Wahrscheinlichkeiten: 8 relevanteste Merkmale des NS	I
10.2	Wahrscheinlichkeiten, sortiert nach Variablen	VII

Abbildungsverzeichnis

2.1	PTPN 11-Gen	8
3.1	Dichtefunktion der Normalverteilung	28
3.2	Logistische Regressionskurve	36
3.3	Beispiel einer ROC-Kurve	40
4.1	Kaplan-Meier: HCM bei NS-Patienten	49
4.2	ROC-Kurve für die 3 Hauptmerkmale	88
4.3	ROC-Kurve für 3 Hauptmerkmale, Familienmitglieder	90
4.4	ROC-Kurve für 3 Hauptmerkmale, NS-Patienten	90
4.5	Wahrscheinlichkeit für NS, Merkmalskombinationen Nr. 140-153	102
4.6	ROC-Kurve für die 8 Merkmale	104
4.7	Diskriminanzfunktion, Histogramm	107
10.1	Patientenfoto	XIV
10.2	Patientenfoto	XIV
10.3	Patientenfoto	XIV
10.4	Patientenfoto	XV
10.5	Patientenfoto	XV
10.6	Patientenfoto	XV
10.7	Patientenfoto	XVI
10.8	Patientenfoto	XVI
10.9	Patientenfoto	XVI
10.10	Supravalvuläre Pulmonalstenose	XVII
10.11	HOCM, linker Ventrikel	XVIII
10.12	HOCM, rechter Ventrikel	XVIII
10.13	Relative Häufigkeit klinischer Merkmale bei 81 Noonan-Patienten	XIX
10.14	Einzelbefunde bei den NS-Patienten	XX
10.15	Geschlechtsunterschiede bei NS-Patienten	XXI
10.16	NS-typische Merkmale bei gesunden Familienmitgliedern	XXII
10.17	NS-typische Merkmale bei den Eltern	XXIII
10.18	NS-typische Merkmale bei den Geschwistern	XXIV

Abbildungsverzeichnis

10.19	NS-typische Merkmale bei NS-Patienten und Familienmitgliedern . .	XXV
10.20	Merkmale bei männlichen NS-Patienten und Familienmitgliedern . .	XXVI
10.21	Merkmale bei weiblichen NS-Patienten und Familienmitgliedern . . .	XXVII

1 EINLEITUNG

Seit der Erstbeschreibung durch J. Noonan und D. Ehmke 1963 [67] bis zur jetzigen Zeit ist die Diagnose des Noonan-Syndroms eine rein klinische Diagnose geblieben. Es handelt sich um ein Dysmorphie-Syndrom, das durch die charakteristischen facialen Aspekte in Kombination mit Herzläsionen und Kleinwuchs auffällt. Die Noonan-Facies mit Hypertelorismus, Ptosis, tief sitzenden und nach vorne rotierten Ohren, inversem Haaransatz und Pterygium colli ist typisch und nicht selten diagnostisch wegweisend.

In Bezug auf die Genetik dieses Syndroms herrscht auch heute noch keine eindeutige Klarheit. Die meisten Fälle des NS (> 50%) treten sporadisch auf, ohne Hinweise auf Symptome bei einem der Elternteile. Nur bei 30-50% aller Noonan-Patienten liegt eine autosomal-dominante Mutation im PTPN-Gen vor. Diese neue Möglichkeit der DNA-Diagnostik ermöglicht wenigstens für einen Teil der Patienten eine Sicherheit bei der Diagnosestellung. Es ist ein wesentlicher Schritt zur Aufklärung dieser Erkrankung.

Die Symptomatik ist bei Betroffenen außerordentlich variabel, was die Diagnose immer wieder zweifelhaft macht. Aus diesem Grund variiert die Einschätzung der Inzidenz des Noonan-Syndroms von 1:1000 bis 1:2500 [63]. In den meisten Fällen wird die Diagnose von den Kinderkardiologen gestellt, da das Noonan-Syndrom unter anderem eine der Differentialdiagnosen bei Kindern mit einer Pulmonalstenose ist. Die Herzfehlbildungen sind nicht nur sehr häufig, sondern bleiben auch heute entscheidend für die klinische Situation der Patienten. Dabei ist aber ein Vitium cordis nur ein Symptom aus einer Vielzahl, das bei der Erkrankung auftritt und nicht in jedem Fall vorhanden ist.

Die große Vielfalt der möglichen Merkmale macht die Diagnose Noonan-Syndrom oft unübersichtlich, denn nicht alle Merkmale müssen stets vorhanden sein, wodurch bei den Ärzten in diesem Zusammenhang eine Frage nach der Wichtigkeit der vorliegenden Symptome entsteht.

In dieser Arbeit wurde versucht aus einer Vielfalt der bekannten Merkmale mittels statistischer Verfahren die relevantesten klinischen Symptome sinnvoll zu extrahieren, um noch die eindeutige Diagnose "Noonan-Syndrom" zu ermöglichen.

Dem Aspekt der Familiarität kommt beim Noonan-Syndrom eine besondere Bedeutung zu, denn bestimmte klinische Merkmale sind auch bei den Eltern vorhanden, ohne dass die Diagnose Noonan-Syndrom bei ihnen gestellt werden kann. Anderer-

1 EINLEITUNG

seits muss auch ein möglicher autosomal-dominanter Erbgang berücksichtigt werden. Auf der Basis der durchgeführten Familienuntersuchungen sollten Kriterien zur Diagnose des Noonan-Syndroms noch einmal überarbeitet werden.

Wir erhoffen uns dadurch eine signifikante Unterscheidung in Bezug auf das Vorkommen der relevantesten klinischen Merkmale zwischen Noonan-Patienten und deren Familienangehörigen zu finden, um so dann die Ergebnisse mit höherer Sicherheit auf die Gesamtbevölkerung übertragen zu können.

2 LITERATURÜBERSICHT

Definition

Beim Noonan-Syndrom handelt es sich um eine genetisch bedingte Entwicklungsstörung, die durch eine Vielzahl von Fehlbildungen gekennzeichnet ist. Die Fehlbildungen betreffen sowohl das äußere Erscheinungsbild als auch die inneren Organe. Kraniofaziale Dysmorphien, Skelettveränderungen, Herzfehler und mentale Retardierung charakterisieren dieses Syndrom.

Bezüglich der phänotypischen Merkmale gibt es eine große Ähnlichkeit mit dem Ullrich-Turner-Syndrom (UTS). Aus diesem Grund bezeichnete man früher das Noonan-Syndrom auch als Pseudo-Turner-Syndrom oder als Male-Turner-Syndrom. Im Gegensatz zum UTS sind jedoch keine Abweichungen der Chromosomen von der Norm, weder hinsichtlich der Anzahl noch hinsichtlich der Struktur, nachweisbar. Es sind also Patienten beiderlei Geschlechts betroffen und haben einen unauffälligen Chromosomensatz mit 46,XX bzw. 46,XY.

Historischer Überblick

1883 wurde erstmalig von O. Kobylnski [46] ein zwanzigjähriger Mann mit auffälligen äußeren Merkmalen beschrieben. Ihm fiel bei diesem Patienten eine besonders ausgeprägte flughautähnliche Ausbreitung am Hals auf.

1930 zitierte O. Ullrich [106] in seiner Erstbeschreibung des UTS mehrere Darstellungen männlicher Patienten mit einem Pterygium colli.

Maude Abbott verfasste in den USA die erste Klassifikation angeborener Herzfehler bei Kindern. Sie ordnete die anatomisch-pathologischen Befunde von über 1.000 Kindern den Symptomen zu. 1936 erschien ihr Grundlagenwerk "Atlas of Congenital Heart Diseases". Hier veröffentlichte sie ein Bild eines Jungen mit einer Pulmonalstenose. Auf diesem Bild ist ein Hypertelorismus, eine antimongoloide Lidachse, eine Ptosis, tief ansetzende Ohren, Pterygium colli, ein tiefer Haaransatz und ein weiter Mamillenabstand des Jungen zu erkennen, eben die typischen Merkmale des Noonan-Syndroms [61].

1943 wurde von Flavell [29] zum ersten Mal die Bezeichnung "männliches Turner-Syndrom" für die Beschreibung eines Patienten verwendet. Dieser Patient wies neben dem Pterygium colli einen Kleinwuchs, Cubitus valgus, eine Mikrognathie und auffallend kleine Hoden auf. Die Intelligenz des Patienten war normal bzw. un-

auffällig. Seit diesem Zeitpunkt wurde in diesem Zusammenhang die Bezeichnungen “männliches Turner-Syndrom“, “Turner-Phänotyp“, “Pseudo-Turner“ oder “Male-Turner-Syndrom“ verwendet, was auch passend erschien, da überwiegend männliche Patienten beschrieben wurden.

Eine bessere Unterscheidung zwischen einem Noonan-Syndrom und einem Ullrich-Turner-Syndrom bei weiblichen Patienten war erst seit der Identifizierung des 45,X0 Karyotyps bei UTS-Patientinnen von Ford 1959 [30] möglich geworden. Hieraus entstand dann aber die paradoxe Situation, dass es weibliche Patienten mit einem “Male-Turner-Syndrom“ gab. Daher schlugen Smith et al. im Jahre 1965 [98] die heute allgemein akzeptierte Bezeichnung “Noonan-Syndrom“ vor.

Die Bezeichnung geht auf die zeitgenössische US-amerikanische Kinderkardiologin, Jacqueline Noonan, zurück [67]. J. Noonan und Dorothy Ehmke beschrieben im Jahr 1963 neun Patienten, die durch die Kombination von valvulären Pulmonalstenose, Hypertelorismus, leichter geistiger Behinderung, Ptosis und Kryptorchismus auffielen, und so die verblüffende Ähnlichkeit miteinander aufwiesen.

1968 erfolgte von J. Noonan eine weitere Publikation mit dem Titel “Hypertelorism with Turner Phenotype“. Hier wurden Befunde von insgesamt 19 Patienten, 12 männlichen und 7 weiblichen, veröffentlicht, die einen normalen Karyotyp aufwiesen. Bei den phänotypischen Ausprägungen handelte es sich vor allem um auffällige Gesichtszüge, die durch einen Hypertelorismus, eine Mikrognathie, eine antimongoloide Lidachse und tief angesetzte Ohren zum Vorschein kamen. Des Weiteren fielen Pterygium colli und Skelettfehlbildungen auf. Die Hälfte der erfassten Jungen hatte einen Maldescensus testis, die Pubertätsentwicklung der Mädchen war verzögert. Alle untersuchten Patienten wiesen eine kardiale Fehlbildung auf. In der Anzahl dominierend traten dabei Pulmonalstenosen auf, vereinzelt wurden auch Vorhofseptumdefekte und persistierende Ductus arteriosus Botalli beobachtet. Zwar wurde bei allen 19 von J. Noonan erfassten Patienten ein Vitium cordis festgestellt, sie ahnte aber bereits damals, dass Charakteristika des Krankheitsbildes auch ohne begleitendes Herzfehler auftreten könnte. Zum ersten Mal wurde in dieser Publikation von ihr erwähnt, dass einzelne Merkmale auch bei den meisten Eltern nachweisbar waren. So vermutete Noonan ätiologisch eine familiäre Erkrankung mit multifaktoriellem Vererbungsmuster [68].

Häufigkeit

Wegen der Probleme bei der Diagnosestellung des Noonan-Syndroms und der Tatsache, dass viele der mildereren Fälle undiagnostiziert bleiben, schwanken Schätzungen des Vorkommens dieser Erkrankung mit einer Frequenz von 1:1000 bis 1:2500 Personen. Aufgrund des variablen Erscheinungsbildes schlagen Mendez und Opitz [63]

für das Auftreten milder Ausprägungsgrade sogar eine Häufigkeit von 1:100 vor. Das Noonan-Syndrom ist somit relativ häufig. In Deutschland sind circa achtzigtausend Personen von diesem Syndrom betroffen [32].

Das Noonan-Syndrom kommt bei männlichen und weiblichen Personen gleich oft vor. Es gibt keine Hinweise auf eine höhere Abortrate bei erkrankten Feten im Vergleich zu den gesunden.

Collins [17] erwähnt in seiner Publikation einen Zusammenhang zwischen familiärem Noonan-Syndrom und der niedrigen sozioökonomischen Schicht. Das sporadisch auftretende NS kommt dagegen in allen Schichten gleich verteilt vor.

Da es bislang nur die Möglichkeit gab, dieses Syndrom aufgrund der vorhandenen klinischen Merkmale zu diagnostizieren, haben schon viele Autoren im Laufe der Zeit versucht, Diagnosekriterien für das Noonan-Syndrom festzulegen. So wurde von Duncan [22] ein Score entwickelt, in dem für mindestens 20 klinische, kardiologische und anamnestische Merkmale unterschiedlich hohe Punktzahlen vergeben werden. Nach diesem Score gilt die Diagnose NS als gesichert, falls mehr als 60% der möglichen Punktzahl erreicht werden. Nach der vorhandenen Literatur hat dieser Score jedoch kaum klinische Anwendung gefunden. Des Weiteren entwickelten Van der Burg et al. [110] ebenfalls ein Scoring-System zur Diagnosesicherung eines Noonan-Syndroms. 6 Kriterienkategorien wurden hierzu aufgestellt (Gesicht, Herz, Körpergröße, Brustkorb, Familienanamnese und Diverses), die einen bestimmten Phänotyp beinhalten. Für jede Kriterienkategorie erfolgte die Einteilung in A und B. Ein definitives Noonan-Syndrom galt hier als gesichert, falls die festgelegte Kombination der Kriterien erfüllt ist.

Besonders schwierig ist die Stellung der Diagnose eines Noonan-Syndroms bei Patienten mit diskreten Merkmalsausprägungen. Bekannt ist ferner eine Wandlung des äußeren Erscheinungsbildes mit dem Alter (Näheres dazu auf der Seite 11). Aus diesen Gründen gibt es bisher keine genaueren Angaben zur Häufigkeit des NS.

Ätiologie

Beim Noonan-Syndrom handelt es sich um eine genetisch bedingte Entwicklungsstörung, die durch eine Vielzahl von Fehlbildungen gekennzeichnet ist [68], [109], [63], [38], [102], [103].

Vererbungsmuster

Das Noonan-Syndrom ist ein vererbbares Dysmorphie-Syndrom mit stark variabler Expression. Die meisten Fälle des Komplexes (> 50%) treten dabei sporadisch auf, das heißt, ohne Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung bei einem der Elternteile. Falls eine familiäre Häufung des Syndroms vorliegt,

handelt es sich meist um ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster. Da die Diagnose des Noonan-Syndroms bislang eine rein klinische Diagnose geblieben ist, und viele für die Krankheit wegweisende Merkmale recht uncharakteristisch sind und auch bei mehreren anderen Syndromen oder als Normvariante vorkommen, ist es nicht auszuschließen, dass bei sporadischen Fällen ein Elternteil mit Mikrosymptomen unerkannter Träger des Noonan-Syndroms bleibt. Bei Eltern, die selbst von dem Syndrom betroffen sind, besteht demnach für jedes weitere Kind ein Risiko von 50%, ein NS zu bekommen. Falls beide Elternteile keine Merkmale des Syndroms aufweisen, beträgt das empirische Wiederholungsrisiko weniger als 1% [94]. Vorhersagen über den zu erwartenden klinischen Ausprägungsgrad beim Kind sind nicht möglich.

Es existieren einige wenige gut dokumentierte Stammbäume, die auf einen rezessiven Erbgang beim Noonan-Syndrom hindeuten [49], [109].

Neuere Studien haben ergeben, dass die Übertragung von Eltern auf die Kinder häufiger stattfindet, als man ursprünglich vermutete. Öfter ist es die Mutter, die das Syndrom weitervererbt (3 : 1 = Mutter : Vater). Aus diesem Grund wurde ein weiterer X-Chromosomal rezessiver Vererbungsmuster vermutet. Diese Annahme wurde aber aufgrund des Faktums, dass männliche Noonan-Patienten bei bestehendem Kryptorchismus infertil sind und dadurch ein matrilinearere Vererbungsmodus imponiert wird, verworfen.

Molekulargenetik

Im November 2001 wurde von Tartaglia et al. [102] ein Gen beschrieben, das für einen Großteil der Noonan-Fälle verantwortlich zu sein schien. Der Locus wurde durch Kopplungsanalysen in großen holländischen und belgischen Noonan-Familien mit dominanter Vererbung auf dem Chromosom 12 identifiziert und weiter auf den langen Arm des Chromosoms eingegrenzt [38], [53], [91], Abbildung 2.1 auf Seite 8. Das Gen beeinflusst eine Vielzahl von Stoffwechsel- und Wachstumsvorgängen, es ist als Schlüsselmolekül essentiell für die Aktivierung von Wachstumsfaktoren, Hormonen und Zytokinen, sowie für die Zelladhäsion in der embryonalen Entwicklung. Aus diesem Grund ist es gut vorstellbar, dass Mutationen in diesem Gen zu einem abnormen Wachstum des Herzmuskels und anderer Körperpartien führen können [38], [48], [91].

Des Weiteren wurde von Tartaglia et al. im November 2001 [102] gezeigt, dass für das NS in bis zu 50% Defekte in diesem so genannten PTPN 11-Gen verantwortlich sind. Durch weitere Untersuchungen haben sich 27 verschiedene Mutationen bei mehr als 100 nicht verwandten Indexpatienten nachweisen lassen [15], [48], [53], [57], [103], [104]. Zwei verschiedenen Mutations-Hotspots

haben sich in diesem Zusammenhang hervorgehoben. Es handelt sich um Exon 3 mit den wichtigen Codons 60 bis 63 und Exon 8 mit wichtigem Codon 308. Gemeinsam stellen die Mutationen in Exon 3 und 8 circa 70 Prozent aller bekannten Mutationen dar. Allein die Aberration Asn 308 Asp macht circa 20 Prozent aller gefundenen Mutationen aus [103], [104], [91].

Die ersten statistischen Auswertungen zeigten, dass PTPN 11-Mutationen in einer spezifischen Subgruppe von Noonan-Patienten vorkommen [103]. Bei diesen Patienten erwiesen sich eine insgesamt höhere Prävalenz der Pulmonalstenosen und ein weniger häufiges Vorkommen der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie.

Durch die Kenntnis dieses Gens ist jetzt eine molekulargenetische Untersuchung bei Verdacht auf das Noonan-Syndrom möglich. Nach bisherigen Daten findet man aber nur in circa 30% der Fälle hier eine Genveränderung vor [91]. Auffallend war weiterhin, dass in einigen Familien mit einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster ein unauffälliges PTPN 11-Gen vorlag und in anderen Familien ein rezessiver Erbgang angenommen werden musste [109].

Aus diesem Grund ist es zu erwarten, dass für die verbleibenden Fälle weitere verantwortliche Gene bald identifiziert werden können. Mindestens zwei weitere Loci kommen hier in Betracht. Folglich existiert also eine starke molekulargenetische Heterogenität für das Noonan-Syndrom.

Diese neue Möglichkeit der DNA-Diagnostik ist dennoch hilfreich, die häufige und unsichere Differenzialdiagnose "Noonan-Syndrom" wenigstens für einen Teil der Patienten zu sichern und so Betroffene, Angehörige und Ärzte aus einer diagnostischen Unsicherheit zu befreien. Es ist ein wesentlicher Schritt zur Aufklärung dieses Syndroms.

Das PTPN 11-Gen

Das PTPN 11-Gen erstreckt sich über 56 Kilobasen (Kb) und umfasst 15 Exons. Daraus wird eine circa 2,3 Kb lange mRNA synthetisiert. Das Genprodukt ist das SHP-2-Protein. Dieses besteht aus 524 Aminosäuren.

Dieses Gen ist als Schlüsselmolekül essentiell für die Aktivierung von Wachstumsfaktoren, Hormonen und Zytokinen und ist für die Zelladhäsion in der embryonalen Entwicklung verantwortlich. Es ist in der Entwicklungs- und Zellbiologie schon länger als wichtiger Regulator der Signaltransduktion von Wachstumsfaktoren bekannt [27]. Bei den Tierversuchen mit SHP-2-Knockout-Mäusen sterben diese im Embryonalstadium (Tag 11-12 post conceptionem) und weisen Störungen vor allem der mesenchymalen Strukturen auf [4].

Das erwähnte PTPN 11-Genprodukt besteht aus zwei SH2-Domänen und einer enzymatisch aktiven Phosphorylase-Domäne. Die Aufgabe der SH2-

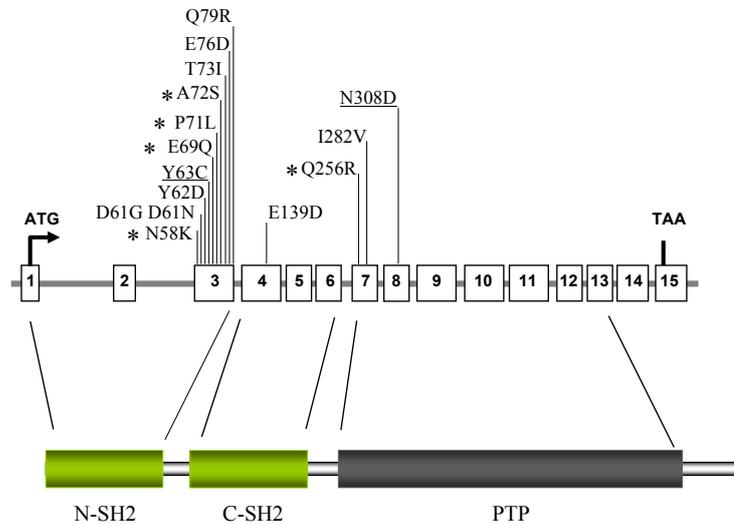


Abbildung 2.1: Identifizierte Mutationen im PTPN 11-Gen, Darstellung der 15 Exons und des Genprodukts aus 2 SH2- und einer Phosphorylase-Domäne, Musante et al. [65].

Domänen besteht in der Bindung an die Phosphotyrosingruppen anderer Proteine. Durch diese Bindung kommt es zu einer Autoaktivierung des SHP-2-Proteins. Daraufhin werden vom aktivierten SHP-2-Protein weitere, distal in der Signalkaskade liegende Faktoren, wie zum Beispiel MAP-Kinasen und STAT-Proteine, dephosphoryliert. Unterschiedlich nach Zell- oder Gewebetyp können andere an SHP-2 bindende Proteine (z.B. Gab1 und 2) die Aktivität von SHP-2 modifizieren. Aus diesem Grund verursacht SHP-2-Protein in unterschiedlichen Geweben auch ganz unterschiedliche Reaktionen und hat somit verschiedene Wirkungen und Aufgaben. So ist das SHP-2-Protein einerseits für die Proliferation von embryonalen Stammzellen verantwortlich, wirkt aber andererseits gleichzeitig proliferationshemmend in hämatopoetischen Zellen. Generell scheint also das SHP-2-Protein fördernd auf die Migration, Proliferation und Differenzierung von Zellen, hemmend auf die Prozesse wie T-Zell-Aktivierung und Zelladhäsion, unter anderem auch Thrombozytenaggregation, zu wirken [48], [91].

SHP-2 liegt somit im Zentrum der Regulation fast aller wesentlichen Wachstums- und Differenzierungsprozesse und gilt deswegen als essentielles Schlüssel-molekül. Diese Charakteristika des Genprodukts könnte unter anderem die vielfältige Symptomatik beim Noonan-Syndrom erklären.

Verwandte Syndrome

Im Weiteren besteht eine allelische Verbindung des PTPN 11-Gens zu mehreren "Noonan-ähnlichen" Syndromen. Die klinische Abgrenzung des Noonan-Syndroms von diesen anderen so genannten "Multiplen Congenitalen Anomalie" (MCA) Syndromen ist in vielen Fällen äußerst problematisch. Es handelt es sich um folgende verwandte Syndrome:

- Cardio-Faciale-Cutane-Syndrom (CFC-Syndrom)
Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch ähnliche dysmorphe Stigmata wie bei dem Noonan-Syndrom aus. Obendrein kommen die ektodermalen Auffälligkeiten wie trockene Haut, Alopezie und hyperkeratotische Läsionen dazu. Ein Krampfleiden und regelmäßig auftretende mentale Retardierung sind charakteristisch für diese Erkrankung. Somit ist dieses Syndrom schwerwiegender als das Noonan-Syndrom [53], [109], [91].

- Neurofibromatose Typ 1-Noonan-Syndrom (NF-NS-Syndrom)
Eine gewisse Überlappung des klinischen Erscheinungsbildes der beiden Erkrankungen Noonan-Syndrom und Neurofibromatose Typ 1, die sich in Symptomen wie Kleinwuchs, psychomotorische Entwicklungsstörungen und Skelettdeformitäten bemerkbar machte, verursachte eine Suche nach der möglichen gemeinsamen Ätiologie dieser beiden Krankheitsbilder. Diese Kombination wird von vielen Autoren als eigenständiges Syndrom oder als besondere Manifestation des Noonan-Syndroms angesehen und dann als NF-NS-Syndrom bezeichnet.

Hier ist es zu bedenken, dass sowohl das NS als auch die Neurofibromatose häufige Erkrankungen sind und eine gewisse Zahl von zweifach betroffenen Personen statistisch gesehen zu erwarten ist. Ob es sich hierbei um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt oder ob die Manifestation der klinischen Merkmale durch eine Deletion mehrerer benachbarter Gene (Contiguous-Gene-Syndrom) verursacht wird und schließlich, ob der NF-NS-Phänotyp eine allelische Variante eines der beiden Krankheitsbilder darstellt, kann durch molekulargenetische Analysen geklärt werden.

In mehreren Arbeiten konnten mit Hilfe dieser Methode in NF-NS-Familien eine Kopplung der Neurofibromatose-Mutationen mit dem NS-Phänotyp ausgeschlossen werden [5], [54]. Von 2.322 Neurofibromatose-Patienten der amerikanischen National Neurofibromatosis Foundation International Database (1991-1998) weisen nur vier ein NS auf [55]. Bei dem NS-NF-Syndrom handelt es sich also eher um eine klinische Variante der Neurofibromatose Typ 1, da diese Daten vielmehr ein zufälliges

Zusammentreffen beider Erkrankungen annehmen lassen [91]. Ob daneben ein eigenständiges NS-NF-Syndrom existiert, muss zurzeit offen bleiben.

- **LEOPARD-Syndrom**

Zu den charakteristischen Symptomen dieses Syndroms gehören multiple Lentiginen, pathologische EKG-Veränderungen, okuläre und urogenitale Anomalien, Pulmonalstenose, Kleinwuchs und Innenohrschwerhörigkeit. Somit liegt auch hier auf der Hand, dass Überlappungen in den Merkmalausprägungen beider Syndrome vorhanden sind. Vor kurzem konnte nachgewiesen werden, dass das LEOPARD-Syndrom ebenfalls durch Mutationen im PTPN 11-Gen verursacht wird [21], [54]. Dabei handelt es sich aber um spezifische Mutationen, die bislang bei keinem Noonan-Patienten gefunden wurden. Das LEOPARD-Syndrom ist also womöglich allelisch zum NS.

Phänotypische Merkmale

Das Noonan-Syndrom ist eine genetische Störung. Da es aber bis heute keinen definitiven Test für die Erkrankung gibt, wird die Diagnose auf Grund bestimmter Merkmale gestellt. Diese Merkmale sind jedoch im Vorkommen variabel, und der Grad, in dem sie zum Ausdruck kommen, kann nicht nur von Kind zu Kind, sondern auch mit dem Alter sehr unterschiedlich sein. Viele der milderer Fälle des Syndroms werden nicht diagnostiziert, sofern nicht ein begleitendes Vitium cordis oder ein ausgeprägter Kleinwuchs Anlass zu einer Untersuchung geben. Die Angaben zur Frequenz der einzelnen Merkmale unterliegen einer großen Schwankungsbreite. Hierfür ist unter anderem die unterschiedliche Auswahl der Patientenkollektive in den verschiedenen Untersuchungen verantwortlich. So basiert eine Vielzahl von Publikationen auf einer Patientengruppe mit einer kardiologischen Fehlbildung. Aus diesem Grund wird vermutlich die Häufigkeit der Herzfehler überschätzt.

Die nachfolgenden Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die Veröffentlichungen von Allanson [3], Collins [17], Mendez und Opitz [63], Nora [72], Ranke et al. [81] und Sharland [93].

Gesichtsmerkmale

Das NS ist gekennzeichnet durch kraniofaziale Dysmorphien. In fast jeder Pu-

blikation wird die typische Noonan-Facies mit folgenden Gesichtsmarkmalen erwähnt:

- Hypertelorismus (75%)
- Ptosis (42-50%)
- Epikanthus (22-41%)
- Antimongoloide Lidachse (95%)
- Mikrognathie (22-41%)
- Gotischer Gaumen (45-51%)
- Niedrig angesetzte, nach vorne rotierte Ohren (63-90%)
- Zahnfehlstellung, Hypoplasia Molar
- Strabismus, Myopie

In den Publikationen von Allanson [2], [3] wurde eine typische Wandlung der Gesichtszüge der Noonan-Patienten mit dem Alter beschrieben. Diese altersabhängigen Veränderungen könnten die Heterogenität des Syndroms erklären, denn auch innerhalb der Familien kommt es zu sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern bei mehreren betroffenen Familienmitgliedern verschiedenen Alters. So weisen die Neugeborenen und Säuglingen zusätzlich zu den erwähnten klinischen Merkmalsausprägungen einen relativ großen Kopf mit prominenten Augen, verdickte Augenlidern und eine tief- bzw. flachgedrückte nasale Brücke. Mit den weiteren Jahren verändert sich die Gesichtsform und wird eher dreieckig, die Prominenz der Augen und der Epikanthus werden unauffälliger, der Nasenrücken wird um vieles schmaler. Auffallend wirkt im Gesicht vor allem die Ptosis. Die Kinder ähneln besonders in dieser Zeit Kindern mit Ullrich-Turner-Syndrom. Im Erwachsenenalter treten besonders die Nasolabialfalten hervor. Mit wenigen Ausnahmen kann man behaupten, dass das äußere Erscheinungsbild der Noonan-Patienten mit dem Alter immer mehr der Normalbevölkerung ähnelt [3].

Hals

Folgende Veränderungen am Hals sind charakteristisch für das NS:

- Tiefer/inverser Haaransatz (62-95%)
- Pterygium colli (62-95%)

- Kurzer Hals

Ein Pterygium colli ist nicht bei allen Patienten so gut ausgeprägt, dass es auch sichtbar ist, in vielen Fällen kann man es nur palpatorisch bei Drehung des Kopfes feststellen. Öfters wird es außerdem erst mit zunehmendem Alter deutlicher [3], [2]. Die Neugeborenen weisen oft im Hals- und Nackenbereich eine cutis lata auf, die sich später nicht selten zu Pterygium colli entwickelt.

Sternumdeformation

Zu weiteren phänotypischen Merkmalen gehören die Dysmorphien im Bereich des Thorax. Folgende Veränderungen sind hierbei zu erwähnen:

- Proximale Kielbrust (50-95%)
- Distale Trichterbrust (50-95%)
- Schildthorax (60-90%)
- Weiter Mamillenabstand

Von Sharland et al. [93] wird in diesem Zusammenhang ein typisches Auftreten einer Kombination aus proximalen Kiel- und distalen Trichterbrust beschrieben. In mehreren Publikationen werden Schildthorax, distale Trichterbrust und proximale Kielbrust gemeinsam als thorakale Veränderungen beschrieben.

Lymphatisches System

Viele Personen mit Noonan haben überschüssige Haut im Nacken. Dieses erscheint als ein "Schwimm-Hals", der durch eine während der Schwangerschaft entwickelte cystische Hygroma verursacht worden sein kann. Dieses kann durch Ultraschallprüfung während der Schwangerschaft festgestellt werden, obgleich das Vorhandensein einer cystischen Hygroma keine sichere Diagnose für das Noonan-Syndrom ist.

Lymphödeme mit typischer Schwellung der Hand- und/oder Fußrücken sind vor allem postpartal bei Neugeborenen mit Noonan-Syndrom häufig aufzufinden. Viele Kinder machen in diesem Fall bei der Geburt einen generalisierten ödematösen Eindruck [3], [13]. In mehreren Untersuchungen wurden systemische Fehlbildungen des lymphatischen Systems in Form einer angeborenen Hyperplasie oder eines Fehlens der oberflächlichen Lymphgefäße nachgewiesen [63]. Insgesamt 20% der Neugeborenen Noonan-Patienten weisen eine Veränderung des Lymphsystems auf. Mit dem Alter vermindert sich üblicherweise das Schwellen der Extremitäten [3].

Haut- und Nagelveränderungen

Folgende Haut- und Nagelveränderungen sind bei den Noonan-Patienten vermehrt aufzufinden:

- Pigmentnaevi (25%)
- Café-au-lait-Flecken
- Lentigines
- Hyperkonkave /-konvexe Finger- und/oder Fußnägel

Die erwähnte Pigmentnaevi bilden sich zum größten Teil erst in der Kindheit und Jugend der Patienten aus und sind somit nicht immer sofort bei der Geburt anwesend. Die weiteren cutanen Veränderungen der Noonan-Patienten, wie Café-au-lait-Flecken und Lentigines, stehen stets als Differentialdiagnosen zu den Hautveränderungen der verwandten Syndrome, wie Neurofibromatose Typ 1 oder LEOPARD-Syndrom zur Verfügung, und sind nicht immer einfach von ihnen abzugrenzen.

Niere und ableitende Harnwege

11-25% der Noonan-Patienten weisen nach Sharland et al. [93] eine Fehlbildung der Nieren und/oder der Harnwege auf. Mit 11% wurde ein ähnliches Ergebnis von George [31] angegeben. Festgestellt wurde dabei mehrmals eine Nierenbeckenerweiterung, beruhend auf einer subpelvinen Stenose. Ansonsten sind einseitige Nierenagenesien, eine einseitige Niere oder Doppelnieren und beidseitige Nierenzysten diagnostiziert worden.

Skelettsystem

Folgende Veränderungen werden hier zusammengefasst:

- Cubitus valgus (54%)
- Eingeschränkte Supinations- und Streckhemmung im Ellenbogengelenk
- Metakarpalzeichen: Verkürzung einer/mehrerer Mittelhand- und/oder -fußknochen
- Fingerdeformitäten wie Klinodaktylie, Kamptodaktylie u.ä.
- Madelungsche Deformität [83]
- Skoliose, Kyphose

Gedehstörungen

Probleme mit der Nahrungszunahme sind besonders in der Kindheit sehr weit verbreitet [3]. Säuglinge haben häufig einen schwachen Saugreflex und neigen dazu, während der Nahrungsaufnahme schnell zu ermüden. Einige zeigen wenig oder gar kein Interesse am Essen. Begleitend sind nicht selten häufiges und starkes Erbrechen aufzufinden. Diese Schwierigkeiten können sich bis weit in das zweite Lebensjahr fortsetzen. Im Allgemeinen scheinen sich aber die Probleme mit der Nahrungszunahme im Laufe der Zeit zu bessern.

Bei Säuglingen und Kindern mit NS treten oft Entwicklungsverzögerungen auf und die Meilensteine in der Entwicklung werden später als durchschnittlich erreicht. So ist zum Beispiel das durchschnittliche Alter der Kinder mit Noonan-Syndrom beim freien Sitzen 10 Monate, beim freien Gehen 21 Monate und beim Sprechen 31 Monate.

Wachstum und Körperproportionen

Obgleich ungefähr 80% der Personen mit NS eine kleine Statur haben, ist diese normalerweise nicht extrem: die durchschnittliche männliche Größe ist 161,0-162,5 cm und die durchschnittliche weibliche Größe 150,5-152,7 cm [81].

Die Körperlänge und das Körpergewicht der Noonan-Patienten liegen zum Zeitpunkt der Geburt in der Regel noch im Normbereich [17], [63], [81]. In den ersten Lebensjahren sinken die Werte der Kinder dann bis auf oder knapp unter die 3. Perzentile [93]. Bis zur Pubertätsentwicklung bleiben jedoch die Werte perzentilenparallel. Aufgrund der, in der Regel um circa 2 Jahre verzögert eintretender Pubertät der Noonan-Patienten, entfernen sie sich in der nachfolgenden Zeit infolge des verspäteten Wachstumsschubs immer weiter von der 3. Perzentile. Im weiteren Verlauf erreichen die Patienten ihre Endgröße zwar erst am Ende der zweiten Lebensdekade, die Werte liegen aber noch immer im Bereich der 3. Perzentile der gesunden Normalbevölkerung.

Angesichts einer positiven Beeinflussung des Kleinwuchses bei UTS-Patienten mit einer Wachstumshormontherapie, wurde diese auch bei Noonan-Patienten in Studien angewandt, obwohl die meisten Kinder mit NS kein Wachstumshormondefizit haben [18], [41], [56], [70], [77], [81], [85], [100]. Ob diese Therapie wirklich die Größe im Erwachsenenalter der Noonan-Patienten erhöht, ist noch nicht bekannt. Die Ergebnisse sind erst dann abzuschätzen, wenn Daten zur Endgröße der behandelten Patienten vorliegen.

Generell bleibt Kleinwuchs ein Hauptsymptom bei Noonan-Patienten, obwohl er deutlich weniger ausgeprägt ist als bei den Turner-Frauen: einen echten Kleinwuchs mit Körpergrößen weit unterhalb der 3. Perzentile zeigen weniger als die Hälfte der NS-Patienten, weit über 95 Prozent der Betroffenen liegen

jedoch unterhalb der 25. Perzentile [114], [91].

Pubertätsentwicklung

Im Allgemeinen ist die Pubertätsentwicklung bei Jungen und Mädchen mit Noonan-Syndrom im Durchschnitt um 2 Jahre verzögert.

Bei weiblichen Noonan-Patienten ist in der Regel ein normaler Menstruationszyklus vorhanden. Der Mittelwert des Menarchealters liegt bei circa 14,6 Jahren [93], die Gonadotropine sind im Normbereich und die Fertilität ist gewöhnlich weitgehend unbeeinträchtigt.

Die männlichen Noonan-Patienten erreichen die Pubertät nicht selten zeitgerecht oder um Jahre später im Vergleich zu den gleichaltrigen Jungen. 60 bis 77 Prozent aller männlicher Patienten haben ein- oder beidseitigen Maldescensus testis. Dieser wird für die häufig beobachtete verringerte Fertilität der Noonan-Patienten verantwortlich gemacht, da er oft eine Spermatogenese-Störung verursacht. Die Therapie der Wahl des Maldescensus testis ist stets eine chirurgische Behandlung vor dem Ende des zweiten Lebensjahres. Die NS-Patienten mit einem normalen Descensus testis (circa 40%) haben in der Regel eine unbeeinträchtigte Fertilität.

Eine deutliche Überrepräsentation der Frauen als Überträgerinnen der Erkrankung bei dem familiär auftretenden Noonan-Syndrom ist durch die eingeschränkte Fertilität der männlichen Noonan-Patienten zu erklären [25].

Hör- und Sehstörungen

Milder Verlust der Hörfähigkeit tritt bei bis zu 40% der Noonan-Patienten auf. Dieses ist häufig das Resultat der rezidivierenden serösen Otitis media, die regelmäßig zu einer Schalleitungsschwerhörigkeit führt. Jedoch sind es etwa nur 3% der Patienten, die einen ernsteren Verlust der Hörfähigkeit erleben und folglich auf ein Hörgerät angewiesen sind. Jegliche Gehörschwächung kann des Weiteren eine Sprechverzögerung nach sich ziehen und kann dann unter Umständen einen nicht unerheblichen Einfluss auf die mentale Entwicklung der betroffenen Kinder haben [100].

Etwa 55% der Noonan-Patienten haben eine Augenabnormität. Das beeinträchtigte Sehvermögen kann dabei durch Strabismus, Amblyopie oder sonstige Augenanomalien verursacht werden [100].

Schulische Entwicklung und psychologische Aspekte

Die mentale Retardierung tritt bei 30-40% der Patienten auf, sie ist neben den typischen körperlichen Merkmalen, angeborenen Herzfehlern und häufigem Kleinwuchs eines der Hauptmerkmale des Noonan-Syndroms.

Schon 1968 berichtete Noonan [68] über das Vorkommen einer mentalen Retardierung beim Großteil der von ihr untersuchten Noonan-Patienten. Der Ausprägungsgrad war sehr unterschiedlich und schwankte von der normalen Intelligenz bis zur Debität. Sharland et al. [93] berichten, dass 89% ihrer Patienten eine normale Regelschule besuchten. Bei den Untersuchungen von Allanson [3] und Money [64] ergab sich eine Schwankung des Intelligenzquotienten (IQ) von 64 bis zu 127, mit einem Median von 102. Damit lagen diese Werte im Normbereich im Vergleich zu denen der Normalbevölkerung.

Nicht zu vernachlässigen sind dabei die tatsächlichen kognitiven Fähigkeiten der Noonan-Patienten, die nicht unbedingt durch das Gesamt-IQ repräsentiert werden. Nicht selten werden bei den Noonan-Patienten Teilleistungsstörungen beschrieben, die überwiegend im verbalen, zum Teil auch im visuellen oder handlungsorientierten Bereich liegen. Ein verminderter Gesamt-IQ sollte aus diesem Grund einen Anlass zur Durchführung spezifischer Testverfahren geben, um die oben genannten Teilleistungsstörungen ausfindig zu machen und sie genauer zu differenzieren, wodurch dann dem Patienten eine gezielte therapeutische Unterstützung angeboten werden kann [8]. Beeinträchtigt ist in vielen Fällen neben der mentalen Retardierung der NS-Patienten auch die motorische (statomotorische) Entwicklung.

Bei den Noonan-Patienten ist kein spezifisches Verhaltensmuster identifiziert worden, obgleich vor allem die betroffenen Kinder häufig Zeichen von Ungeschicktheit, Widerspenstigkeit und Reizbarkeit zeigen.

Kardiologische Aspekte

Das Noonan-Syndrom ist nach dem Down-Syndrom die zweithäufigste genetische Ursache für eine Fehlbildung des Herzens. Die Angaben zur Häufigkeit der kardiologischen Anomalien sind vermutlich überhöht, weil diese vorwiegend auf der Untersuchung der kardiologisch ausgewählten Patientengruppen beruhen. So werden in vielen Veröffentlichungen die Häufigkeiten der kardialen Vitien bei Noonan-Patienten zwischen 60 und 90% angegeben. Nora und Nora [72] schätzten in diesem Zusammenhang unter Berücksichtigung dieser Einflussgröße die Häufigkeit kongenitaler Herzerkrankungen auf etwa 35%. In der Regel treten bei NS-Patienten vor allem Fehlbildungen des rechter Herzens auf. Folgende Vitien cordis spielen dabei eine große Rolle:

- Pulmonalstenosen (PST)
- Hypertrophe Cardiomyopathien (HCM)

- Shunt-Vitien
- Komplexe Vitien

Pulmonalstenosen (PST)

Nach der Lokalisation der Pulmonalstenose unterscheidet man valvulär, supra-valvulär, subvalvulär (infundibulär) und peripher gelegene Pulmonalstenosen, diese können isoliert oder in Kombination miteinander oder anderen Herzfehlbildungen vorkommen.

Bei Noonan-Patienten ist die valvuläre PST die häufigste kardiale Missbildung [67], [68], [16], [17], [23], [72]. In der Normalbevölkerung kommt die isolierte valvuläre Pulmonalstenose mit 8-12% aller angeborenen Herzfehler vor. Zu den häufigsten Ursachen dieser Stenoseart gehören Verklebungen und/oder Verwachsungen der Klappensegel, in 10-15% liegt eine dysplastische Pulmonalklappe vor [89]. In einer Untersuchung bei einem nichtkardiologischen Kollektiv der NS-Patienten wurde eine Pulmonalstenose nur bei 25% der Patienten diagnostiziert. Bei einem Drittel wurde eine Dysplasie der Pulmonalklappe als Ursache festgestellt [13].

Im Rahmen der Obstruktion im Ausflusstrakt des rechten Ventrikels kann es zu weiteren Komplikationen führen. So kann es einerseits aufgrund der Druckerhöhung vor dem Hindernis zu einer konzentrischen Hypertrophie des rechten Ventrikels, andererseits, distal des Hindernisses, zu einer poststenotischen Dilatation des Pulmonalishauptstammes meist mit sekundärer subvalvulären Pulmonalstenose kommen.

Pulmonalstenosen treten bei Patienten mit NS am häufigsten mit 43% isoliert auf. Des Weiteren ist aber auch die Kombination mit anderen Vitien weit verbreitet. So werden bei circa 13% der Patienten mit einer valvulären Pulmonalstenose eine Kombination mit Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt, bei 6% mit einer HCM festgestellt [93]. Fernerhin können die PST auch kombiniert mit anderen kardialen Anomalien, wie der Fallotschen Tetralogie, auftreten.

Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Kardiomyopathien sind bei Kindern nur sehr selten anzutreffen und manifestieren sich in der Regel erst im Erwachsenenalter, vor allem in der 3. bis 5. Lebensdekade. Eine Häufigkeit für das isolierte Auftreten dieser Herzanomalie in der Kindheit wird von Ferencz et al. mit 1:10.000 angegeben [28].

Als Kardiomyopathien werden subakut oder chronisch verlaufende Krankheiten des Herzmuskels bezeichnet, deren gemeinsames klinisches Kennzeichen eine Vergrößerung der Herzens (Kardiomegalie), Störungen der Erregungsausbreitung und muskuläre Insuffizienz sind und die in der Regel mit einer

progressiven diffusen Myokardfibrose einhergehen. Durch eine nicht arbeitsbedingte Hypertrophie abnormer Muskelzellen kommt es zu einer asymmetrischen Vergrößerung des interventrikulären Septums. Diese kann isoliert oder zusammen mit der Hypertrophie der freien Wand des linken Ventrikels vorkommen. Durch die abnorme systolische Vorwärtsbewegung des vorderen Mitralsegels und Anlagerung an das asymmetrisch hypertrophierte Ventrikelseptum kann es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Obstruktion des linken Ventrikels kommen. Zu Beginn der Erkrankung ist meist nur eine asymmetrische Septumhypertrophie nachweisbar. Mit der weiteren Progredienz des Krankheitsbildes im Jugend- und Erwachsenenalter entwickelt sich nicht selten eine hämodynamisch relevante Obstruktion des linken Ventrikels [89].

Die Ursache der HCM ist häufig ungeklärt. Es handelt sich um ein Krankheitsbild mit sehr heterogener Ätiologie. Es sind in diesem Zusammenhang nicht nur genetische Ursachen, sondern auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, Speicherkrankheiten und natürlich verschiedene syndromale Erkrankungen, unter welche auch NS fällt, zu erwähnen [28].

1967 wurde von Diekmann et al. [19] eine Publikation mit dem Titel "Familiäre Kardiomyopathie mit Pterygium colli" veröffentlicht. Hier wurden drei Geschwister mit typischen Merkmalen des Noonan-Syndroms beschrieben. Alle drei verstarben im Kindesalter an einer HCM.

Besondere Bedeutung wurde dem Auftreten einer exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels erst seit der Publikation von Ehlers et al. 1972 [23] beigemessen. Betroffen sind vor allem der obere Anteil der Vorderwand sowie der posteriore inferiore Bereich des linken Ventrikels als auch das Septum in Form einer asymmetrischen Hypertrophie im Bereich des Ausflusstraktes. Zwar wurde über die Ventrikelhypertrophien beim NS schon früher mehrfach berichtet, meist sahen die Autoren dies aber als ein sekundäres Phänomen bei Pulmonal- und Aortenstenosen an.

Baltaxe et al. wiesen 1973 [6] darauf hin, dass in ihrer Studie die linksventrikuläre Deformität bei den Noonan-Patienten häufiger als die valvuläre Pulmonalstenose festgestellt wurde.

In der Publikation von Sharland et al. [94] wurde die Häufigkeit des Auftretens aller hypertrophen Kardiomyopathien mit 20% angegeben. Isoliert kam die HCM in 33% vor, in weiteren 33% war eine Kombination mit einer PST oder einem persistierenden Ductus arteriosus Botalli festgestellt worden.

Burch et al. [13] berichteten in ihrer Studie von 118 Patienten, wobei eine HCM in 25% vorlag. Zu 17% handelte es sich dabei um eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, die zu 50% in Kombination mit einer linksventrikulären Hypertrophie und zu weiteren 30% mit einer Pulmonalstenose auftrat.

Die Kardiomyopathie beim NS verdient wegen ihrer prognostischen Implikationen besondere Aufmerksamkeit [42]. In mehreren Publikationen wurde über die progrediente und tödlich verlaufende hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie berichtet [19], [35], [42]. Nach Keutel [42] ist die HCM zu 75% die Ursache des Todes der Kinder mit einem Noonan-Syndrom. In der Publikation von Hirsch et al. [35] wurden zwei Noonan-Säuglinge mit einer HCM beschrieben, die trotz eines medikamentösen Therapieversuches mit Propanolol und einer Myektomie nach wenigen Monaten verstarben.

1992 diagnostizierte Sonesson [99] bereits intrauterin bei einem weiblichen Fetus mit einem cystischen Hygroma und normalem Karyotyp eine progrediente linksventrikuläre Hypertrophie. Nach der Geburt wurden zusätzlich eine Pulmonalstenose und ein atrialer Septumdefekt festgestellt.

Die Echokardiographie stellt bis zur jetzigen Zeit die sensitivste und gleichzeitig nicht invasive Untersuchungstechnik bei Herzerkrankungen dar und ist weiterhin die Methode der Wahl zur Diagnose einer HCM oder HOCM. In einer Herzkatheteruntersuchung kann eine HCM leicht übersehen werden, falls nicht Rechts- und Linkskatheterisierung gemeinsam durchgeführt werden. Nora [71] stellte bei 25% der Familienangehörigen der Noonan-Patienten mit mild ausgeprägten Noonan-Merkmalen eine asymmetrische Septumhypertrophie fest. Aus diesem Grund sollte auch bei asymptomatischen Familienangehörigen eine Echokardiographie zum Screening eingesetzt werden [42], [71].

Da sich eine hypertrophe Kardiomyopathie im Laufe der Zeit nicht nur bei Patienten mit bekanntem Vitium cordis, sondern auch bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen entwickeln kann, werden regelmäßige echokardiographische Verlaufskontrollen der Noonan-Patienten dringend empfohlen.

Weitere Herzfehlbildungen

An weiteren Fehlbildungen können Shunt-Vitien, wie Vorhofseptumdefekte (10-25%), Ventrikelseptumdefekte (5-10%), atrio-ventriculäre Defekte oder persistierender Ductus arteriosus Botalli (3-6,3%) auftreten. Nur vereinzelt wurde weiterhin über einen Mitralklappenprolaps, eine Erbstein-Anomalie oder eine Aortenisthmusstenose bei Noonan-Patienten berichtet.

Als komplexes Vitium tritt die Fallotschen Tetralogie (TOF) in 2,4% der Fälle beim Noonan-Syndrom auf. Außerdem sind auch Single Ventrikel, Pulmonalatresie ohne einen Ventrikelseptumdefekt, Lungenfehlmündungen und hypoplastisches Linksherz beschrieben worden [78].

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Erfassung der Patienten und Familienangehörigen

Die prospektive Untersuchung sowie die Erfassung der Noonan-Patienten und derer gesunden Familienangehörigen wurde in der früheren Doktorarbeit von B. Schäfer durchgeführt. Der Schwerpunkt dieser Arbeit war die Dokumentation und die Ausarbeitung insbesondere der auxologischen, kardiologischen und endokrinologischen Befunde mit Vergleich der Ergebnisse mit denen der Turner-Patientinnen [89].

In der jetzigen Doktorarbeit werden die erhobenen Daten weiter statistisch ausgewertet. Dabei werden vor allem die phänotypischen Merkmale analysiert.

Im Zeitraum von 1970 bis 1996 wurden in der Universitäts-Kinderklinik Münster insgesamt 75 Indexpatienten aus 72 Familien mit der Diagnose oder Verdachtsdiagnose Noonan-Syndrom betreut und erfasst. Die Patienten wurden um eine erneute Wiedervorstellung, gemeinsam mit ihren Eltern und Geschwistern, gebeten.

Eine Nachuntersuchung ist bei 26 Patienten nicht möglich gewesen: 8 Patienten (9,9%) waren zum Zeitpunkt dieser Untersuchung verstorben, 7 Patienten (8,6%) konnten postalisch nicht erreicht werden, 11 Patienten (13,6%) lehnten eine erneute Untersuchung ab. 47 (58%) Patienten waren zu einer erneuten klinischen Untersuchung bereit. 8 Patienten (9,9%) stimmten nur einer echokardiographischer Untersuchung zu.

69 Familienmitglieder haben sich zur Untersuchung bereit erklärt. Bei 6 Personen wurde erstmalig ein familiärer Noonan-Syndrom diagnostiziert. Somit belief sich die Zahl der Noonan-Patienten auf 81 Personen (47m, 34 w). Bei den restlichen 63 gesunden Familienangehörigen (29 m, 34 w) waren 20 Väter (31,7%), 25 Mütter (39,7%) und 18 Geschwister (28,6%), davon 9 Brüder und 9 Schwestern, vertreten.

Die Untersuchung wurde in standardisierter Form durchgeführt, sie umfasste phänotypische Stigmata, auxiologische Daten, kardiologische und endokrinologische Befunde mit insgesamt 144 Items.

3.2 Diagnosekriterien

Die Diagnose wurde bei NS-Patienten nach folgenden Auswahlkriterien in Anlehnung an Sharland et al. [93] gestellt:

1. Mindestens vier der charakteristischen klinischen Merkmale des NS, die in Literaturangaben mit einer Häufigkeit von 23-95% angegeben wurden, müssen bei jedem Patienten vorliegen. Die ausgewählten Merkmale sind in der folgenden Tabelle 3.1 aufgeführt.
Als weitere Facies-Komponente wurde bei älteren Patienten eine dreieckige Gesichtsform und eine ausgeprägte Nasolabialfalte gewertet [2].
2. Weiterhin musste einer der drei hier genannten klinischen Merkmale vorhanden sein:
 - Ein Vitium cordis, wie z.B. Pulmonalstenose, septaler Defekt, persistierender Ductus arteriosus Botalli oder eine hypertrophe Kardiomyopathie.
 - Ein Kleinwuchs mit Körperhöhe mindestens unterhalb der 3. Perzentile.
 - Bei männlichen Patienten ein Maldescensus testis.

Bei weiblichen Patienten war ein Ausschluss vom Ullrich-Turner-Syndrom durch eine normale Chromosomenanalyse notwendig.

Tabelle 3.1: Häufigkeiten der ausgewählten Merkmale nach den Daten von Allason [3],[2], Mendez [63], Collins [17], Sharland [94] und Ranke [81].

MERKMAL	PROZENT
Hypertelorismus	75
Ptosis	42 - 50
antimongoloide Lidachse	95
tiefer und/oder inverser Haaransatz	32 - 61
tief ansetzende und/oder dysplastische Ohren	63 - 90
gotischer Gaumen	45 - 51
Pterygium colli	23 - 50
Kiel- und/oder Trichterbrust	53 - 95

3.3 Datenerhebung

Untersuchungsformular

1. Noonan-Patienten

Dieses Formular ist in vier Abschnitte gegliedert:

- Der 1. Teil dient der Erhebung der Stammdaten und der auxologischen Daten sowie der Erfassung der Familien-, Sozialen- und gynäkologischen Anamnese.
- Der 2. Teil beinhaltet die zusammengetragenen Befunde der kardiologischen, sonographischen sowie konsiliarischen Untersuchungen, wie z.B. HNO- und augenärztliche Befunde. Außerdem fließen hier die Ergebnisse der Laboruntersuchungen mit ein.
- Teil 3 und 4 enthalten eine Dokumentation der körperlichen Merkmale, welche nach Organsystemen aufgegliedert sind. Zusätzlich können hier weitere relevante klinische Merkmale individuell erhoben werden.

2. Familienangehörige

Dieser Untersuchungsbogen dient der Erhebung anamnestischer, auxologischer und klinischer Daten sowie der Erfassung körperlicher Merkmale der gesunden Familienmitglieder.

Datensammlung

1. Anamnese

Bei Erhebung der aktuellen Anamnese wurden die Patienten unter anderem gezielt nach der jetzigen ärztlichen Betreuung und Therapie gefragt. Auch die körperliche Belastbarkeit der Patienten sollte von ihnen selbst oder von den begleitenden Eltern eingeschätzt werden.

Bei der Eigenanamnese wurden v.a. die in der Vorgeschichte auftretende Otitiden und/oder Harnwegsinfekte sowie andere rezidivierend auftretende Infektionen erfragt und dokumentiert.

In der Familienanamnese wurde das Auftreten des NS, kardiologische und andere Erkrankungen in der Verwandtschaft erfragt.

Schulischer und beruflicher Werdegang wurde in der sozialen Anamnese festgehalten.

Bei der gynäkologischen Anamnese sollte der Zeitpunkt der Menarche, Pubesbehaarung und Brustentwicklung sowie sonstige gynäkologische Auffälligkeiten dokumentiert werden.

2. Klinische Untersuchung

Anhand des erstellten Untersuchungsformulars wurden die Noonan-Patienten und eingewilligte Familienangehörige im Rahmen der ambulanten Vorstellung standardisiert körperlich untersucht. Diese Untersuchungen wurden stets nur von einer Person durchgeführt. Folgende auxologische Messgrößen wurden bestimmt: Körperhöhe, Sitzhöhe, Unterlänge, frontookzipitaler Kopfumfang, Thoraxumfang, Mamillenabstand, Körpergewicht, Winkelgrad des Cubitus valgus, Pubertätsstadien, Hodenvolumen, Blutdruck und Pulsfrequenz.

3. Spezielle Diagnostik

- Augen- und HNO-ärztliche Untersuchung
Hierzu griff man auf bereits erhobene Befunde und anamnestische Daten zurück, dabei sind keine prospektive Augen- und HNO-ärztliche bzw. audiologische Untersuchungen erfolgt.
- Kardiologische Untersuchungen
Bei Patienten, die zur Wiedervorstellung erschienen sind (n=55) und bei 61 Familienmitgliedern, wurde ein EKG geschrieben und eine Echokardiographie durchgeführt.
- Genetische Untersuchungen
Bei allen weiblichen NS-Patienten (n=34) und 22 männlichen Individuen wurde der Karyotyp bestimmt. 33 Patienten (40,7%) bzw. deren Eltern gaben ihr schriftliches Einverständnis zu einer molekulargenetischen Untersuchung. Dabei wurde nach den PTPN 11-Mutationen im Chromosom Nr.12 gesucht.
- Nephrologische Untersuchungen
Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde entweder eine Ultraschalluntersuchung eingesetzt oder die im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführte iv-Pyelographie ausgewertet.

Bei den restlichen Patienten (n=26), die entweder postalisch nicht erreicht werden konnten (n=7) oder die eine erneute Untersuchung abgelehnt hatten (n=11) sowie die in der Zwischenzeit verstorben sind (n=8), griff man auf die schon vorliegenden Befunde zurück. Darunter fallen echokardiographische, klinische, röntgenologische und intraoperativ erhobene Daten zusammen. Auch Pathologie-Befunde und die Ergebnisse aus einer durchgeführten Herzkatheteruntersuchung wurden hier mit einbezogen.

4. Weitere Untersuchungsdaten

Aus denen bei der klinischen Untersuchung schon gemessenen Werten wurden weitere auxologische Daten errechnet:

- Body-mass-Index (BMI).
Dieser Wert wurde nach der folgenden Formel errechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}}{(\text{Körperhöhe})^2} \quad (3.1)$$

- Subischiale Beinlänge (SLL, leglength).
Die Größe entspricht der Differenz zwischen Körper- und Sitzhöhe.
- Z-score (Syn.: Standard deviation score, SDS)
Damit die erhobenen und errechneten auxologischen Daten, wie z.B. Körperhöhe, Sitzhöhe, subischiale Beinlänge und Kopfumfang unabhängig vom Alter miteinander verglichen werden können, wurde für diese Items der SDS errechnet, Gleichung 3.2.

$$Z - score = SDS = \frac{x - \bar{x}}{SD} \quad (3.2)$$

Die SDS-Berechnung für Gewicht, Länge und Kopfumfang bei der Geburt basieren auf den Daten von Largo et al. [51]. Der SDS für die Körperhöhe erfolgte nach den Daten von Ranke et al. [81], für Parameter wie Sitzhöhe, subischiale Beinlänge und Kopfumfang nach den Daten von Prader et al. [80].

- Zielgröße
Für Mädchen und Jungen wurde die Zielgröße getrennt nach den Formeln von Tanner [58], [59] ausgerechnet, Formeln 3.3 und 3.4.

$$\text{Zielgröße Jungen} = \frac{\text{Körperhöhe Vater} + \text{Körperhöhe Mutter}}{2} + 6,5\text{cm} \quad (3.3)$$

$$\text{Zielgröße Mädchen} = \frac{\text{Körperhöhe Vater} + \text{Körperhöhe Mutter}}{2} - 6,5\text{cm} \quad (3.4)$$

3.4 Datenaufbereitung

Die anschließende statistische Datenanalyse wurde mit dem Programmsystem SPSS, Version 11, durchgeführt.

3.4.1 Skalenniveaus

Die Merkmalsausprägungen jeder einzelner Variablen werden durch die Codenummern anhand einer Skala markiert. Die Skala ist somit die Menge der möglichen Ausprägungen eines Merkmals [11], [105]. Man unterscheidet 4 verschiedene Skalenniveaus:

1. Nominalskalierte Variablen
Hierbei handelt es sich um Merkmale, bei denen lediglich eine "Gleich- oder Ungleich-Beziehung" zwischen den Ausprägungen herrscht. Ein Beispiel hierzu ist das Item Geschlecht mit beiden möglichen Ausprägungen Frau/Mann. In unseren Daten sind die meisten Variablen in diesem Messniveau angegeben (54 Items).
2. Ordinalskalierte Merkmale
Bei diesen Variablen handelt es sich um eine Ordnungsrelation unter den Ausprägungen größer, kleiner.
3. Intervallskalierte (metrische) Merkmale
Die Ausprägungen metrischer Merkmale sind reelle Zahlen, wie z.B. Geburtsdatum. Intervallskalierte Merkmale besitzen dabei keinen natürlichen Nullpunkt, daher kann die Skala positive und negative Zahlen annehmen, Alter ist z.B. eine intervallskalierte Variable. Bei solchen Variablen kommt der Differenz (des Intervalls) zwischen zwei Werten eine empirische Bedeutung zu.
4. Verhältnisskalierte Variablen
Diese Variablen besitzen hingegen einen natürlichen Nullpunkt und können daher nur aus den positiven reellen Zahlen bestehen. Dazu gehören also alle intervallskalierte Variablen, die einen absoluten Nullpunkt aufweisen. So sind in der Regel intervallskalierte Variablen auch verhältnisskaliert.

Von der Skala hängen die erlaubten, d.h. auch sinnvollen Operationen ab, die mit einem Merkmal durchgeführt werden können, die Skala determiniert folglich die Auswertungsmöglichkeiten.

Die nominalskalierte Variablen sind in ihrer Auswertungsmöglichkeit sehr eingeschränkt. Genau genommen können sie nur einer Häufigkeitsaufzählung unterzogen werden. Die Berechnung etwa eines Mittelwertes ist meist völlig sinnlos. Solche nominalskalierte Variablen finden oft als Gruppierungsvariablen Verwendung, indem die Gesamtstichprobe nach den Kategorien dieser Variablen unterteilt und die entstehenden Teilstichproben gegebenenfalls mit einem

passenden statistischen Test miteinander verglichen werden. Bei dichotomen nominalskalierten Variablen ist die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten möglich.

Bei ordinalskalierten Variablen ist neben der Häufigkeitsaufzählung auch die Berechnung gewisser statistischer Kennwerte, wie etwa des Medians, möglich. Soll der Zusammenhang (die Korrelation) mit anderen solchen Variablen festgestellt werden, steht hierzu der Rangkorrelationskoeffizient zur Verfügung. Zum Vergleich verschiedener Stichproben bezüglich ordinalskalierter Variablen können die nichtparametrische Tests Verwendung finden, deren Formeln auf Rangplätzen aufbauen.

Die Bearbeitung der intervallskalierten Variablen unterliegt keinen Einschränkungen, so ist z.B. der Mittelwert ein sinnvoller statistischer Kennwert zur Beschreibung dieser Variablen.

Mit verhältnisskalierten Variablen ist die höchste Stufe der Skalierung erreicht, da auch den Verhältnissen zweier Werte empirische Bedeutung zukommt.

3.4.2 Fehlende Werte

In SPSS werden zwei Arten von fehlenden Werten unterschieden:

- Systemdefinierte fehlende Werte
Falls in der Datenmatrix numerische Zahlen nicht ausgefüllt wurden, so weist SPSS ihnen den systemdefinierten fehlenden Wert zu.
- Benutzerdefinierte fehlende Werte
Falls in bestimmten Fällen bei Variablen keine Antwortvorgaben vorhanden sind, können diese Werte als benutzerdefinierter fehlender Wert deklariert und aus weiteren Berechnungen ausgeschlossen werden.

3.4.3 Datenexploration

Vor dem Analysebeginn wurden die Daten zunächst selbst einer ausführlichen und eingehenden Untersuchung unterzogen. Folgende Ziele wurden bei dieser Datenexploration verfolgt:

1. Aufdeckung von Eingabefehlern
 - Erstellung einer Häufigkeitsaufzählung von den Variablen mit Eingabe von Minimum und Maximum
 - Erstellung von Kreuztabellen, siehe Abschnitt 3.5.2 auf Seite 31
2. Analyse der einzelnen Variablen

- Variablenfusion (aus empirischen Beweggründen oder aufgrund des fundierten medizinischen Wissens)
- Ausschluss der Variablen mit mehr als 30 Prozent systemisch fehlender Werte aus weiteren Analyse
- Aufdeckung des Zusammenhangs zwischen der Zielvariablen (NS) und der Einflussfaktoren mittels Erstellung der Kreuztabellen sowie dem Einsatz der binären logistischen Regression.

3. Überprüfung der Verteilungsform

In fast allen Fällen ist die Wahl des passenden statistischen Tests abhängig von der Form der Verteilung der intervall- und verhältnisskalierten Variablen. Deswegen wurde bei jeder intervall- und verhältnisskalierten Variable überprüft, ob die Werte dieser Variablen einer Normalverteilung folgen.

3.4.4 Normalverteilung

Die Anwendung zahlreicher Verfahren, die intervallskalierte Variablen betreffen, setzt voraus, dass deren Werte normalverteilt sind. Dies ist eine stetige Verteilung mit dem Erwartungswert μ und der Varianz σ^2 als Parameter. Die Dichtefunktion der Normalverteilung ist eingipflig, die meisten Werte gruppieren sich also um den Mittelwert, während die Häufigkeiten nach beiden Seiten hin gleichmäßig abfallen und sich asymptotisch der x-Achse nähern. Bei der Diagrammdarstellung ergibt sich dabei eine Gaußsche Glockenkurve, Abbildung 3.1. Genau normalverteilte Werte kommen dabei in der Praxis so gut wie nie vor; so gilt es nur festzustellen, ob die Werte hinreichend normalverteilt sind, also die gegebene Verteilung nicht signifikant von der Normalverteilung abweicht [11], [40], [105], [10], [101]. Vor Anwendung eines Verfahrens, das Normalverteilung voraussetzt, wurde diese also zunächst überprüft.

3.4.5 Parametrische und nichtparametrische Tests

Mit parametrischen Tests werden Hypothesen über den Parameter einer gegebenen Verteilung geprüft. Parametrisch heißen folgend alle Tests, die an die Voraussetzung einer bestimmten Verteilung mit entsprechenden Parametern gebunden sind. Die meisten parametrischen Tests sind unter Annahme der Normalverteilung entwickelt worden [10], [11].

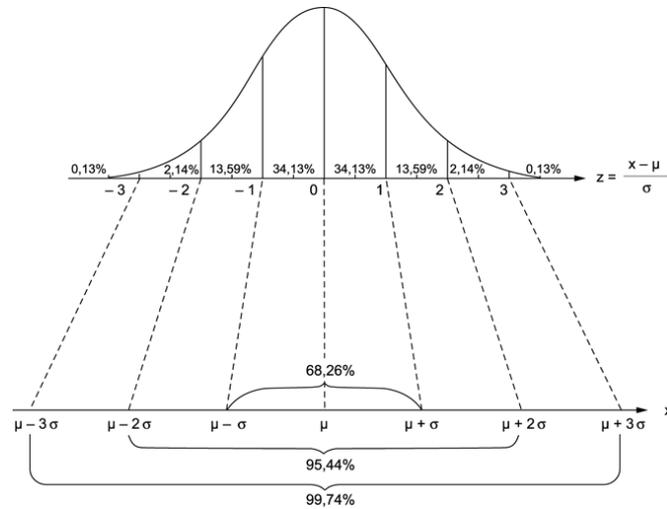


Abbildung 3.1: Dichtefunktion der Normalverteilung

- **Kolmogorow-Smirnov-Test**

Dieser Test steht nicht nur innerhalb der explorativen Datenanalyse, sondern auch in der Sammlung der nichtparametrischen Tests zur Verfügung. So lässt sich mit ihm die Verteilung einer Variablen wahlweise auf Normalverteilung, Poissonverteilung, Gleichverteilung oder exponentielle Verteilung überprüfen. Die gebräuchlichste Anwendung ist die Überprüfung auf Normalverteilung. Die Grundlage diesen Tests ist die Berechnung der maximalen Differenz zwischen den kumulierten Häufigkeiten beider Stichproben. Dieser wird ein *z-Wert* zugeordnet, aus dem sich die Irrtumswahrscheinlichkeit p ergibt. Eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung besteht bei $p < 0,005$.

Mit nichtparametrischen (verteilungsfreien) Tests werden Hypothesen über eine Verteilung als Ganzes geprüft. Liegt also keine Normalverteilung vor, wird ein entsprechender nichtparametrischer Test benutzt. Da bei den nichtparametrischen Tests nicht die Messwerte, sondern deren Rangplätze verarbeitet werden, sind diese unempfindlicher gegen Ausreißer [11], [40], [105], [10], [101].

- **Chi-Quadrat-Test (x^2 -Test)**

Der Chi-Quadrat-Test überprüft die Unabhängigkeit der nominalskalierten Variablen der Kreuztabelle indem er die beobachteten und erwarteten Häufigkeiten miteinander vergleicht. Zwei Variablen einer Kreuztabelle gelten dann als voneinander unabhängig, wenn die beobachteten Häufigkeiten (f_0) der einzelnen Zeilen mit den erwarteten Häufigkeiten (f_e) übereinstimmen. Zur Berechnung des Chi-Quadrat-Wertes werden verschiedene Formeln benutzt: nach Pearson, Likelihood und “linear-mit-linear“. Handelt es sich bei der Kreuztabelle um eine Vierfeldertafel und ist eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5, so wird zusätzlich der exakte Test nach Fisher ausgeführt [9].

3.5 Analyseverfahren

Im Groben gibt es eine Aufgliederung der Statistik in deskriptive und analytische Statistik.

3.5.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik hat die Aufgabe, empirisch gewonnene Daten von qualitativen und quantitativen Merkmalen zu ordnen, durch bestimmte Maßzahlen wie Lagemaße und Streuungsmaße zusammenzufassen und graphisch z.B. durch Blockdiagramm, Boxplot und Histogramm sowie tabellarisch z.B. durch Kontingenztafel darzustellen [11], [105], [9].

3.5.2 Analytische Statistik

Die analytische Statistik (schließende Statistik, Inferenzstatistik) liefert Verfahren, die es erlauben, von einer Stichprobe auf die Grundgesamtheit mit einem bestimmten Grad der Irrtumswahrscheinlichkeit zu schließen. Nach diesen Verfahren kann objektiv unterschieden werden, ob etwa ein auftretender Mittelwertunterschied oder auch ein Zusammenhang (eine Korrelation) zufällig zustande gekommen ist oder nicht [11], [40], [105], [101].

Bei fast allen statistischen Auswertungen sind passende Analyseverfahren (Signifikanztests) durchzuführen, bei denen letztlich immer die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit p im Mittelpunkt steht.

Irrtumswahrscheinlichkeit p

Hierzu werden zwei Hypothesen, die Nullhypothese H_0 und die Alternativhypothese H_1 so formuliert, dass sie sich gegenseitig ausschließen und keine dritte Möglichkeit zulassen. Daraus ergibt sich folgendes einfaches Entscheidungsschema, das in der Tabelle 3.2 dargestellt ist. Danach besteht der Fehler 1. Art darin, die Nullhypothese zu verwerfen, obwohl sie richtig ist. Der Fehler 2. Art ist der, die Nullhypothese zu behalten, obwohl sie falsch ist.

Tabelle 3.2: Entscheidungsschema beim statistischen Test

Testentscheidung	Wirklichkeit	
	H_0	H_1
H_0	richtig	Fehler 2. Art
H_1	Fehler 1. Art	richtig

Die Prüfstatistik hat Verfahren entwickelt, die aus den gegebenen Stichprobenwerten bzw. den daraus resultierenden Kennwerten nach bestimmten Formeln so genannte Prüfgrößen berechnen. Diese Prüfgrößen folgen bestimmten theoretischen Verteilungen (t-Verteilung, F-Verteilung, X^2 -Verteilung u.a.), welche die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit erlauben. Es ist die Wahrscheinlichkeit sich zu irren, wenn man die Nullhypothese verwirft und die Alternativhypothese annimmt. Wahrscheinlichkeiten werden als Größen zwischen 0 und 1 angegeben. Sie werden mit p bezeichnet. Bei welcher Irrtumswahrscheinlichkeit man sich entschließt, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen, bleibt im Prinzip jedem selbst überlassen und hängt entscheidend von der Art des zu untersuchenden Sachverhaltes ab. Mit je größerer Sicherheit man eine Fehlentscheidung vermeiden will, desto niedriger wählt man die Grenze der Irrtumswahrscheinlichkeit, unterhalb derer man die Nullhypothese verwirft. In der Tabelle 3.3 ist die gebräuchliche Bedeutung der Irrtumswahrscheinlichkeit dargestellt. Ein sehr häufiger Fall

Tabelle 3.3: Irrtumswahrscheinlichkeit p

Irrtumswahrscheinlichkeit	Bedeutung	Symbolisierung
$p > 0,05$	nicht signifikant	ns
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,01$	sehr signifikant	**
$p \leq 0,001$	höchst signifikant	***

in der analytischen Statistik ist der, dass verschiedene Gruppen von Fällen bezüglich der Ausprägungen einer nominalskalierten Variablen verglichen werden. Dies führt auf die Erstellung von Kreuztabellen.

Kreuztabellen

Dieses Verfahren gehört zu bivariaten Analysen und beschäftigt sich mit der Darstellung von möglichen Zusammenhängen zwischen zwei oder mehreren Variablen. Zusammenhänge zwischen nicht-metrischen, also nominal- oder ordinalskalierten Variablen mit nicht allzu vielen Kategorien, lassen sich am besten in dieser Form darstellen [9]. Die Kreuztabelle beinhaltet die Ausgabe der Anzahl der tatsächlich beobachteten Häufigkeit (Anzahl, absolute Häufigkeit) und der erwarteten Häufigkeit (erwartete Anzahl), welche sich aus dem Produkt der betreffenden Zeilen- und Spaltensumme, geteilt durch die Gesamtsumme der Häufigkeiten, berechnen lässt. Durch Vergleich beider ausgegebenen Häufigkeiten kann im Voraus ein Zusammenhang geschätzt werden. Zur Entscheidung, ob sich die beobachteten Häufigkeiten signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden, stellt SPSS den Chi-Quadrat-Test zur Verfügung, siehe dazu Abschnitt 3.4.5 auf Seite 29.

Korrelationsmaße

Ziel dieses Verfahrens ist es, die Aussagen über die Stärke eines Zusammenhanges sowie über die Art und die Richtung der Beziehung treffen zu können [11], [40], [105], [10], [101], [37], [50]. Maßzahlen zur Quantifizierung eines solchen Zusammenhangs zwischen Variablen nennt man Korrelations- bzw. Assoziationsmaße. Zwei Variablen sind positiv korreliert, wenn eine gleichläufige bzw. gleichsinnige Beziehung vorliegt. Bei einer gleichsinnigen Beziehung gehen niedrige Werte bei der einen Variablen mit niedrigen Werten bei der anderen Variablen einher, hohe Werte mit hohen Werten. Zwei Variablen sind negativ korreliert, wenn eine gegenläufige bzw. gegensinnige Beziehung vorliegt. Bei einer gegensinnigen Beziehung gehen niedrige Werte bei der einen Variablen mit hohen Werten bei der anderen Variablen einher und umgekehrt. Korrelationsmaße nehmen Werte zwischen -1 und +1 an.

Als Korrelationsmaß zwischen ordinalen Variablen wird der Spearmansche Korrelationskoeffizient benutzt, bei intervallskalierten Variablen der Pearsonsche Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient. Jede nominalskalierte Variable, die zweifach abgestuft (dichotom) ist, ist als ordinalskalierte Variable zu betrachten. Bei Angabe der Korrelationsmaße werden Spearmansche und Pearsonsche Korrelationskoeffiziente berechnet, sowie ihre Signifikanzprüfung

ausgegeben. Zur Beschreibung der Größe des jeweiligen Korrelationskoeffizienten wird die Tabelle 3.4 zur Hilfestellung genommen. Ausgehend von dieser Tabelle können dann anschließend folgende Aussagen getroffen werden:

1. Aussage über die Stärke der Beziehung (wie hoch ist die vorliegende Korrelation).
2. Aussage über die Richtung der Beziehung (liegt eine gleichsinnige oder gegenläufige Korrelation vor).

Tabelle 3.4: Interpretation der Korrelationskoeffizienten

Werte des Korrelationskoeffizienten r	Interpretation
$0 < r \leq 0,2$	sehr geringe Korrelation
$0,2 < r \leq 0,5$	geringe Korrelation
$0,5 < r \leq 0,7$	mittlere Korrelation
$0,7 < r \leq 0,9$	hohe Korrelation
$0,9 < r \leq 1$	sehr hohe Korrelation

Eine weitere Gruppe von Testverfahren ist die der Untersuchung von Zusammenhängen zwischen zwei intervallskalierten Variablen, also die Berechnung von Korrelationen und Regressionen [50], [10].

Als Verfahren der multivariaten Analyse sind binäre logistische Regression und Diskriminanzanalyse zu erwähnen, die im Folgenden detailliert beschrieben werden.

Kombinatorik

Kombinatorik befasst sich mit der Anordnung von Objekten entsprechend bestimmter Regeln und dem Auffinden der Anzahl der möglichen Anordnungen. Die einzelnen Teilgebiete der Kombinatorik sind sich sehr ähnlich. Der Anwender muss lediglich entscheiden, ob die Reihenfolge beachtet werden soll, und ob eine Wiederholung möglich ist. Die weitere Verfahrensweise ist ein rein mathematischer Vorgang [86].

1. Permutationen (Anordnungen)

Bei Permutationen geht es grundsätzlich darum, alle Elemente der Ausgangsmenge in eine bestimmte Reihenfolge zu bringen. Die Permutation ist das einfachste Teilgebiet der Kombinatorik, da sie nur eine Klasse umfasst.

2. Kombinationen (Reihenfolge irrelevant)

Bei Kombinationen geht es um Auswahl einiger Elemente aus der Ausgangsmenge. Das Ergebnis liefert die Anzahl der Möglichkeiten, um k Elemente aus einer Menge von n Elementen in einer Klasse ohne Beachtung der Reihenfolge zu erfassen.

3. Variationen (Reihenfolge relevant)

Eine Variation ist eine Kombination, die mögliche Reihenfolgen berücksichtigt. Sie unterteilt sich wiederum in Variation mit und ohne Wiederholung. In unserem Fall kommt bei den statistischen Auswertungen die Variation mit Wiederholung zur Anwendung. Diese wird angewendet, wenn aus n Objekten k Objekte mit Beachtung der Reihenfolge ausgewählt werden sollen. So kann dann jedes der n Objekte auf jedem der k Plätze der Auswahl erscheinen, es gibt demzufolge n^k verschiedene Auswahlmöglichkeiten. Als Beispiel aus unseren Auswertungen mag die Anzahl der relevantesten klinischen Merkmale des NS (8) mit jeweils 2 möglichen Ausprägungen (ja/nein) dienen: $2^8 = 256$. Demzufolge existieren für die 8 Merkmale 256 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, die bei einem Patienten vorkommen können.

3.5.3 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse dient der Aufdeckung der Art des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen bzw. ermöglicht, den Wert einer (abhängigen) Variablen aus den Werten anderer (unabhängiger) Variablen vorherzusagen [11], [40], [105], [10], [37], [44], [90]. Hierbei unterscheidet man zwischen:

- Lineare Regressionsanalyse
- Binäre logistische Regression
- Multinominale logistische Regression
- Ordinale Regression
- Nichtlineare Regression

Lineare Regressionsanalyse

Mit Hilfe der linearen Regression lässt sich der Einfluss einer oder mehrerer erklärender Variablen x_1, \dots, x_n auf eine stetige Zielvariable y statistisch

untersuchen. Liegt nur eine erklärende Variable x vor, spricht man von der einfachen linearen Regression und verwendet die Geradengleichung:

$$y = b \cdot x + a \quad (3.5)$$

Im Fall mehrerer erklärender Variablen x_1, \dots, x_n liegt das Modell der multiplen linearen Regression vor, das durch die Gleichung:

$$y = b_1 \cdot x_1 + b_n \cdot x_n + \dots + a \quad (3.6)$$

beschrieben wird. Die Bedeutung der multiplen Regressionsmodelle in der medizinischen Statistik liegt zum einen darin, den gemeinsamen Einfluss mehrerer Variablen auf eine Zielvariable untersuchen zu können und zum anderen in der Möglichkeit, den interessierenden Effekt einer Variable bezüglich anderer Variablen zu adjustieren, um eine Verzerrung bei der Effektschätzung zu reduzieren [10], [37]. Die Voraussetzung für die Anwendung dieser Analyseform ist das Skalenniveau der abhängigen Variablen, das intervall- / ordinalskaliert sein muss [11].

Multinominale logistische Regression

Dieses Verfahren erweist sich als das Passende, falls die abhängige Variable eine kategoriale Variable mit mehr als zwei Kategorien ist.

Ordinale Regression

Bei diesem Verfahren muss die abhängige Variable ordinalskaliert sein.

Nichtlineare Regression

Zusammenhänge zwischen intervallskalierten Variablen, die nicht linear sind, werden mit dem Verfahren der nichtlinearen Regression dargestellt.

Binäre logistische Regression

Mit dem Verfahren der binären logistischen Regression wird die Abhängigkeit einer dichotomen Variablen von anderen unabhängigen Variablen, die beliebiges Skalenniveau aufweisen können, untersucht. Da es sich in unserem Fall um die Analyse einer dichotomen Variable (Noonan-Syndrom ja/nein) handelt wird vor allem dieses Verfahren hier Verwendung finden.

Es kommt also als Auswertungsmethode in Frage, wenn man den Einfluss erklärender Variablen x_1, \dots, x_n auf eine Zielvariable y untersuchen möchte, und y binäres Messniveau besitzt.

Meist handelt es sich dabei bei y um eine Krankheit ja/nein. Da y nur die beiden Werte $1=ja$ und $0=nein$ annehmen kann, ist die Anwendung der linearen Regression in der Regel nicht sinnvoll.

Der Schlüssel zur quantitativen Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen y und x liegt darin, anstelle von y die Wahrscheinlichkeit p zu modellieren (p = engl.: probability bedeutet Wahrscheinlichkeit).

Die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten des Ereignisses bei einem Fall wird dabei nach dem Ansatz

$$\mathbf{p} = \frac{\mathbf{1}}{\mathbf{1} + \mathbf{e}^{-\mathbf{z}}} \quad (3.7)$$

berechnet, wobei

$$\mathbf{z} = \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{x}_1 + \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{x}_2 + \dots + \mathbf{b}_n \cdot \mathbf{x}_n + \mathbf{a} \quad (3.8)$$

x_i sind die Werte der unabhängigen Variablen. b_i sind Koeffizienten, deren Berechnung Aufgabe der binären logistischen Regression ist. a ist die Konstante. Das Programm passt die Gleichung an und schätzt anhand dieses angepassten Modells die Gruppenzugehörigkeit von jedem einzelnen Fall.

Ergibt sich für p ein Wert kleiner als $0,5$, nimmt man an, dass das Ereignis nicht eintritt. Im anderen Fall nimmt man das Eintreffen des Ereignisses an [11], [26], [37], [40], [44], [90].

Logistische Regressionskurve

Die logistische Funktionskurve hat eine geschwungene, S-förmige Gestalt und verläuft punkt-symmetrisch, wobei die Symmetrie auf den jeweiligen Wendepunkt der Kurve bezogen ist, Abbildung 3.5.3 auf der nächsten Seite. Dieser Wendepunkt liegt immer bei $p_i=0,5$. In den "mittleren Regionen" von x hat die logistische Regressionskurve Ähnlichkeiten mit der klassischen linearen Regressionsgerade. In den "äußeren Regionen" von x nähern sich die Werte für p_i den Werten 0 und 1 asymptotisch an, überschreiten diese aber nicht. Ausgedrückt wird damit eine Art "Sättigungs-Effekt", der darin besteht, dass Änderungen der unabhängigen Variablen in den Extrembereichen noch nicht bzw. nicht mehr zu wesentlichen Änderungen der Eintrittswahrscheinlichkeit führen. Hier wirkt sich die Nicht-Linearität aus: eine Zunahme bzw. Abnahme von x wirkt sich in verschiedenen Regionen unterschiedlich aus. Bei sehr großen oder sehr kleinen x -Werten ändert sich die Wahrscheinlichkeit p_i nicht mehr so stark bzw. noch kaum.

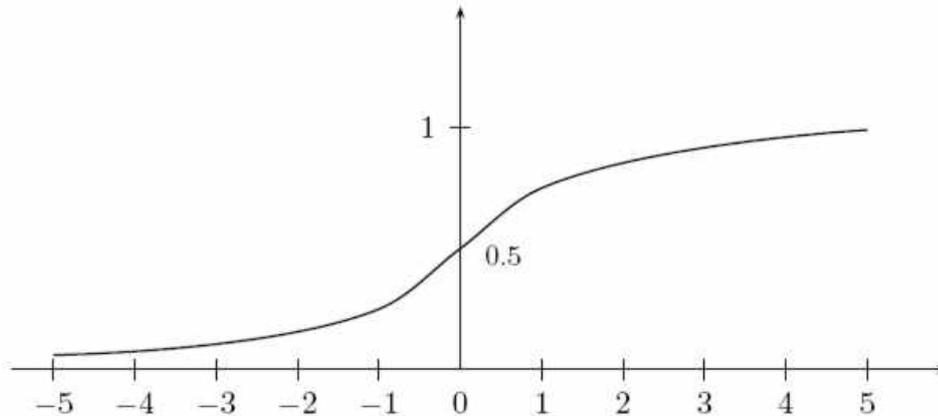


Abbildung 3.2: Logistische Regressionskurve

Regressionskoeffizienten

Die Regressionskoeffizienten b_i der logistischen Regressionsgleichung werden auch als Logit-Koeffizienten bezeichnet. Unter Verwendung der Stichprobendaten werden diese Koeffizienten mit dem Maximum-Likelihood-Verfahren geschätzt [24]. Dabei werden die Regressionskoeffizienten so bestimmt, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der vorhandenen Stichprobendaten maximal ist.

Regressionskonstante

Der Logit-Koeffizient a hat keinen Einfluss auf die Gestalt der logistischen Regressionskurve. Unterschiedliche Ausprägungen führen zu verschiedenen Lagen der Kurve in der Horizontalen, ohne ihre Steigung zu verändern.

Analysemethoden der binären logistischen Regression

Als Methode bei der binären Regressionsanalyse ist „Einschluss“ voreingestellt. Hierbei werden alle als Kovariaten aufgeführten Variablen gleichzeitig in die Analyse eingebracht. In SPSS besteht die Möglichkeit der automatischen Suche eines guten Modells. Es wird schrittweise anhand von Signifikanztests entschieden, ob Variablen aufgenommen oder entfernt werden sollen, wobei folgende zwei Strategien zur Verfügung stehen: Vorwärts- und Rückwärts-Selektion. Die Methode der Vorwärtsselektion beginnt mit der Einbeziehung der Konstanten und nimmt dann sukzessive jeweils die Variablen auf, welche

die höchste Korrelation zur abhängigen Variablen aufweisen. Ferner wird jeweils überprüft, welche Variablen wieder entfernt werden müssen, wobei als Kriterium entweder die Likelihood-Funktion, die Wald-Statistik oder so genannte „Konditionalstatistik“, wobei es sich um eine Likelihood-Quotienten-Variante mit reduziertem Rechenaufwand handelt, in Frage kommen. Die Rückwärtsmethode nimmt zunächst alle Variablen auf und geht dann entsprechend den umgekehrten Weg.

Anwendung und Interpretation der Ergebnisse

Die Güte der Anpassung des Regressionsmodells wird mit der Likelihood-Funktion beurteilt. Als Maß wird dabei der negative doppelte Wert des Logarithmus ($-2LL$) benutzt. Als Anfangswert für $-2LL$ wird der Wert verwendet, der sich für das Regressionsmodell ergibt, das nur die Konstante enthält. Nach Hinzunahme der untersuchten Einflussvariable(-n) verändert sich der $-2LL$ -Wert entsprechend, wobei eine Abnahme des Wertes eine Verbesserung des Anfangsmodells bedeutet. Die Differenz wird als Chi-Quadrat-Wert ausgewiesen und ist dann entweder signifikant oder nicht.

Wird bei mehreren unabhängigen Variablen die Analyse nicht nach der Einschuss-Methode, sondern schrittweise durchgeführt, so werden die jeweiligen Veränderungen unter „Block“ bzw. „Schritt“ angezeigt. Dabei wird die Anzeige unter „Block“ relevant, wenn die Eingabe der Variablen in Blöcken vorgenommen wurde. SPSS zieht nach jedem Block eine Zwischenbilanz und liefert in der Tabelle mit Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten neben der Bezeichnung Block den Likelihood-Quotiententest zum Paket mit den neu aufgenommenen Variablen.

Unter Cox & Snell bzw. Nagelkerke wiedergegebenen Maßzahlen sind Bestimmtheitsmaße, die ähnlich wie bei der linearen Regression den Anteil der durch die logistische Regression erklärter Varianz angeben. Dabei hat das Maß nach Cox & Snell den Nachteil, dass der Wert theoretisch nicht erreicht werden kann. Dies ist bei der Modifikation dieses Maßes nach Nagelkerke sichergestellt.

In einer Klassifikationstabelle wird die beobachtete Gruppenzugehörigkeit (0 = nicht zutreffend, 1 = zutreffend) der durch das berechnete Modell vorhergesagten gegenübergestellt. Der Tabelle sind Sensitivität und Spezifität, sowie der Prozentsatz der korrekt eingeordneten Individuen zu entnehmen.

In einer weiteren Tabelle werden schließlich von SPSS die berechnete Koeffizienten und ihre Signifikanzüberprüfung ausgegeben. Die Überprüfung, ob sich die Koeffizienten signifikant von null unterscheiden, erfolgt über die Chi-Quadrat-verteilte Wald-Statistik. Dies ist der quadrierte Quotient aus dem

jeweiligen Koeffizienten und seinem Standardfehler.

Das Odds Ratio wird auch als Effektkoeffizient bezeichnet und im SPSS-Output mit $Exp(B)$ ausgedrückt.

Odds Ratio

Durch die Schätzung der Regressionskoeffizienten kann zwar die Signifikanz und die Richtung des Zusammenhangs zwischen abhängiger und unabhängiger Variable bestimmt werden, es sind aber keine Aussagen über die Stärke des Zusammenhanges möglich.

Für eine anschaulichere Interpretation eignet sich eine weitere Darstellungsform der Schätzergebnisse, und zwar der Effekt-Koeffizient e^{bj} . Er gibt den Faktor für die Vervielfachung des Wahrscheinlichkeitsverhältnisses (des Odds) an, wenn die Ausprägung der zugehörigen exogenen Variablen um eine Einheit erhöht wird, und wird oft als "odds-ratio" bezeichnet [4].

Odds Ratio ist definiert als Verhältnis der Chancen zwischen exponierten und nicht exponierten Personen [9]. Aus dem Regressionskoeffizient b einer logistischen Regression kann direkt das Odds Ratio berechnet werden durch

$$OR = exp(b) \tag{3.9}$$

In einem multiplen Modell kann für die Beziehung zwischen y und einer erklärenden Variablen x_i das aus b_i berechnete $OR_i = exp(b_i)$ als der nach allen anderen erklärenden Variablen adjustierte Odds Ratio betrachtet werden. Bei erklärenden Variablen bezieht sich der Wert des Odds Ratio auf die Erhöhung der erklärenden Variablen um jeweils 1 Einheit bzw. auf den Anstieg einer vorher definierten klinisch relevanten Differenz.

In einem Regressionsmodell sind Odds Ratio wie folgt zu interpretieren:

- Die Werte von Odds Ratio liegen theoretisch zwischen 0 und unendlich.
- $OR < 1$ bedeutet für die Analysegruppe eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable "1" ergibt, im Vergleich zur Referenzgruppe.
- $OR > 1$ bedeutet für die Analysegruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable "1" ergibt, als die Referenzgruppe.

3.5.4 ROC-Kurven

Ihren Ursprung hat die Signal-Analyse mittels "Receiver Operating Characteristic"-Kurven in Studien, die das Potential menschlicher Beobachter un-

tersuchten, zwischen wahren Signalen und Rauschen von Radaranlagen zu unterscheiden [11].

Seit den 80er Jahren wird die Methodik zunehmend im medizinischen Bereich angewendet, indem das Vermögen diagnostischer Tests zwischen zwei Krankheitszuständen zu unterscheiden beurteilt wird. Schwerpunkt war zunächst die Radiologie (Vermögen des Arztes bei der Interpretation von Bildern), mittlerweile hat die Methode Einzug gehalten in Bereiche von der Klinischen Chemie bis zur experimentellen Psychologie.

Ausgangspunkt zur Erklärung der ROC-Kurven-Analyse sind die Begriffe Sensitivität, Spezifität und Cut-Off-Punkt. Die Diagnosestellung einer Erkrankung kann als Folge von binären Einzelentscheidungen (Ja/Nein) aufgefasst werden. Bei diesen Einzelunterscheidungen werden diagnostische Tests eingesetzt, die zwischen zwei Zuständen entscheiden sollen: Krankheit vorhanden/nicht vorhanden. Entsprechend ist auch das Testresultat eine Ja/Nein-Aussage: krank (=positiv) oder nicht krank (=negativ). Der Cut-Off-Wert ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv, negativ) unterscheidet und damit einem Patienten einen der zwei untersuchten Krankheitszustände (z.B. krank vs. nicht krank oder Erkrankung 1 vs. Erkrankung 2) zuordnet. Dabei gibt es immer einen Überlappungsbereich, in dem je nach Lage des Cut-Off-Punktes Patienten testpositiv oder testnegativ eingeordnet werden [88], [33].

Hieraus lässt sich eine Vierfeldertafel erzeugen, die den Zustand des Patienten und das Testergebnis für einen spezifischen Cut-Off-Punkt gegenüberstellt, Tabelle 3.5. Die Sensitivität beschreibt den Anteil der richtig positiv erkannten Patienten an allen Kranken ($rp/(rp+fn)$), es ist also die Wahrscheinlichkeit $P(T+, E+)$ für ein positives Testresultat (T) bei einem Patienten mit einer Erkrankung (E). Die Spezifität ist der Anteil der richtig negativ erkannten Patienten an den Nicht-Kranken ($rn/(rn+fp)$), es ist also die Wahrscheinlichkeit $P(T-, E-)$ für ein negatives Testresultat (T) bei einem Patienten ohne der Erkrankung (E).

Tabelle 3.5: Vierfeldertafel zur Darstellung der Sensitivität und Spezifität

	Zustand des Patienten		<i>Summe</i>
	<i>krank (D+)</i>	<i>nicht krank (D-)</i>	
<i>Testergebnis pos (T+)</i>	richtig pos (rp)	falsch pos (fp)	rp+fp
<i>Testergebnis neg (T-)</i>	falsch neg (fn)	richtig neg (rn)	fn+rn
<i>Summe</i>	rp+fn	fp+rn	rp+fp+fn+rn

In ROC-Kurven werden nun die Wertepaare von Spezifität und Sensitivität eines diagnostischen Tests für alle möglichen Cut-Off-Punkte innerhalb des Messbereiches aufgetragen, Bsp. Abbildung 3.3. Hierbei werden die Spezifität entlang der Abszisse, die Sensitivität entlang der Ordinate aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe hier eine 45-Grad-Linie (Diagonale). Je bauchiger die ROC-Kurve ist, desto größer ist die Vorhersagekraft des Tests. Ein Maß dafür ist die Fläche unterhalb der jeweiligen ROC-Kurve, die bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1 liegt.

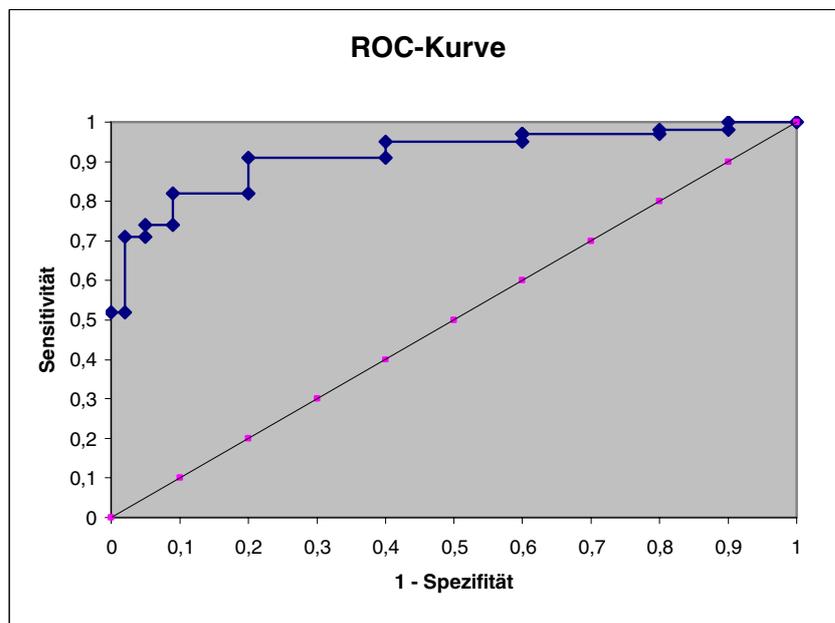


Abbildung 3.3: Beispiel einer ROC-Kurve

3.5.5 Diskriminanzanalyse

Die Diskriminanzanalyse dient der Trennung einer Menge von Objekten und deren Zuordnung zu fest vorgegebenen Gruppen. Das Verfahren ermöglicht sowohl eine Abgrenzung bestehender Gruppen als auch die Einordnung neuer Elemente in vorgegebene Teilmengen einer Grundgesamtheit.

Ziel der Diskriminanzanalyse ist, durch die Prüfung der Bedeutung einzelner Merkmale für die Trennung von Gruppen zu einer Datenreduktion unter Ausschaltung unbedeutender Eigenschaften zu kommen.

Mittelpunkt der Diskriminanzanalyse ist die Aufstellung der so genannten Diskriminanzfunktion, mit deren Hilfe die Gruppenzugehörigkeit der Objekte als Funktion der Erklärungsvariablen prognostiziert werden kann:

$$d = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n + a \quad (3.10)$$

Dabei sind x_i fallweise die Werte der einbezogenen Variablen, b_i und a die von der Analyse abzuschätzenden Koeffizienten. Ziel ist es, die Koeffizienten so zu ermitteln, dass die Werte der Diskriminanzfunktion beide Gruppen möglichst gut trennen [11], [40], [105].

Die Möglichkeit der Wahrscheinlichkeitsschätzung, wie es bei der binären logistischen Regression der Fall ist, ist bei der Anwendung dieses Analyseverfahrens nicht gegeben. In unseren Auswertungen ist die Diskriminanzanalyse als ein weiteres Mittel zur Überprüfung der durch die binäre logistische Regression erzielter Ergebnisse anzusehen.

Anwendung und Interpretation der Ergebnisse

Die Diskriminanzanalyse dient der Trennung von vorliegenden Variablen und ihre Zuordnung zu fest vorgegebenen Gruppen. In diesem Zusammenhang errechnete Mittelwerte der dichotomen Variablen geben den Anteil der Fälle mit Codierung 1 an. Mittels „Wilks-Lambda“ und der einfachen Varianzanalyse wird untersucht, ob sich die Variablen in beiden Gruppen signifikant unterscheiden. Die nächsten Schritte der Diskriminanzanalyse befassen sich mit der Berechnung und Prüfung der Koeffizienten der Diskriminanzfunktion. Die Werte dieser Funktion sollten beide Gruppen ja möglichst gut trennen. Der unter „Eigenwert“ wiedergegebene Wert ist das Verhältnis der Quadratsumme zwischen den Gruppen zu der Quadratsumme innerhalb der Gruppen. Hohe Eigenwerte zeigen eine „gute“ Diskriminanzfunktion an. Ein Maß für das Gelingen der Trennung beider Gruppen ist der Korrelationskoeffizient zwischen den berechneten Werten der Diskriminanzfunktion und der Gruppenzugehörigkeit. Des Weiteren wird die Höhe der Korrelation zwischen den einzelnen Variablen und den standardisierten Werten dieser Diskriminanzfunktion angegeben. Dabei werden die Korrelationskoeffizienten in beiden Gruppen getrennt berechnet und dann gemittelt. Schließlich werden die Koeffizienten der Diskriminanzfunktion selbst, sowie die Verteilung der Werte der Diskriminanzfunktion in zwei nach Gruppen getrennten Histogrammen dargestellt. Den Abschluss der Diskriminanzanalyse bildet eine Klassifikationstabelle mit der Angabe der erzielten Treffergenauigkeit.

4 ERGEBNISSE

4.1 Gruppen

Noonan-Patienten

Insgesamt 81 Noonan-Patienten haben die auf Seite 21 beschriebenen Diagnosekriterien erfüllt. Es handelt sich um 47 männliche und 34 weibliche Personen aus 72 Familien. Vor der durchgeführten klinischen Untersuchung war bei 2 Familien aufgrund der Voruntersuchungen ein familiäres Noonan-Syndrom bereits bekannt. Es handelte sich um eine Familie mit 3 betroffenen Kindern und um eine Familie mit 2 erkrankten Kindern. Diese Patienten wurden als Index-Patienten weitergeführt. Das NS bestätigte sich bei 75 Index-Patienten. Zusätzlich wurden 6 Familienangehörigen einem Noonan-Syndrom zugeordnet (1 Vater, 3 Mütter, ein Bruder und eine Schwester).

Von den gesamt 55 einbestellten Noonan-Patienten (67,9%) wurden 47 (58,0%) klinisch untersucht, die restlichen 8 Patienten (9,9%) stimmten nur einer echokardiographischer Untersuchung zu. Von den übrigen 26 nicht untersuchten Patienten haben 11 (13,6%) eine erneute Untersuchung abgelehnt, 7 Patienten (8,6%) waren postalisch nicht erreichbar und 8 Patienten (9,9%) waren in der Zwischenzeit verstorben. Für diejenigen Patienten, die nicht erneut untersucht werden konnten, wurden die Daten der Krankenakte entnommen [89].

Familienmitglieder

Insgesamt 63 gesunde Familienmitglieder wurden in diese Gruppe aufgenommen. Es handelt sich um 29 männliche und 34 weibliche Personen. 61 Mitglieder (96,8%) bekamen eine echokardiographische Diagnostik und eine standardisierte klinische Untersuchung. Präsent waren: 20 von 71 Väter (28,2%), 25 von 69 Mütter (36,2%) und 18 Geschwister, davon 9 Brüder und 9 Schwestern.

4.2 Alter bei Untersuchung

Noonan-Patienten

Das chronologische Alter der Index-Patienten bei der Untersuchung betrug $18,40 \pm 8,28$ Jahre, das Minimum lag bei 3,42, Maximum bei 35,76 Jahren.

Die Familienmitglieder mit einem Noonan-Syndrom (n=6) waren bei der Untersuchung durchschnittlich $37,83 \pm 15,03$ Jahre alt, Minimum lag bei 16,73, Maximum bei 57,54 Jahren.

Familienmitglieder

Das chronologische Alter der gesunden Familienmitglieder bei der Untersuchung betrug $33,87 \pm 16,09$ Jahre, mit einem Minimum bei 1,43 und einem Maximum bei 57,09 Jahre.

4.3 Diagnosealter

Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung betrug bei den Index-Patienten $7,7 \pm 6,3$ Jahre. Minimum lag bei 0,03, Maximum bei 27,05 Jahren. Das mittlere Alter der kranken Familienmitglieder mit einer Diagnose zum Untersuchungszeitpunkt liegt bei $37,8 \pm 15,0$ Jahre, mit einem Minimum von 16,7 und Maximum von 57,5 Jahre.

Die Ergebnisse der auxologischen, gynäkologischen und der nephrologischen Daten, die Darstellung der psychomotorischen Entwicklung der Noonan-Patienten, sowie die Befunde aus der HNO- und augenärztlichen Untersuchungen wurden in der Doktorarbeit von B. Schäfer ausführlich dargestellt, sodass an dieser Stelle auf diese Arbeit verwiesen wird [89].

4.4 Kardiologische Aspekte

4.4.1 Noonan-Patienten

Bei 55 Patienten wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung eine Echokardiographie durchgeführt und beurteilt. Bei den restlichen 26 Patienten wurden die Daten einer zuvor durchgeführten Echokardiographie aufgenommen und verarbeitet. Somit werden hier die Daten früherer klinischer und röntgenologischer Untersuchungen, sowie die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen und aus der Pathologie, die Befunde intraoperativer und vor allem der aktuellen echokardiographischer Untersuchungen gemeinsam bearbeitet und analysiert.

Von 81 Noonan-Patienten wurde bei 61 Personen (75,3%) ein Herzfehler diagnostiziert. Dabei wurden insgesamt 133 pathologische Befunde erhoben. Diese Zahl übersteigt die Gesamtzahl der herzkranken Noonan-Patienten, da bei

40 Individuen (65,5%) mehrere unterschiedliche Fehlbildungen gleichzeitig beobachtet wurden. Nur bei 21 von 61 Patienten (34,4%) ist eine isolierte Herzkrankung aufgetreten. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der kardiologischen Befunde bei Noonan-Patienten sind der Tabelle 4.1 zu entnehmen.

Tabelle 4.1: Detaillierte kardiologische Befunde bei 81 Noonan-Patienten mit Angabe der absoluten Werte der Diagnosen und Prozentangaben.

	n	%	Klassifizierung	n	%
Shunt vitium	25	18,8	ASD	10	7,5
			AVSD	3	2,3
			VSD	9	6,8
			PDA	3	2,3
Aortenstenosen	4	3,0	AST valvulär	1	0,8
			AST supra-valvulär	2	1,5
			CoA, hypopl. AoBogen	1	0,8
Aorteninsuffizienz	7	5,2			
Pulmonalstenose	44	33,1	PST valvulär	34	25,6
			PST supra-valvulär	6	4,5
			PST kombiniert	7	5,3
			PST peripher	4	3,0
Rest-Pulm.-Stenose	12	14,8			
Pulmonalinsuffizienz	14	10,5			
Komplexes vitium	6	4,5	TOF	4	3,0
			Single ventricle	1	0,8
			Pulmonalatresie ohne VSD	1	0,8
Kardiomyopathie	18	13,5	HOCM	9	6,8
			HCM: Hypertrophie re.	2	1,5
			HNCM	5	3,8
			neu entdeckte ASH/HCM	2	1,5
Trikuspidalinsuffizienz	3	2,3			
gesamt	133	100			

Pulmonalstenosen (PST)

Mit Abstand das häufigste Vitium cordis der Noonan-Patienten unserer Untersuchungsgruppe war die Pulmonalstenose. Sie trat bei 36 von 61 herzerkrankter Noonan-Patienten (59%) auf und wurde insgesamt 44 Mal (33,1%) diagnostiziert. Bei 7 Patienten trat eine kombinierte PST auf. Nach der Lokalisation dieses Herzfehlers gibt es folgende Unterteilung:

1. valvuläre Pulmonalstenose (PST valv)
2. supravulvuläre Pulmonalstenose (PST supravulv)
3. periphere Pulmonalstenose (PST peri)

Sechs von 36 Noonan-Patienten (16,7%) präsentierten eine supravulvuläre, vier (11,1%) eine periphere Pulmonalstenose. 34 von 36 Patienten (94,4%) wiesen eine valvuläre Pulmonalstenose auf. Dabei lag diese bei 14 Patienten isoliert vor, bei den restlichen 20 Personen wurde eine Befundkonstellation mit anderen Vitien festgestellt. Bei sieben Patienten war die valvuläre Pulmonalstenose kombiniert mit supravulvulären oder peripheren Pulmonalstenosen, bei einer Person traten beide kardiale Fehlbildungen zusätzlich auf. Als weitere häufige Begleitvitien der Pulmonalstenose sind Ventrikelseptumdefekte und nicht obstruktive Kardiomyopathien mit jeweils $n=5$ zu erwähnen. Genauere Befundkombinationen sind in der Tabelle 4.2 auf der nächsten Seite detailliert dargestellt. Auffallend bei diesen Ergebnissen ist das Fehlen der infundibulären Pulmonalstenosen bei Noonan-Patienten, die im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie sehr häufig vorkommt.

Shunt Vitien

Insgesamt 21 von 61 Noonan-Patienten mit einer Herzerkrankung (34,4%) wiesen als kardiale Fehlbildung einen septalen Defekt auf. Diese Diagnose wurde 25 Mal gestellt. Aufgrund der Lokalisation wurden diese Shunt Vitien unterteilt in:

1. Vorhofseptumdefekt (ASD)
2. Atrioventrikulardefekt (AVSD)
3. Ventrikelseptumdefekt (VSD)
4. persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA)

ASD ($n=10$) und VSD ($n=9$) stellten dabei die beiden bedeutsamsten Gruppen der septalen Fehlbildungen bei Noonan-Patienten dar und wurden bei insgesamt 18 Patienten (29,5%) diagnostiziert. Bei 6 Patienten trat dieses Vitium isoliert auf.

Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

Eine hypertrophe Kardiomyopathie betraf 14 von 61 herzerkrankter Noonan-Patienten (22,9%) und wurde 18 Mal diagnostiziert. Es wurde gegliedert in:

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.2: Kombinierte kardiale Fehlbildungen bei 36 Noonan-Patienten mit einer Pulmonalstenose. Angabe in absoluten Werten und Prozentangaben.

Patienten Nr.	PST valvulär	PST supravalvulär	PST peripher	ASD	AVSD	VSD	PDA	AST supravalvulär	HOCM	HNCM	AI	HCM neu	gesamt
1	1												1
3	1												1
6	1								1				2
8	1									1		1	3
11		1		1									2
12	1							1					2
14	1	1											2
15	1									1			2
21	1									1		1	3
23	1												1
25	1												1
26	1												1
28	1												1
30	1									1			2
31	1		1		1					1			4
37	1					1							2
41	1					1							2
42	1				1	1							3
47	1												1
48	1												1
49		1		1	1								3
50	1												1
55	1												1
57	1			1							1		3
61	1												1
64	1	1	1								1		4
66	1		1	1									3
67	1	1		1		1			1				5
68	1		1			1							3
69	1						1						2
70	1												1
73	1								1				2
74	1	1											2
79	1												1
80	1												1
81	1										1		2
ges	34	6	4	5	3	5	1	1	3	5	3	2	72
%	47,2	8,3	5,6	6,9	4,2	6,9	1,4	1,4	4,2	6,9	4,2	2,8	

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.3: Kombinierte kardiale Fehlbildungen bei 21 Noonan-Patienten mit einem Shunt Vitium. Angabe in absoluten Werten und Prozentangaben.

Patienten Nr.	ASD	AVSD	VSD	PDA	AST supravalyv	PST valvulär	PST supravalyv	PST peripher	HOCM	HNCM	PI	AI	TI	gesamt
10			1		1									2
11	1						1							2
16	1													1
18			1	1										2
31		1				1		1		1				4
32			1							1				1
33				1										1
37			1			1					1			3
38	1													1
41			1			1								2
42		1	1			1								3
49	1	1					1							3
52	1												1	2
54	1													1
57	1					1					1	1		4
63			1											1
66	1					1		1						3
67	1		1			1	1		1					5
68			1			1		1						3
69				1		1					1			3
75	1										1			2
ges	10	3	9	3	1	9	3	3	1	1	4	1	1	49
%	20,4	6,1	18,4	6,1	2	18,4	6,1	6,1	2	2	8,2	2	2	

1. hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
2. HCM: hypertropher rechter Ventrikel
3. nicht obstruktive Kardiomyopathie (HNCM)
4. neu entdeckte asymmetrische Septumhypertrophie /HCM

Am häufigsten war dabei mit 9 Fällen die hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM) festgestellt worden, gefolgt mit 5 Fällen einer nicht obstruktiver Kardiomyopathie (HNCM). Die HOCM ist bei drei Noonan-Patienten isoliert aufgetreten. Am zahlreichsten kam sie in Verbindung mit einer valvulären

Pulmonalstenose (n=8) vor. Bei zwei Patienten wurde eine neu aufgetretene asymmetrische Septumhypertrophie (ASH) festgestellt. In beiden Fällen lag eine Kombination mit einer valvulären Pulmonalstenose vor. Weitere Kombinationen der Kardiomyopathien mit anderen Herzvitien sind in der Tabelle 4.4 ausführlich dargestellt.

Tabelle 4.4: Kombinierte kardiale Fehlbildungen bei 14 Noonan-Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Angabe in absoluten Werten und Prozentangaben.

Patienten Nr.	HOCM	HCM re	HNCM	HCM neu	ASD	AVSD	VSD	AST valvulär	PST valvulär	PST supervalv	PST peripher	PI	AI	TI	ges
4	1														1
5	1	1													2
6	1								1						2
8			1	1					1			1			4
15			1						1						2
17	1	1												1	3
20	1							1					1		3
21			1	1					1			1			4
30			1						1			1			3
31			1			1			1		1				4
35	1														1
36	1														1
67	1				1		1		1	1					5
73	1								1						2
ges	9	2	5	2	1	1	1	1	8	1	1	3	1	1	37
%	25	5,6	13,9	5,6	2,8	2,8	2,8	2,8	22,2	2,8	2,8	8,3	2,8	2,8	

Kardiale Todesursachen

Vor Beginn der Untersuchung dieser Doktorarbeit sind 8 Noonan-Patienten verstorben (9,9%). Hierbei handelte es sich stets um kardiale Gründe. Folgende Todesursachen kamen vor:

- hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (n=5)
- postoperative Komplikationen nach AV-Defekt-Korrektur (n=2) in Jahren 1977 und 1987
- Endokarditis (n=1) nach einem VSD-Verschluß vor mehr als einem Jahr

In diesem Zusammenhang wurde eine Überlebenskurve nach Kaplan-Meier erstellt, Abbildung 4.1.

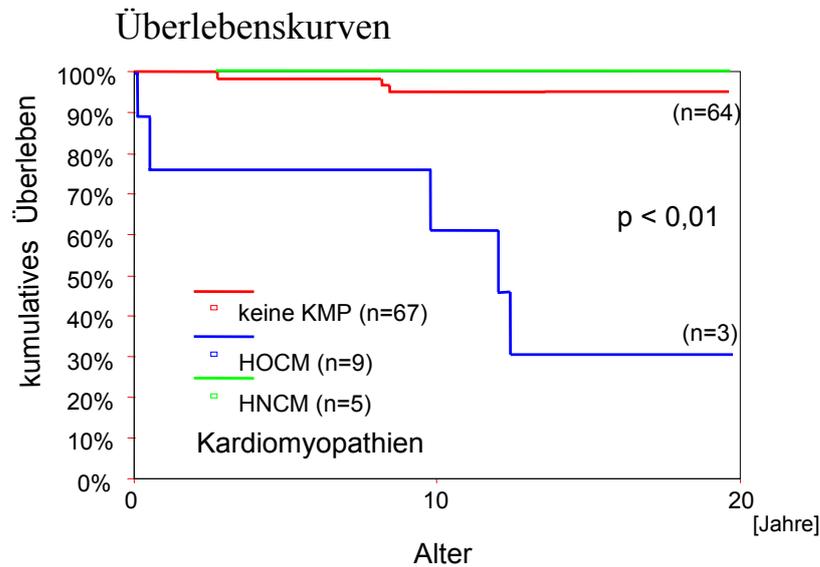


Abbildung 4.1: Kaplan-Meier: HCM bei NS-Patienten

4.4.2 Familienmitglieder

Bei 53 von 63 Familienmitglieder (84,1%) wurde eine echokardiologische Untersuchung durchgeführt und ausgewertet. Es wurden insgesamt vier pathologische Befunde bei drei Teilnehmern (4,8%) festgestellt.

Es handelt sich dabei um folgende Diagnosen:

- Aorteninsuffizienz (n=2)
- supra-avalvuläre Aortenstenose (n=1)
- valvuläre Pulmonalstenose (n=1)

Bei einer Person trat die valvuläre Pulmonalstenose in Kombination mit Aorteninsuffizienz auf.

4.5 Genetik

4.5.1 Karyotyp

Bei allen weiblichen Noonan-Patienten (n=34) wurde zum Ausschluss eines Turner-Syndroms eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Bei allen bestand ein normaler weiblicher Chromosomensatz.

Von insgesamt 47 männlichen Noonan-Patienten wurde bei 22 eine Chromosomenanalyse durchgeführt, dabei lag bei 21 Patienten ein unauffälliger männlicher Chromosomensatz vor. Bei einem Patient wurde der Karyotyp 46,XY,inv9 festgestellt.

4.5.2 Familiäres Noonan-Syndrom

Die 75 Indexpatienten stammen aus insgesamt 72 verschiedenen Familien. Vor der durchgeführten klinischen Untersuchung war bei 2 Familien aufgrund der Voruntersuchungen ein familiäres Noonan-Syndrom bereits bekannt. Es handelte sich um eine Familie mit 3 betroffenen Kindern, die alle in der Zwischenzeit aus kardialer Ursache verstorben sind. Die Eltern der Kinder wurden nicht auf das Vorliegen der Erkrankung untersucht. In der zweiten Familie mit 2 erkrankten Kindern sind beide Eltern gesund.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung der Familienangehörigen (n=69) wurde bei 6 Personen ein Noonan-Syndrom erstmalig diagnostiziert. Dabei sind zahlreiche faciale, thorakale und kardiale Merkmale des Syndroms aufgefallen. Die Diagnose wurde nach den im Abschnitt 3.2 auf Seite 21 beschriebenen Diagnosekriterien gestellt.

Die erwähnten 6 Personen stammen aus 4 Familien mit folgender Verteilung der Betroffenen:

1. Eine Familie mit einer Neudiagnose bei Mutter und Bruder
2. Eine Familie mit einer Neudiagnose bei der Mutter
3. Eine Familie mit einer Neudiagnose bei dem Vater
4. Eine Familie mit einer Neudiagnose bei der Mutter und einer der Schwestern

Familiäre Verteilung unserer Noonan-Patienten ist in der Tabelle 4.5 auf der nächsten Seite dargestellt. Bei 15 von 81 Noonan-Patienten (18,5%) aus 6 Familien liegt demnach ein familiäres, autosomal-dominantes Vererbungsmuster vor. In vier von drei Fällen scheint die Mutter die Überträgerin der Erkrankung zu sein.

Tabelle 4.5: Familiäre Verteilung der Noonan-Patienten.

	Häufigkeit	Prozent
Index-Patient	75	92,6
Vater	1	1,2
Mutter	3	3,7
Bruder	1	1,2
Schwester	1	1,2
Gesamt	81	100,0

4.5.3 PTPN 11-Gen

Insgesamt 33 Patienten (40,7%) willigten in eine molekulargenetische Untersuchung ein. Dabei wurde nach den PTPN 11-Mutationen im langen Arm des Chromosom 12 gesucht. 1/3 der Patienten wiesen eine Mutation im entsprechenden Gen auf. Bei den restlichen 2/3 der Patienten ist die molekulargenetische Untersuchung diesbezüglich unauffällig ausgefallen, Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6: Mutationsnachweis im PTPN 11-Gen bei 33 Patienten mit einem Noonan-Syndrom.

		Häufigkeit	Gültige Prozente
PTPN 11-Mutation	nein	22	66,7
	ja	11	33,3
	Gesamt	33	100,0

4.5.4 Signifikanter Zusammenhang zwischen PTPN 11-Mutatinen und phänotypischen Merkmalen

Bei der Suche nach einem Zusammenhang zwischen dem PTPN 11-Gen und anderen Merkmalen der Noonan-Patienten wurden Kreuztabellen erstellt, siehe dazu Abschnitt 3.5.2 auf Seite 31. Insgesamt 30 Fälle (37,0%) wurden in die Analyse einbezogen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen den Mutationsträgern und zwei Merkmalen in unserer Patienten-Gruppe aufgedeckt. Dabei handelt es sich um folgende beiden Variablen:

1. statomotorische Retardierung
2. valvuläre Pulmonalstenose

1. Statomotorische Retardierung

Aus der vorliegenden Verteilung in der Kreuztabelle 4.7 wird ersichtlich, dass ein Unterschied im Vorkommen der statomotorischen Retardierung bei Personen mit oder ohne PTPN-Mutation vorhanden ist und somit möglicherweise ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen vorliegt.

Tabelle 4.7: Kreuztabelle mit Darstellung von PTPN 11-Mutation * statomotorischen Retardierung

		Statomotorische Retardierung		Gesamt
		nein	ja	
PTPN 11-Mutation	nein	7	12	19
	ja	10	1	11
Gesamt		17	13	30

Die Berechnungen nach Pearson ergeben einen sehr signifikanten Chi-Quadrat-Wert mit p von 0,004. Der Likelihood-Quotienten-Chi-Quadrat, der als eine Alternative zum Pearsonschen Chi-Quadrat-Wert gilt, beträgt 9,344 (siehe dazu Tabelle 4.8). Mit diesem Test wird ein signifikanter Zusammenhang beider Merkmale bestätigt. Bei Angabe der Korrelationsmaße können Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs zwischen den untersuchten Variablen getroffen werden, siehe Abschnitt 3.5.2 auf Seite 31. In diesem Fall liegt eine mittlere negative Korrelation ($r = -0,526$) vor, deren Werte sehr signifikant sind ($p = 0,003$), siehe Tabelle 4.9 auf der nächsten Seite.

Tabelle 4.8: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,294	1	,004		
Kontinuitätskorrektur	6,238	1	,013		
Likelihood-Quotient	9,344	1	,002		
Exakter Test nach Fisher linear-mit-linear	8,017	1	,005	,007	,005
Anzahl der gültigen Fälle	30				

Tabelle 4.9: Symmetrische Maße

		Wert	Asympt. Standard- fehler	Näherungs- weises T	Näherungs- weise Signifikanz
Intervall- bzgl. Intervallmaß	Pearson-R	-,526	,136	-3,271	,003
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation n. Spearman	-,526	,136	-3,271	,003
gültige Fälle		30			

2. Valvuläre Pulmonalstenose

Aus den unten abgebildeten Tabellen 4.10 und 4.11 geht hervor, dass ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen PTPN 11-Mutation und valvuläre Pulmonalstenose vorhanden ist. Die asymptotische

Tabelle 4.10: Kreuztabelle: PTPN 11-Mutation * valvuläre Pulmonalstenose

		valvuläre Pulmonalstenose		Gesamt
		nein	ja	
PTPN 11-Mutation	nein	14	5	19
	ja	2	9	11
Gesamt		16	14	30

Tabelle 4.11: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,623	1	,003		
Kontinuitätskorrektur	6,537	1	,011		
Likelihood-Quotient	9,124	1	,003		
Exakter Test nach Fisher linear-mit-linear	8,335	1	,004	,007	,005
Anzahl der gültigen Fälle	30				

Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson beträgt 0,003. Es liegt eine mittlere positive Korrelation ($r = 0,536$) vor, deren Werte weiterhin sehr

Tabelle 4.12: Symmetrische Maße

		Wert	Asympt. Standard- fehler	Näherungs- weises T	Näherungs- weise Signifikanz
Intervall- bzgl. Intervallmaß	Pearson-R	,536	,151	3,361	,002
Ordinal- bzgl. Ordinalmaß	Korrelation n. Spearman	,536	,151	3,361	,002
gültige Fälle		30			

signifikant sind ($p = 0,002$), siehe Tabelle 4.12.

4.6 Phänotypische Merkmale

4.6.1 Noonan-Patienten

Gesamtgruppe

Bei der klinischen Untersuchung der Noonan-Patienten wurde besonders auf die Erfassung und Dokumentation der phänotypischen Merkmale geachtet. In der Tabelle 4.13 sind 51 phänotypische Ausprägungen bei den Patienten dargestellt. Dabei ist die absolute und relative Häufigkeit einzelner Merkmale separat aufgeführt. Die absolute Häufigkeit gibt die Anzahl der Beobachtungen mit einer bestimmten Ausprägung an. Die relative Häufigkeit ist der Anteil der absoluten Häufigkeit relativ zur Gesamtanzahl der Beobachtungen, also diesmal unter Ausschluss der fehlenden Werte.

Das Diagramm 10.13 auf Seite XIX zeigt zur Veranschaulichung die relative Häufigkeit der beobachteten Ausprägungen klinischer Merkmale (in %) bei 81 Noonan-Patienten. Zur Übersicht wurden ausschließlich klinische Merkmale ab mindestens 20% der relativen Häufigkeit gewählt. Folglich kamen 36 Ausprägungen zur Darstellung.

Tabelle 4.13: Phänotypische Merkmale bei 81 Noonan-Patienten mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit (in %).

	klinische Merkmale	Patient (n)	Häufigkeit	Häuf. abs.	Häuf. rel.
Kopf und Gesicht	tiefer Haaransatz	62	54	66,7	87,1
	inverser Haaransatz	66	65	80,2	98,5

Fortsetzung folgt

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
	Merkmal	Pat. (n)	Häuf.	abs. Häuf	rel. Häuf
	Hypertelorismus	66	36	44,4	62,1
	Epikanthus	57	26	32,1	45,6
	antimongoloide Lidachse	55	43	53,1	78,2
	Ptosis	55	45	55,6	81,8
	Strabismus	53	12	14,8	22,6
	tiefer Ohransatz	61	55	67,9	90,2
	Ohrmuscheldysplasie	64	44	54,3	68,8
	gotischer Gaumen	59	37	45,7	62,7
	Zahnfehlstellung	48	21	25,9	43,8
	Mikrogenie	54	38	46,9	70,4
	Retrogenie	51	29	35,8	56,9
Hals und Stamm	Struma	47	2	2,5	4,3
	kurzer Hals	54	30	37,0	55,6
	Pterygium tastbar	69	63	77,8	91,3
	Pterygium sichtbar	67	41	50,6	61,2
	Schildthorax	48	42	51,9	87,5
	proximale Kielbrust	47	13	16,0	27,7
	distale Trichterbrust	58	42	51,9	72,4
	weiter Mamillenabstand	63	54	66,7	85,7
	Skoliose	52	18	22,2	34,6
	Kyphose	47	6	7,4	12,8
	sonstige WS-Deformität	49	6	7,4	12,2
	gedrungener Körperbau	47	11	13,6	23,4
Haut und Nägel	Naevi	47	23	28,4	48,9
	hyperkonkave Fingernägel	47	3	3,7	6,4
	hyperkonvexe Fingernägel	47	5	6,2	10,6
	hyperkonkave Fußnägel	47	6	7,4	12,8
	hyperkonvexe Fußnägel	47	1	1,2	2,1
Lymphsystem	Lymphödeme postpartal	7	5	6,2	71,4
	Lymphödeme an der Hand	46	2	2,5	4,3
	Lymphödeme am Fuß	47	6	7,4	12,8
Extremitäten	Cubitus valgus rechts	47	29	35,8	61,7
	Cubitus valgus links	47	29	35,8	61,7
	Cubitus valgus	56	35	43,2	62,5
	Supinationshemmung rechts	46	12	14,8	26,1
	Supinationshemmung links	46	12	14,8	26,1
	Supinationshemmung	46	12	14,8	26,1
	Streckhemmung Ellenbogen	49	10	12,3	20,4
	plumpe/breite Hände	47	8	9,9	17,0
	plumpe/breite Füße	46	11	13,6	23,9
	Fingerdeformitäten	51	10	12,3	19,6
	positives Metacarpal-Zeichen 4	48	9	11,1	18,8
	positives Metacarpal-Zeichen 5	48	12	14,8	25,0
	Madelung-Deformormität	46	6	7,4	13,0

Fortsetzung folgt

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
	Merkmal	Pat. (n)	Häuf.	abs. Häuf	rel. Häuf
	positives Metatarsal-Zeichen 4	46	6	7,4	13,0
	positives Metatarsal-Zeichen 5	46	10	12,3	21,7
Entwicklung	mentale Retardierung	63	32	39,5	50,8
	statomotorische Retardierung	59	29	35,8	49,2
	Krampfanfälle	46	8	9,9	17,4

Besondere klinische Auffälligkeiten mancher Patienten sind außerhalb des Untersuchungsbogens gesondert dokumentiert worden. Sie wurden in einer weiteren Tabelle 4.14 zusammengestellt und im Diagramm 10.14 auf Seite XX bildlich dargestellt.

Tabelle 4.14: Einzelbefunde bei 81 Noonan-Patienten.

	klinische Merkmale	Patient (n)
Kopf und Gesicht	ausgeprägte Nasolabialfalte	2
	Fischmund	1
	große vorstehende Zunge	1
	Gaumenspalte	2
	Protrusio bulbi	2
	Iriskolobom	1
	dreieckiges Gesicht	1
	schmales Kinn	1
	struppige Haare	1
	fehlende Wimpern und Augenbrauen	1
	zahlreiche Hautfalten	1
	abstehende Ohren	1
	Hals und Stamm	Steilstehende Claviculae
Rippenbuckel		5
Morbus Scheuermann		1
Extremitäten	Klinodaktylie	4
	Kamptodaktylie	2
	Hackensichelfüße	1
	Klumpfüße	1
	Knickfuß	1
	Senkknickfuß	2
	Sichelfüße	1
	Syndaktylie 2.und/oder 3. Zehe	1
	schmale Hände und Füße	1
	überstreckbare Fingergelenke	1
	Zehenfehlstellungen	1
	Beckenschiefstand	1
	Hüftdysplasie	1
	<i>Fortsetzung folgt</i>	

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>		
	klinische Merkmale	Patient(n)
Haut und Nägel	atopische Dermatitis	1
	Varikosis	1
	Varikozele	1
Sonstiges	Hepatosplenomegalie	1
	rezidivierendes Erbrechen	1
	3. LM Toxoplasmose	1
	Mesokardie bei Solitus abdominalis	1
	Dystrophie	1
	Sphärozytose	1
	Thrombozytopenie	1
	Kälteantikörper	1
	HSM	1
	schwere Cerebralparese	2
	Hydrozephalus int.	1
	Mumpsmeningitis	2
	Velumplastik	1
	Velopharyngoplastik	1

Geschlechtsunterschiede

Mehrere phänotypische Merkmale treten vor allem bei einem der Geschlechter in hohen Zahlen auf, Tabelle 4.15. Zur Übersicht wurde hierzu ein Diagramm erstellt, Abbildung 10.15 auf Seite XXI. Dabei wurden nur diejenigen phänotypischen Merkmale dargestellt, die eine relative Häufigkeit von mindestens 20% erreicht haben. Es handelt sich um 25 verschiedene Ausprägungen.

Tabelle 4.15: Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit (in%) der Merkmale separat nach Geschlecht. Die erste Zeile gibt die Daten der 47 männlichen, die zweite Zeile der 34 weiblichen Patienten wieder.

	klinische Merkmale	Patient(n)	Häuf.	abs. Häuf.	rel. Häuf.
Kopf und Gesicht	tiefer Haaransatz	34	30	63,8	88,2
		28	24	70,6	85,7
	inverser Haaransatz	34	33	70,2	97,1
		32	32	94,1	100,0
	Hypertelorismus	34	24	51,1	70,6
		24	12	35,3	50,0
	Epikanthus	32	14	29,8	43,8
		25	12	35,3	48,0
	antimongoloide Lidachse	31	24	51,1	77,4
		24	19	55,9	79,2
Ptosis	32	24	51,1	75,0	
<i>Fortsetzung folgt</i>					

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
	klinische Merkmale	Pat. (n)	Häuf.	abs. Häuf	rel. Häuf
		23	21	61,8	91,3
	Strabismus	31	8	17,0	25,8
		22	4	11,8	18,2
	tiefer Ohransatz	38	35	74,5	92,1
		23	20	58,8	87,0
	Ohrmuscheldysplasie	39	24	51,1	61,5
		25	20	58,8	80,0
	gotischer Gaumen	35	24	51,1	68,6
		24	13	38,2	54,2
	Zahnfehlstellung	28	12	25,5	42,9
		20	9	26,5	45,0
	Mikrogenie	32	23	48,9	71,9
		22	15	44,1	68,2
	Retrogenie	31	18	38,3	58,1
		20	11	32,4	55,0
Hals und Stamm	Struma	28	0	0,0	0,0
		19	2	5,9	10,5
	kurzer Hals	32	17	36,2	53,1
		22	13	38,2	59,1
	Pterygium tastbar	39	35	74,5	89,7
		30	28	82,4	93,3
	Pterygium sichtbar	39	24	51,1	61,5
		28	17	50,0	60,7
	Schildthorax	28	28	59,6	100,0
		20	14	41,2	70,0
	proximale Kielbrust	28	8	17,0	28,6
		19	5	14,7	26,3
	distale Trichterbrust	35	28	59,6	80,0
		23	14	41,2	60,9
	weiter Mamillenabstand	36	31	66,0	86,1
		27	23	67,6	85,2
	Skoliose	30	9	19,1	30,0
		22	9	26,5	40,9
	Kyphose	28	4	8,5	14,3
		19	2	5,9	10,5
	sonstige WS-Deformität	30	5	10,6	16,7
		19	1	2,9	5,3
	gedrungener Körperbau	28	6	12,8	21,4
		19	5	14,7	26,3
Haut und Nägel	Naevi	27	12	25,5	44,4
		20	11	32,4	55,0
	hyperkonkave Fingernägel	28	1	2,1	3,6
		19	2	5,9	10,5
	hyperkonvexe Fingernägel	28	4	8,5	14,3
<i>Fortsetzung folgt</i>					

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
	klinische Merkmale	Pat. (n)	Häuf.	abs. Häuf	rel. Häuf
		19	1	2,9	5,3
	hyperkonkave Fußnägel	28	2	4,3	7,1
		19	4	11,8	21,1
	hyperkonvexe Fußnägel	28	0	0,0	0,0
		19	1	2,9	5,3
Lymphsystem	Lymphödeme postpartal	4	2	4,3	50,0
		3	3	8,8	100,0
	Lymphödeme Hand	27	1	2,1	3,7
		19	1	2,9	5,3
	Lymphödeme Fuß	28	3	6,4	10,7
		19	3	8,8	15,8
Extremitäten	Cubitus valgus rechts	28	13	27,7	46,4
		19	16	47,1	84,2
	Cubitus valgus links	28	13	27,7	46,4
		19	16	47,1	84,2
	Supinationshemmung rechts	27	8	17,6	29,6
		19	4	11,8	21,1
	Supinationshemmung links	27	8	17,6	29,6
		19	4	11,8	21,1
	Streckhemmung Ellenbogen	29	6	12,8	20,7
		20	4	11,8	20,0
	plumpe/breite Hände	28	8	17,0	28,6
		19	0	0,0	0,0
	plumpe/breite Füße	27	11	23,4	40,7
		19	0	0,0	0,0
	Fingerdeformitäten	30	4	8,5	13,3
		21	6	17,6	28,6
	positives Metacarpal-Zeichen 4	28	5	10,6	17,9
		20	4	11,8	20,0
	positives Metacarpal-Zeichen 5	28	6	12,8	21,4
		20	6	17,6	30,0
Madelung-Deformormität	27	4	8,5	14,8	
	19	2	5,9	10,5	
positives Metatarsal-Zeichen 4	27	4	8,5	14,8	
	19	2	5,9	10,5	
positives Metatarsal-Zeichen 5	27	6	12,8	22,2	
	19	4	11,8	21,1	
Entwicklung	mentale Retardierung	36	17	36,2	47,2
		27	15	44,1	55,6
	statomotorische Retardierung	34	16	34,0	47,1
		25	13	38,2	52,0
	Krampfanfälle	27	3	6,4	11,1
	19	5	14,7	26,3	

Zur Hervorhebung des Zusammenhangs zwischen manchen Merkmalen und dem Geschlecht wurden Kreuztabellen erstellt. Folgende signifikante Zusammenhänge wurden ausfindig gemacht:

- Schildthorax angeboren/ausgeprägt
- Cubitus valgus
- plumpe/breite Hände
- plumpe/breite Füße

1. Schildthorax angeboren/ausgeprägt

Die Tabellen 4.16 und 4.17 stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Geschlecht und angeborener/ausgeprägter Schildthorax dar.

Tabelle 4.16: Kreuztabelle

		angeborener/ausgeprägter Schildthorax		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht	männlich	0	28	28
	weiblich	6	14	20
Gesamt		6	42	48

Tabelle 4.17: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,600	1	,002		
Kontinuitätskorrektur	7,053	1	,008		
Likelihood-Quotient	11,735	1	,001		
Exakter Test nach Fisher				,003	,003
Anzahl der gültigen Fälle	48				

2. Cubitus valgus

Die Tabellen 4.18 und 4.19 stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Geschlecht und Cubitus valgus dar.

Tabelle 4.18: Kreuztabelle

		Cubitus valgus		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht	männlich	16	15	31
	weiblich	5	20	25
Gesamt		21	35	56

Tabelle 4.19: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,901	1	,015		
Kontinuitätskorrektur	4,629	1	,031		
Likelihood-Quotient	6,132	1	,013		
Exakter Test nach Fisher				,026	,015
Anzahl der gültigen Fälle	56				

3. plumpe/breite Hände

Die Tabellen 4.20 und 4.21 stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Geschlecht und plumpe/breite Hände dar.

Tabelle 4.20: Kreuztabelle

		plumpe und/oder breite Hände		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht	männlich	20	8	28
	weiblich	19	0	19
Gesamt		39	8	47

Tabelle 4.21: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,542	1	,011		
Kontinuitätskorrektur	4,676	1	,031		
Likelihood-Quotient	9,382	1	,002		
Exakter Test nach Fisher				,015	,010
Anzahl der gültigen Fälle	47				

4. plumpe/breite Füße

Die Tabellen 4.22 und 4.23 stellen einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen Geschlecht und plumpe/breite Füße dar.

Tabelle 4.22: Kreuztabelle

		plumpe/breite Füße		Gesamt
		nein	ja	
Geschlecht	männlich	16,0	11,0	27
	weiblich	19,0	0,0	19
Gesamt		35,0	11,0	46

Tabelle 4.23: Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signif. (2-seitig)	Exakte Signif. (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,174	1	,001		
Kontinuitätskorrektur	8,058	1	,005		
Likelihood-Quotient	14,108	1	,000		
Exakter Test nach Fisher				,001	,001
Anzahl der gültigen Fälle	46				

4.6.2 Familienangehörige

Gesamtgruppe

20 Väter, 25 Mütter und je neun Brüder und Schwestern wurden auf die typischen Merkmale des Noonan-Syndroms untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4.24 und im Diagramm 10.16 auf Seite XXII zusammengefasst. Typische Merkmale des Noonan-Syndroms wurden isoliert bei gesunden Eltern erfasst und im Diagramm 10.17 auf Seite XXIII mit Angabe der relativen Häufigkeiten dargestellt. Die phänotypischen Ausprägungen der klinisch untersuchten 18 Geschwister (neun Brüder und neun Schwestern) wurden im Diagramm 10.18 auf Seite XXIV aufgezeichnet.

Tabelle 4.24: Phänotypische Merkmale bei 63 gesunden Familienmitgliedern mit Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit (in %).

	klinische Merkmale	Patient(n)	Häuf.	abs. Häuf	rel. Häuf
Kopf und Gesicht	tiefer Haaransatz	60	11	17,5	18,3
	inverser Haaransatz	62	18	28,6	29,0
	antimongoloide Lidachse	60	6	9,5	10,0
	Ptosis	60	5	7,9	8,3
	Ohrmuscheldysplasie	60	8	12,7	13,3
	gotischer Gaumen	59	10	15,9	16,9
	Zahnfehlstehung	58	1	1,6	1,7
	Mikrogenie	60	4	6,3	6,7
	Retrogenie	60	9	14,3	15,0
Hals und Stamm	kurzer Hals	30	3	4,8	10,0
	Pterygium tastbar	58	4	6,3	6,9
	Pterygium sichtbar	58	2	3,2	3,4
	Schildthorax	58	2	3,2	3,4
	proximale Kielbrust	58	2	3,2	3,4
	distale Trichterbrust	58	10	15,9	17,2
	weiter Mamillenabstand	46	3	4,8	6,5
	Skoliose	58	1	1,6	1,7
	Kyphose	46	0		
	sonstige WS-Deformität	58	5	7,9	8,6
	gedrungener Körperbau	58	6	9,5	10,3
Haut und Nägel	Naevi	58	2	3,2	3,4
	hyperkonkave Fingernägel	58	2	3,2	3,4
	hyperkonvexe Fingernägel	58	0		
	hyperkonkave Fußnägel	58	2	3,2	3,4
	hyperkonvexe Fußnägel	58	0		
Extremitäten	Cubitus valgus rechts	1	1	1,6	100,0
<i>Fortsetzung folgt</i>					

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
	Merkmal	Anzahl (n)	Häuf.	absolute Häuf.	relative Häuf.
	Cubitus valgus links	1	1	1,6	100,0
	positives Metacarpal-Zeichen 4	58	1	1,6	1,7
	positives Metacarpal-Zeichen 5	58	1	1,6	1,7
	Madelung-Deformormität	2	0		
	positives Metatarsal-Zeichen 4	58	0		
	positives Metatarsal-Zeichen 5	58	0		

4.6.3 Gruppenvergleich

Im Folgenden wurde die relative Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von 81 NS-Patienten und 63 gesunden Familienmitgliedern miteinander verglichen. Die Ergebnisse der beiden Gruppen wurden in der Tabelle 4.25 gegenübergestellt. Die signifikanten Unterschiede wurden anhand der erstellten Kreuztabellen bei einem Chi-Quadrat-Wert von $p \leq 0,05$ präsentiert.

Tabelle 4.25: Vergleich der relativen Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von 81 NS-Patienten und 63 gesunden Familienmitgliedern (Angabe in %, n.e.=nicht erfasst.)

klinische Merkmale	NS gültige %	Familie gültige %	signif. Unterschied
inverser Haaransatz	98,5	29	ja
Pterygium tastbar	91,3	6,9	ja
tiefer Ohransatz	90,2	n.e.	
Schildthorax angeboren/ausgeprägt	87,5	3,4	ja
tiefer Haaransatz	87,1	18,3	ja
weiter Mamillenabstand	85,7	6,5	ja
Ptosis	81,8	8,3	ja
antimongoloide Lidachse	78,2	10	ja
distale Trichterbrust	72,4	17,2	ja
Lymphödeme Hand/Fuß postpart.	71,4	0	ja
Mikrogenie	70,4	6,7	ja
Ohrmuscheldysplasie	68,8	13,3	ja
gotischer Gaumen	62,7	16,9	ja
Hypertelorismus	62,1	n.e.	
Cubitus valgus rechts	61,7	100	ja
Cubitus valgus links	61,7	100	ja
Pterygium sichtbar	61,2	3,4	ja
Retrogenie	56,9	15	ja
kurzer Hals	55,6	10	ja
mentale Retardierung	50,8	n.e.	
statomotorische Retardierung	49,2	n.e.	

Fortsetzung folgt

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>			
Merkmal	NS, gültige %	Familie, gültige %	signif. Unterschied
Naevi	48,9	3,4	ja
Epikanthus	45,6	n.e.	
Zahnfehlstellung	43,8	1,7	ja
Skoliose	34,6	1,7	ja
proximale Kielbrust	27,7	3,4	ja
Supinationshemmung rechts	26,1	n.e.	
Supinationshemmung links	26,1	n.e.	
positives Metacarpal-Zeichen 5	25	1,7	ja
plumpe/breite Füße	23,9	n.e.	
gedrungener Körperbau	23,4	10,3	ja
Strabismus	22,6	n.e.	
positives Metatarsal-Zeichen 5	21,7	0	ja
Streckhemmung Ellenbogen	20,4	n.e.	

Zur besseren Übersicht wurden in den erstellten Diagrammen (10.19, 10.20 und 10.21 auf Seite XXVII) nur die phänotypischen Merkmale dargestellt, die bei den Noonan-Patienten eine relative Häufigkeit von mindestens 20% erreicht haben. Falls die relative Häufigkeit eines Merkmals gleich null ist, ist darauf zu achten, ob dieses Merkmal auch erfasst worden ist, was der Tabelle 4.25 zu entnehmen ist. Die dargestellte relative Häufigkeit muss außerdem stets im Zusammenhang mit der absoluten Häufigkeit gesehen werden. So ist z.B. die relative Häufigkeit von dem Merkmal Cubitus valgus bei den Familienangehörigen gleich 100%, die absolute Häufigkeit beträgt aber nur 1,6% (Merkmal wurde nur bei einem Teilnehmer erfasst und ist auch positiv).

Tabelle 4.26: Vergleich der relativen Häufigkeit (in%) der phänotypischen Merkmale von 81 NS-Patienten (47 Patienten und 34 Patientinnen) und 63 gesunden Familienmitgliedern (19 Männer und 34 Frauen) separat nach Geschlecht (n.e.= nicht erfasst, m=männlich, w=weiblich).

klinische Merkmale	Noonan-Syndrom		Familie		signifikanter Unterschied
	m	w	m	w	
hyperkonvexe Fußnägel	0	5,3	0	0	
Struma	0	10,5	n.e.	n.e.	
hyperkonkave Fingernägel	3,6	10,5	0	6,5	
Lymphödem Hand	3,7	5,3	n.e.	n.e.	
hyperkonkave Fußnägel	7,1	21,1	0	6,5	
Lymphödem an den Füßen	10,7	15,8	n.e.	n.e.	
Krampfanfälle	11,1	26,3	n.e.	n.e.	
Fingerdeformitäten	13,3	28,6	n.e.	n.e.	
hyperkonvexe Fingernägel	14,3	5,3	0	0	

Fortsetzung folgt

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>					
klinische Merkmale	Noonan-Syndrom		Familie		signifikanter Unterschied
	m	w	m	w	
Kyphose	14,3	10,5	0	0	
Madelung-Deformormität	14,8	10,5	n.e.	n.e.	
positives Metatarsal-Zeichen 4	14,8	10,5	0	0	
sonstige WS-Deformität	16,7	5,3	11	6,5	
positives Metacarpal-Zeichen 4	17,9	20	0	3,2	
Streckhemmung Ellenbogen	20,7	20	n.e.	n.e.	
gedrungener Körperbau	21,4	26,3	7	3,2	
positives Metacarpal-Zeichen 5	21,4	30	0	3,2	
positives Metatarsal-Zeichen 5	22,2	21,1	0	0	
Strabismus	25,8	18,2	n.e.	n.e.	
plumpe/breite Hände	28,6	0	n.e.	n.e.	ja
proximale Kielbrust	28,6	26,3	0	6,5	
Suppinationshemmung links	29,6	21,1	n.e.	n.e.	
Suppinationshemmung rechts	29,6	21,1	n.e.	n.e.	
Suppinationshemmung	29,6	21,1	n.e.	n.e.	
Skoliose	30	40,9	0	3,2	
plumpe/breite Füße	40,7	0	n.e.	n.e.	ja
Zahnfehlstehung	42,9	45	0	3,2	
Epikanthus	43,8	48	n.e.	n.e.	
Naevi	44,4	55	7	19,4	
Cubitus valgus links	46,4	84,2	n.e.	n.e.	
Cubitus valgus rechts	46,4	84,2	n.e.	n.e.	
statomotorische Retardierung	47,1	52	n.e.	n.e.	
mentale Retardierung	47,2	55,6	n.e.	n.e.	
Cubitus valgus	48,4	80	4	16,1	
Lymphödeme postpartal	50	100	n.e.	n.e.	
kurzer Hals	53,1	59,1	0	12,5	
Retrogenie	58,1	55	7	21,9	
Ohrmuscheldysplasie	61,5	80	7	18,8	
Pterygium sichtbar	61,5	60,7	0	6,5	
gotisches Gaumen	68,6	54,2	15	18,8	
Hypertelorismus	70,6	50	n.e.	n.e.	
Mikrogenie	71,9	68,2	4	9,4	
Ptosis	75	91,3	4	12,5	
antimongoloide Lidachse	77,4	79,2	4	15,6	
distale Trichterbrust	80	60,9	30	6,5	ja
weiter Mammillenabstand	86,1	85,2	8	4,8	
tiefer Haaransatz	88,2	85,7	14	21,9	
Pterygium tastbar	89,7	93,3	4	9,7	
tiefer Ohransatz	92,1	87	n.e.	n.e.	
inverser Haaransatz	97,1	100	21	0	
Schildthorax angeb./ausgeprägt	100	70	4	3,2	ja

Der Tabelle 4.26 zu Folge liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variable Geschlecht und den beiden Merkmalsausprägungen angeborener/ausgeprägter Schildthorax und distale Trichterbrust.

4.7 Statistische Auswertungen der klinischen Merkmale

4.7.1 Modellbildung durch die Analyse einzelner Variablen

Vor dem Beginn der komplexen statistischen Analysen wurden einzelne Variablen sorgfältig überprüft [37].

Variablenfusion

Aufgrund empirischer Beweggründe oder fundierten medizinischen Wissens kann man Variablen modellieren, in dem man sie zusammenschließt.

So wurden sorgfältig erhobene kardiologische Befunde mit einem Übergriff "Vitium cordis"-ja/nein zusammengefasst. Weiterhin wurden neue Variablen eingeführt, um einzelne Herzanomalien in die inhaltlich akzeptablen Gruppen einzuordnen. So sind folgende neue Items dazugekommen:

- Pulmonalstenosen
Unter diesem Wort verbergen sich valvuläre, supra-valvuläre und periphere Pulmonalstenosen (PST).
- Shunt-Vitien
Dieses Item beinhaltet die Vitien Vorhofseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD), Atrioventrikulardefekt (AVSD) und persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA).
- komplexe Vitien
Diese Variable steht für Fallot-Tetralogie (TOF), Pulmonalatresie ohne VSD und single ventricle.
- Kardiomyopathie
Darunter sind hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), hypertrophe nicht obstruktive Kardiomyopathie (HNOCM) und hypertropher rechter Ventrikel ohne Pulmonalstenose zusammengefasst.
- Aortenstenosen
Diese Variable enthält valvuläre und supra-valvuläre Aortenstenosen, sowie Corarctationen (CoA).

Inhaltlich begründeter Zusammenschluss folgender Merkmale ist anschließend erfolgt worden:

- Thoraxdeformitäten
Dieses neue Item beinhaltet die Variablen Schildthorax, proximale Kielbrust und distale Trichterbrust.

- Wirbelsäuledeformitäten
Hiermit sind Skoliosen, Kyphosen, sowie sonstige Wirbelsäuledeformitäten erfasst.
- Nägel
Darunter sind hyperkonkave/-konvexe Finger- und Fußnägel zusammengefasst.
- Meta-c-t
Hiermit sind alle Metacarpal-/tarsalzeichen erfasst.
- Kleinwuchs
Als Kleinwuchs bei bzw. während der Untersuchung galt der Z-score von < -1 .

Des Weiteren sind es die empirische Beweggründe, die einem die Möglichkeit geben, die Variablen zusammenzuschließen. Zu diesen statistischen Testverfahren gehören zum Beispiel die Kreuztabellen mit einem Chi^2 -Test. Bei einem signifikanten Zusammenhang zwischen zwei oder mehreren Merkmalen können diese dann fusioniert werden [37].

Folgende Merkmale wurden zusammengefasst:

- Pterygium
Dieses neue Item beinhaltet die Merkmale Pterygium tastbar und/oder sichtbar. Von 81 Noonan-Patienten sind 67 Fälle (82,7%) in die Kreuztabelle aufgenommen worden. Der Chi^2 -Test ergab mit $p = 0,001$ einen sehr signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Merkmalen.
- atypischer Haaransatz
Hiermit wurde unter der neuen Variable das Vorhandensein vom tiefen und/oder inversen Haaransatz vereinigt. Chi^2 -Test ist mit $p = 0,011$ sehr signifikant ausgefallen, dabei wurden insgesamt 59 Fälle (72,8%) in die Analyse mit einbezogen.
- Genie
Darunter ist das Vorhandensein von Mikro- und/oder Retrogenie aufzufassen. Es wurden die Ergebnisse von 49 Noonan-Patienten (69,5%) in die Kreuztabelle aufgenommen. Der Chi^2 -Test ist mit $p < 0,001$ höchst signifikant ausgefallen.

Der Ersatz der vielen umfangreichen Einzelmerkmalen gegen die neuen Variablen dient nicht nur zur besseren Übersicht der erfassten Merkmale, sondern auch zur Erhöhung der, in die weitere statistische Tests aufgenommenen Fälle.

Aus insgesamt über 100 erhobenen Merkmalen wurden durch die Variablenfusion 86 zur weiteren Analyse aufgearbeitet.

Systemdefinierte fehlende Werte

Eine gründliche Datenerhebung ist für die statistischen Auswertungen unverzichtbar. Bei der Erhebung von über 100 verschiedenen Items ist dies nicht immer möglich anzuhalten, besonders wenn die Daten nur aus den Akten zu entnehmen sind, oder wenn der Patient/Familienmitglied die notwendige Untersuchung ablehnt. So kommt es dazu, dass viele systemisch fehlende Werte vorhanden sind.

Um bessere Analyseergebnisse zu bekommen, wurden zunächst alle Variablen $n=86$, mit mehr als 27% systemisch fehlender Werte eingehend aussortiert und nur die restlichen Items (41,8%) in die Analyse eingeschlossen. Die Tabelle 4.27 gibt die erwähnten Variablen wieder.

Tabelle 4.27: Variablen mit Angabe der absoluten und fehlenden Werte, sowie der fehlenden Werte in %, in der Gesamtgruppe und separat bei Noonan-Patienten und Familienmitgliedern.

Variablen	Gesamt			Noonan-Patienten			Familienmitglieder		
	Gültig	Fehl	%	Gültig	Fehl	%	Gültig	Fehl	%
Name	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Vorname	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Geschlecht	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Noonan-Syndrom	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Familie	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Karyotyp	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Notiz	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
kardiologische Notiz	144	0	0,0	81	0	0,0	63	0	0,0
Untersuchungsart	142	2	1,4	81	0	0,0	61	2	3,2
Vitium cordis	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Shunt-Vitium	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Aortenstenose	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Pulmonalstenose	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
komplexes Vitium	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Rest-Pulmonalstenose	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Pulmonalinsuffizienz	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Aorteninsuffizienz	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9
Tricuspidalinsuffizienz	134	10	6,9	81	0	0,0	53	10	15,9

Fortsetzung folgt

4 ERGEBNISSE

<i>Fortsetzung</i>									
Variablen	Gesamt			Noonan-Patienten			Familienmitglieder		
	Gültig	Fehl	%	Gültig	Fehl	%	Gültig	Fehl	%
inverser Haaransatz	131	13	9,0	69	12	14,8	62	1	1,6
Pterygium colli	127	17	11,8	69	12	14,8	58	5	7,9
Ohrdysplasie	124	20	13,9	64	17	21,0	60	3	4,8
gotischer Gaumen	118	26	18,1	59	22	27,2	59	4	6,3
Thoraxdeformität	116	28	19,4	58	23	28,4	58	5	7,9
Genie	116	28	19,4	56	25	30,9	60	3	4,8
antimong. Lidachse	115	29	20,1	55	26	32,1	60	3	4,8
Ptosis	115	29	20,1	55	26	32,1	60	3	4,8
Wirbelsäuledeformität	111	32	22,2	54	27	33,3	58	5	7,9
Kleinwuchs	110	34	23,6	48	33	40,7	62	1	1,6
Mamillenabstand	109	35	24,3	63	18	22,2	46	17	27,0
HCM neu	108	36	25,0	55	26	32,1	53	10	15,9
Zähne	106	38	26,4	48	33	40,7	58	5	7,9
positives Metacarpal/ -tarsal Zeichen	106	38	26,4	48	33	40,7	58	5	7,9
Maldescensus testis	45	21	27,6	39	8	17,0	6	57	79,3
PTPN 11-Mutation	69	75	52,1	33	48	59,3	36	27	42,9

Nicht in die weitere Analyse eingeflossen sind folgende Merkmale: Strabismus, Hypertelorismus, Epikanthus, tiefer Ohransatz, Struma, kurzer Hals Streck- und Supinationshemmung im Ellenbogen, Cubitus valgus, Madelung-Deformormität, plumpe/breite Hände und Füße, Finger- und Nägeldeformitäten, Lymphödeme an Händen und Füßen (postpartal), Naevi, mentale und statomotorische Retardierung, Krampfanfälle, Schwangerschaftswoche bei der Geburt, Hodenvolumen, Orchidopexie, Menarche-Alter, HCG-Therapie, Blutdruck und Puls.

Weitere Testverfahren

Um einen Zusammenhang zwischen Zielvariable und Einflussfaktoren zu bestimmen, bildet man ein geeignetes Modell. Theoretisch können dabei alle gemessenen Einflüsse in das Modell aufgenommen werden, jedoch ist dies oft nicht sinnvoll, da Variablen irrelevant sein können. Folgende Tests können behilflich sein, um diese irrelevanten Variablen zu identifizieren, aufzufinden und sie auszuschließen: Kreuztabellen, Chi^2 -Tests und binäre Regressionsanalyse.

Kreuztabellen und Chi^2 -Tests

Vor dem Einsatz der Regressionsanalyse wurde ein Kreuztabellentest zwischen jeder einzelnen erklärenden Variable und der abhängigen Variable (NS) durchgeführt und mit Chi^2 -Test auf den signifikanten Zusammenhang geprüft [90]. Mit diesem statistischen Verfahren zeigten folgenden Faktoren keinen signifi-

kanten Zusammenhang zu der Variable Noonan-Syndrom:

- Geschlecht
- Aortenstenosen, sowie jede einzelne Variable, die in diesem Item zusammengefasst ist (Aortenstenose valvulär, supravalvulär und CoA)
- komplexes Vitium, sowie jede einzelne Variable, die in diesem Item zusammengefasst ist (TOF, PST ohne VSD, single ventricle)
- Aorteninsuffizienz
- Trikuspidalinsuffizienz
- neu entdeckte hypertrophe Kardiomyopathie

Binäre Regressionsanalyse einzelner Merkmale des Noonan-Syndroms

Zur Prüfung der Relevanz jeder unabhängiger erklärender Variablen für die abhängige Variable "Noonan-Syndrom" wurden einzelne Variable gesondert binär logistisch untersucht. Mittels dieser statistischen Methode wurden aus 36 Items 8 identifiziert, die eine besonders hohe Relevanz zur Stellung der Diagnose NS aufwiesen. Als Auswahlkriterium galten ein Prozentsatz der Richtigen von mindesten 79% und eine erklärende Varianz von mindestens 40%. Es handelt sich um folgende 8 relevanteste klinische Merkmale beim NS:

- Pterygium
- Mamillenweite
- Thoraxdeformitäten
- Haaransatz
- antimongoloide Lidachse
- Ptosis
- Vitium cordis
- Genie

Im weiteren Verlauf werden die Ergebnisse der binären logistischen Regression der ausgesuchten 8 Merkmale einzeln aufgeführt. Am ersten Beispiel werden die Resultate einmalig erklärt.

1. Pterygium

In die Analyse wurden insgesamt 127 Fälle (88,2%) einbezogen, Tabelle 4.28. Nach Hinzunahme der Einflussvariablen *PT* (Pterygium colli) beträgt der $-2LL$ -Wert 69,313, Tabelle 4.29. Dieser Wert ist um 105,792 kleiner als der Anfangswert, Tabelle 4.30. Eine solche Abnahme bedeutet eine Verbesserung, siehe auch Abschnitt 3.5.3 auf Seite 37. Der Anteil der erklärten Varianz nach Nagelkerke ergibt 75,6%. Die Differenz ist in der Tabelle 4.30 als Chi-Quadrat-Wert ausgewiesen und ist mit $p < 0,001$ höchst signifikant. Der Klassifizierungstabelle 4.31 ist zu entnehmen, dass von den insgesamt 69 Kranken vom Test 63 als „Richtig

Tabelle 4.28: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	127	88,2
	Fehlende Fälle	17	11,8
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.29: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	69,313	,565	,756

Tabelle 4.30: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	105,792	1	,000000000000000000
	Block	105,792	1	,000000000000000000
	Modell	105,792	1	,000000000000000000

positive“, 6 als „Falsch negative“ beurteilt werden. Von den 58 Gesunden werden 54 als „Richtig negative“ und 4 als „Falsch positive“ eingeschätzt. Im Ganzen werden 117 von 127 Fällen (92,1%) allein anhand der Variable Pterygium korrekt bewertet. In der Tabelle 4.32 werden schließlich die berechnete Koeffizienten und ihre Signifikanzüberprüfung ausgegeben. Die Überprüfung, ob sich die Koeffizienten signifikant von null unterscheiden, erfolgt über die Chi-Quadrat-verteilte Wald-Statistik. Im gegebenen Beispiel ergeben sich die höchst signifikanten Koeffizienten

Tabelle 4.31: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	54	4	93,1
	ja	6	63	91,3
Gesamtprozentsatz				92,1

Tabelle 4.32: Variablen in der Gleichung (PT=Pterygium colli, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
PT	4,954	,672	54,415	1	,00000000000016	141,671
Konst.	-2,197	,430	26,070	1	,00000032924807	,111

$a = -2,197$ und $b_1 = 4,954$. Mit Hilfe dieser beiden Koeffizientenwerte kann nun die zugehörige Wahrscheinlichkeit p berechnet werden. So gilt folgendes bei einem Probanden mit einem Pterygium colli:

- **1. Schritt:**

Einfügen der Koeffizienten in die 1. Gleichung der binären logistischen Regression

$$z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n + a$$

Da es sich in unserem Fall nur um eine einzige Variable (Pterygium colli) handelt, minimiert sich diese Gleichung auf:

$$z = b_1 \cdot x_1 + a$$

durch Einfügen von $a = -2,197$ und $b_1 = 4,954$ ergibt sich:

$$z = -2,197 + 4,954 \cdot 1 = 2,757$$

- **2. Schritt:**

Einfügen des z-Wertes in die 2. Gleichung der binären logistischen Regression

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

wobei $z = 2,757$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-2,757}} = 0,940$$

Die berechnete Wahrscheinlichkeit p bezieht sich immer auf das Eintreffen des Ereignisses, das mit der höheren der beiden Codierungen der abhängigen Variablen verbunden ist. In diesem Fall ist das Eintreffen von „zutreffend“ bzw. „vom NS betroffen“ voreingestellt. Der Proband hat also mit einer Wahrscheinlichkeit von 94% einen Noonan-Syndrom, falls er das Merkmal Pterygium colli aufweist.

Die Wahrscheinlichkeit einer Personen mit einem Pterygium colli, einen NS zu haben, ist rund 141,671 mal so groß wie die Wahrscheinlichkeit einer Person ohne diesen klinischen Merkmal, siehe Odds Ratio $Exp(B)$ in der Tabelle 4.32 auf der vorherigen Seite. Die Logits für Noonan-Syndrom steigen mit je weiterem Merkmal um den Wert 0,111 an.

2. Mamillenweite

Folgende Tabellen 4.33 bis 4.37 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals Mamillenweite ausgegeben.

Tabelle 4.33: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	109	75,7
	Fehlende Fälle	35	24,3
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.34: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	77,022	1	,000000000000000000
	Modell	77,022	1	,000000000000000000

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.35: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	71,422	,507	,681

Tabelle 4.36: Klassifizierungstabelle

		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Beobachtet	nein	43	3	93,5
	ja	9	54	85,7
Gesamtprozentsatz				89,0

Tabelle 4.37: Variablen in der Gleichung (Mam-weite=Mamillenweite, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Mam-weite	4,454	,697	40,807	1	,00000000017	86,000
Konst.	-1,564	,367	18,204	1	,00001984585	,209

3. Thoraxdeformität

Folgende Tabellen 4.38 bis 4.42 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals Thoraxdeformität ausgegeben.

Tabelle 4.38: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	116	80,6
	Fehlende Fälle	28	19,4
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.39: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	75,254	1	,000000000000000000
	Modell	75,254	1	,000000000000000000

Tabelle 4.40: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	85,556	,477	,636

Tabelle 4.41: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	46	12	79,3
	ja	3	55	94,8
Gesamtprozentsatz				87,1

Tabelle 4.42: Variablen in der Gleichung (THORAX=Thoraxdeformität, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
THORAX	4,252	,676	39,609	1	,00000000031	70,245
Konstante	-2,730	,596	20,992	1	,00000461284	,065

4. Haaransatz

Folgende Tabellen 4.43 bis 4.47 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals tiefer/inverser Haaransatz ausgegeben.

Tabelle 4.43: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	131	91,0
	Fehlende Fälle	13	9,0
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.44: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	83,398	1	,000000000000000000
	Modell	83,398	1	,000000000000000000

Tabelle 4.45: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	97,832	,471	,629

Tabelle 4.46: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	44	18	71,0
	ja	1	68	98,6
Gesamtprozentsatz				85,5

Tabelle 4.47: Variablen in der Gleichung (HAAR=tiefer/inverser Haaransatz, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
HAAR	5,113	1,045	23,930	1	,000000999	166,104
Konstante	-3,783	1,011	14,006	1	,000182217	,023

5. Antimongoloide Lidachse

Folgende Tabellen 4.48 bis 4.52 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals antimongoloide Lidachse ausgegeben.

Tabelle 4.48: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	115	79,9
	Fehlende Fälle	29	20,1
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.49: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	60,186	1	,0000000000000086
	Modell	60,186	1	,0000000000000086

Tabelle 4.50: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	99,020	,407	,544

Tabelle 4.51: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	54	6	90,0
	ja	12	43	78,2
Gesamtprozentsatz				84,3

Tabelle 4.52: Variablen in der Gleichung (LID-ANTI=antimongoloide Lidachse, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
LID-ANTI	3,474	,540	41,352	1	,00000000013	32,250
Konstante	-1,504	,319	22,211	1	,00000244249	,222

6. Ptoxis

Folgende Tabellen 4.53 bis 4.57 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals Ptoxis ausgegeben.

Tabelle 4.53: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	115	79,9
	Fehlende Fälle	29	20,1
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.54: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	70,886	1	,000000000000000000
	Modell	70,886	1	,000000000000000000

Tabelle 4.55: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	88,320	,460	,614

Tabelle 4.56: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	55	5	91,7
	ja	10	45	81,8
Gesamtprozentsatz				87,0

Tabelle 4.57: Variablen in der Gleichung (Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
PTOSIS	3,902	,583	44,727	1	,000000000023	49,500
Konstante	-1,705	,344	24,591	1	,000000708954	,182

7. Vitium cordis

Folgende Tabellen 4.58 bis 4.62 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals Vitium cordis ausgegeben.

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.58: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	134	93,1
	Fehlende Fälle	10	6,9
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.59: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	71,893	1	,000000000000000000
	Modell	71,893	1	,000000000000000000

Tabelle 4.60: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	107,976	,415	,562

Tabelle 4.61: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	50	3	94,3
	ja	20	61	75,3
Gesamtprozentsatz				82,8

Tabelle 4.62: Variablen in der Gleichung (VITIUM-c=Vitium cordis, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
VITIUM-C	3,929	,648	36,770	1	,0000000013	50,833
Konstante	-,916	,265	11,994	1	,0005336855	,400

8. Genie

Folgende Tabellen 4.63 bis 4.67 werden bei der binären logistischen Regressionsanalyse des Merkmals Genie ausgegeben.

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.63: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	116	80,6
	Fehlende Fälle	28	19,4
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.64: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (siehe Seite 38)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	42,518	1	,000000000070
	Modell	42,518	1	,000000000070

Tabelle 4.65: Modellzusammenfassung (siehe Seite 38)

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	118,155	,307	,409

Tabelle 4.66: Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt NS		Prozentsatz der Richtigen
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	50	10	83,3
	ja	14	42	75,0
Gesamtprozentsatz				79,3

Tabelle 4.67: Variablen in der Gleichung (Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizient B	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
GENIE	2,708	,464	34,071	1	,0000000053	14,999
Konstante	-1,273	,302	17,723	1	,0000255462	,280

4.7.2 Schrittweise Analyseverfahren der Hauptmerkmale des Noonan-Syndroms

Bei der vorangegangenen Einzelanalyse wurden die 8 relevantesten Variablen ausgewählt. Nun sollen alle vorhandenen Merkmale gemeinsam in die binäre logistische Regression einfließen. Mit Hilfe der schrittweise vorgehenden Methode (Vorwärts-LR) sollen die Variablen aussortiert werden, welche die höchste Korrelation zur abhängigen Variablen (Noonan-Syndrom) aufweisen und letztlich in die Wahrscheinlichkeitsgleichung aufgenommen werden, siehe Abschnitt 3.5.3 auf Seite 36. Die wesentlichen Ergebnisse sind in den Tabellen 4.68 bis 4.72 dargestellt.

In die Analyse konnten 83 Fälle (57,6%) einbezogen werden, siehe Tabelle 4.68. Nach Hinzunahme von insgesamt drei Einflussvariablen verbessert sich die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Modells um ein Vielfaches ($p < 0,001$), Tabellen 4.69 und Tabelle 4.70 auf der nächsten Seite. Der Anteil der erklärten

Tabelle 4.68: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	83	57,6
	Fehlende Fälle	61	42,4
	Gesamt	144	100,0
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.69: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	67,985	1	,000000000000000011
	Block	67,985	1	,000000000000000011
	Modell	67,985	1	,000000000000000011
Schritt 2	Schritt	24,418	1	,00000077560195144
	Block	92,402	2	,000000000000000000
	Modell	92,402	2	,000000000000000000
Schritt 3	Schritt	9,689	1	,00185402352020625
	Block	102,091	3	,000000000000000000
	Modell	102,091	3	,000000000000000000

Varianz nach Nagelkerke ergibt jetzt 94,6%. Die Treffgenauigkeit einen Probanden richtig einzuordnen, die anhand dieser drei Variablen erzielt wird,

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.70: Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox&Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Schritt 1	46,486	,559	,747
Schritt 2	22,069	,672	,897
Schritt 3	12,380	,708	,946

Tabelle 4.71: Klassifizierungsergebnisse

	Beobachtet		Vorhergesagt Noonan-Syndrom		Prozentsatz der Richtigen
			nein	ja	
Schritt 1	Noonan-Syndrom	nein	36	2	94,7
		ja	5	40	88,9
	Gesamtprozentsatz				91,6
Schritt 2	Noonan-Syndrom	nein	33	5	86,8
		ja	0	45	100,0
	Gesamtprozentsatz				94,0
Schritt 3	Noonan-Syndrom	nein	37	1	97,4
		ja	1	44	97,8
	Gesamtprozentsatz				97,6

Tabelle 4.72: Variablen in der Gleichung (PT=Pterygium colli, VITIUM-C=Vitium cordis, THORAX=Thoraxdeformität, df=Freiheitsgrad, EXP(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
PT	4,970	,868	32,811	1	,00000001	144,000
Konstante	-1,974	,477	17,109	1	,00003529	,139
PT	13,353	54,138	,061	1	,805	629432,424
VITIUM-C	12,072	54,137	,050	1	,824	174842,340
Konstante	-11,561	54,133	,046	1	,831	,000
PT	14,027	80,394	,030	1	,861	1235307,836
THORAX	4,025	1,535	6,881	1	,009	56,000
VITIUM-C	13,285	80,395	,027	1	,869	588241,827
Konstante	-15,008	80,399	,035	1	,852	,000

beträgt 97,6% und ist der betreffenden Klassifikationstabelle 4.71 auf der vorherigen Seite zu entnehmen. Bei 97,8% der Personen, die das Noonan-Syndrom haben, wurde dies vorhergesagt, bei den Gesunden ist die entsprechende Zahl 97,4%. Die Koeffizienten b_i und die Konstante a zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit sind in der Tabelle 4.72 dargestellt. Mit Hilfe der binären logistischen Regression konnten hier aus einer Vielzahl von Variablen die drei relevantesten klinische Merkmale beim Noonan-Syndrom extrahiert werden. Anhand dieser drei Hauptsymptome erstelltes Modell erlaubt es in unserer Untersuchungsgruppe mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,6% die richtige Diagnose Noonan-Syndrom zu stellen.

Im Folgenden sind die drei ausgesuchten Hauptmerkmale detailliert beschrieben, unter anderem mit Angabe der gültigen Prozente aus den Auswertungen der Daten unserer Untersuchungsgruppe.

1. Pterygium colli

Darunter sind tastbarer und/oder sichtbarer Pterygium colli aufzufassen. Gemeinsam ist dieses Merkmal bei 91,3% der NS-Patienten aufgetreten. Da der sichtbarer Pterygium in der Regel auch tastbar ist, kommt der tastbarer Pterygium auch mit 91,3% viel häufiger vor, als der sichtbarer mit 61,2%.

2. Vitium cordis

Hierbei sind alle Herzanomalien der NS-Patienten zusammengefasst. Ein Vitium ist bei 61 von 81 Noonan-Patienten (75,3%) aufgetreten. Mit 59% kamen dabei die Pulmonalstenosen am häufigsten vor, wobei es sich in 94,4% um die valvuläre Pulmonalstenosen handelte. Weiterhin traten Shunt-Vitien mit 34,4% und Kardiomyopathien mit 22,9% auf.

3. Thoraxdeformitäten

Eine Thoraxdeformität hatten 55 von den erfassten 58 Noonan-Patienten (94,8%). Es handelte sich dabei um einen Schildthorax (87,5%), und/oder proximale Kielbrust (27,7%), und/oder distale Trichterbrust (72,4%).

Die binäre logistische Regression errechnet die Koeffizienten b_i und die Konstante a zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit mit welcher ein Ereignis eintritt bzw. nicht, siehe Abschnitt 3.5.3 auf Seite 34. Die Formel dazu lautet:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (4.1)$$

wobei für drei unabhängige Variablen folgendes gilt:

$$z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + a \quad (4.2)$$

x_i sind die Werte der unabhängigen Variablen, b_i sind Koeffizienten deren Werte der Tabelle 4.72 auf Seite 83 zu entnehmen sind. Durch den Einsatz der errechneten Koeffizienten für die drei Hauptmerkmale in die Gleichung 4.2 ergibt:

$$z = 14,027 \cdot Pterygium + 13,285 \cdot Vitium + 4,025 \cdot Thorax + (-15,008)$$

Statt der Variablen wird beim Vorkommen des Symptoms eine 1, beim nicht Vorkommen eine 0 in die Gleichung eingesetzt. Falls beim Patient alle drei Merkmale vorhanden sind ergibt sich logischerweise folgende Rechnung:

$$z = 14,027 \cdot 1 + 13,285 \cdot 1 + 4,025 \cdot 1 + (-15,008) = 16,329$$

Der errechnete Wert wird anschließend in die Gleichung 4.1 eingefügt, und somit die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Diagnose Noonan-Syndrom (das Eintreffen des Ereignisses bzw. der Krankheit) beim Patienten errechnet.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-16,329}} = 0,999999919$$

Demzufolge beträgt die Wahrscheinlichkeit für die richtige Diagnose Noonan-Syndrom im dargestellten Beispiel 99,9%.

Für die vorliegenden drei Symptome gibt es insgesamt $2^3 = 8$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, siehe dazu Kapitel 3.5.2 auf Seite 32.

Würden also zum Beispiel bei einem Patienten Pterygium colli und Thoraxdeformität als phänotypische Merkmale erfasst, so errechnet sich nach der obigen Formel für diesen Patienten folgende Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Noonan-Syndroms :

$$z = 14,027 \cdot 1 + 13,285 \cdot 0 + 4,025 \cdot 1 + (-15,008) = 3,044$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-3,044}} = 0,9545$$

Die Wahrscheinlichkeit beträgt 95,5% und ist somit hoch genug, um die Diagnose Noonan-Syndrom nicht zu verwerfen.

Die weiteren Kombinationsmöglichkeiten und deren errechnete Wahrscheinlichkeiten sind der Tabelle 4.73 zu entnehmen.

Tabelle 4.73: Errechnete Wahrscheinlichkeiten sich für die 8 Merkmalskombinationen (1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden).

	$b_1=14,027$	$b_2=13,285$	$b_3=4,025$	$a=-15,008$	
	Pterygium	Vitium cordis	Thoraxdeformität	Summe(z)	p
1	1	1	1	16,329	0,9999999
2	1	1	0	12,304	0,9999955
3	1	0	1	3,044	0,9545228
4	0	1	1	2,302	0,9090425
5	1	0	0	-0,981	0,2726934
6	0	1	0	-1,723	0,1514851
7	0	0	1	-10,983	0,0000170
8	0	0	0	-15,008	0,0000003

ROC-Kurve

Für die herausgefundene drei Hauptmerkmale wurden bei der schrittweise vorgehenden Vorwärtsselektion insgesamt 83 Fälle aufgenommen, siehe Tabelle 4.68 auf Seite 82. Die Methode der Vorwärtsselektion beginnt mit der Einbeziehung der Konstanten und nimmt dann sukzessive jeweils die Variablen auf, welche die höchste Korrelation zur abhängigen Variablen aufweisen. Ferner wird jeweils überprüft, welche Variablen wieder entfernt werden müssen, wobei als Kriterium entweder die Likelihood-Funktion oder die Wald-Statistik gelten, siehe 3.5.3 auf Seite 36. In die Analyse werden dementsprechend nur diejenige Fälle einbezogen, bei denen alle untersuchten Items erhoben sind.

Werden in der binären Analyse nur die drei Merkmale mittels Einschluss-Methode analysiert, so können alle Fälle einbezogen werden, bei denen diese drei Variablen erfasst sind. Es handelte sich hier um 105 Fälle. Folgende Vierfeldertafel 4.74 auf der nächsten Seite kann mit SPSS erstellt werden.

Nach dem vorhandenen Modell werden von den 55 tatsächlich Kranken 54 richtig als krank vorhergesagt und 1 fälschlicherweise als gesund eingestuft. Die Sensitivität beträgt demnach 98,2%. Von den 50 tatsächlich Gesunden werden 49 als gesund vorhergesagt und 1 als krank eingestuft. Die Spezifität beträgt somit 98%, siehe dazu auch Tabelle 3.5 auf Seite 39.

In die Analyse liefen 105 Fälle ein, Tabelle 4.75. Es werden des Weiteren die ROC-Kurven (Abbildung 4.2 auf Seite 88) und Tabelle 4.76 auf der nächsten

Tabelle 4.74: Noonan-Syndrom * vorhergesagte Werte

		Vorhergesagte Gruppe		Gesamt
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	49	1	50
	ja	1	54	55
Gesamt		50	55	105

Tabelle 4.75: Verarbeitete Fälle

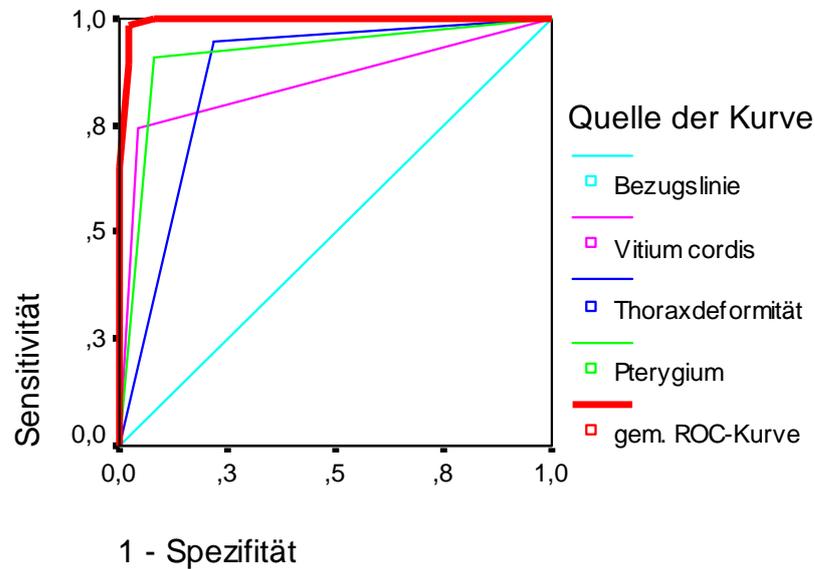
Noonan-Syndrom	Gültige N (Listenweise)
Positiv	55
Negativ	50
Fehlend	39

Seite ausgegeben. In einer ROC-Kurve wird die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe hier eine 45-Grad-Linie (Diagonale). Je bauchiger die ROC-Kurve, desto höher ist der Vorhersagekraft des Tests. Ein Maß dafür ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve. Im gegebenen Fall liegen die Werte unterhalb der ROC-Kurven für die einzelnen Variablen Pterygium colli, Thoraxdeformität und Vitium cordis zwischen 0,853 und 0,915, wobei ein 95%-Konfidenzintervall von 0,775 bis 0,977 angegeben wird. Es ist eine gute Vorhersagekraft der Tests vorhanden, siehe Abschnitt 3.5.4 auf Seite 38. Werden die drei Merkmale gemeinsam betrachtet, so beträgt die Fläche unterhalb der ROC-Kurve 0,995 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,985 bis 1,005. Die Vorhersagekraft des Tests mit drei Variablen gemeinsam hat sich somit verbessert.

Tabelle 4.76: Fläche unter den ROC-Kurven

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Stand. fehler	Asymptotische Signifikanz	Asympt. 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Ober-
gem. ROC-Kurve	0,995	0,005	0,00000000000000	0,985	1,005
Pterygium	0,915	0,032	0,00000000000006	0,853	0,977
Thoraxdeformität	0,863	0,039	0,0000000001553	0,785	0,940
Vitium cordis	0,853	0,040	0,0000000004858	0,775	0,930

ROC-Kurve



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 4.2: ROC-Kurve für die 3 Hauptmerkmale

Diskriminanzanalyse

Anhand der 3 Merkmale sollen bei der Diskriminanzanalyse die Koeffizienten ermittelt werden, die eine bestmögliche bzw. signifikante Trennung zwischen den beiden vorgegebenen Gruppen (Gruppe 1 = Fälle mit Noonan-Syndrom, Gruppe 2 = Fälle ohne NS) erlauben. Die wesentlichen Ergebnisse bei der Analyse der 3 Hauptmerkmale sind in den Tabellen 4.77 bis 4.80 dargestellt. Insgesamt 105 Fälle fließen in die Analyse ein.

Die Korrelation fällt mit einem Wert von 0,912 sehr gut aus. Der Eigenwert von 4,968 zeigt eine „gute“ Diskriminanzfunktion an, Tabelle 4.78. Die mittleren Werte der Diskriminanzfunktion in beiden Gruppen („Wilks-Lambda“) unterscheiden sich mit $p < 0,001$ in höchst signifikanter Weise, Tabelle 4.79. Die Verteilung der Werte der Diskriminanzfunktion wird getrennt nach den

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.77: Analyse der verarbeiteten Fälle

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Gültig		105	72,9
Ausgeschlossen	Mindestens eine fehlende Diskriminanz-Variable	39	27,1
Gesamtzahl der Fälle		144	100,0

Tabelle 4.78: Eigenwerte

Funktion	Eigenwert	%der Varianz	Kumulierte%	Kanonische Korrelation
1	4,968	100,0	100,0	,912

Tabelle 4.79: Wilks Lambda (df=Freiheitsgrad)

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1	,168	181,322	3	,000000000000

beiden Gruppen in zwei Histogrammen ausgegeben. Aus diesen geht hervor, dass die Werte der ersten Gruppe (gesunde Familienmitglieder) eher nach links, Abbildung 4.3 auf der nächsten Seite, die Werte der zweiten Gruppe (Noonan-Patienten) eher nach rechts tendieren, Abbildung 4.4.

Den Abschluss der Diskriminanzanalyse bildet eine Klassifizierungstabelle mit der Angabe der erzielten Treffergenauigkeit, Tabelle 4.80. Diese liegt bei 98,1% und ist somit geringfügig höher als die Treffquote beim Verfahren der binären logistischen Regression (97,6%).

Tabelle 4.80: Klassifizierungsergebnisse

		NS	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			nein	ja	
Original	Anzahl	nein	49	1	50,0
		ja	1	54	55,0
	%	nein	98	2	100,0
		ja	2	98	100,0
98,1% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.					

Kanonische Diskriminanzfunktion 1

Noonan Syndrom = nein

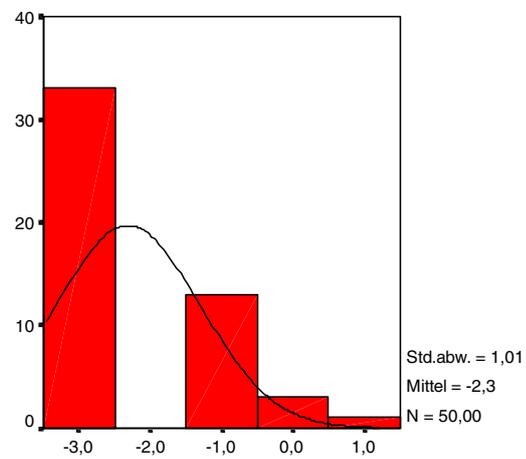


Abbildung 4.3: ROC-Kurve für 3 Hauptmerkmale, Familienmitglieder

Kanonische Diskriminanzfunktion 1

Noonan Syndrom = ja

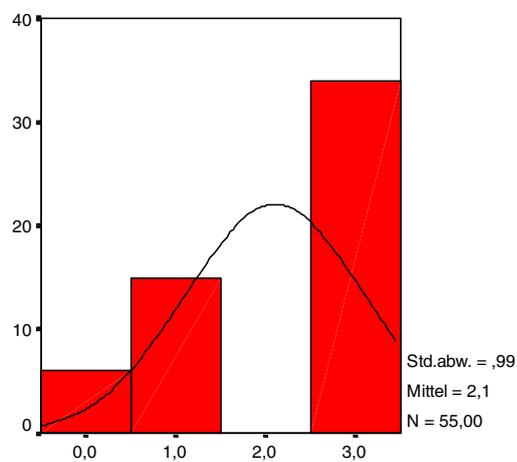


Abbildung 4.4: ROC-Kurve für 3 Hauptmerkmale, NS-Patienten

Geschlechtsunterschiede

Es empfiehlt sich, nach der Schätzung eines Gesamtmodells unter Umständen weitere differenziertere Schätzungen vorzunehmen. Beispielsweise bietet es sich in unserem Fall an, das Modell getrennt für Männer und Frauen zu berechnen. Die Begründung liegt darin, dass durch die gemeinsame Schätzung gegenläufige Einflüsse sich gegenseitig aufheben und daher nicht erkannt werden könnten [26].

Mit Hilfe der Methode der Vorwärtsselektion wird nun das Modell noch mal getrennt für Männer und Frauen berechnet, um eventuell vorhandene gegenläufige Einflüsse aufzudecken.

1. Weibliche Individuen

Folgende Ergebnisse bzw. folgendes neues Modell bietet die binäre Regression separat für die weiblichen Individuen an, Tabellen 4.81 bis 4.85.

Tabelle 4.81: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	34	23,6
	Fehlende Fälle	34	23,6
	Gesamt	68	47,2
Nicht ausgewählte Fälle		76	52,8
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.82: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	31,811	1	,0000000170
	Block	31,811	1	,0000000170
	Modell	31,811	1	,0000000170
Schritt 2	Schritt	7,026	1	,0080340784
	Block	38,837	2	,0000000037
	Modell	38,837	2	,0000000037
Schritt 3	Schritt	5,407	1	,0200569625
	Block	44,244	3	,0000000013
	Modell	44,244	3	,0000000013

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.83: Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox&Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Schritt 1	15,205	,608	,811
Schritt 2	8,180	,681	,909
Schritt 3	2,773	,728	,972

Tabelle 4.84: Klassifizierungsergebnisse

		Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit						
		Ausgewählte Fälle				Nicht ausgewählte Fälle		
		NS		Prozentsatz		NS		Prozentsatz
		nein	ja	der Richtigen		nein	ja	der Richtigen
Schritt 1	NS	nein	15	1	93,75	21	1	95,5
		ja	1	17	94,4	4	24	85,7
	Gesamt				94,1			90
Schritt 2	NS	nein	15	1	93,75	21	1	95,5
		ja	1	17	94,4	4	24	85,7
	Gesamt				94,1			90
Schritt 3	NS	nein	16	0	100	21	1	95,5
		ja	1	17	94,4	0	28	100
	Gesamt				97,1			98

Tabelle 4.85: Variablen in der Gleichung (PT=Pterygium colli, VITIUM-C= Vitium cordis, THORAX=Thoryxdeformität, Konst.=Konstante, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

		Regressions koeffizientB	Standard fehler	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Schritt 1	PT	5,541	1,458	14,45	1	,0001	255,000
	Konstante	-2,708	1,033	6,88	1	,0087	,067
Schritt 2	PT	13,290	84,925	,024	1	,8756	591321,9
	VITIUM-C	11,681	84,928	,019	1	,8906	118264,4
	Konstante	-11,681	84,920	,019	1	,8906	,000
Schritt 3	PT	34,755	477,252	,005	1	,9419	1,2E+15
	THORAX	22,224	368,174	,004	1	,9518	4,2E+09
	VITIUM-C	23,489	386,822	,004	1	,9515	1,6E+10
	Konstante	-34,755	477,250	,005	1	,9419	,000

Beim Einsatz der binären logistischen Regression mittels der Methode der Vorwärtsselektion werden separat bei weiblichen Individuen folgende drei uns schon bekannten Hauptmerkmale in das Modell eingefügt:

1. Pterygium
2. Vitium cordis
3. Thoraxdeformitäten

Mit diesen drei Merkmalen gemeinsam werden bei 34 in die Analyse einbezogenen Fällen von insgesamt 68 weiblichen Individuen unserer Untersuchungsgruppe (50%) die Diagnose Noonan-Syndrom ja/nein zu 97,1% richtig gestellt, Tabellen 4.81 bis 4.84.

Die Kombinationsmöglichkeiten aus den 3 vorliegenden Merkmalen und die entsprechenden Wahrscheinlichkeiten, die anhand der Formeln der binären logistischen Regression ausgerechnet wurden (Gleichungen 3.7 und 3.8 auf Seite 35), sind der Tabelle 4.86 zu entnehmen.

Tabelle 4.86: Wahrscheinlichkeiten für die 8 Merkmalskombinationen separat für Frauen (1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden, p=Wahrscheinlichkeit).

	$b_1=32,774$	$b_2=21,4292$	$b_3=22,992$	$a=-33,872$	
	Pterygium	Thoraxdeformität	Vitium cordis	Summe (z)	p
1	1	1	1	43,32282612	1,00000
2	1	1	0	20,33059487	1,00000
3	1	0	1	21,89361889	1,00000
4	0	1	1	10,54914545	0,99997
5	1	0	0	-1,09861235	0,25000
6	0	1	0	-12,4430858	0,00000
7	0	0	1	-10,8800618	0,00002
8	0	0	0	-33,872293	0,00000

2. Männliche Individuen

Folgende Ergebnisse bzw. folgendes neue Modell bietet die binäre Regression separat für die männlichen Individuen, Tabellen 4.87 bis 4.91.

Beim Einsatz der binären logistischen Regression mittels der Methode der Vorwärtsselektion, werden separat bei männlichen Individuen folgende vier Hauptmerkmale in das Modell aufgenommen:

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.87: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	50	34,7
	Fehlende Fälle	26	18,1
	Gesamt	76	52,8
Nicht ausgewählte Fälle		68	47,2
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.88: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten (df=Freiheitsgrad)

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	38,212	1	,000000000634518
	Block	38,212	1	,000000000634518
	Modell	38,212	1	,000000000634518
Schritt 2	Schritt	16,502	1	,000048589898905
	Block	54,715	2	,000000000001314
	Modell	54,715	2	,000000000001314
Schritt 3	Schritt	6,240	1	,012490202928630
	Block	60,955	3	,000000000000367
	Modell	60,955	3	,000000000000367
Schritt 4	Schritt	7,638	1	,005713753015432
	Block	68,593	4	,000000000000044
	Modell	68,593	4	,000000000000044

Tabelle 4.89: Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox&Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
Schritt 1	30,381	,534	,716
Schritt 2	13,878	,665	,891
Schritt 3	7,638	,705	,944
Schritt 4	,000	,746	1,000

1. Pterygium
2. Antimongoloide Lidachse
3. Vitium cordis
4. Mamillenweite

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.90: Klassifizierungsergebnisse

			Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit					
			Ausgewählte Fälle			Nicht ausgewählte Fälle		
			NS		Prozentsatz	NS		Prozentsatz
	Beob.		nein	ja	der Richtigen	nein	ja	der Richtigen
Schritt 1	NS	nein	21	1	95,5	15	1	93,75
		ja	4	24	85,7	1	17	94,4
	Gesamt				90			94,1
Schritt 2	NS	nein	21	1	95,5	13	3	81,25
		ja	1	27	96,4	18	0	100
	Gesamt				96			91,2
Schritt 3	NS	nein	21	1	95,5	14	2	87,5
		ja	1	27	96,4	0	18	100
	Gesamt				96			94,1
Schritt 4	NS	nein	22	0	100	14	2	87,5
		ja	0	28	100	1	17	94,4
	Gesamt				100			91,2

Tabelle 4.91: Variablen in der Gleichung (PT=Pterygium colli, VITIUM-C= Vitium cordis, LID-ANTI=antimongoloide Lidachse, MAM-WEIT=Mamillenweite, Sig.=Signifikanz, df=Freiheitsgrad, Exp(B)=Odds Ratio)

		Regressions- koeffizient B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1	PT	4,836	1,157	17,5	1	,00003	125,999
	Konstante	-1,658	,546	9,2	1	,00237	,190
Schritt 2	LID-ANTI	12,013	49,993	,058	1	,81011	164849,8
	PT	4,836	1,488	10,5	1	,00115	126,000
	Konstante	-3,045	1,024	8,848	1	,00293	,048
Schritt 3	LID-ANTI	11,982	137,1	,008	1	,93039	159928,0
	PT	13,280	112,8	,014	1	,90630	585508,9
	VITIUM-C	11,894	112,8	,011	1	,91604	146377,2
	Konstante	-12,587	112,8	,012	1	,91117	,000
Schritt 4	LID-ANTI	35,148	7516,1	,000	1	,99627	1,8E+15
	PT	36,276	6290,2	,000	1	,99540	5,7E+15
	MAM-WEIT	35,589	6303,5	,000	1	,99550	2,9E+15
	VITIUM-C	36,200	7164,8	,000	1	,99597	5,3E+15
	Konstante	-53,905	8201,7	,000	1	,99476	,000

Mit diesen vier Merkmalen gemeinsam werden alle 50 in diese Analyse eingebezogenen Fälle (von insgesamt 76 männlichen Individuen unserer Untersuchungsgruppe) richtig zugeordnet. Es ergibt sich ein Prozentsatz der Richtigen von 100%, Tabelle 4.91 auf der vorherigen Seite. Für vier Merkmale existieren folglich $2^4 = 16$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten mit jeweils einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit für das Eintreffen des Ereignisses. Die Wahrscheinlichkeiten wurden durch eingefügten der Koeffizienten aus Tabelle 4.91 in die Gleichungen der binären logistischen Regression errechnet. Die Ergebnisse sind der Tabelle 4.92 zu entnehmen.

Tabelle 4.92: Wahrscheinlichkeiten für 16 die Merkmalskombinationen separat für männlich NS-Patienten (1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden, Mam-weite=Mamillenweite, Vitium-c= Vitium cordis p=Wahrscheinlichkeit).

	$b_1=35,148$	$b_2=36,276$	$b_3=35,589$	$b_4= 36,200$	$a=-53,905$	
	Lidachse	Pterygium	Mam-weite	Vitium-c	Summe(z)	p
1	1	1	1	1	89,308	1,00000000
2	1	1	1	0	53,108	1,00000000
3	1	1	0	1	53,719	1,00000000
4	1	0	1	1	53,032	1,00000000
5	0	1	1	1	54,16	1,00000000
6	1	1	0	0	17,519	0,99999998
7	0	1	1	0	17,96	0,99999998
8	0	0	1	1	17,884	0,99999998
9	1	0	0	1	17,443	0,99999997
10	0	1	0	1	18,571	0,99999999
11	1	0	1	0	16,832	0,99999995
12	1	0	0	0	-18,757	0,00000001
13	0	1	0	0	-17,629	0,00000002
14	0	0	1	0	-18,316	0,00000001
15	0	0	0	1	-17,705	0,00000002
16	0	0	0	0	-53,905	0,00000000

4.7.3 Einschluss-Analysemethode der 8 relevantesten Merkmale

Das Modell, das anhand der drei Hauptmerkmale Pterygium colli, Thoraxdeformitäten und Vitium cordis entworfen wurde, hat auch in unserer Untersuchungsgruppe keine 100% Treffquote bei der Anordnung der Fälle. Ein Patient wird nicht als Patient erkannt, ein gesundes Familienmitglied wird fälschlicherweise als krank identifiziert. Besonders im klinischen Alltag treten

nicht selten Fälle auf, wo die Patienten nur zwei der drei Hauptsymptome aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit für die richtige Diagnose „Noonan-Syndrom“ sinkt nach der Berechnungen mittels der gegebenen Formel der binären logistischen Regression deutlich, das Vorliegen der Erkrankung kann aber trotzdem nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Möglichkeit wäre es bei den unklaren Fällen weitere klinische Merkmale zur Diagnosestellung zusätzlich hinzu zu ziehen. Dazu gehören die 8 relevantesten Items beim Noonan-Syndrom, die mit Hilfe der binären logistischen Regression einzeln sorgfältig aussortiert wurden:

1. Pterygium colli
2. Mamillenweite
3. Thoraxdeformitäten
4. Haaransatz
5. antimongoloide Lidachse
6. Ptosis
7. Vitium cordis
8. Genie

Durch die Analyse aller 8 Symptome gemeinsam mittels der binären Regression mit voreingestellten Einschluss-Methode werden folgende Tabellen 4.93 bis 4.97 berechnet.

Alle 84 Personen, die in diese Analyse einbezogen wurden, sind im Bezug auf die Erkrankung mit Hilfe der 8 Merkmale richtig eingestuft worden, siehe Klassifizierungstabelle 4.96 auf der nächsten Seite.

Tabelle 4.93: Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Ausgewählte Fälle	Einbezogen in Analyse	84	58,3
	Fehlende Fälle	60	41,7
Nicht ausgewählte Fälle		0	,0
Gesamt		144	100,0

Tabelle 4.97 auf der nächsten Seite gibt Koeffizienten wieder, die für die Berechnung der Wahrscheinlichkeit (Syndrom ja/nein) notwendig sind.

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.94: Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

		Chi-Quadrat	df	Signifikanz
Schritt 1	Schritt	115,686	1	,000000000000000000
	Modell	115,686	1	,000000000000000000

Tabelle 4.95: Modellzusammenfassung

Schritt	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R-Quadrat	Nagelkerkes R-Quadrat
1	,000	,748	1,000

Tabelle 4.96: Klassifizierungstabelle

	Beobachtet		Vorhergesagt Noonan-Syndrom		Prozentsatz der Richtigen
			nein	ja	
Schritt 1	Noonan-Syndrom	nein	38	0	100,0
		ja	0	46	100,0
	Gesamtprozentsatz				100,0

Tabelle 4.97: Variablen in der Gleichung (df=Freiheitsgrad, Sig.=Signifikanz, Exp(B)=Odds Ratio)

	Regressions koeffizientB	Stand fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
PTERYGIUM	<i>143,115</i>	9587,7	,000	1	,988	1,43E+62
MAMILLENWEITE	<i>15,534</i>	3316,2	,000	1	,996	5578489
THORAXDEFORM.	<i>94,377</i>	6671,2	,000	1	,989	9,71E+40
HAARANSATZ	<i>-64,672</i>	6914,9	,000	1	,993	,000
ANTIMONG.LIDACH.	<i>15,980</i>	3738,9	,000	1	,997	8709353
PTOSIS	<i>61,288</i>	4262,2	,000	1	,989	4,1E+26
VITIUM CORDIS	<i>96,334</i>	6968,9	,000	1	,989	6,87E+41
GENIE	<i>-63,942</i>	6058,7	,000	1	,992	,000
Konstante	<i>-124,202</i>	8020,8	,000	1	,988	,000

Für diese 8 unabhängige Variablen gilt nach den Formeln der binären logistischen Regression (4.1 und 4.2 auf Seite 85) folgendes:

$$z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + b_3 \cdot x_3 + b_4 \cdot x_4 + b_5 \cdot x_5 + b_6 \cdot x_6 + b_7 \cdot x_7 + b_8 \cdot x_8 + a \quad (4.3)$$

x_i sind die Werte der unabhängigen Variablen, b_i sind Koeffizienten deren Werte der Tabelle 4.97 auf der vorherigen Seite zu entnehmen sind. Das Einsetzen der errechneten Koeffizienten in die Gleichung 4.3 ergibt folgende Rechnung:

$$z = 143,115 \cdot Pterygium\ colli + 15,534 \cdot Mamillenweite + 94,377 \cdot Thoraxdeformität + (-64,672) \cdot atypischer\ Haaransatz + 15,980 \cdot antimongoloide\ Lidachse + 61,288 \cdot Ptosis + 96,334 \cdot Vitium\ cordis + (-63,942) \cdot Genie + (-124,202)$$

Statt der Variablen wird beim Vorkommen des Symptoms eine 1, beim nicht Vorkommen eine 0 in die Gleichung eingesetzt. Falls beim Patient alle 8 Merkmale vorhanden sind ergibt sich demnach folgende Rechnung:

$$z = 143,115 \cdot 1 + 15,534 \cdot 1 + 94,377 \cdot 1 + (-64,672) \cdot 1 + 15,980 \cdot 1 + 61,288 \cdot 1 + 96,334 \cdot 1 + (-63,942) \cdot 1 + (-124,202) = 173,812$$

Der errechnete Wert wird anschließend in die Gleichung 4.1 auf Seite 84 eingefügt, und somit die Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit der Diagnose Noonan-Syndrom (das Eintreffen des Ereignisses bzw. der Krankheit) beim Patienten errechnet.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-173,812}} \approx 1$$

Der Wert $e^{-173,812}$ ergibt $3,26894 \cdot 10^{-76}$. Wird eine 1 dazu addiert und vom Resultat der Kehrwert berechnet, so ist das Ergebnis beinahe 1 (es sind über 70 Nachkommastellen, in Excel werden maximal 30 angezeigt!).

Demzufolge beträgt die Wahrscheinlichkeit für die richtige Diagnose Noonan-Syndrom im dargestellten Beispiel beinahe 100%.

Nun kann es aber vorkommen, dass ein Patient nicht wie erwünscht alle 8 Symptome, sondern 6 oder sogar nur 4 von 8 aufweist. Ob dann die vorliegende Symptomenkombination für die Diagnosestellung des Syndroms noch immer ausreichend ist, kann nun mittels der Koeffizienten der binären logistischen Regression (Tabelle 4.97 auf der vorherigen Seite) individuell berechnet werden. Für die 8 Symptome gibt es insgesamt $2^8 = 256$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, siehe Abschnitt 3.5.2 auf Seite 32. Die Wahrscheinlichkeit für jede der Kombinationen wurde nach den Formeln der binären logistischen Regression 4.1 und 4.2 auf Seite 85 ausgerechnet. Tabelle 10.1 auf

Seite I stellt die Ergebnisse, sortiert nach den Wahrscheinlichkeiten, dar. Sie bietet alle Kombinationsmöglichkeiten für die 8 relevantesten klinischen Merkmale des NS. In der Tabelle 10.2 auf Seite VII wurden die Resultate für ein schnelles Auffinden bestimmter Merkmalskonstellation nach den Merkmalen geordnet. Hier kann individuell für jeden Patienten mit einem Verdacht auf das Noonan-Syndrom die zutreffende Merkmalskombination gefunden werden und die zugehörige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Syndroms schnell abgelesen werden.

Jedes einzelnes Merkmal hat eine unterschiedliche Gewichtung bzw. Relevanz für die Diagnose des Komplexes. Dies wird auch anhand der Koeffizientengröße deutlich. Im Folgenden sind die Merkmale nach ihrer Wichtigkeit für die Diagnose des Noonan-Syndroms in absteigender Reihenfolge mit Angabe der dazugehörigen Koeffizienten aufgezählt:

1. sichtbarer und/oder tastbarer Pterygium ($b_1 = 143, 115$)
2. Vitium cordis ($b_2 = 96, 334$)
3. Thoraxdeformität ($b_3 = 94, 377$)
4. Ptosis ($b_4 = 61, 288$)
5. antimongoloide Lidachse ($b_5 = 15, 980$)
6. weiter Mamillenabstand ($b_6 = 15, 534$)
7. Mikro- und/oder Retrogenie ($b_7 = -63, 942$)
8. tiefer und/oder inverser Haaransatz ($b_8 = -64, 672$)

Dieses Faktum der unterschiedlichen Gewichtung einzelner Merkmale macht es verständlich, warum z.B., entnommen aus der Tabelle 10.1 auf Seite I, die drei Symptome der Kombination Nr. 140 (Vitium cordis, antimongoloide Lidachse und weiter Mamillenabstand) mit errechneter Wahrscheinlichkeit von $p=0,97457$ ($p>0,5$) für die Diagnosestellung des Syndroms ausreichend sind und die 5 Merkmalen der Kombination Nr. 151 (Vitium cordis, Thoraxdeformität, Ptosis, Mikro- und/oder Retrogenie und tiefer und/oder inverser Haaransatz) mit errechneter Wahrscheinlichkeit von $p=0,30611$ ($p<0,5$) dagegen ungenügend sind.

Ferner geht aus der Tabelle 10.1 auf Seite I hervor, dass bei insgesamt 139 verschiedenen Kombinationen (Kombinationen Nr. 1-139) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung beinahe 100 Prozent beträgt. Bei weiteren

4 ERGEBNISSE

102 Kombinationen (Nr. 154-256) ergibt diese 0 Prozent. Die Wahrscheinlichkeiten für die übrigen Merkmalskombinationen Nr. 140-153 liegen zwischen 100 und 0 Prozent, siehe dazu Tabelle 4.98 und Diagramm 4.5 auf der nächsten Seite.

Tabelle 4.98: Errechnete Wahrscheinlichkeiten für die Merkmalskombinationen Nr.140-153 (1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden)

NUMMER	PTERYGIUM COLLI	MAMILLENWEITE	THORAXDEFORMITÄT	HAARANSATZ	ANTIMONGOLOIDE LIDACHSE	PTOSIS	VITIUM CORDIS	GENIE	WAHRSCHEINLICHKEIT (p)
140	0	1	0	0	1	0	1	0	0,97457
141	1	0	0	1	1	0	1	1	0,93164
142	0	0	1	0	0	0	1	1	0,92867
143	1	1	0	1	0	0	1	1	0,89721
144	0	0	1	1	0	0	1	0	0,86251
145	0	1	1	0	1	1	0	1	0,84415
146	0	1	1	0	1	0	0	0	0,84415
147	0	1	0	0	1	1	1	1	0,72939
148	1	0	1	1	1	0	0	1	0,65820
149	1	0	1	0	1	1	1	0	0,56500
150	1	1	1	1	0	0	0	1	0,55225
151	0	0	1	1	0	1	1	1	0,30611
152	0	1	1	1	1	1	0	0	0,15507
153	0	0	0	0	1	0	1	0	0,00001

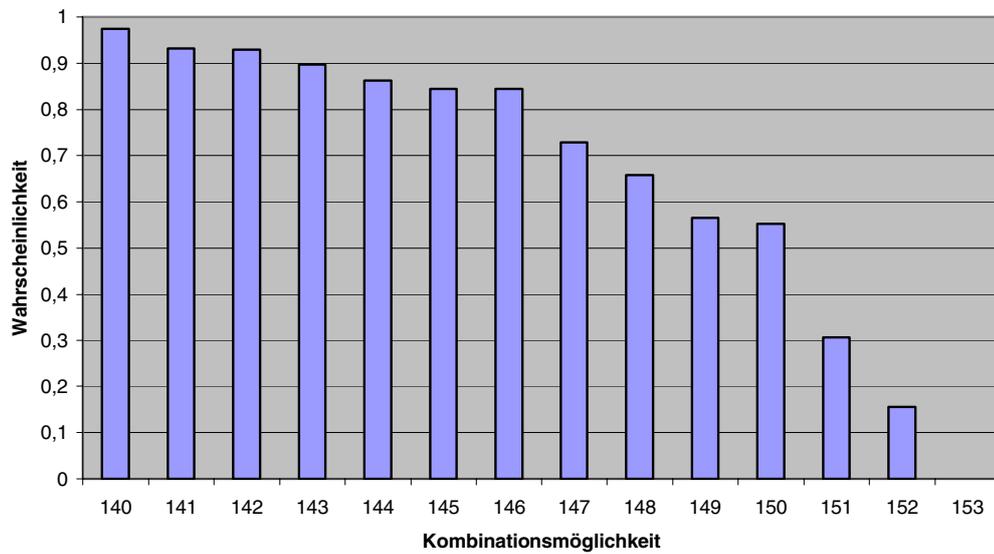


Abbildung 4.5: Wahrscheinlichkeit für die Diagnose des NS beim Vorliegen der Merkmalskombinationen Nr. 140-153

ROC-Kurve

In die binäre Analyse der acht relevantesten Merkmale mittels Einschluss-Methode werden 84 Fälle einbezogen. Folgende Kreuztabelle/Vierfeldertafel wurde mit SPSS erstellt, Tabelle 4.99.

Tabelle 4.99: Noonan – Syndrom * vorhergesagte Werte

		Vorhergesagte Gruppe		Gesamt
		nein	ja	
Noonan-Syndrom	nein	38	0	38
	ja	0	46	46
Gesamt		38	46	84

Nach dem vorhandenen Modell werden von den 46 tatsächlich Kranken alle 46 richtig als krank vorhergesagt. Die Sensitivität beträgt demnach 100%. Von den 38 tatsächlich Gesunden werden alle 38 korrekt als gesund vorhergesagt. Die Spezifität beträgt somit auch 100%.

Bei der Erstellung der ROC-Kurven wird von SPSS unter anderem die Tabellen 4.100 und 4.101 ausgegeben. Im gegebenen Fall liegen die Werte un-

Tabelle 4.100: Verarbeitete Fälle

Noonan-Syndrom	Gültige N (Listenweise)
Positiv	46
Negativ	38
Fehlend	62

Tabelle 4.101: Fläche unter den ROC-Kurven

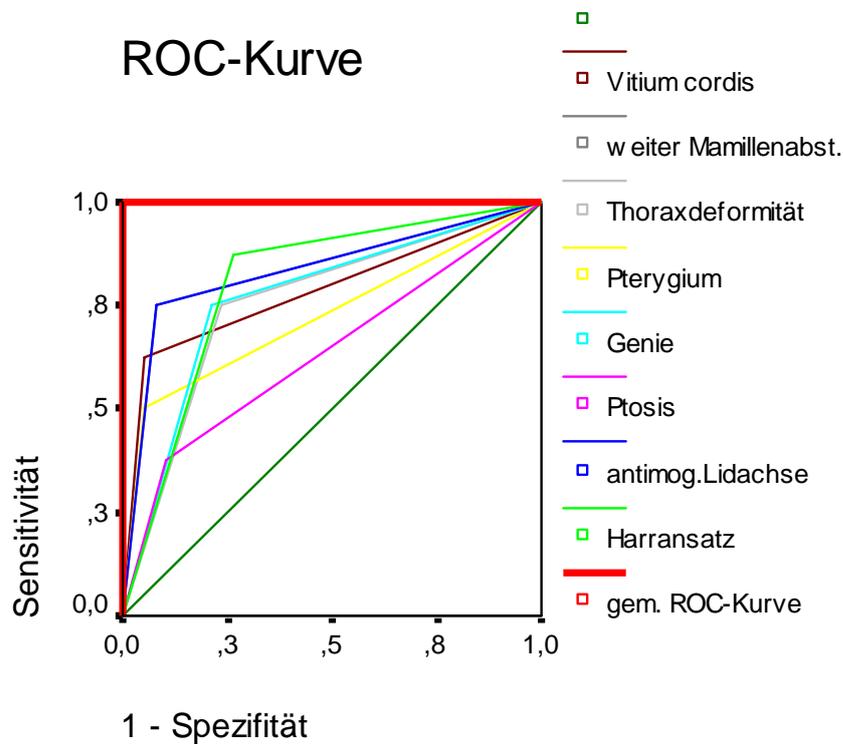
Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Stand. fehler	Asymptotische Signifikanz	Asympt. 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
gem. ROC-Kurve	1,000	0,000	0,00001057711	1,000	1,000
Harransatz	0,806	0,082	0,00703505165	0,646	0,966
antimong. Lidachse	0,836	0,095	0,00311652660	0,650	1,021
Ptoxis	0,635	0,119	0,23475547404	0,401	0,869
Genie	0,770	0,097	0,01748270403	0,579	0,961
Pterygium	0,724	0,117	0,04876168104	0,495	0,952
Thoraxdeformität	0,757	0,098	0,02379185193	0,565	0,949
weiter Mamillenabst.	0,836	0,095	0,00311652660	0,650	1,021
Vitium cordis	0,786	0,108	0,01169228328	0,574	0,998

terhalb der ROC-Kurven für die einzelnen acht Variablen zwischen 0,635 und 0,836, wobei ein 95%-Konfidenzintervall von 0,401 bis 1,021 angegeben wird. Es ist eine gute Vorhersagekraft des Tests vorhanden, siehe dazu auch Abschnitt 3.5.4 auf Seite 38. Werden die acht Merkmale gemeinsam betrachtet, so beträgt die Fläche unterhalb der ROC-Kurve 1,000 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,000. Die Vorhersagekraft des Tests mit acht Variablen gemeinsam ist somit sehr gut. Die Abbildung 4.6 auf der nächsten Seite stellt die erwähnten ROC-Kurven dar.

Diskriminanzanalyse

Anhand der 8 Merkmale sollen bei der Diskriminanzanalyse die Koeffizienten ermittelt werden, die eine bestmögliche bzw. signifikante Trennung zwischen den beiden vorgegebenen Gruppen (Gruppe 1 = Fälle mit, Gruppe 2 = Fälle ohne NS) erlauben. Die 8 ausgesuchten Merkmale erzeugen in der Diskriminanzfunktion folgende Resultate, Tabellen 4.102 bis 4.109.

84 Fälle werden gemeinsam analysiert, Tabelle 4.102. Mittels „Wilks-Lambda“ und der einfachen Varianzanalyse wird untersucht, ob sich die mittleren Wer-



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 4.6: ROC-Kurve für die 8 Merkmale

te der Diskriminanzfunktion in beiden Gruppen signifikant unterscheiden. In unserem Fall ergibt sich bei allen Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, siehe Tabelle 4.104 auf Seite 106.

Die Korrelation fällt mit einem Wert von 0,923 sehr gut aus, Tabelle 4.105 auf Seite 106. Der Eigenwert von 5,728 zeigt eine "gute" Diskriminanzfunktion an. Die mittleren Werte der Diskriminanzfunktion in beiden Gruppen unterscheiden sich mit $p < 0,001$ in höchst signifikanter Weise, siehe Tabelle 4.106 auf Seite 106. Die Tabelle 4.107 gibt darüber Aufschluss, wie hoch die einzelnen in die Diskriminanzfunktion einbezogener Variablen mit den standardisierten Werten dieser Diskriminanzfunktion korrelieren. Dabei werden die Korrelationskoeffizienten in beiden Gruppen getrennt berechnet und dann gemittelt.

Tabelle 4.102: Analyse der verarbeiteten Fälle

Ungewichtete Fälle		N	Prozent
Gültig		84	58,3
Ausgeschlossen	Mindestens eine fehlende Diskriminanz-Variable	60	41,7
Gesamtzahl der Fälle		144	100,0

Tabelle 4.103: Gruppenstatistik

NS		Mittel	Standard-	Gültige Werte	
		wert	abweichung	Ungewichtet	Gewichtet
nein	Haaransatz	0,263	,446	38	38,0
	antimong Lidachse	0,079	,273	38	38,0
	Ptoxis	0,105	,311	38	38,0
	Genie	0,211	,413	38	38,0
	Pterygium	0,053	,226	38	38,0
	Thoraxdeformität	0,237	,431	38	38,0
	weiter Mamillenabst	0,079	,273	38	38,0
	Vitium cordis	0,079	,273	38	38,0
ja	Haaransatz	0,978	147	46	46,0
	antimong Lidachse	0,739	,444	46	46,0
	Ptoxis	0,783	,417	46	46,0
	Genie	0,717	,455	46	46,0
	Pterygium	0,891	,315	46	46,0
	Thoraxdeformität	0,935	,250	46	46,0
	weiter Mamillenabst	0,804	,401	46	46,0
	Vitium cordis	0,739	,444	46	46,0
Gesamt	Haaransatz	0,655	,478	84	84,0
	antimong Lidachse	0,440	,499	84	84,0
	Ptoxis	0,476	,502	84	84,0
	Genie	0,488	,503	84	84,0
	Pterygium	0,512	,503	84	84,0
	Thoraxdeformität	0,619	,489	84	84,0
	weiter Mamillenabst	0,476	,502	84	84,0
	Vitium cordis	0,440	,499	84	84,0

In der Tabelle 4.108 auf Seite 107 werden die mittleren Werte der Diskriminanzfunktion in beiden Gruppen ausgegeben.

Den Abschluss der Diskriminanzanalyse bildet eine Klassifizierungstabelle mit der Angabe der erzielten Treffergenauigkeit, Tabelle 4.109 auf Seite 107. Diese liegt bei 96,4% und ist somit recht hoch. Im Vergleich mit dem Resultat der binären logistischen Regression (Treffquote 100%) ist dieser Wert geringfügig schlechter ausgefallen.

4 ERGEBNISSE

Tabelle 4.104: Gleichheitstest der Gruppenmittelwerte

	Wilks-Lambda	F	df1	df2	Signifikanz
Haaransatz	,440	104,544	1	82	,0000000000000003
antimong Lidachse	,562	63,933	1	82	,0000000000071224
Ptosis	,544	68,644	1	82	,0000000000019002
Genie	,745	28,027	1	82	,0000009808520282
Pterygium	,303	188,974	1	82	,0000000000000000
Thoraxdeformität	,488	85,933	1	82	,0000000000000209
weiter Vitium cordis	,562	63,933	1	82	,0000000000071224

Tabelle 4.105: Eigenwerte

Funktion	Eigenwert	%der Varianz	Kumulierte%	Kanonische Korrelation
1	5,728	100,0	100,0	,923

Tabelle 4.106: Wilks Lambda

Test der Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
1	,149	148,688	8	,0000000000000000

Tabelle 4.107: Kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizienten

	Funktion
Haaransatz	,323
antimongoloide Lidachsen	,081
Ptosis	,412
Genie	-,097
Pterygium	2,232
Thoraxdeformität	,953
weiter Mamillenabstand	1,041
Vitium cordis	1,429
(Konstante)	-3,254

Die Verteilung der Werte der Diskriminanzfunktion wird getrennt nach den beiden Gruppen in zwei Histogrammen ausgegeben. Durch die Fusion der beiden ergibt sich die Abbildung 4.7 auf der nächsten Seite. Hier sieht man besonders deutlich, dass die Werte der ersten Gruppe (Familienmitglieder) nach links und die Werte der zweiten Gruppe (Noonan-Patienten) nach rechts tendieren.

Tabelle 4.108: Funktionen bei den Gruppen-Zentroiden

	Funktion
Noonan-Syndrom	1
nein	-2,602
ja	2,149

Tabelle 4.109: Klassifizierungsergebnisse

		Noonan	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		Syndrom	nein	ja	
Original	Anzahl	nein	36	2	38,0
		ja	1	45	46,0
	%	nein	95	5	100,0
		ja	2	98	100,0

96,4% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

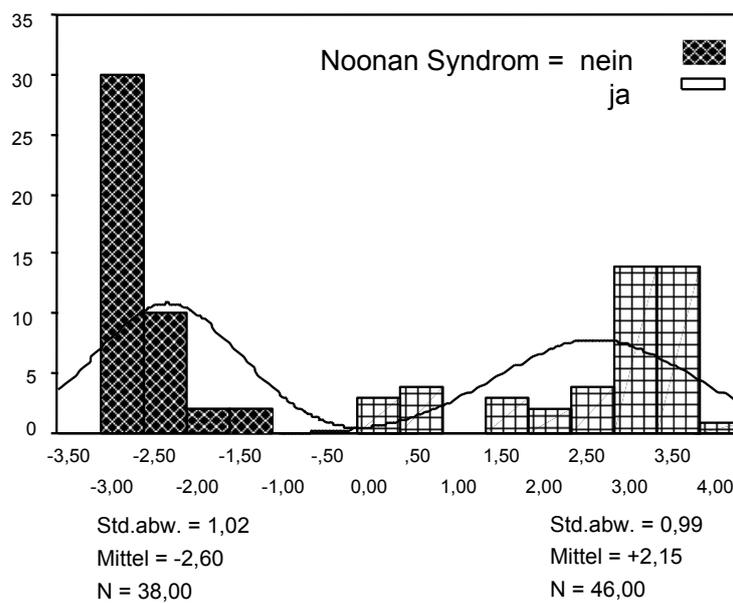


Abbildung 4.7: Verteilung der Werte der Diskriminanzfunktion für die NS-Patienten und Familienangehörigen bei der Analyse der 8 Merkmale

5 DISKUSSION

Das Noonan-Syndrom ist ein komplexes Fehlbildungssyndrom, das durch eine Kombination von verschiedenen kongenital auftretenden Dysmorphiezeichen und Organfehlbildungen gekennzeichnet wird.

Bezüglich der phänotypischen Merkmale gibt es eine große Ähnlichkeit dieser Erkrankung mit dem Ullrich-Turner-Syndrom [68], [67]. Im Gegensatz zum UTS sind jedoch keine Abweichungen der Chromosomen von der Norm, weder hinsichtlich der Anzahl noch hinsichtlich der Struktur, nachweisbar. Es sind also Patienten beiderlei Geschlechts betroffen mit einem unauffälligen Chromosomensatz 46,XX bzw. 46,XY.

In 30-75% der Fälle liegt eine Familiarität mit autosomal dominantem Erbgang vor, die Expression ist dabei sehr variabel. Bei einigen Patienten wird auch eine autosomal rezessive Vererbung vermutet [3], [18], [41], [56], [63], [69], [70], [77], [85], [103]. Es wurden auf dem Chromosom 12q24 viele Missense-Mutationen im PTPN 11-Gen gefunden. PTPN 11 kodiert die zytosolische Protein-Tyrosin-Phosphatase SHP-2, die ubiquitär exprimiert wird und eine große Bedeutung für die Entwicklung des Organismus hat. Diese Mutation ist ursächlich für 30-50% der NS-Fälle verantwortlich [102], [103], [65]. Bei den anderen Patienten muss die Diagnose weiterhin anhand der klinischen Merkmale gestellt werden.

Das klinische Bild der Noonan-Erkrankung ist sehr variabel und verändert sich mit dem Alter [3]. Typisch ist das Gesicht mit Hypertelorismus, Ptosis, Epikanthus, antimongoloider Lidspalte, Strabismus, Nystagmus, tiefem nuchalem Haaransatz, hohem Gaumen, Mikrognathie, breiter Nasenwurzel, niedrig angesetzten, nach vorne rotierten Ohren mit einer verdickten Helix. Die Gesichtszüge erscheinen grob. Kennzeichnend für das Syndrom sind auch Dysmorphien im Hals- und Thoraxbereich: der Hals ist kurz, oft ist ein Pterygium colli vorhanden, der Thorax ist flach, oft liegt ein Schildthorax, Trichter- und/oder Kielbrust vor. Im Bereich des Skeletts findet man nicht selten eine Kyphose, Skoliose und sonstige Wirbelsäulefehlbildungen. Charakteristisch sind des Weiteren ein Kleinwuchs, Herzfehler, Gerinnungsstörungen sowie Störungen im lymphatischen System, häufig tritt eine mäßige geistige Retardierung und ein Kryptorchismus bei Jungen auf [3], [63].

Diese Anomalien können bei einem Patienten komplett oder nur teilweise vor-

liegen. Einzelne Merkmale sind nicht selten auch bei Eltern oder Geschwistern der Noonan-Patienten nachweisbar, ohne dass sie hier einen pathologischen Krankheitswert haben und die Diagnose Noonan-Syndrom bei den Betroffenen gestellt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, aus einer Vielzahl von typischen Merkmalen beim Noonan-Syndrom mittels binärer logistischer Regressionsanalyse die relevantesten klinischen Symptome sinnvoll zu extrahieren, um beim gegebenen Verdacht auf ein Noonan-Syndrom diesen zu bestätigen oder zu verwerfen.

Wir erhofften einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Vorkommen dieser Merkmale zwischen Noonan-Patienten und deren Familienangehörigen zu finden, um so die Ergebnisse mit einer höheren Sicherheit (Spannbreite) auf die Grundgesamtheit übertragen zu können. Die Daten der Noonan-Patienten und derer gesunden Familienmitglieder entstammen einer prospektiven standardisierten Untersuchung, die besonders viel Gewicht auf die umfassende und vollständige Erfassung der klinischen Merkmale und Charakteristika des Noonan-Syndroms legte [89].

Das Ziel dieser statistischen Arbeit war es, mittels der vorliegenden Daten ein verwendbares Modell zu entwickeln, mit welchem die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Noonan-Syndroms individuell bei jedem Patienten anhand der vorliegenden klinischen Merkmale geschätzt werden kann. Das Modell sollte im klinischen Alltag eine Hilfestellung für Ärzte beim Verdacht auf das Syndrom sein.

Untersuchungsgruppe

Die Patienten, deren Daten hier statistisch ausgewertet wurden, repräsentieren das Spektrum der Noonan-Patienten, die im Laufe von mehr als 20 Jahren in der Universitäts-Kinderklinik Münster ambulant oder stationär betreut wurden. Die Erstvorstellung erfolgte zu 67% aufgrund eines angeborenen Herzfehlers, zu 33% waren es andere Gründe wie z.B. die Abklärung eines Kleinwuchses, einer Gerinnungsstörung oder einer ausbleibenden Pubertätsentwicklung. Die standardisierte körperliche Untersuchung der Noonan-Patienten und der eingewilligten Familienangehörigen erfolgte prospektiv durch eine einzelne Person, so dass körperliche Merkmale einheitlich und vollständig bei allen Personen dokumentiert werden konnten. In Einzelfällen fehlen die Be-

funde, da entweder Teile oder gar die ganze Untersuchung abgelehnt wurden. In diesen Fällen wurde bei den Patienten auf die Ergebnisse aus der Krankenakte zurückgegriffen [89].

Diagnosestellung

Seit der Erstbeschreibung des Noonan-Syndroms handelt es sich weiterhin um eine klinische Diagnose, d.h. das Vorliegen der Erkrankung ist wahrscheinlich, wenn mehrere Merkmale bei einem Patienten zusammentreffen. Diese Merkmale sind jedoch sehr unterschiedlich, und der Grad, in dem sie zum Ausdruck kommen, kann nicht nur von Kind zu Kind, sondern auch mit dem Alter sehr unterschiedlich sein [2], [3]. Bisher kann nur bei einem Teil der Patienten durch einen Nachweis einer Mutation im PTPN-Gen die Diagnose gesichert werden [102], [103], [104].

Für das Noonan-Syndrom gibt es keine eindeutigen Diagnosekriterien. Immer wieder wird von den Autoren ein Versuch unternommen, die Diagnosestellung der Erkrankung zu erleichtern, indem man die Diagnosekriterien in Form eines Scores zusammenstellt. So beschrieb Duncan [22] einen Score, in dem für mehr als zwanzig körperlichen Merkmale unter Einbeziehung der Familienanamnese und einer ausführlichen kardiologischen Untersuchung unterschiedliche Punktzahlen vergeben werden. Beim Überschreiten einer festgelegten Mindestpunktzahl gilt die Diagnose NS als gesichert. Der Nachteil dieses Scores besteht darin, dass nur Patienten mit einem sehr ausgeprägten Noonan-Syndrom erfasst werden und gerade die Patienten mit einem sehr diskreten Erscheinungsbild bei konsequenter Anwendung des Scores nicht selten der Diagnosestellung entgehen. Im Übrigen wurde der Score nicht von anderen Autoren verifiziert. Van der Burg et al. [110] entwickelte ebenfalls ein Scoring-System zur Diagnosesicherung des Syndroms. 6 Kriterienkategorien wurden von ihm aufgestellt (Gesicht, Herz, Körpergröße, Brustkorb, Familienanamnese und Diverses), die einen bestimmten Phänotyp beinhalten. Weiterhin erfolgte die Einteilung für jede Kriterienkategorie in A und B. Ein definitives Noonan-Syndrom galt hier als gesichert, falls die festgelegte Kombination der Kriterien erfüllt ist [110]. Des Weiteren zeigt das NS eine Ähnlichkeit zu verwandten Syndromen, wie das Ullrich-Turner-Syndrom, das Cardio-Faciale-Cutane- und das LEOPARD-Syndrom. Eine sichere klinische Abgrenzung ist in Einzelfällen sehr schwierig [63], [93], [91]. Die Kombination aus Noonan-Syndrom und Neurofibromatose wird als NF-NS-Syndrom bezeichnet und von vielen Autoren als eingeständiges Syndrom (Watson-Syndrom) angesehen.

Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung der hier erfassten Patienten war $9,91 \pm 10,67$ Jahre. Das Minimum lag bei 0,03, das Maximum bei 57,53 Jahren. Die große Standardabweichung ist auf die hier miteinfließenden Werte der kranken Familienmitglieder ($n=6$) zurückzuführen, bei denen die Erkrankung erst zum Zeitpunkt dieser Untersuchung diagnostiziert wurde.

Die Diagnose wurde bei NS-Patienten nach den Auswahlkriterien in Anlehnung an Sharland et al. [94] gestellt [89].

Genetik

Karyotyp

Bei allen weiblichen Noonan-Patienten unserer Untersuchungsgruppe ($n = 34$) wurde zum Ausschluss vom Turner-Syndrom eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Bei allen lag ein normaler weiblicher Chromosomensatz vor.

Von insgesamt 47 männlichen Noonan-Patienten wurde bei 22 (46,8%) eine Chromosomenanalyse durchgeführt, dabei lag bei 21 Patienten ein unauffälliger männlicher Chromosomensatz vor. Bei einem Patienten wurde der Karyotyp 46,XY,inv9 festgestellt. Diese einmalige Chromosomenaberration hat in unseren Daten keinen besonderen Platz für die Diagnose der Erkrankung erlangt und wird in der Literatur nicht in Verbindung mit der Noonan-Erkrankung beschrieben.

Vererbungsmuster

Das Noonan-Syndrom ist ein vererbbares Dysmorphie-Syndrom. Die meisten Fälle des Noonan-Syndroms ($> 50\%$) treten sporadisch aufgrund von Spontanmutationen auf, das heißt, es sind keine Hinweise auf das Vorliegen des Syndroms bei einem der Eltern vorhanden [94]. Die Zahl der Spontanmutationen wird aber möglicherweise aufgrund der sehr variablen Expressivität unterschätzt [79].

Falls eine familiäre Häufung des NS vorliegt, handelt es sich meist um ein autosomal dominantes Vererbungsmuster mit einer sehr variablen Expression. Bei Eltern, die selbst vom Noonan-Syndrom betroffen sind, besteht demnach ein Risiko von 50%, die Erkrankung an jedes weitere Kind zu vererben. Falls beide Elternteile keine Merkmale des NS aufweisen, beträgt das empirische Wiederholungsrisiko weniger als 1%, [94]. Vorhersagen über den zu erwartenden klinischen Ausprägungsgrad beim Kind sind derzeit noch nicht möglich. Weiterhin wird bei einigen Patienten auch eine autosomal rezessive Vererbung vermutet, es existieren einige gut dokumentierte Stammbäume, die darauf hin-

deuten [49], [109], [3], [18], [41], [56], [63], [69], [70], [77], [85], [103]. Bei dieser Vererbungsform scheint eine besonders hohe Inzidenz einer hypertrophen Kardiomyopathie vorhanden zu sein (vier von vier beschriebenen Fällen) [110]. Die häufige männliche Infertilität infolge von Maldescensus testis kann zu dem Eindruck führen, dass es sich um eine ausschließlich maternale Vererbung handelt (mitochondrial oder X-Chromosomal-rezessiv), denn meist sind es die Mütter, die das Syndrom weitervererben ($3 : 1 = \text{Mutter} : \text{Vater}$).

Die Noonan-Patienten unserer Untersuchungsgruppe ($n = 81$) stammten aus insgesamt 72 verschiedenen Familien. Vor der durchgeführten klinischen Untersuchung war in 2 Familien aufgrund der Voruntersuchungen ein familiäres Noonan-Syndrom bereits bekannt. Gemeinsam sind 75 Indexpatienten hier aufgenommen worden.

Im Rahmen der standardisierten klinischen Untersuchung der Angehörigen der Noonan-Patienten ($n = 69$) wurde bei 6 Personen ein NS erstmalig diagnostiziert. Dabei sind zahlreiche faciale, thorakale und kardiale Merkmale des Syndroms aufgefallen. Die Diagnose wurde nach den oben beschriebenen Diagnosekriterien in Anlehnung an Sharland et al. [94] gestellt, siehe auch Abschnitt 3.2 auf Seite 21. Die erwähnten 6 Personen stammen aus 4 Familien mit folgender Verteilung der Betroffenen:

- Eine Familie mit einer Neudiagnose bei Mutter und Bruder
- Eine Familie mit einer Neudiagnose bei der Mutter
- Eine Familie mit einer Neudiagnose bei dem Vater
- Eine Familie mit einer Neudiagnose bei der Mutter und einer der Schwestern

In 72 hier aufgenommenen Familien konnte bei 6 (8,33%) ein familiäres NS festgestellt werden. In den restlichen Familien (91,6%) schien das Syndrom sporadisch aufzutreten. Eine autosomal-rezessive Form, ohne einen Hinweis auf das Vorliegen des NS bei einem der Elternteile, konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden. In drei von vier Fällen wurde die Mutter als Überträgerin der Erkrankung identifiziert.

Molekulargenetik

Bei 30 Patienten (37,0%) unserer Untersuchungsgruppe wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde nach einer PTPN 11-Aberrationen auf dem Chromosom 12 gesucht. Nur 11 Patienten wiesen eine Mutation im entsprechenden Gen auf (36,7%). Bei den restlichen 19 Patienten

(63,3%) ist diese Untersuchung unauffällig ausgefallen. So traten im Gegensatz zur Erstpublikation von Tartaglia et al. [102] in unserer Untersuchungsgruppe PTPN 11- Mutationen nur in ca. 1/3 der Fälle auf. Dieser Prozentsatz wird in der zweiten Arbeit von Tartaglia mit einem ausgewählten Patientenkollektiv bestätigt.

Bei den Patienten mit einem vorliegenden familiären Noonan-Syndrom wurde nur in 2 von 5 molekulargenetisch untersuchten Familien die vererbte Mutation im PTPN 11-Gen gefunden. Diese Resultate deuten darauf hin, dass für die verbleibenden Fälle womöglich weitere Gene verantwortlich sind. Ähnliche Vermutungen wurden auch in mehreren anderen Publikationen beschrieben. Mindestens zwei weitere Loci kommen hier in Betracht [109]. Für das Noonan-Syndrom existiert also eine starke genetische Heterogenität.

Auch in unseren Daten konnte eine Prädisposition der Mutationspatienten zu valvulären Pulmonalstenosen mittels sehr signifikanten Ergebnissen der Chi-Quadrat-Tests ($p < 0,01$) dargestellt werden. Ein signifikant weniger häufiges Vorkommen der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie konnte hier andererseits nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen dem Mutationsgen und der statomotorische Retardierung aufgedeckt ($p = 0,004$), allerdings mit einer negativen Korrelation. Dies bedeutet ein signifikant geringeres Vorkommen der statomotorischer Retardierung bei den Mutationspatienten im Vergleich zu den Patienten ohne eine PTPN-Genmutation. Dieser Zusammenhang wurde noch nie in den anderen Publikationen erwähnt.

Kardiologische Aspekte

In unserer Patientengruppe erfolgte die Erstvorstellung bei 67% der Patienten in der Kinderkardiologie der Universität Münster, bei 33% war diese in der Poliklinik der Universitäts-Kinderklinik. Diese Patientenverteilung entspricht ungefähr der Verteilung in der Untersuchung von Ranke [81].

61 von 81 Noonan-Patienten unserer Untersuchungsgruppe (75,3%) hatten ein Vitium cordis. Dabei wurden insgesamt 133 relevante pathologische Befunde erhoben. Diese Zahl überstieg die Gesamtzahl der Noonan-Patienten, da bei 42 Individuen (68,8%) mehrere unterschiedliche Fehlbildungen gleichzeitig beobachtet wurden. Nur bei 19 von 61 Patienten (31,1%) wurde eine isolierte Herzerkrankung festgestellt.

Pulmonalstenosen

Mit Abstand das häufigste Vitium cordis der Noonan-Patienten war eine Pulmonalstenose (PST). Sie trat in unseren Daten bei 36 von 61 herzkranken Noonan-Patienten (59%) auf. Schon J. Noonan [67], [68] beschrieb die PST als den typischen Herzfehler dieses Syndroms. Weitere Analysen dieser Herzanomalie erwiesen in Übereinstimmung mit den Befunden in anderen Serien [16], [17], [23], [68], [72] eine Prävalenz der valvulären Pulmonalstenosen bis zu 94,4%. Dabei lag nur bei 14 Patienten (38,9%) die valvuläre Pulmonalstenose isoliert vor, bei 20 Personen (55,6%) wurde eine Befundkonstellation mit anderen Vitiem wie Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt oder einer hypertrophen Kardiomyopathie festgestellt. In 7 Fällen (19,4%) kam diese in Kombination mit einer supralvalvulären oder peripheren Pulmonalstenose vor. Sharland [93] beschrieb bei 62% aller Patienten eine PST, die zu 45% isoliert auftrat. Allanson [3] beobachtete eine Pulmonalstenose bei 50% seiner Patienten. Burch [13] wies bei einem Drittel der Patienten mit einer PST eine Klappendysplasie als Ursache nach.

Kardiomyopathien

In unserer Patientengruppe trat eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) bei 14 von 61 herzkranken Noonan-Patienten (23%) auf. Am häufigsten war dabei mit 9 Fällen (64,3%) die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM), gefolgt mit 5 Fällen (35,7 %) einer nicht obstruktiver Kardiomyopathie (HNCM). Die HOCM trat bei drei Noonan-Patienten (21,4%) isoliert auf. Am zahlreichsten (57,1%) kam jedoch die HOCM in Verbindung mit valvulären Pulmonalstenose (n=8) vor. Diese Ergebnisse entsprachen denen von Nora [71], Burch et al. [13] und Sharland et al. [94]).

Eine asymmetrische Septumhypertrophie wurde bei zwei Patienten neu entdeckt. In beiden Fällen lag eine Kombination mit einer bekannten valvulären Pulmonalstenose vor. Auch in mehreren anderen Studien [93], [96] wurde festgestellt, dass eine HCM sich im Laufe der Zeit bei Patienten mit oder ohne ein bekanntes Vitium cordis entwickeln kann, weshalb kontinuierliche echokardiographische Verlaufskontrollen empfohlen wurden.

Vor Beginn der Untersuchung waren acht NS-Patienten verstorben. Hierbei handelte es sich ausschließlich um kardiale Todesursachen. Fünf von acht Patienten (62,5%) starben an einer progredienten HOCM, die restlichen drei Patienten starben an den postoperativen Komplikationen (2 Patienten starben nach AV-Kanal-Korrektur in den Jahren 1977 und 1987, 1 Patient starb im Jahr 1991 nach VSD-Korrektur an einer Endokarditis). Auch diese Daten deuteten auf eine hohe Letalität bei Patienten mit einer Kardiomyopathie hin, die schon in mehreren Studien [19], [35], [42] expliziert betont wurde. Nach

Keutel [42] war die HCM sogar in 75% die Ursache des Todes der Kinder mit einem Noonan-Syndrom.

Shunt-Vitien

An weiteren Herzfehlbildungen beim Noonan-Syndrom traten Shunt-Vitien, wie Vorhofseptumdefekte (ASD) (10-25%), Ventrikelseptumdefekte (VSD) (5-10%), atrio-ventriculäre Defekte oder persistierender Ductus arteriosus Botalli (3-6,3%) auf. In unserer Untersuchungsgruppe wiesen 21 von 61 Noonan-Patienten mit einer Herzerkrankung (34,4%) als kardiale Fehlbildung einen septalen Defekt auf. ASD (n=10) und VSD (n=9) stellten dabei die beiden bedeutsamsten Gruppen dar. Bei sechs Patienten war dieses Vitium isoliert aufgetreten.

Nur vereinzelt wurde weiterhin in mehreren Publikationen über einen Mitralklappenprolaps, eine Ebstein-Anomalie oder eine Aortenisthmusstenose bei Noonan-Patienten berichtet. Von diesen Vitien traten in unserer Gruppe nur Aortenstenosen mit n=4 auf.

Als komplexes Vitium beim NS kam nach den Daten von Pearl et al. [78] die Fallotsche Tetralogie in 2,4% der Fälle vor. Außerdem wurden vereinzelt auch single ventricle, Pulmonalatresien, Lungenfehlmündungen und hypoplastisches Linksherz beschrieben [78]. In unserer Patientengruppe wurde in sechs Fällen ein komplexes Vitium diagnostiziert, dabei war eine Fallotsche Tetralogie mit vier Patienten vertreten, ein Patient wies ein single ventricle auf.

Befunde der Familienangehörigen

Nora [71] stellte bei 25% der Familienangehörigen der Noonan-Patienten mit mild ausgeprägten Noonan-typischen Merkmalen eine asymmetrische Septumhypertrophie fest.

Bei drei von 53 echokardiologisch untersuchten Familienmitgliedern (5,7%) wurden insgesamt vier pathologische Befunde erhoben. Es handelte sich dabei um die Diagnosen Aorteninsuffizienz (n=2), supra-avalvuläre Aortenstenose (n=1) und valvuläre Pulmonalstenose (n=1). Bei einer Person trat die valvuläre Pulmonalstenose in Verbindung mit Aorteninsuffizienz auf. Eine HCM wurde bei Familienangehörigen nicht gefunden.

Phänotypische Merkmale

In unserer Untersuchungsgruppe war als häufigstes klinisches Merkmal ein inverser Haaransatz (98,5%). Weiterhin zeigten 91,3% der Erkrankten ein tastbares Pterygium colli. Diese Auffälligkeit im Bereich des Nackens wurde

auch bei anderen Publikationen regelmäßig mit 65 bis 95 Prozent angegeben [3], [60], [63], [81], [112]. Ein tiefer Ohransatz wurde in unseren Daten in 90,2% der Fälle beobachtet.

In 80 bis 90 Prozent der Fälle wurden Schildthorax, tiefer Haaransatz, weiter Mamillenabstand und Ptosis registriert. Tiefer Haaransatz wurde bei Collins [17] mit 92% angegeben, bei Nora [72] mit 57%. Schildthorax wurde in mehreren anderen Studien mit einer Häufigkeit zwischen 60 und 90 Prozent aufgeführt [3], [60], [63], [81], [112], [93].

In unserer Untersuchungsgruppe hatten eine antimongoloide Lidachse, Mikrogenie und distale Trichterbrust 70-80% der Noonan-Patienten. Auch in anderen Veröffentlichungen wurden die Häufigkeiten dieser Merkmale bei Noonan-Patienten zwischen 70 und 95% angegeben.

Des Weiteren kamen Ohrmuscheldysplasien, gotischer Gaumen, Cubitus valgus, Hypertelorismus, ein sichtbarer Pterygium colli und ein Maldescensus testis in 60 bis 70 Prozent vor. Ohrmuscheldysplasien wurden in mehreren Publikationen mit einer Häufigkeit von 40-75% angegeben [3], [63], [81], [112], [93]. Hoher Gaumen wurde nach Mendez et al. [63] und Allanson [3] bei 34-45% der Patienten mit einem Noonan-Syndrom beobachtet. Auch Hypertelorismus gehörte zu den typischen Merkmalen des Syndroms und wurde mit 40-95% von mehreren Autoren beschrieben [60], [63], [81], [112], [93]. Mendez [63] gab die Häufigkeit eines Maldescensus testis seiner Patienten mit 69% an.

Mehr als 50% der von uns untersuchten Patienten hatten eine Retrogenie und einen kurzen Hals. Des Weiteren wurden in unseren Daten zu 30 bis 50 Prozent mentale und statomotorische Retardierung, Epikanthus und Zahnfehlstellung beobachtet. Die Pigmentnaevi, die nach Allanson et al. [3] bei 25% der Noonan-Patienten auftraten, waren in unseren Daten in 48,9% vorhanden. Des öfter beschriebene Neurofibromatose Typ 1-Noonan-Syndrom [5], [55], [91] wurde in unserer Patientengruppe nicht beobachtet.

Nicht selten wurden im Zusammenhang mit dem Syndrom auch die Veränderungen des Lymphsystems geschildert. Erwähnenswert ist die von Ogata et al. [74] beschriebene Vermutung eines "impairment of a putative lymphogenic gene". Es wurde dabei über eine Angiektasie der Lungenlymphbahnen berichtet, die rechtsseitige kardiale Veränderungen bedingen sollte [20], [34], [79]. Die Abweichungen wurden bei etwa 20% der Patienten beobachtet [3], [63], [108]. 15% der Patienten wiesen bei unserer Untersuchung Lymphödeme auf, anamnestisch hatten 57% der Patienten postpartal Ödeme vor allem am Hand- und/oder Fußrücken [89].

In mehreren Publikationen wurde eine typische Wandlung der Gesichtszüge der Noonan-Patienten mit dem Alter beschrieben [2], [3], [67], [68]. Dabei

ähnelt das äußere Erscheinungsbild der Noonan-Patienten mit dem Alter immer mehr der Normalbevölkerung und ist nicht mehr so deutlich zu erkennen wie bei Kindern. Oft wurden bei den Erwachsenen unter anderem sehr ausgeprägte Nasolabialfalten beschrieben, die auch bei mehreren unserer Patienten vorlagen. Eine sinnvolle statistische Auswertung der beschriebenen Wandlung ist uns jedoch aufgrund einer zu geringen Fallzahl einzelner Altersgruppen nicht möglich gewesen.

In der Ausprägung bzw. dem Vorkommen von Merkmalen sind auch Geschlechtsunterschiede vorhanden. So wurde in unserer Untersuchungsgruppe der Noonan-Patienten ein signifikant ($p < 0,01$) häufigeres Vorkommen der Merkmale Schildthorax und plumpe/breite Hände/Füße bei männlichen Patienten beobachtet. Das Merkmal Cubitus valgus tratt signifikant häufiger bei Patientinnen auf. Die Geschlechtsunterschiede in der Ausprägung des Cubitus valgus waren auch in anderen Publikationen des Öfteren beobachtet worden [3], [17], [63], [72], [81], [93]. Ein signifikant häufigeres Vorkommen des Merkmals Schildthorax bei Patientinnen wurde in anderen Veröffentlichungen nicht expliziert erwähnt. Die mögliche Erklärung für die vorliegende Gegebenheit in unserer Untersuchung könnte die Tatsache sein, dass diese Variable bei männlichen Individuen viel leichter zu erkennen und zu erfassen war als es bei weiblichen Individuen der Fall war.

Bei 29% der gesunden Familienangehörigen unserer Untersuchungsgruppe wurde ein inverser Haaransatz beobachtet, bei 18,3% wurde ein tiefer Haaransatz festgestellt. Des Weiteren wurden die für das Noonan-Syndrom typische Thoraxdeformitäten wie Schildthorax (3,4%), distale Trichterbrust (17,2%) und proximale Kielbrust (3,4%) beobachtet. Gotischer Gaumen (16,9%), Retrogenie (15%), Ohrmuscheldysplasie (13,3%), antimongoloide Lidachse (10%) und kurzer Hals (10%) waren als weitere häufige Merkmale bei Vätern und Müttern der Noonan-Patienten erfasst worden. Bis zu 10% traten weiterhin Ptosis, Mikrogenie, weiter Mamillenabstand sowie sichtbarer und/oder tastbares Pterygium colli auf.

Auch zwischen den Vätern und den Müttern konnten Unterschiede in der Häufigkeit der phänotypischen Merkmale beobachtet werden. Ein sehr signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) trat dabei bei den Merkmalen Retrogenie (häufigeres Vorkommen bei den Müttern) und distalen Trichterbrust (häufigeres Vorkommen bei den Vätern) auf. Diese Unterschiede wurden von anderen Autoren nicht beschrieben.

Des Weiteren wurden auch bei den Geschwistern folgende phänotypischen Merkmale erhoben: tiefer und/oder inverser Haaransatz, antimongoloide Li-

dachse, Ptosis, Ohrmuscheldysplasie, gotischer Gaumen, Zahnfehlstellung, Mikro- und Retrogenie, Thoraxdeformitäten wie Schildthorax, proximale Kielbrust und distale Trichterbrust, weiter Mamillenabstand. Die signifikante Geschlechtsunterschiede (n=18) konnten in diesem Fall aufgrund der zu kleinen Untersuchungsgruppe statistisch nicht gefunden werden.

Die Tatsache, dass einzelne Noonan-typische Merkmale nicht selten auch bei gesunden Angehörigen zu finden sind, wurde schon oft in der Literatur geschildert [67], [68], [72]. Es existiert keine Möglichkeit zu unterscheiden, ob ein Merkmal der gesunden Eltern beim Noonan-Kind infolge einer natürlichen genetischen Vererbung oder infolge einer Mutation als ein Teil des Syndroms auftritt. Es entsteht deswegen die Problematik in der Beurteilung der Relevanz der einzelner Symptome sowie ihrer notwendigen Anzahl für die Diagnose der Erkrankung. Diese Schwierigkeit war eine wesentliche Motivation für die weitergehenden statistischen Untersuchungen mittels binärer logistischer Regressionsanalyse.

Statistische Auswertungen der klinischen Merkmale

Die Diagnose eines Noonan-Syndroms bleibt bis heute problematisch. Der Grund liegt darin, dass es immer noch keinen pathognomonischen Test für die Diagnose dieses Syndroms gibt. Nur in 30-50% kann eine molekulargenetische Untersuchung bei dem Verdacht dieses Komplexes die Entscheidung sichern [102], [103], [104]. Bei dem Hauptanteil der Patienten muss weiterhin die Diagnose anhand bestimmter Noonan-typischer Merkmale gestellt werden. Diese Merkmale sind jedoch sehr unterschiedlich, und der Grad, in dem sie zum Ausdruck kommen, kann von Patient zu Patient sehr variabel sein [3], [63], [67], [68]. Weiterhin ist eine zunehmende Wandlung des äußeren Erscheinungsbildes der Noonan-Patienten mit dem Alter zu beobachten [3]. Ebenso treten die gleichen Symptome auch bei vielen anderen Syndromen auf und sind nicht immer leicht differentialdiagnostisch zu unterscheiden [5], [21], [49], [54], [55], [93], [91]. Ferner kann eine Ähnlichkeit der Patienten zu ihren gesunden Angehörigen, die oft einzelne klinische Merkmale des Noonan-Syndroms aufweisen, ohne dass die Diagnose des Syndroms gestellt werden kann, eine weitere Schwierigkeit für die Erkennung der Erkrankung darstellen [68]. Aus diesen Gründen werden viele der milderer Fälle des Syndroms nicht diagnostiziert, sofern nicht ein begleitendes Vitium cordis, Gerinnungstörung, späte Pubertätsentwicklung oder ein ausgeprägter Kleinwuchs Anlass zu ei-

ner gründlichen Untersuchung geben.

Im klinischen Alltag stellt das NS oft eine Differentialdiagnose bei Pulmonalstenosen, Kleinwuchs oder einem verwandten Syndrom dar. Anhand der erhobenen phänotypischen Merkmalen des Patienten muss nun entschieden werden, ob das Noonan-Syndrom als Differentialdiagnose weiter besteht oder verworfen wird. Vor allem bei mildereren Fällen mit nur wenigen Merkmalen wird immer wieder die Frage nach ihrer Wertigkeit bzw. Relevanz für das Syndrom gestellt. Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Syndroms individuell bei jedem Patienten kann hierbei wegweisend für weitere Diagnostiken sein.

Das statistische Verfahren der binären logistischen Regression ermöglicht nicht nur die relevantesten klinischen Merkmale aus einer Vielzahl sinnvoll zu extrahieren, sondern auch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung mittels einer Formel anhand errechneter Koeffizienten schnell und individuell für jeden Patienten zu schätzen [11], [40], [105].

Gesamtmodell

Mittels der schrittweise Analysemethode (Vorwärts-LR) der binären logistischen Regression konnten in unseren Daten aus einer Vielzahl von Variablen die drei Hauptmerkmale beim Noonan-Syndrom isoliert werden. Es handelte sich um:

1. Pterygium colli (tastbarer und/oder sichtbarer Pterygium colli)
2. Vitium cordis (jegliche Art eines Herzfehlers)
3. Thoraxdeformität (Schildthorax und/oder proximale Kielbrust und/oder distale Trichterbrust).

Anhand dieser drei Hauptsymptome war es uns möglich, die Noonan-Patienten und ihre gesunden Familienangehörigen mit einer Wahrscheinlichkeit von 97,6% richtig voneinander zu trennen.

Die binäre logistische Regression errechnet die Koeffizienten b_i und die Konstante a . Diese dienen zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Erkrankung separat bei jedem einzelnen Individuum, der eine bestimmte Symptomkombination aus den 3 Merkmalen aufweist. Für diese drei Symptome gibt es insgesamt $2^3 = 8$ verschiedene Kombinationsmöglichkeiten. Für jede der 8 Kombinationsmöglichkeiten wird die Wahrscheinlichkeit nach folgenden Formeln der binären logistischen Regression ausgerechnet:

$$\mathbf{p} = \frac{1}{1+e^{-z}} \quad (5.1)$$

wobei

$$\mathbf{z} = \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{x}_1 + \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{x}_2 + \dots + \mathbf{b}_n \cdot \mathbf{x}_n + \mathbf{a} \quad (5.2)$$

für drei unabhängige Variablen gilt somit:

$$\mathbf{z} = \mathbf{b}_1 \cdot \textit{Pterygium colli} + \mathbf{b}_2 \cdot \textit{Vitium cordis} + \mathbf{b}_3 \cdot \textit{Thoraxdeformität} + \mathbf{a}$$

Die Koeffizienten, die 8 mögliche Kombinationen und die daraus berechneten Wahrscheinlichkeiten für jede der 8 Symptomkombinationen sind in der Tabelle 4.73 auf Seite 86 wiedergegeben. Werden also bei einem Patienten mit Verdacht auf NS alle drei Merkmale erhoben, kann schnell und unproblematisch die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Noonan-Syndroms bei der dargebotenen Kombination der Symptome der Tabelle entnommen werden.

Nach dem vorliegenden Modell wird beim Bestehen von mindestens zwei der drei Merkmale das Vorliegen des NS angenommen, beim Vorkommen von nur einem Hauptmerkmal ist die Diagnose dagegen eher unwahrscheinlich. Die Sensitivität und die Spezifität betragen bei der Schätzung 98%. Zwei Personen wurden in Bezug auf die Diagnose von diesem Modell falsch eingeschätzt. Es handelte sich um eine 57 jährige Patientin die als gesund eingeordnet wurde, obwohl sie ein NS hat, und ein gesunder Bruder eines Patienten, der irrtümlicherweise als NS-Patient eingestuft wurde. Bei der Patientin wurde die Diagnose NS erst zum Untersuchungszeitpunkt gestellt. Sie wies folgende Merkmale auf: sichtbarer Pterygium colli, tiefer und inverser Haaransatz, Ptosis, tiefer Ohransatz, kurzer Hals, gedrungener Körperbau, Naevi und Nagelveränderungen. In diesem Fall kam also nur ein Hauptmerkmal (Pterygium colli) vor, was als ungenügend für die Diagnosestellung des NS beurteilt wurde. Der gesunde Bruder ist 25 Jahre alt. Auch er wies einzelne klinische Merkmale des Syndroms auf: tiefer und inverser Haaransatz, gotischer Gaumen, Retrogenie, tastbarer Pterygium colli und eine Thoraxdeformität (Schildthorax). Da in diesem Fall zwei Hauptmerkmale (Pterygium colli und Thoraxdeformität) vertreten waren, wurde für das Vorliegen des NS entschieden.

Mit Hilfe dieses Modells kann man also behaupten, dass beim Vorkommen aller drei Hauptmerkmale beim Patienten die Diagnose Noonan-Syndrom als sehr wahrscheinlich, beim Fehlen der drei Merkmale sehr unwahrscheinlich ist. Weist der Patient allerdings zwei oder sogar nur einen der Hauptsymptome auf, kann die Diagnose anhand des Modells weder angenommen noch mit

hoher Sicherheit verworfen werden, so dass hier eine Erhebung der weiteren klinischen Merkmale notwendig wird.

Nach der Schätzung eines Gesamtmodells wurde das Modell nochmals getrennt für Männer und Frauen berechnet, um die möglichen gegenläufigen Einflüsse, die durch eine gemeinsame Schätzung sich aufheben und daher nicht erkannt werden könnten, aufzudecken [26].

Noonan-Patientinnen

Das erstellte Modell mittels schrittweiser Analysemethode (Vorwärts-LR), separat für die weiblichen Individuen, beinhaltet die drei schon benannten Hauptmerkmale:

1. Pterygium colli
2. Vitium cordis
3. Thoraxdeformität

Mit diesen drei Merkmalen gemeinsam konnte bei 33 von 34 in die Analyse einbezogener weiblichen Individuen die Diagnose Noonan-Syndrom ja/nein richtig gestellt werden. Dabei ergibt sich ein Prozentsatz der Richtigen von 97,1%. Eine Patientin wurde hierbei fälschlicherweise als gesund eingestuft, obwohl sie das NS hat. Es handelte sich wieder um die schon mal beschriebene 57 jährige Patientin mit tiefem und inversem Haaransatz, sichtbarem Pterygium colli, Ptosis, tiefem Ohransatz, kurzem Hals, gedrungenem Körperbau, Naevi und Nagelveränderungen. Durch den Einsatz von Einschluss-Methode für die weitere Analyse der Merkmale konnten 48 Patientinnen (70,6%) in die Analyse mit einbezogen werden. Der Prozentsatz der Richtigen stieg auf 97,9%, bei nur einer Patientin wird die Diagnose weiterhin fehl interpretiert. Auch hierbei wird die Diagnose Noonan-Syndrom vom Modell als sehr wahrscheinlich angenommen, falls mindestens zwei der Hauptmerkmale bei den Patientinnen vorliegen, Tabelle 4.86 auf Seite 93.

Männliche Noonan-Patienten

Das erstellte Modell mittels schrittweiser Analysemethode (Vorwärts-LR), gesondert für die männlichen Individuen, beinhaltet insgesamt vier Hauptmerkmale:

1. Pterygium
2. antimongoloide Lidachse

3. Vitium cordis
4. Mamillenweite

Mit diesen vier Merkmalen gemeinsam wurde bei allen 50 in die Analyse einbezogener männlichen Individuen die Diagnose Noonan-Syndrom ja/nein richtig gestellt. Es ergab sich dabei ein Prozentsatz der Richtigen von 100%. Durch Einsatz der Einschluss-Methode für die weitere Analyse des Modells wurden 52 Fälle einbezogen. Dabei bestand weiterhin ein Prozentsatz der Richtigen von 100%.

Für die vier Merkmale existieren $2^4 = 16$ verschiedene Symptomkombinationen. In der Tabelle 4.92 auf Seite 96 sind Koeffizienten der binären logistischen Regression, alle 16 Kombinationsmöglichkeiten und die einzeln berechneten Wahrscheinlichkeiten aufgeführt.

Nach diesem Modell wird die Diagnose Noonan-Syndrom separat bei männlichen Patienten angenommen, falls mindestens drei der vier genannten Merkmale vorliegen, im anderen Fall wird die Wahrscheinlichkeit als zu gering eingeschätzt und die Diagnose folglich verworfen.

Bei männlichen Personen spielte das klinische Merkmal "Mamillenabstand" scheinbar eine größere Rolle als bei weiblichen Individuen, bei denen "Thoraxdeformität" als Hauptmerkmal galt. Dies kann dadurch erklärt werden, dass der Abstand der Mamillen bei weiblichen Individuen nach der Pubertät viel schwerer zu erfassen war als bei männlichen Individuen, so dass bei Patientinnen der Schwerpunkt eher auf der Feststellung einer Abweichung der Thoraxform lag. Das geschlechtsunterschiedliche Vorkommen von antimongoloider Lidachse wurde in der Literatur in diesem Zusammenhang nicht beschrieben. Maldescensus testis gehört zu den Hauptmerkmalen der männlichen Noonan-Patienten und wurde regelmäßig in verschiedenen Publikationen mit einer Häufigkeit von 60-77% angegeben [67], [68], [3], [17], [63], [72], [81], [93]. Auch in unseren Daten waren 66% der Patienten betroffen. Bei unseren statistischen Auswertungen konnte diese Variable zwar in die Analyse einfließen, nicht aber als Hautmerkmal zur Trennung der gesunden und kranken Individuen fungieren, da dieses Merkmal bei gesunden männlichen Familienmitgliedern zu 79,3% nicht erfasst wurde.

Mängel des Gesamtmodells

Jede statistische Auswertung ist auf eine gute und ausführliche Erfassung der Merkmale angewiesen. Auch in dieser Untersuchung liegen für die Analyse bedeutende Merkmale vor, die nur bedingt oder gar nicht in der Vergleichsgruppe (gesunde Familienangehörige) erfasst wurden. In diesem Zusammenhang sind

unter anderem die Variablen tiefer Ohransatz, Hypertelorismus, Maldescensus testis, mentale und statomotorische Retardierung zu erwähnen, siehe auch Tabelle 4.25 auf Seite 64. Somit sind die genannten Merkmale aus der Analyse zum Teil oder gar ausgeschlossen, obwohl eine Häufigkeit der Variablen bei den NS-Patienten von 60-90% vorliegt.

Nicht zu vernachlässigen ist weiterhin eine besonders starke phänotypische Ähnlichkeit des Noonan-Syndroms zu den verwandten Syndromen, die sehr wohl auch mehrere der Hauptmerkmale des NS aufweisen können. Für eine saubere statistische Auswertung wäre das Erfassen der gleichen klinischen Merkmale auch bei diesen Syndromen in der einheitlichen Anzahl wichtig. Ob anhand des vorliegenden Modells eine Möglichkeit der Trennung dieser Patienten von den Noonan-Erkrankten gegeben ist, kann sich nur durch die klinische Anwendung des Konzepts zeigen. Darüber hinaus wäre auch die Kenntnis der klinischen Merkmale in der Normalbevölkerung notwendig.

Aus diesem Grund ist es notwendig, dass die anhand unserer Untersuchungsgruppe mittels der binären logistischen Regression errechneten Modelle auf die Daten anderer Patientengruppen angewendet werden und die Ergebnisse mit unseren Daten verglichen werden. Dadurch könnten solche Mängel des Modells entdeckt und bearbeitet werden.

Relevanteste Merkmale des Noonan-Syndroms

Um die Sicherheit bei der Diagnosestellung zu erhöhen, empfiehlt sich die Hinzunahme der 8 relevantesten klinischen Merkmale des Noonan-Syndroms. Diese wurden mit Hilfe der binären logistischen Regression durch eine systematische Analyse einzelner Variablen identifiziert. Als Auswahlkriterium galten ein Prozentsatz der Richtigen von mindesten 79% und eine erklärende Varianz von mindestens 40%. Es handelt sich um folgende Symptome:

1. tiefer und/oder inverser Haaransatz
2. antimongoloide Lidachse
3. Ptosis
4. sichtbarer und/oder tastbarer Pterygium colli
5. Thoraxdeformitäten
6. weiter Mamillenabstand
7. Mikro- und/oder Retrogenie
8. Vitium cordis

Mittels der Einschluss-Methode der binären logistischen Regression dieser 8 Merkmale gemeinsam wurde ein Modell erzeugt, das einen Prozentsatz der Richtigen von 100% mit einer erklärenden Varianz von ebenfalls 100% ergab. Dieses Modell wurde anhand von 84 analysierten Fällen (46 Noonan-Patienten und 38 Familienangehörigen) erstellt, siehe auch Tabelle 4.93 auf Seite 97. Für 8 Merkmale gibt es insgesamt $2^8 = 256$ verschiedene Kombinationen der Symptome. Die Koeffizienten der binären logistischen Regression wurden in der Tabelle 4.98 auf Seite 101 dargestellt. Alle 256 Kombinationsmöglichkeiten sowie die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten des Ereignisses sind gemeinsam in der Tabelle 10.1 auf Seite I aufgeführt. Anhand dieser Tabelle kann individuell für jeden Patienten mit einem Verdacht auf das Noonan-Syndrom die zutreffende Merkmalskombination gefunden werden und die zugehörige Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung schnell und unkompliziert abgelesen werden.

Jedes einzelnes Merkmal hat eine unterschiedliche Gewichtung bzw. Relevanz für die Diagnose des Komplexes, was auch anhand der jeweiligen Koeffizientengrößen deutlich wird, siehe Abschnitt 4.7.3 auf Seite 100. Dieses Faktum macht es verständlich, warum z.B. die drei Merkmale der Kombination Nr. 140 (Vitium cordis, antimongoloide Lidachse und weiter Mamillenabstand) mit errechneter Wahrscheinlichkeit von $p=0,97457$ für die Diagnosestellung des Syndroms ausreichend sind und die 5 Merkmale der Kombination Nr. 151 (Vitium cordis, Thoraxdeformität, Ptosis, Mikro- und/oder Retrogenie und tiefer und/oder inverser Haaransatz) mit errechneter Wahrscheinlichkeit von $p=0,30611$ dagegen ungenügend sind.

Diskriminanzanalyse

In unseren Auswertungen wurde die Diskriminanzanalyse als eine weitere Methode zur Überprüfung der Ergebnisse der binären logistischen Regression verwendet. Dieses Verfahren dient dabei der Prüfung der Bedeutung einzelner Merkmale für die Trennung von Gruppen. Mittelpunkt der Diskriminanzanalyse ist die Aufstellung der so genannten Diskriminanzfunktion, mit deren Hilfe die Gruppenzugehörigkeit der Objekte als Funktion der Erklärungsvariablen prognostiziert werden kann. Die erzielte Treffergenauigkeit bei Abgrenzung bestehender Gruppen (Noonan-Patienten/gesunde Familienangehörigen) anhand der acht Merkmale lag bei 96,4% und anhand der drei Hauptsymptome der Noonan-Patienten bei 98,1%. Diese Ergebnisse der Diskriminanzanalyse stimmten mit denen der binären logistischen Regression überein. Ferner wurden die Resultate der Diskriminanzanalyse durch das Histogramm bildlich dargestellt 4.7 auf Seite 107.

Schlussfolgerung

Das errechnete Modell wurde anhand unserer Daten entworfen und muss sich erst in weiteren Untersuchungen entweder im klinischen Alltag und/oder anhand weiterer Patientendaten beweisen. Es sollte als eine Hilfestellung für Ärzte beim Verdacht auf das Noonan-Syndrom fungieren, indem die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Syndroms individuell bei jedem Patienten anhand der vorliegenden klinischen Merkmale schnell und unkompliziert geschätzt wird.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Noonan-Syndrom ist ein komplexes Fehlbildungssyndrom, das durch eine Kombination von verschiedenen kongenital auftretenden Dysmorphiezeichen und Organfehlbildungen gekennzeichnet ist. Die Diagnose wird anhand bestimmter Noonan-typischer Merkmale gestellt. Diese Merkmale sind in ihrem Ausprägungsgrad sehr variabel, sie kommen auch gehäuft bei anderen Syndromen vor oder sind als Normvariante vor allem bei gesunden Familienangehörigen zu finden.

Ziel unserer statistischen Auswertungen war die Identifizierung der relevantesten Merkmale des Syndroms, die eine möglichst gute Trennung der Noonan-Patienten im Vergleich zu den gesunden Familienmitgliedern zulassen. Durch den Einsatz der binären logistischen Regression kann eine Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Syndroms anhand dieser Merkmale individuell für jede Person geschätzt werden.

Die Daten von 81 Noonan-Patienten und 63 Familienangehörigen wurden statistisch ausgewertet und miteinander verglichen. Die Angaben entstammen einer prospektiven standardisierten Untersuchung. Die Erstvorstellung unserer Noonan-Patienten erfolgte zwischen 1970 und 1997 in der Universitäts-Kinderklinik Münster und geschah in 67% der Fälle aufgrund eines angeborenen Herzfehlers.

Die Diagnose wurde nach der Auswahlkriterien in Anlehnung an Sharland et al. [94] anhand zahlreicher phänotypischer Merkmale, eines Vitium cordis, Kleinwuchses sowie verspäteten Pubertätsentwicklung gestellt. Die Problematik bei der Diagnosestellung äußert sich unter anderem im späten Zeitpunkt der Diagnostizierung der Erkrankung. Das mittlere Alter bei der Diagnosestellung unserer Patienten betrug im Durchschnitt fast 10 Jahre.

Bei allen weiblichen Noonan-Patienten ($n=34$) wurde zum Ausschluss von Ullrich-Turner-Syndrom eine Karyotypisierung durchgeführt. Bei allen lag ein normaler weiblicher Chromosomensatz mit 46XX vor. Auch bei männlichen Noonan-Patienten wurde bis auf eine Ausnahme (Karyotyp 46XY,inv9) ein unauffälliger Chromosomensatz festgestellt. In 72 hier aufgenommenen Familien konnte bei sechs (8,33%) ein familiäres Noonan-Syndrom festgestellt werden. In den restlichen Familien (91,6%) schien das Syndrom entweder spo-

radisch oder eventuell auch als eine autosomal-rezessive Form aufzutreten. Bei 37% der Betroffenen wurde eine Mutation im PTPN 11-Gen auf dem langen Arm des Chromosom Nr. 12 festgestellt. Bei diesen Patienten erwies sich mittels Chi-Quadrat-Tests ($p < 0,01$) eine höhere Prävalenz von Pulmonalstenosen gegenüber den nicht Mutationsträgern. Des Weiteren wurde ein sehr signifikanter reziproker Zusammenhang zwischen den Mutationsträgern und der statomotorische Retardierung aufgedeckt ($p = 0,004$). In nur 2 von 5 molekulargenetisch untersuchten Familien mit einem familiären Noonan-Syndrom wurde die vererbte Mutation im PTPN 11-Gen gefunden.

75,3% der Noonan-Patienten hatten ein Vitium cordis. In 68,8% der Fälle traten dabei mehrere unterschiedliche Herzfehlbildungen gleichzeitig auf. In 59% handelte es sich um Pulmonalstenosen, wobei eine Prävalenz der valvulären Pulmonalstenosen mit 94,4% vorlag. In mehr als 50% trat eine Befundkonstellation mit anderen Vitien wie Vorhof-, Ventrikelseptumdefekt oder einer hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) auf. In 23% der Fälle wurde eine HCM festgestellt, davon hatten eine obstruktive Form (HOCM) 64,3% und eine nicht obstruktive Form (HNCM) 35,7%. Am zahlreichsten (57,1%) lag die HOCM in Verbindung mit einer valvulären Pulmonalstenose vor. Fünf von acht Noonan-Patienten (62,5%) starben an einer progredienten HOCM. An weiteren Herzfehlbildungen traten Shunt-Vitien in 34,4% der Fälle auf. Hier sind vor allem Vorhofseptumdefekte (20,4%) und Ventrikelseptumdefekte (18,4%) zu erwähnen. 5,7% der untersuchten Familienmitglieder wiesen eine kardiale Herzerkrankung auf. Dabei lag eine valvuläre Pulmonalstenose ($n=1$), supralvalvuläre Aortenstenose ($n=1$) und Aorteninsuffizienz ($n=2$) vor. Zu den wichtigsten phänotypischen Merkmalen unserer Noonan-Patienten gehörten inverser/tiefer Haaransatz (98,5%), Pterygium colli (91,3%) und tiefer Ohransatz (90,2%). In 60-90% kamen Schildthorax, weiter Mamillenabstand, Ptosis, antimongoloide Lidachse, Mikrogenie, distale Trichterbrust, Ohrmuscheldysplasie, gotischer Gaumen, Cubitus valgus, Hypertelorismus und ein Maldescensus testis vor. Etwa zu 50% lagen Retrogenie, eine mentale und/oder statomotorische Retardierung vor.

Auch gesunde Familienmitglieder der Noonan-Patienten wiesen zahlreiche Noonan-typische Merkmale auf. Hier sind inverser/tiefer Haaransatz (29%), Thoraxdeformitäten wie Schildthorax (3,4%), distale Trichterbrust (17,2%) und proximale Kielbrust (3,4%), gotischer Gaumen (16,9%), Retrogenie (15%) und Ohrmuscheldysplasie (13,3%) zu erwähnen. In bis zu 10% fanden sich antimongoloide Lidachse, Ptosis, Mikrogenie, weiter Mamillenabstand, sowie sichtbarer und/oder tastbarer Pterygium colli.

Mittels binärer logistischer Regression wurde der Einfluss der Merkmale X_1

... X_n auf die Zielvariable *Noonan-Syndrom ja/nein* untersucht. Ziel dieses statistischen Verfahrens ist es die Wahrscheinlichkeit p für das Vorliegen eines Noonan-Syndroms durch Bestimmung der Koeffizienten mittels den Formeln $\mathbf{p} = \frac{1}{1+e^{-z}}$ und $\mathbf{z} = \mathbf{b}_1 \cdot \mathbf{x}_1 + \mathbf{b}_2 \cdot \mathbf{x}_2 + \dots + \mathbf{b}_n \cdot \mathbf{x}_n + \mathbf{a}$ zu berechnen.

Aus diversen Stigmata des NS wurden mittels binärer logistischer Regressionsanalyse folgende acht relevanteste klinische Merkmale extrahiert: ***sichtbares/tastbares Pterygium, Vitium cordis, Thoraxdeformität, Ptosis, antimongoloide Lidachse, weiter Mamillenabstand, Mikro-/Retrogenie, tiefer/inverser Haaransatz.***

Das Modell, das anhand dieser acht Merkmale entwickelt wurde, berücksichtigt die unterschiedliche Gewichtung der Merkmale für die Diagnose der Erkrankung. Es ermöglicht mittels statistisch errechneter Koeffizienten eine schnelle und individuelle Schätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Syndroms. Für jede der 256 Kombinationsmöglichkeiten aus diesen 8 dichotomen Variablen wurden Wahrscheinlichkeiten mit Hilfe der oben erwähnten Gleichungen errechnet und in der Tabelle 10.2 auf Seite VII dargestellt. In dieser Tabelle kann bei einem Verdacht auf die Erkrankung eine beim Patienten vorliegende Kombination der Symptome gefunden werden und die zugehörige Wahrscheinlichkeit schnell und unkompliziert abgelesen werden. Alle 84 in die Analyse eingehenden Individuen unserer Untersuchungsgruppen können anhand dieser 8 Merkmale in Bezug auf das Vorliegen bzw. Nichtvorliegen des Noonan-Syndroms richtig zugeordnet werden.

In unseren Auswertungen wurde die Diskriminanzanalyse als eine weitere Methode zur Überprüfung der Ergebnisse der binären logistischen Regression verwendet. Die hierbei erzielte Treffergenauigkeit in der Zuordnung bestehender Gruppen Noonan-Patienten versus gesunde Familienangehörigen anhand der acht Merkmale (96,4%) und der drei Hauptsymptome (98,1%) stimmte mit den Ergebnissen der binären logistischen Regression überein.

Anhand der vorliegenden Daten konnten wir ein Modell entwickeln, mit welchem die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des Noonan-Syndroms individuell bei jedem Patienten nach den vorliegenden klinischen Merkmalen geschätzt werden kann. Da dieses Modell zur Trennung der Noonan-Erkrankten von ihren gesunden Familienangehörigen mit einzelnen NS-typischen Merkmalen geeignet ist, erhofften wir, die Ergebnisse mit einer höheren Sicherheit auf die Grundgesamtheit übertragen zu können. Das errechnete Modell wurde anhand unserer Daten entworfen und muss sich erst in weiteren Untersuchungen entweder im klinischen Alltag und/oder anhand weiterer Patientendaten beweisen.

Literaturverzeichnis

- [1] Alday, L.E., E. Moreyra (1984). Secondary hypertrophic cardiomyopathy in infancy and childhood. *Am Heart J* 108: 996-1000.
- [2] Allanson, J.E., J.G. Hall, H.E. Hughes et al. (1985). Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Gen* 21: 507-514.
- [3] Allanson, J.E. (1987). Noonan Syndrome. *Am J Med Gen* 24: 9-13.
- [4] Arrandale, J.M., A. Gore-Willse et al. (1996). Insulin signaling in mice expressing reduced levels of Syp. *J Biol Chem* 271: 21353-21358.
- [5] Bahuaui, M., C. Houdayer et al. (1998). Novel recurrent nonsense mutation causing neurofibromatosis type 1 (NF1) in a family segregating both NF1 and Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 75: 265-272.
- [6] Baltaxe, H.A., A.R. Levin, K.H. Ehlers, M.A. Engle (1973). The appearance of the left ventricle in Noonan's Syndrome. *Radiology* 109: 155.
- [7] Barr, P.A., J.M. Celemajer, J.D. Bowdler, T.B. Cartmill (1973). Idiopathic hypertrophic obstructive cardiomyopathy causing severe right ventricular outflow tract obstruction in infancy. *British Heart J* 35: 1109-1115.
- [8] Baughman, F., J.V. Higgins, T.G. Wadsworth, M.J. Demaray (1974). The carrying angle in sex chromosome anomalies. *JAMA* 230 (5): 718-720.
- [9] Bender, R., S. Lange (2001). Die Vierfeldertafel. *Dtsch Med Wochenschr* 126: T36-T38.
- [10] Bender, R., A. Ziegler, S. Lange (2002). Multiple Regression; Logistische Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 127: T8-T13.
- [11] Buhl, A., P. Zöfel (2000). SPSS Version 10: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Die deutsche Bibliothek.

- [12] Burch, M., J.M. Mann, M. Sharland et al. (1992). Myocardial disarray in Noonan syndrome. *Br Heart* 68: 586-588.
- [13] Burch, M., M. Sharland, E. Shinebourne et al. (1993). Cardiologic abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am coll Cardiol* 22: 1189-1192.
- [14] Butler, M.G., R. Kumar, M.F. Davis et al. (2000). Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Noonan syndrome. *Am J Med Gen* 92: 128-131.
- [15] Cianfarani, S. (1999). Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *J Pediatr* 134: 385-386.
- [16] Char, F., H.L. Rodriguez-Fernandez, C.L. Scott et al (1972). Noonan-syndrom, a clinical study of forty-five cases. *Birth Defects: Original Article series*, Vol 8, 110.
- [17] Collins, E., G. Turner (1973). The Noonan syndrome - a review of the clinical and genetic features of 27 cases. *J Pediatr* 83 (6): 941-950.
- [18] Cotteril, A.M. (1999). Effectiveness of growth hormone therapy in Noonan syndrome. In: Hindmarsh PC (ed) *Current indications for growth hormone therapy*. *Endocr Dev* 1:118-127.
- [19] Diekmann, L., R.A. Pfeiffer, F. Hilgenberg et al. (1967). Familiäre Kardiomyopathie mit Pterygium colli. *MMW* 50: 2638-2654.
- [20] Digilio, M.C., B. Marino, A. Giannotti, B. Dallapiccola (1997). Noonan syndrome with cardiac left-sided obstructive lesions. *Hum Genet* 99(2): 289.
- [21] Digilio, M.C., E. Conti et al. (2002) Grouping of Multiple-Lentigines/LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet* 71: 389-394.
- [22] Duncan, W. J., R.S. Fowler, L.G. Farkas et al. (1981). A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Gen* 10: 37-50.
- [23] Ehlers, K.H., M.A. Engle, A.R. Levin, W.J. Deely (1972). Eccentric ventricular hypertrophy in familial and sporadic instances of 46,XX,XY Turner phenotype. *Circulation* 45: 639.

- [24] Eliason, R. Scott (1993). Maximum likelihood estimation. Logic and practice. Newbury Park: Sage.
- [25] Elswawi, M., J.P. Pryor, G. Klufio et al. (1994). Genital tract function in men with Noonan syndrome. *J Med Gen* 31: 468-470.
- [26] Erlinghagen M. (2003). Die binäre logistische Regression-ein vielseitiges und robustes Analyseinstrument sozialwissenschaftlicher Forschung. Institut Arbeit und Technik, Wissenschaftszentrum Nordrhein-Westfalen.
- [27] Feng, G.S. (1999). Shp-2 tyrosine phosphatase: signaling one cell or many. *Exp Cell Res* 253: 47-54.
- [28] Ferencz, C., C.A. Neill (1992). Cardiomyopathy in infancy: Observations in an epidemiologic study. *Pediatr Cardiol* 13: 65-71.
- [29] Flavell, G. (1943). Webbing of the neck with Turner's syndrome in the male. *Br. J. Surg.*; 31: 150-53.
- [30] Ford, C.E., K.W. Jones, P.E. Polani et al. (1959). A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* 1: 711-713.
- [31] George, C.D., M.A. Patton, M. Elswawi et al. (1993). Abdominal ultrasound in Noonan syndrome: a study of 44 patients. *Pediatr Radiol* 23:316-318.
- [32] Haas-Andela, H., G. Schmidt, H. Schudt (2003). Molekulare Medizin: Informationen zum Noonan-Syndrom. <http://www.humangenetisches-centrum.de/noonan.html>.
- [33] Hanley J.A., B.J. McNeil (1982). The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143; 29-36.
- [34] Hasegawa, T., T. Ogata, Y. Hasegawa, M. Hondaet et al. (1996). Coarctation of the aorta and renal hypoplasia in a boy with Turner/Noonan surface anomalies and a 46, XY karyotype: a clinical model for the possible impairment of a putative lymphogenic gene(s) for Turner somatic stigmata. *Hum Genet* 97(5): 564-567.
- [35] Hirsch, H.D., H. Gelband, O. Garcia et al (1975). Rapidly progressive obstructive cardiomyopathy in infants with Noonan's syndrome. *Circulation* 52: 1161-1165.

- [36] Hoeffel, J., C. Pernet, P. Juncker (1981). Radiologic patterns on the sternum in Noonan's syndrome with congenital heart defect. *Am J Dis Child* 135.
- [37] Hosmer, D.W., S. Lemeshow (1989). *Applied Logistic Regression*. Wiley, New York.
- [38] Jamieson, C.R., I. van der Burgt, A.F. Brady et al. (1994). Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Gen* 8: 357-360.
- [39] Jamieson, C.R., A.F. Brady, A. Crosby et al. (XX). Heritable and chromosomal congenital cardiovascular defects: molecular studies on Noonan syndrome. *Molecular Genetics XX*: 95-102.
- [40] Janssen J., W. Laatz (1999). *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. 3 Auflage Springer Verlag.
- [41] Kelnar, C.J.H. (2000). Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res* 53 (Suppl 1): 77-81.
- [42] Keutel, J. (1977). Spezielle kardiologische Probleme des Noonan-Syndroms. *Mschr Kinderheilk*. 125: 483:483.
- [43] Kirk, J.M.W., P.R. Betts, G.E. Butler et al. (2001). Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 84: 440-443.
- [44] Kleinbaum, D.G. (1994): *Logistic regression. A self-learning text*. New York: Springer.
- [45] Kobberling J., K. Richter, H.J. Trampisch, J. Windeler (1991). *Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York.
- [46] Kobylinski, O. (1883). Über eine flughautähnliche Ausbreitung am Halse. *Arch. Anthropol*. 14: 343-348.
- [47] Kreuder, J. (1998). Genetisch bedingte Kardiomyopathien im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr. Kinderheilkd*. 146: 179-180.
- [48] Kosaki, K., T. Suzuki et al. (2002). PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3529-3533.

- [49] Kousseff, B.G., P. Nichols (1985). A new autosomal recessive syndrome with Noonan-like phenotype, myopathy with congenital contractures and malignant hyperthermia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 21: 111-117.
- [50] Lange, S., R. Bender (2001). (Lineare) Regression/Korrelation. *Dtsch Med Wochenschr* ; 126: T33-T35.
- [51] Largo, R.H., R. Wälli, G. Duc et al. (1980). Evaluation of perinatal growth. Presentation of combined intra- and extrauterine growth standards for weight, length and head circumference. *Helv Paediatr Acta* 35: 419-439.
- [52] Lee, B.C et al. (2001). Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J of Bone and Joint surgery* 83-A (10): 1495-1502.
- [53] Legius, E., E. Schollen et al. (1998). Fine mapping of Noonan/cardiofacio cutaneous syndrome in a large family. *Eur J Hum Genet*; 6: 32-37.
- [54] Legius, E., C. Schrandt-Stumpel et al. (2002). PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet*; 39: 571-574.
- [55] Lin, A.E., P.H. Birch et al. (2000). Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 95: 108-117.
- [56] MacFarlane, C., D.C. Brown, L.B. Johnston et al. (2001). Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: Results of 3 years follow-up. *JCE&M* 86 (5): 1953-1956.
- [57] Maheshwari, M., J. Belmont, S. Fernbach et al. (2002). PTPN11 Mutations in Noonan syndrome Type 1: Deletion of recurrent mutations in exons 3 and 13. *Human mutation* 20:298-304.
- [58] Marshall, W.A., J.M. Tanner (1969). Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291.
- [59] Marshall, W.A., J.M. Tanner (1970). Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 45: 13.
- [60] Marino, B., M.C. Digilio, A. Toscano et al. (1999). Congenital heart disease in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *The J Pediatrics* 135 (6): 703-706.

- [61] Maude Abbott (1936). Atlas of Congenital Heart Diseases.
- [62] Medicine-Worldwide (2004). Noonan-Syndrom. [http:// www.m-ww.de / krankheiten / erbkrankheiten / noonan-syndrom. html](http://www.m-ww.de/krankheiten/erbkrankheiten/noonan-syndrom.html).
- [63] Mendez, H.M.M., J.M. Opitz (1985). Noonan Syndrome: a review. *Am J Med Gen* 21: 493-506.
- [64] Money, J., M. Kalus (1979). Noonan syndrome: IQ and specific disabilities. *Am J Dis Child* 133: 846-850.
- [65] Musante, L., H.G. Kehl, F. Majewski (2002). Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome.
- [66] Neeb-Chrubasil, S., H. Minne, W. Kerner (1980). Das Noonan-Syndrom. *MMW* 122:1508-1510.
- [67] Noonan, J. E., D.A Ehmke (1963). Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 63: 467-470.
- [68] Noonan, J. E. (1968). Hypertelorism with turner phenotype. *Am J Dis Child* 116: 373-380.
- [69] Noonan, J.A. (1999). Noonan syndrom revisited. *J Pediatr* 135:667-668.
- [70] Noordam, C., I. van der Burgt, R.C.A. Sengers et al. (2001). Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four years results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr* 90: 889-894.
- [71] Nora, J., H.R.J. Lortscher, T.D. Splangler (1975). Echocardiographic studies of left ventricular diseases in Ullrich-Noonan syndrome. *Am J Dis Child* 129: 1417-1420.
- [72] Nora, J., A. Nora, A. Sinha et al. (1974). The Ullrich-Noonan-Syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 127: 48-55.
- [73] Ozkutlu, S., et al. (1996). Noonan Syndrome with double-chambered right ventricle. *J Pediatr Cardiol* 17: 251-253.
- [74] Ogata, T., T. Hasegawa, N. Matsuo (1997). Further clinical model for the possible impairment of a putative lymphogenic gene(s) for Turner stigmata. *Hum Genet* 99(2): 290.

- [75] Opitz, J. (1985). Editorial comment: The Noonan syndrome. *Am Med Gen* 21: 515-518.
- [76] Opitz, M.J., D.D. Weaver (1985). Editorial comment: The Neurofibromatosis-Noonan Syndrome. *Am J Med Gen* 21: 477-490.
- [77] Otten, B.J., Noordam K. (1999). Short stature in Noonan syndrome: demography and response to growth hormone treatment in KIGS. In: Ranke MB, Wilton P (eds) *Growth hormone therapy in KIGS; 10 years experience*. Barth, Heidelberg, pp 269-280.
- [78] Pearl, W. (1977). Cardiovascular anomalies in Noonan syndrome. *Chest* 71: 677-679.
- [79] Petersen, S. E., O. K. Mohrs, U. Theile, W. Pohlmann, T. Voigtländer (2004). Noonan-Syndrom mit der ungewöhnlichen Kombination von hypertropher Kardiomyopathie, konnatal bikuspider Aortenklappe und Aortenisthmusstenose mit hypoplastischem Aortenbogen. *Stein-kopff Verlag. 312 Zeitschrift für Kardiologie, Band 93, Heft 4*.
- [80] Prader, A., R.H. Largo, L. Molinari, C. Issler (1989). Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age - First Zurich Longitudinal Study of Growth and Development. *Helv Paediatr. Acta (Suppl)* 52: 3-31.
- [81] Ranke, M.B., P. Heidemann, C. Knupfer et al. (1988). Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 148: 220-227.
- [82] Ranke, M.B. (1998). Turner and Noonan Syndromes: disease-specific growth and growth-promoting therapies. In: Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF et al. (eds) *Growth disorders-pathophysiology and treatment*. Chapman & Hall Medical, London, pp 623-639.
- [83] Reither, F.M., G. Schwanitz, H.I. Eschenbacher (1974). Das Noonan-Syndrom. *Klein Pädiatr* 186:325-335.
- [84] Rolland-Cachera, M.F., M. Sempe, M. Guillaud-Bataille et al. (1982). Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr* 36: 178-184.
- [85] Romano, A.A., Blethen S.L., Dana K. et al. (1996). Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the national cooperative growth study experience. *J Pediatr* 128:S18-21.

- [86] Sachs, L. (1999). *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. 9. Auflage, Springer-Verlag, Berlin.
- [87] Saez, J.M., A.M. Morea, J. Bertrand (1969). Testicular endocrine function in males with Noonan's syndrome. *Lancet* 2 (629): 1078-1079.
- [88] Schäfer H. (1989). Constructing a Cut-Off Point. *Stat Med.* 8, 1381-1391.
- [89] Schäfer B. (1999). *Das Ullrich-Turner-Syndrom und das Noonan-Syndrom*. Doktorarbeit.
- [90] Schiffer, S., C. Richterich, T. Deselaers, N. Heussen (2000). *Logistische Regression: Großübung zur Biometrie 2 im WS 2000/2001*.
- [91] Schlüter, G., M. Rossius, A. Wessel, B. Zoll (2003). *Das Noonan-Syndrom*. *Deutsches Ärzteblatt Jg.100 Heft A 18*: 1192-1197.
- [92] Schuhmacher, G., K. Bühlmeier (1999). *Beiträge zur Kardiologie, Band 13. Diagnostik angeborener Herzfehler. 2. Auflage, perimed-fachbuch München*: 190-193, 228-229, 302-304.
- [93] Sharland, M., M. Burch, W.M. McKenna, M.A. Paton (1992). A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 67: 178-183.
- [94] Sharland, M., M. Morgan, G. Smith et al. (1993). Genetic counselling in Noonan Syndrome. *Am J Med Gen* 45: 437-440.
- [95] Shah, N., m. Rodriguez, D.St. Louis, K. Linkley, P.J. Milla (1999). Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 81: 28-31.
- [96] Shimizu, A., Y. Oku, K. Matsuo, K. Hashiba (1992). Hypertrophic cardiomyopathy progressing to a dilated cardiomyopathy like feature in Noonan's syndrome. *Am Heart J* 123: 814-816.
- [97] Siggers, D.C., P.E. Polani (1972). Congenital heart disease in male and female subjects with somatic features of Turner's syndrome and normal sex chromosomes (Ullrich's and related syndromes). *British Heart J* 34: 41-46.
- [98] Smith D.W., Opitz et al. (1965). A syndrome of multiple developmental defects including polycystic kidneys and intrahepatic biliary dysgenesis in 2 siblings. *J Pediatr* 67: 617-624.

- [99] Sonesson, S., J. Fouron, M. Lessard (1992). Intrauterin diagnosis and evolution of a cardiomyopathie in a fetus with Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 81: 368-370.
- [100] Stahnke N. (2002). Ullrich-Turner-syndrom und Noonan-Syndrom. *Monatsschr. Kinderheilkd* 152: 517-527.
- [101] Stanton A.G. (1997). *Biostatistik. Ein Fach für die Praxis.* 4 Auflage. McGraw-Hill.
- [102] Tartaglia, M., E.L. Mehler, R. Goldberg et al. (2001). Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *XX*
- [103] Tartaglia, M., K. Kalidas, A. Shaw et al. (2002). PTPN11 Mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Gen* 70:1555-1563.
- [104] Tartaglia, M., P.D. Gotter, G. Zampigo et al. (2003). Exclusion of PTPN11 mutations in Costello syndrome: further evidence for distinct genetic etiologies for Noonan, cardio-facio-cutaneous and Costello syndromes. *Clin Genet* 63: 423-426.
- [105] Tiede, Manfred (1995): *Statistische Logit-Analyse, eine Orientierungshilfe für die Verwendung des binären Logit-Modells, Diskussionspapiere aus der Fakultät für Sozialwissenschaft der Ruhr-Universität Bochum, Heft 3.*
- [106] Ullrich, O., (1930). Über typische Kombinationsbilder multipler Abar-tungen. *Z. Kinderheilkunde* 49: 271-276.
- [107] Urban, D. (1993): *Logit-Analyse.* Stuttgart: Gustav Fischer.
- [108] Vallet, H.L., P.G. Holtzapple, W.R. Eberlein et al. (1972). Noonan syndrome with intestinal lymphangiectasis. *J Pediatr* 80 (2): 269-274.
- [109] Van der Burgt, I., G. Thoonen, N. Roosenboom et al. (1999). Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatric* 135 (6): 707-713.
- [110] Van der Burgt, I., Brunner H. (2000). Genetic heterogeneity in Noonan syndrome: evidence for an autosomal recessive form. *Am J Med Genet* 94(1):46-51.

- [111] Van der Haubert, L.G., J.P. Fryns, D. Dumoulin, N. Logghe (1978). Cardiovascular malformations in Turner's and Noonan's syndrome. *Br. Heart J* 40: 500-509.
- [112] Winter, R., M. Baraitser (1999). London Dysmorphology Database. Oxford Medical Databases.
- [113] Zachmann, M., A. Prader, H.P. Kind et al. (1974). Testicular volume during adolescence. Cross-sectional und longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta* 29: 61.
- [114] Zeissig, S. (1997). Das Noonan Syndrom: Klinische und genetische Aspekte anhand von 112 Fallbeispielen. Mainz: Universität Mainz.
- [115] Zwiauer, K., M. Wabitsch (1997). Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr. Kinderheilkd* 145: 1312-1318.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AI	=	Aorteninsuffizienz
AoBogen	=	Aortenbogen
ASD	=	Vorhofseptumdefekt
ASH	=	Asymmetrische Septumhypertrophie
AST	=	Aortenstenose
AV-Defekt	=	Atrioventrikulardefekt
CoA	=	Aortenisthmusstenose
HAAR	=	inverser Haaransatz
HCM	=	hypertrophe Kardiomyopathie
HNCM	=	nicht obstruktive Kardiomyopathie
HOCM	=	hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie
li	=	links
LID	=	antimongoloide Lidachse
MAM	=	weiter Mamillenabstand
MI	=	Mitralinsuffizienz
n.n.b.	=	nicht näher beschrieben
NS	=	Noonan-Syndrom
PDA	=	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PI	=	Pulmonalinsuffizienz
PST	=	Pulmonalstenose
peri	=	peripher
PT	=	Pterygium colli
re	=	rechts
TI	=	Trikuspidalinsuffizienz
TOF	=	Fallot-Tetralogie
UTS	=	Ulrich-Turner-Syndrom
valv	=	valvulär
VSD	=	Ventrikelseptumdefekt

8 DANKSAGUNG

Ich möchte meinen besonderen Dank an Herrn Dr. Kehl aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas, für eine sehr sachkundige und richtungweisende Begleitung in jeder Phase der Arbeit, für jede erdenkliche Fürsprache und stetige Ermunterungen und Geduld, einfach für eine ausgezeichnete und intensive Betreuung.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Statistikern des Rechenzentrums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Darstellung der Ergebnisse. Ein ganz besonderer Dank geht dabei an Dr. Heinecke und Dr. Burkhardtsmeier für ihre konstruktiven Hinweise, die wesentlicher Anstoß in einer wichtigen Etappe der Arbeit waren.

Ein großes Danke Schön! geht an die Familie, Freunde, Kollegen und Bekannte für die Diskussionen und interessante Ideen, für die Hilfe bei kleinen und großen Rechnerproblemen und für die Anmerkungen des Manuskriptes. Insbesondere möchte ich mich bei Elena Zakatianskaia für ihren vielseitigen fachlichen Rat im biomathematischen Bereich bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Galina Stoyanova und Robert Drewniok für die wertvolle Hilfestellung mit Tipps und Anregungen bei der Darstellung der Ergebnisse recht herzlich bedanken. Außerordentlich dankbar für geduldiges Korrekturlesen und sonstige Unterstützung bin ich Herrn Josef Kleinegrauthoff.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Mutter, die mir das Studium der Medizin ermöglicht hat und mir in schwierigen Situationen stets zur Seite stand.

9 LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name	Wist
Vorname	Elena
Adresse	Ossenkampstiege 49 48163 Münster
Geburtsdatum	02 März 1979
Geburtsort	Karaganda (Kasachstan)
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch

Schulbildung:

01.09.1986 - 01.03.1994	Gesamtschule, Karaganda
August 1994 - Mai 1999	Marienschule-Gymnasium, Lippstadt
Juli 1999	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium:

Seit 14.04.2000	Westfälische Wilhelms-Universität Münster: Studiengang Humanmedizin
03/2002	Physikum
03/2003	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2005	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2006	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktische Erfahrung:

Praktika:

07-09/2002	Abteilung für Neurologie, evangelisches Krankenhaus Lippstadt
03-04/2003	Abteilung für Neurochirurgie, pädiatrische Neurochirurgie, Universitätsklinikum Münster
07-09/2003	Abteilung für Kinderheilkunde und Kardiologie, Universitätsklinikum Münster
03-04/2004	Abteilung der Inneren Medizin, evangelisches Krankenhaus Lippstadt

Praktisches Jahr:

04-07/2005	Anästhesiologie Universitätsklinikums Münster
08-11/2005	Innere Medizin Clemenshospital Münster
12/05-03/2006	Abteilung der Chirurgie Clemenshospital Münster

Klinische Ausbildung:

ab 01.07.2006	als Assistentenärztin in der Abteilung der Inneren Medizin im Clemenshospital, Chefarzt Prof. Dr. med. P. Baumgart
---------------	---

Ort, Datum

Unterschrift

10 ANHANG

256 Kombinationsmöglichkeiten für die 8 Merkmale

Die Tabellen 10.1 und 10.2 stellen die 256 Kombinationsmöglichkeiten für die 8 Merkmale dar. Für jede der Kombinationen wurde mittels der Koeffizienten der binären logistischen Regression die Wahrscheinlichkeit für einen NS errechnet, siehe Abschnitt 5 auf Seite 124. Die Tabelle 10.1 wurde nach Wahrscheinlichkeit sortiert, die Tabelle 10.2 wurde nach den Variablen zum schnellen Auffinden bestimmter Merkmalskonstellationen geordnet.

Tabelle 10.1: Errechnete Wahrscheinlichkeiten für die 256 Merkmalskombinationen (PT=Pterygium, MAM=Mamillenabstand, THORAX=Thoraxdeformität, HAAR=atypischer Haaransatz, LIDACHSE=antimongoloide Lidachse, PTOSIS=Ptoxis, VITIUM=Vitium cordis, GENIE=Genie, 1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden).

	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,00000
2	1	1	1	1	1	1	1	0	1,00000
3	1	1	1	1	1	1	0	1	1,00000
4	1	1	1	1	1	0	1	1	1,00000
5	1	1	1	1	0	1	1	1	1,00000
6	1	1	1	1	1	1	0	0	1,00000
7	1	1	1	1	0	0	1	1	1,00000
8	1	1	1	1	0	1	1	0	1,00000
9	1	1	1	1	1	0	1	0	1,00000
10	1	1	1	1	0	1	0	1	1,00000
11	1	1	1	1	1	0	0	0	1,00000
12	1	1	1	1	0	1	0	0	1,00000
13	1	1	1	1	0	0	1	0	1,00000
14	1	1	1	1	0	0	0	0	1,00000
15	1	1	1	0	1	1	1	1	1,00000
16	1	1	1	0	1	1	1	0	1,00000
17	1	1	1	0	1	1	0	1	1,00000
18	1	1	1	0	1	0	1	1	1,00000
19	1	1	1	0	0	1	1	1	1,00000
20	1	1	1	0	1	1	0	0	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
21	1	1	1	0	1	0	0	1	1,00000
22	1	1	1	0	0	0	1	1	1,00000
23	1	1	1	0	0	1	1	0	1,00000
24	1	1	1	0	1	0	1	0	1,00000
25	1	1	1	0	0	1	0	1	1,00000
26	1	1	1	0	1	0	0	0	1,00000
27	1	1	1	0	0	1	0	0	1,00000
28	1	1	1	0	0	0	1	0	1,00000
29	1	1	1	0	0	0	0	1	1,00000
30	1	1	1	0	0	0	0	0	1,00000
31	1	1	0	1	1	1	1	1	1,00000
32	1	1	0	1	1	1	1	0	1,00000
33	1	1	0	1	0	1	1	1	1,00000
34	1	1	0	1	1	1	0	0	1,00000
35	1	1	0	1	0	1	1	0	1,00000
36	1	1	0	1	1	0	1	0	1,00000
37	1	1	0	1	0	0	1	0	1,00000
38	1	0	1	1	1	1	1	1	1,00000
39	1	0	1	1	1	1	1	0	1,00000
40	1	0	1	1	1	1	0	1	1,00000
41	1	0	1	1	1	0	1	1	1,00000
42	1	0	1	1	0	1	1	1	1,00000
43	1	0	1	1	1	1	0	0	1,00000
44	1	0	1	1	0	0	1	1	1,00000
45	1	0	1	1	0	1	1	0	1,00000
46	1	0	1	1	1	0	1	0	1,00000
47	1	0	1	1	0	1	0	1	1,00000
48	1	0	1	1	1	0	0	0	1,00000
49	1	0	1	1	0	1	0	0	1,00000
50	1	0	1	1	0	0	1	0	1,00000
51	1	0	1	1	0	0	0	0	1,00000
52	0	1	1	1	1	1	1	0	1,00000
53	0	1	1	1	0	1	1	0	1,00000
54	1	1	0	0	1	1	1	1	1,00000
55	1	1	0	0	1	1	1	0	1,00000
56	1	1	0	0	1	1	0	1	1,00000
57	1	1	0	0	1	0	1	1	1,00000
58	1	1	0	0	0	1	1	1	1,00000
59	1	1	0	0	1	1	0	0	1,00000
60	1	1	0	0	0	0	1	1	1,00000
61	1	1	0	0	0	1	1	0	1,00000
62	1	1	0	0	1	0	1	0	1,00000
63	1	1	0	0	1	0	0	0	1,00000
64	1	1	0	0	0	1	0	0	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITUM	GENIE	p
65	1	1	0	0	0	0	1	0	1,00000
66	1	0	0	1	1	1	1	1	1,00000
67	1	0	0	1	1	1	1	0	1,00000
68	1	0	0	1	0	1	1	1	1,00000
69	1	0	0	1	0	1	1	0	1,00000
70	1	0	0	1	1	0	1	0	1,00000
71	1	0	0	1	0	0	1	0	1,00000
72	0	0	1	1	1	1	1	0	1,00000
73	0	0	1	1	0	1	1	0	1,00000
74	0	1	1	0	1	1	1	1	1,00000
75	0	1	1	0	1	1	1	0	1,00000
76	0	1	1	0	0	1	1	1	1,00000
77	0	1	1	0	1	1	0	0	1,00000
78	0	1	1	0	0	1	1	0	1,00000
79	0	1	1	0	1	0	1	0	1,00000
80	0	1	1	0	0	1	0	0	1,00000
81	0	1	1	0	0	0	1	0	1,00000
82	0	1	1	0	1	1	1	1	1,00000
83	0	1	1	0	1	1	1	0	1,00000
84	0	1	1	0	1	1	0	1	1,00000
85	0	1	1	0	1	0	1	1	1,00000
86	0	1	1	0	0	1	1	1	1,00000
87	0	1	1	0	1	1	0	0	1,00000
88	0	1	1	0	1	0	0	1	1,00000
89	0	1	1	0	0	0	1	1	1,00000
90	0	1	1	0	0	1	1	0	1,00000
91	0	1	1	0	1	0	1	0	1,00000
92	0	1	1	0	0	1	0	1	1,00000
93	0	1	1	0	1	0	0	0	1,00000
94	0	1	1	0	0	1	0	0	1,00000
95	0	1	1	0	0	0	1	0	1,00000
96	0	1	1	0	0	0	0	1	1,00000
97	0	1	1	0	0	0	0	0	1,00000
98	1	0	0	0	1	1	1	1	1,00000
99	1	0	0	0	1	1	1	0	1,00000
100	1	0	0	0	1	0	1	1	1,00000
101	1	0	0	0	0	1	1	1	1,00000
102	1	0	0	0	1	1	0	0	1,00000
103	1	0	0	0	0	0	1	1	1,00000
104	1	0	0	0	0	1	1	0	1,00000
105	1	0	0	0	1	0	1	0	1,00000
106	1	0	0	0	0	1	0	0	1,00000
107	1	0	0	0	0	0	1	0	1,00000
108	0	1	0	0	1	1	1	0	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITUM	GENIE	p
109	0	1	0	0	0	1	1	0	1,00000
110	0	0	1	0	1	1	1	1	1,00000
111	0	0	1	0	1	1	1	0	1,00000
112	0	0	1	0	0	1	1	1	1,00000
113	0	0	1	0	1	1	0	0	1,00000
114	0	0	1	0	0	1	1	0	1,00000
115	0	0	1	0	1	0	1	0	1,00000
116	0	0	1	0	0	0	1	0	1,00000
117	0	0	0	0	1	1	1	0	1,00000
118	1	0	0	0	1	1	0	1	1,00000
119	1	0	0	0	1	0	0	0	1,00000
120	1	1	0	0	0	0	0	0	1,00000
121	0	1	1	0	1	0	1	1	1,00000
122	0	0	0	0	0	1	1	0	1,00000
123	0	1	1	1	1	0	1	0	1,00000
124	1	1	0	0	0	1	0	1	1,00000
125	1	0	0	1	1	1	0	0	1,00000
126	0	0	1	0	0	1	0	0	1,00000
127	1	1	0	1	0	1	0	0	1,00000
128	0	1	1	1	1	1	1	1	1,00000
129	1	0	0	0	0	0	0	0	1,00000
130	0	0	1	0	1	0	1	1	1,00000
131	1	1	0	1	1	0	1	1	1,00000
132	0	1	1	0	0	0	1	1	1,00000
133	0	0	1	1	1	0	1	0	1,00000
134	0	1	1	1	0	0	1	0	1,00000
135	1	0	0	0	0	1	0	1	1,00000
136	1	1	1	1	1	0	0	1	1,00000
137	1	0	0	1	0	1	0	0	1,00000
138	0	0	1	1	1	1	1	1	1,00000
139	0	1	1	1	0	1	1	1	1,00000
140	0	1	0	0	1	0	1	0	0,97457
141	1	0	0	1	1	0	1	1	0,93164
142	0	0	1	0	0	0	1	1	0,92867
143	1	1	0	1	0	0	1	1	0,89721
144	0	0	1	1	0	0	1	0	0,86251
145	0	1	1	0	1	1	0	1	0,84415
146	0	1	1	0	1	0	0	0	0,84415
147	0	1	0	0	1	1	1	1	0,72939
148	1	0	1	1	1	0	0	1	0,65820
149	1	0	1	0	1	1	1	0	0,56500
150	1	1	1	1	0	0	0	1	0,55225
151	0	0	1	1	0	1	1	1	0,30611
152	0	1	1	1	1	1	0	0	0,15507

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITUM	GENIE	p
153	0	0	0	0	1	0	1	0	0,00001
154	0	1	0	0	0	0	1	0	0,00000
155	1	0	0	1	0	0	1	1	0,00000
156	1	1	0	0	1	0	0	1	0,00000
157	0	0	1	0	1	1	0	1	0,00000
158	0	0	1	0	1	0	0	0	0,00000
159	1	1	0	1	1	1	0	1	0,00000
160	1	1	0	1	1	0	0	0	0,00000
161	0	1	1	0	0	0	0	0	0,00000
162	0	0	0	0	1	1	1	1	0,00000
163	0	1	0	0	0	1	1	1	0,00000
164	0	0	0	1	1	1	1	0	0,00000
165	1	0	1	1	0	0	0	1	0,00000
166	1	0	1	0	0	1	1	0	0,00000
167	0	1	1	0	0	1	0	1	0,00000
168	0	0	1	1	1	1	0	0	0,00000
169	0	1	1	1	0	1	0	0	0,00000
170	0	0	0	0	0	0	1	0	0,00000
171	1	0	0	0	1	0	0	1	0,00000
172	1	1	0	0	0	0	0	1	0,00000
173	1	0	0	1	1	1	0	1	0,00000
174	1	0	0	1	1	0	0	0	0,00000
175	0	0	1	0	0	0	0	0	0,00000
176	1	1	0	1	0	0	0	0	0,00000
177	0	0	0	0	0	1	1	1	0,00000
178	0	1	1	1	1	0	1	1	0,00000
179	0	0	0	1	0	1	1	0	0,00000
180	0	1	0	0	1	1	0	0	0,00000
181	0	0	1	0	0	1	0	1	0,00000
182	1	1	0	1	0	1	0	1	0,00000
183	0	0	1	1	0	1	0	0	0,00000
184	1	0	0	0	0	0	0	1	0,00000
185	1	0	0	1	0	0	0	0	0,00000
186	0	0	1	1	1	0	1	1	0,00000
187	0	1	1	1	0	0	1	1	0,00000
188	0	0	0	0	1	1	0	0	0,00000
189	0	1	0	0	0	1	0	0	0,00000
190	1	0	0	1	0	1	0	1	0,00000
191	0	1	0	0	1	0	1	1	0,00000
192	1	0	1	0	1	0	1	0	0,00000
193	0	0	1	1	0	0	1	1	0,00000
194	0	1	1	0	1	0	0	1	0,00000
195	0	0	0	0	0	1	0	0	0,00000
196	0	1	1	1	1	1	0	1	0,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITUM	GENIE	p
197	0	1	1	1	1	0	0	0	0,00000
198	1	0	1	0	1	1	1	1	0,00000
199	0	0	0	0	1	0	1	1	0,00000
200	0	1	0	0	0	0	1	1	0,00000
201	0	0	0	1	1	0	1	0	0,00000
202	1	0	1	0	0	0	1	0	0,00000
203	0	0	1	0	1	0	0	1	0,00000
204	1	1	0	1	1	0	0	1	0,00000
205	0	1	1	0	0	0	0	1	0,00000
206	0	0	1	1	1	1	0	1	0,00000
207	0	0	1	1	1	0	0	0	0,00000
208	0	1	1	1	0	0	0	0	0,00000
209	0	0	0	1	1	1	1	1	0,00000
210	1	0	1	0	0	1	1	1	0,00000
211	0	1	1	1	0	1	0	1	0,00000
212	0	0	0	0	0	0	1	1	0,00000
213	0	0	0	1	0	0	1	0	0,00000
214	0	1	0	0	1	1	0	1	0,00000
215	0	1	0	0	1	0	0	0	0,00000
216	1	0	0	1	1	0	0	1	0,00000
217	0	0	1	0	0	0	0	1	0,00000
218	1	1	0	1	0	0	0	1	0,00000
219	0	0	1	1	0	0	0	0	0,00000
220	0	0	0	1	0	1	1	1	0,00000
221	1	0	1	0	1	1	0	0	0,00000
222	0	0	1	1	0	1	0	1	0,00000
223	0	0	0	0	1	1	0	1	0,00000
224	0	0	0	0	1	0	0	0	0,00000
225	0	1	0	0	0	0	0	0	0,00000
226	1	0	0	1	0	0	0	1	0,00000
227	0	1	0	0	0	1	0	1	0,00000
228	0	0	0	1	1	1	0	0	0,00000
229	1	0	1	0	0	1	0	0	0,00000
230	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00000
231	1	0	1	0	1	0	1	1	0,00000
232	0	0	0	0	0	1	0	1	0,00000
233	0	1	1	1	1	0	0	1	0,00000
234	0	0	0	1	0	1	0	0	0,00000
235	0	0	0	1	1	0	1	1	0,00000
236	1	0	1	0	0	0	1	1	0,00000
237	0	0	1	1	1	0	0	1	0,00000
238	0	1	1	1	0	0	0	1	0,00000
239	0	0	0	1	0	0	1	1	0,00000
240	0	1	0	0	1	0	0	1	0,00000

Fortsetzung folgt

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LIDACHSE	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
241	1	0	1	0	1	1	0	1	0,00000
242	1	0	1	0	1	0	0	0	0,00000
243	0	0	1	1	0	0	0	1	0,00000
244	0	0	0	0	1	0	0	1	0,00000
245	0	1	0	0	0	0	0	1	0,00000
246	0	0	0	1	1	1	0	1	0,00000
247	0	0	0	1	1	0	0	0	0,00000
248	1	0	1	0	0	0	0	0	0,00000
249	1	0	1	0	0	1	0	1	0,00000
250	0	0	0	0	0	0	0	1	0,00000
251	0	0	0	1	0	0	0	0	0,00000
252	0	0	0	1	0	1	0	1	0,00000
253	1	0	1	0	1	0	0	1	0,00000
254	0	0	0	1	1	0	0	1	0,00000
255	1	0	1	0	0	0	0	1	0,00000
256	0	0	0	1	0	0	0	1	0,00000

256 Wahrscheinlichkeiten, sortiert nach Variablen

Tabelle 10.2: Errechnete Wahrscheinlichkeiten für die 256 Merkmalskombinationen (PT=Pterygium, MAM=Mamillenabstand, THORAX=Thoraxdeformität, HAAR=atypischer Haaransatz, LIDACHSE=antimongoloide Lidachse, PTOSIS=Ptoxis, VITIUM=Vitium cordis, GENIE=Genie, 1=Merkmal vorhanden, 0=Merkmal nicht vorhanden).

	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1,00000
2	1	1	1	1	1	1	1	0	1,00000
3	1	1	1	1	1	1	0	1	1,00000
4	1	1	1	1	1	0	1	1	1,00000
5	1	1	1	1	1	0	0	1	1,00000
6	1	1	1	1	1	0	1	0	1,00000
7	1	1	1	1	1	1	0	0	1,00000
8	1	1	1	1	1	0	0	0	1,00000
9	1	1	1	1	0	1	1	1	1,00000
10	1	1	1	1	0	1	1	0	1,00000
11	1	1	1	1	0	1	0	1	1,00000
12	1	1	1	1	0	0	1	1	1,00000
13	1	1	1	1	0	0	0	1	1,00000
14	1	1	1	1	0	0	1	0	1,00000
15	1	1	1	1	0	1	0	0	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
16	1	1	1	1	0	0	0	0	1,00000
17	1	1	1	0	1	1	1	1	1,00000
18	1	1	1	0	1	1	1	0	1,00000
19	1	1	1	0	1	1	0	1	1,00000
20	1	1	1	0	1	0	1	1	1,00000
21	1	1	1	0	1	0	0	1	1,00000
22	1	1	1	0	1	0	1	0	1,00000
23	1	1	1	0	1	1	0	0	1,00000
24	1	1	1	0	1	0	0	0	1,00000
25	1	1	1	0	0	1	1	1	0,00000
26	1	1	1	0	0	1	1	0	0,56500
27	1	1	1	0	0	1	0	1	0,00000
28	1	1	1	0	0	0	1	1	0,00000
29	1	1	1	0	0	0	0	1	0,00000
30	1	1	1	0	0	0	1	0	0,00000
31	1	1	1	0	0	1	0	0	0,00000
32	1	1	1	0	0	0	0	0	0,00000
33	1	1	0	1	1	1	1	1	1,00000
34	1	1	0	1	1	1	1	0	1,00000
35	1	1	0	1	1	1	0	0	1,00000
36	1	1	0	1	1	0	1	1	1,00000
37	1	1	0	1	1	0	0	1	0,89721
38	1	1	0	1	1	0	1	0	1,00000
39	1	1	0	1	1	1	0	0	1,00000
40	1	1	0	1	1	0	0	0	1,00000
41	1	1	0	1	0	1	1	1	1,00000
42	1	1	0	1	0	1	1	0	1,00000
43	1	1	0	1	0	1	0	1	1,00000
44	1	1	0	1	0	0	1	1	1,00000
45	1	1	0	1	0	0	0	1	1,00000
46	1	1	0	1	0	0	1	0	1,00000
47	1	1	0	1	0	1	0	0	1,00000
48	1	1	0	1	0	0	0	0	1,00000
49	1	1	0	0	1	1	1	1	1,00000
50	1	1	0	0	1	1	1	0	1,00000
51	1	1	0	0	1	1	0	1	0,93164
52	1	1	0	0	1	0	1	1	1,00000
53	1	1	0	0	1	0	0	1	0,00000
54	1	1	0	0	1	0	1	0	1,00000
55	1	1	0	0	1	1	0	0	1,00000
56	1	1	0	0	1	0	0	0	1,00000
57	1	1	0	0	0	1	1	1	1,00000
58	1	1	0	0	0	1	1	0	1,00000
59	1	1	0	0	0	1	0	1	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
60	1	1	0	0	0	0	1	1	1,00000
61	1	1	0	0	0	0	0	1	1,00000
62	1	1	0	0	0	0	1	0	1,00000
63	1	1	0	0	0	1	0	0	1,00000
64	1	1	0	0	0	0	0	0	1,00000
65	1	0	1	1	1	1	1	1	1,00000
66	1	0	1	1	1	1	1	0	1,00000
67	1	0	1	1	1	1	0	1	1,00000
68	1	0	1	1	1	0	1	1	1,00000
69	1	0	1	1	1	1	0	0	1,00000
70	1	0	1	1	1	0	1	0	1,00000
71	1	0	1	1	1	0	0	1	0,55225
72	1	0	1	1	1	0	0	0	1,00000
73	1	0	1	1	0	1	1	1	1,00000
74	1	0	1	1	0	1	1	0	1,00000
75	1	0	1	1	0	1	0	1	1,00000
76	1	0	1	1	0	0	1	1	1,00000
77	1	0	1	1	0	1	0	0	1,00000
78	1	0	1	1	0	0	1	0	1,00000
79	1	0	1	1	0	0	0	1	1,00000
80	1	0	1	1	0	0	0	0	1,00000
81	1	0	1	0	1	1	1	1	1,00000
82	1	0	1	0	1	1	1	0	1,00000
83	1	0	1	0	1	1	0	1	0,65820
84	1	0	1	0	1	0	1	1	1,00000
85	1	0	1	0	1	1	0	0	1,00000
86	1	0	1	0	1	0	1	0	1,00000
87	1	0	1	0	1	0	0	1	0,00000
88	1	0	1	0	1	0	0	0	1,00000
89	1	0	1	0	0	1	1	1	0,00000
90	1	0	1	0	0	1	1	0	0,00000
91	1	0	1	0	0	1	0	1	0,00000
92	1	0	1	0	0	0	1	1	0,00000
93	1	0	1	0	0	1	0	0	0,00000
94	1	0	1	0	0	0	1	0	0,00000
95	1	0	1	0	0	0	0	1	0,00000
96	1	0	1	0	0	0	0	0	0,00000
97	1	0	0	1	1	1	1	1	0,00000
98	1	0	0	1	1	1	1	0	1,00000
99	1	0	0	1	1	1	0	1	0,00000
100	1	0	0	1	1	0	1	1	0,00000
101	1	0	0	1	1	1	0	0	0,00000
102	1	0	0	1	1	0	1	0	1,00000
103	1	0	0	1	1	0	0	1	0,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
104	1	0	0	1	1	0	0	0	0,00000
105	1	0	0	1	0	1	1	1	1,00000
106	1	0	0	1	0	1	1	0	1,00000
107	1	0	0	1	0	1	0	1	0,00000
108	1	0	0	1	0	0	1	1	1,00000
109	1	0	0	1	0	1	0	0	1,00000
110	1	0	0	1	0	0	1	0	1,00000
111	1	0	0	1	0	0	0	1	0,00000
112	1	0	0	1	0	0	0	0	1,00000
113	1	0	0	0	1	1	1	1	0,00000
114	1	0	0	0	1	1	1	0	1,00000
115	1	0	0	0	1	1	0	1	0,00000
116	1	0	0	0	1	0	1	1	0,00000
117	1	0	0	0	1	1	0	0	0,00000
118	1	0	0	0	1	0	1	0	1,00000
119	1	0	0	0	1	0	0	1	0,00000
120	1	0	0	0	1	0	0	0	0,00000
121	1	0	0	0	0	1	1	1	1,00000
122	1	0	0	0	0	1	1	0	1,00000
123	1	0	0	0	0	1	0	1	0,00000
124	1	0	0	0	0	0	1	1	1,00000
125	1	0	0	0	0	1	0	0	1,00000
126	1	0	0	0	0	0	1	0	1,00000
127	1	0	0	0	0	0	0	1	0,00000
128	1	0	0	0	0	0	0	0	1,00000
129	0	1	1	1	1	1	1	1	1,00000
130	0	1	1	1	1	1	1	0	1,00000
131	0	1	1	1	1	1	0	1	0,00000
132	0	1	1	1	1	0	1	1	1,00000
133	0	1	1	1	1	0	0	1	0,00000
134	0	1	1	1	1	0	1	0	1,00000
135	0	1	1	1	1	1	0	0	1,00000
136	0	1	1	1	1	0	0	0	1,00000
137	0	1	1	0	1	1	1	1	1,00000
138	0	1	1	0	1	1	1	0	1,00000
139	0	1	1	0	1	1	0	1	0,00000
140	0	1	1	0	1	0	1	1	0,30611
141	0	1	1	0	1	0	0	1	0,00000
142	0	1	1	0	1	0	1	0	1,00000
143	0	1	1	0	1	1	0	0	1,00000
144	0	1	1	0	1	0	0	0	0,86251
145	0	1	1	1	0	1	1	1	1,00000
146	0	1	1	1	0	1	1	0	1,00000
147	0	1	1	1	0	1	0	1	1,00000

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
148	0	1	1	1	0	0	1	1	1,00000
149	0	1	1	1	0	0	0	1	1,00000
150	0	1	1	1	0	0	1	0	1,00000
151	0	1	1	1	0	1	0	0	1,00000
152	0	1	1	1	0	0	0	0	1,00000
153	0	1	1	1	0	1	1	1	1,00000
154	0	1	1	1	0	1	1	0	1,00000
155	0	1	1	1	0	1	0	1	1,00000
156	0	1	1	1	0	0	1	1	1,00000
157	0	1	1	1	0	0	0	1	1,00000
158	0	1	1	1	0	0	1	0	1,00000
159	0	1	1	1	0	1	0	0	1,00000
160	0	1	1	1	0	0	0	0	1,00000
161	0	1	1	0	0	1	1	1	1,00000
162	0	1	1	0	0	1	1	0	1,00000
163	0	1	1	0	0	1	0	1	1,00000
164	0	1	1	0	0	0	1	1	1,00000
165	0	1	1	0	0	0	0	1	0,92867
166	0	1	1	0	0	0	1	0	1,00000
167	0	1	1	0	0	1	0	0	1,00000
168	0	1	1	0	0	0	0	0	1,00000
169	0	1	0	1	0	1	1	1	0,72939
170	0	1	0	1	0	1	1	0	1,00000
171	0	1	0	1	0	1	0	1	0,00000
172	0	1	0	1	0	0	1	1	0,00000
173	0	1	0	1	0	0	0	1	0,00000
174	0	1	0	1	0	0	1	0	1,00000
175	0	1	0	1	0	1	0	0	0,97457
176	0	1	0	1	0	0	0	0	0,00000
177	0	1	0	0	1	1	1	1	0,00000
178	0	1	0	0	1	1	1	0	0,00000
179	0	1	0	0	1	1	0	1	0,00000
180	0	1	0	0	1	0	1	1	0,00000
181	0	1	0	0	1	0	0	1	0,00000
182	0	1	0	0	1	0	1	0	0,00000
183	0	1	0	0	1	1	0	0	0,00000
184	0	1	0	0	1	0	0	0	0,00000
185	0	1	0	0	0	1	1	1	0,00000
186	0	1	0	0	0	1	1	0	1,00000
187	0	1	0	0	0	1	0	1	0,00000
188	0	1	0	0	0	0	1	1	0,00000
189	0	1	0	0	0	0	0	1	0,00000
190	0	1	0	0	0	0	1	0	1,00000
191	0	1	0	0	0	1	0	0	0,00001

Fortsetzung folgt

10 ANHANG

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
192	0	1	0	0	0	0	0	0	0,00000
193	0	0	1	1	1	1	1	1	0,00000
194	0	0	1	1	1	1	1	0	0,15507
195	0	0	1	1	1	1	0	1	0,00000
196	0	0	1	1	1	0	1	1	0,00000
197	0	0	1	1	1	1	0	0	0,00000
198	0	0	1	1	1	0	1	0	0,00000
199	0	0	1	1	1	0	0	1	0,00000
200	0	0	1	1	1	0	0	0	0,00000
201	0	0	1	0	1	1	1	1	0,00000
202	0	0	1	0	1	1	1	0	0,00000
203	0	0	1	0	1	1	0	1	0,00000
204	0	0	1	0	1	0	1	1	0,00000
205	0	0	1	0	1	1	0	0	0,00000
206	0	0	1	0	1	0	1	0	0,00000
207	0	0	1	0	1	0	0	1	0,00000
208	0	0	1	0	1	0	0	0	0,00000
209	0	0	1	1	0	1	1	1	0,84415
210	0	0	1	1	0	1	1	0	1,00000
211	0	0	1	1	0	1	0	1	0,00000
212	0	0	1	1	0	0	1	1	0,00000
213	0	0	1	1	0	1	0	0	0,84415
214	0	0	1	1	0	0	1	0	1,00000
215	0	0	1	1	0	0	0	1	0,00000
216	0	0	1	1	0	0	0	0	0,00000
217	0	0	1	1	0	1	1	1	1,00000
218	0	0	1	1	0	1	1	0	1,00000
219	0	0	1	1	0	1	0	1	1,00000
220	0	0	1	1	0	0	1	1	1,00000
221	0	0	1	1	0	1	0	0	1,00000
222	0	0	1	1	0	0	1	0	1,00000
223	0	0	1	1	0	0	0	1	1,00000
224	0	0	1	1	0	0	0	0	1,00000
225	0	0	1	0	0	1	1	1	0,00000
226	0	0	1	0	0	1	1	0	1,00000
227	0	0	1	0	0	1	0	1	0,00000
228	0	0	1	0	0	0	1	1	0,00000
229	0	0	1	0	0	1	0	0	0,00000
230	0	0	1	0	0	0	1	0	1,00000
231	0	0	1	0	0	0	0	1	0,00000
232	0	0	1	0	0	0	0	0	0,00000
233	0	0	0	1	0	1	1	1	0,00000
234	0	0	0	1	0	1	1	0	0,00000
235	0	0	0	1	0	1	0	1	0,00000

Fortsetzung folgt

<i>Fortsetzung</i>									
	PT	MAM	THORAX	HAAR	LID	PTOSIS	VITIUM	GENIE	p
236	0	0	0	1	0	0	1	1	0,00000
237	0	0	0	1	0	1	0	0	0,00000
238	0	0	0	1	0	0	1	0	0,00000
239	0	0	0	1	0	0	0	1	0,00000
240	0	0	0	1	0	0	0	0	0,00000
241	0	0	0	0	1	1	1	1	0,00000
242	0	0	0	0	1	1	1	0	0,00000
243	0	0	0	0	1	1	0	1	0,00000
244	0	0	0	0	1	0	1	1	0,00000
245	0	0	0	0	1	1	0	0	0,00000
246	0	0	0	0	1	0	1	0	0,00000
247	0	0	0	0	1	0	0	1	0,00000
248	0	0	0	0	1	0	0	0	0,00000
249	0	0	0	0	0	1	1	1	0,00000
250	0	0	0	0	0	1	1	0	0,00000
251	0	0	0	0	0	1	0	1	0,00000
252	0	0	0	0	0	0	1	1	0,00000
253	0	0	0	0	0	1	0	0	0,00000
254	0	0	0	0	0	0	1	0	0,00000
255	0	0	0	0	0	0	0	1	0,00000
256	0	0	0	0	0	0	0	0	0,00000

Phänotypische Merkmale der NS-Patienten

Die folgenden Abbildungen zeigen besonders deutlich den variablen Phänotyp der NS-Patienten sowie die typische Merkmale des Syndroms.

Auf der Abbildung 10.1 und 10.2 auf Seite XIV ist deutlich die typische Noonan-Facies des Patienten mit charakteristischen tief ansetzenden, nach vorne rotierten Ohren, Hypertelorismus, Epikanthus und antimongoloiden Lidachsen zu erkennen. Weiterhin treten die Veränderungen am Hals wie Pterygium colli und inverser Haaransatz fühlbar hervor. Bei der Beurteilung des Thorax fällt die Mamillenweite als weiteres Merkmal auf.

Auf der Abbildung 10.3 erkennt man einen „webbed neck“ bei einem Neugeborenen. Auffallend sind auch die prominenten Augen des Kindes.

Bei dem Patienten auf den Fotos 10.4 und 10.5 ist deutlich die Noonan-Facies erkennbar. Weiterhin stechen die dreieckige Gesichtsform und die ausgeprägte Nasolabialfalte hervor. Ebenso deutlich ist ein Pterygium colli und weiter Mamillenabstand zu sehen. Auch die Anomalien des knöchernen Thorax (distale Trichterbrust) sind bei diesem Patienten besonders auffallend.

Auf dem 10.6 ist separat ein tiefer und inverser Haaransatz eines NS-Patienten dargestellt.



Abbildung 10.1: Foto a



Abbildung 10.2: Foto b



Abbildung 10.3: Patientenfoto

Das Kind in den Abbildungen 10.7 und 10.8 auf Seite XVI zeigt einen ausgeprägten, sichtbaren und tastbaren Pterygium colli und einen insgesamt kürzer wirkenden Hals. Eindeutig zu erkennen sind nach unten vorne rotierte Ohren.



Abbildung 10.4: Foto a



Abbildung 10.5: Foto b



Abbildung 10.6: Patientenfoto

Auffällig ist weiterhin ein deutlich vergrößerter Mamillenabstand. Die Größe des 3 Jahre und 4 Monate alten Patienten ist 87 cm und liegt bereits jetzt deutlich unter der 3. Perzentile (Mittelwert \pm Standardabweichung der 3 Jahre alten Kinder liegt bei $96,8 \pm 4,1$ cm). Die daneben stehende Mutter ist auch am Noonan-Syndrom erkrankt. Sie ist 144 cm klein und zeigt somit einen



Abbildung 10.7: Foto a



Abbildung 10.8: Foto b



Abbildung 10.9: Patientenfoto

deutlichen Kleinwuchs. Bei ihr fallen weiterhin kurzer Hals und ausgeprägten Nasolabialfalten auf.

Das Kind in der Abbildung 10.9 zeigt mehrere beachtliche Veränderungen im Bereich des Gesichtes, Halses und des Thorax.

Kardiologische Befunde der NS-Patienten

Die Noonan-Patienten weisen nicht selten typische Veränderungen am Herzen auf. In diesem Kontext sind nicht nur die Pulmonalstenosen, sondern auch die hypertrophe Kardiomyopathien zu erwähnen, die prognostisch den Verlauf der Erkrankung bedeutend beeinflussen können.

Die Abbildung 10.10 stellt ein Beispiel für die supralvalvuläre Pulmonalstenose bei einer Katheteruntersuchung dar. Es ist deutlich eine Einschnürung oberhalb der Pulmonalklappe zu verzeichnen.



Abbildung 10.10: Supralvalvuläre Pulmonalstenose

Die Abbildung 10.11 zeigt ein insgesamt vergrößertes Herz eines Neugeborenen. Es ist eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie des linken Ventri-

kels zu erkennen.

Die Abbildung 10.12 präsentiert eine HOCM des rechten Ventrikels bei einem gut dargestellten Lungengefäßbaum.

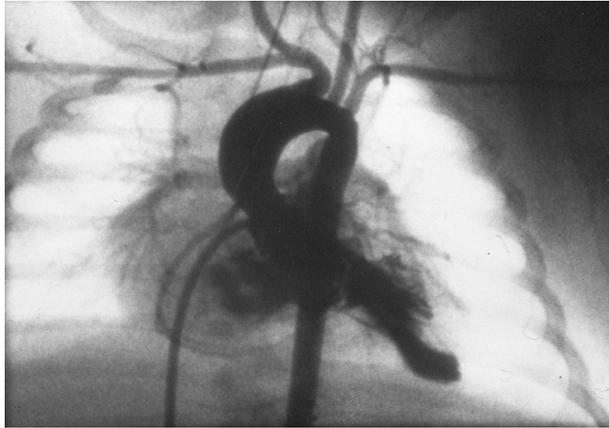


Abbildung 10.11: HOCM, linker Ventrikel

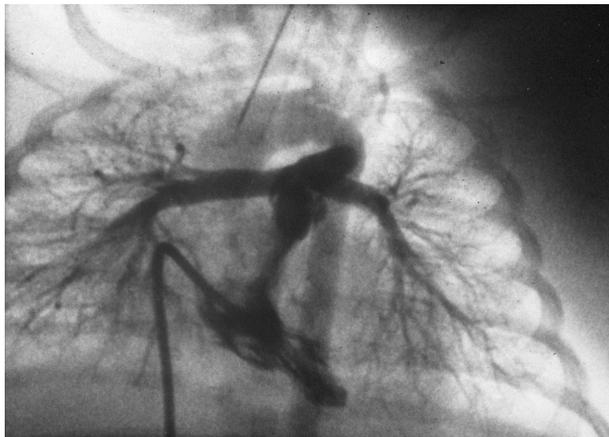


Abbildung 10.12: HOCM, rechter Ventrikel

Diagramme, Verteilung der phänotypischen Merkmale

Zur Übersicht der Verteilung der phänotypischen Merkmale der NS-Patienten sowie Familienangehörigen wurden Diagramme erstellt. Es wurden Variablen mit min. 20% der relativen Häufigkeit dargestellt. Die absolute Häufigkeit ist in jeder Zeile separat aufgeführt.

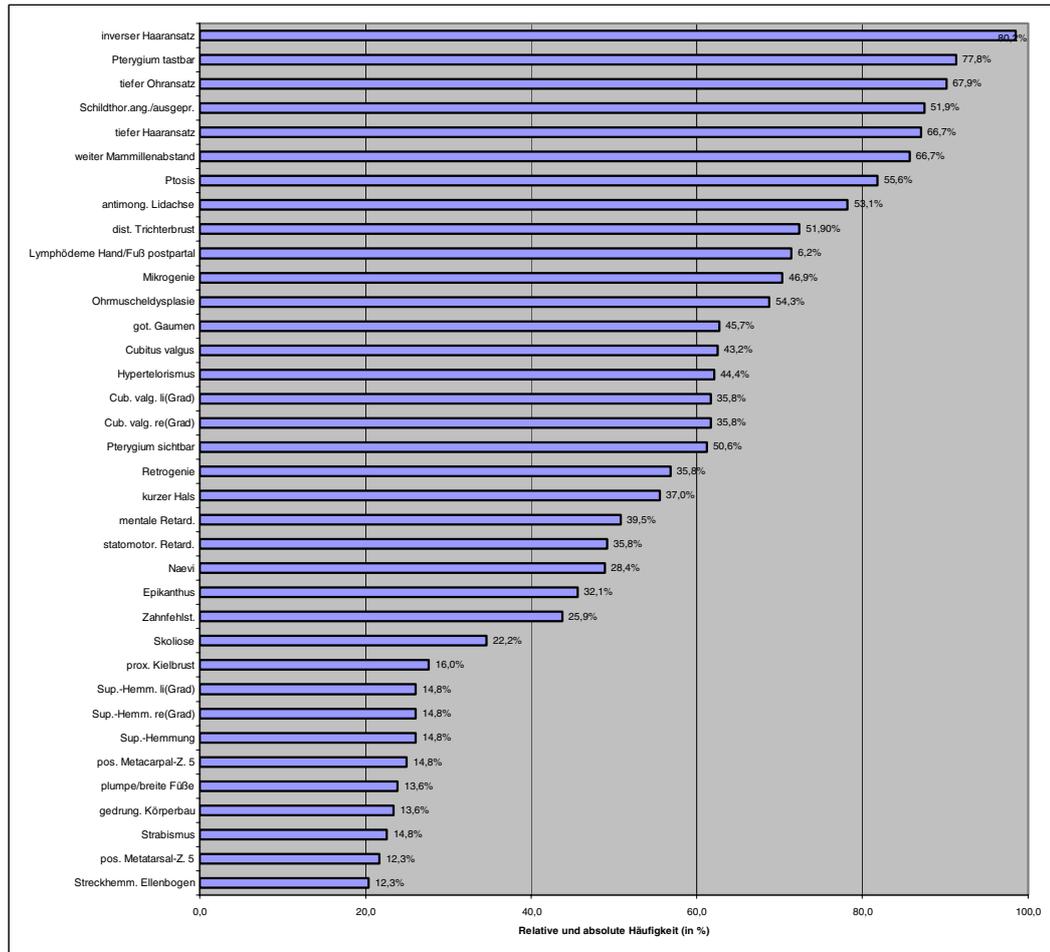


Abbildung 10.13: Relative Häufigkeit (x-Achse) der klinischen Merkmale bei 81 Patienten, absolute Häufigkeit (in%) jeweils am Ende der Zeile.

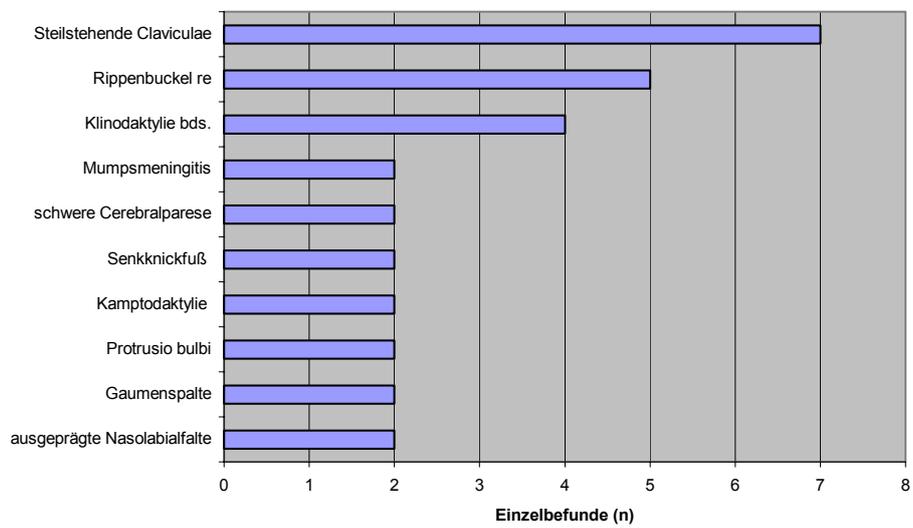


Abbildung 10.14: Darstellung mehrmals vorkommender Einzelbefunde bei den NS-Patienten

10 ANHANG

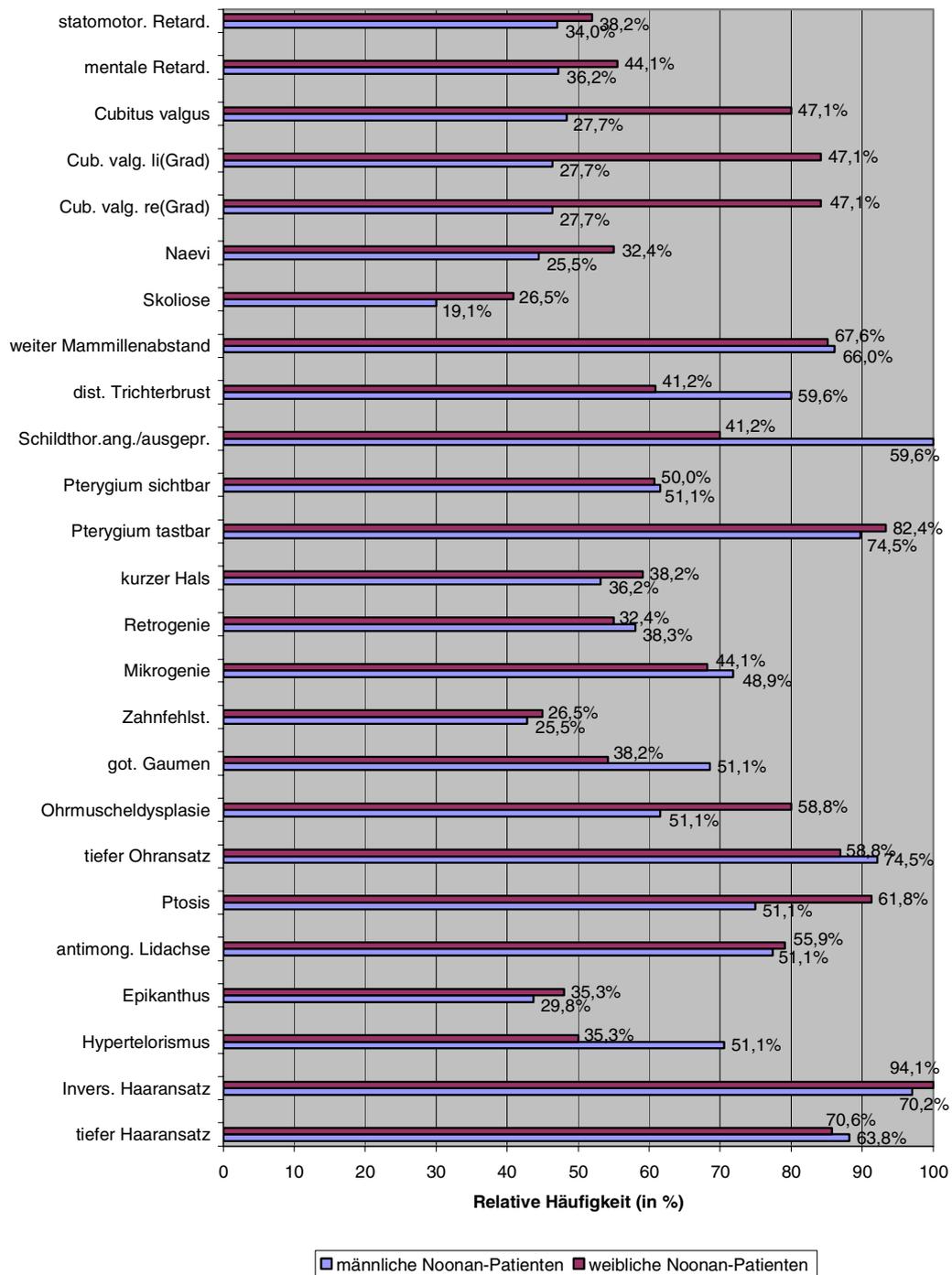


Abbildung 10.15: Vergleich der relativen Häufigkeit der Merkmale von 47 männlichen und 34 weiblichen Patienten, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).

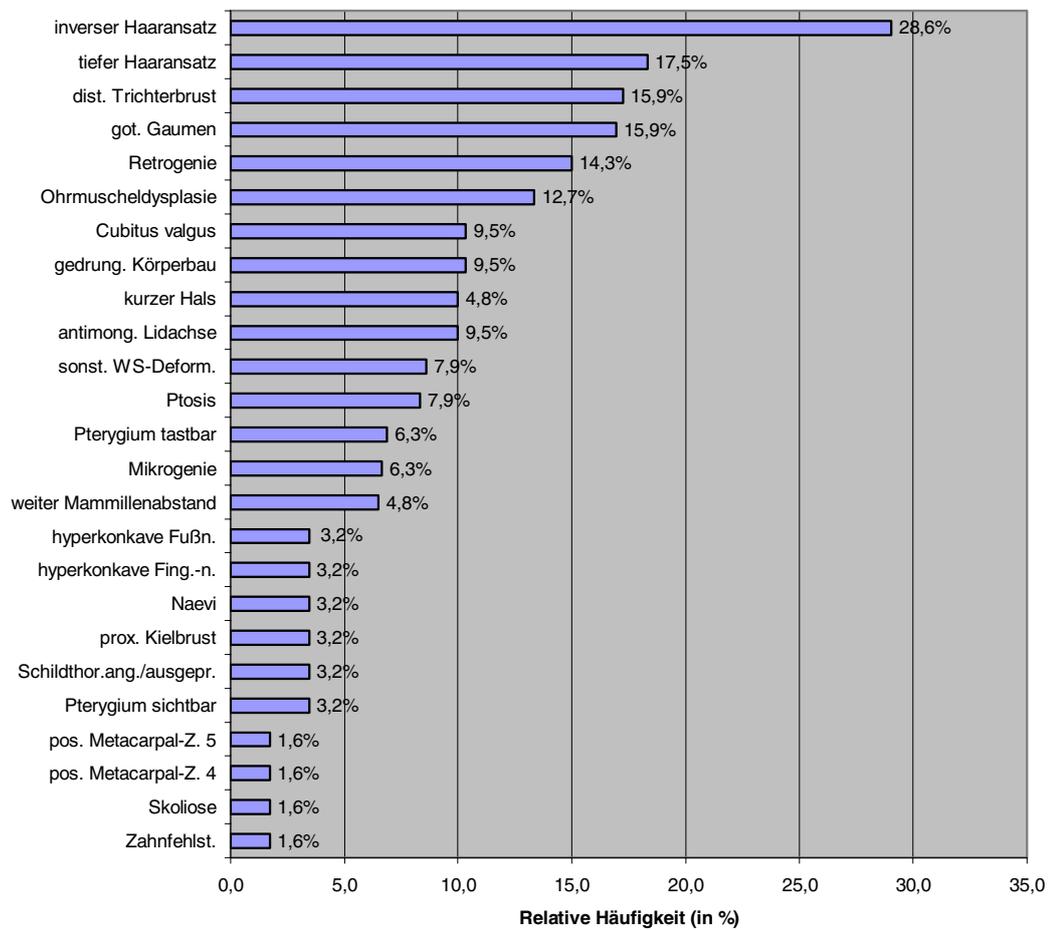


Abbildung 10.16: Relative Häufigkeit klinischer Merkmale bei gesunden Familienangehörigen, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).

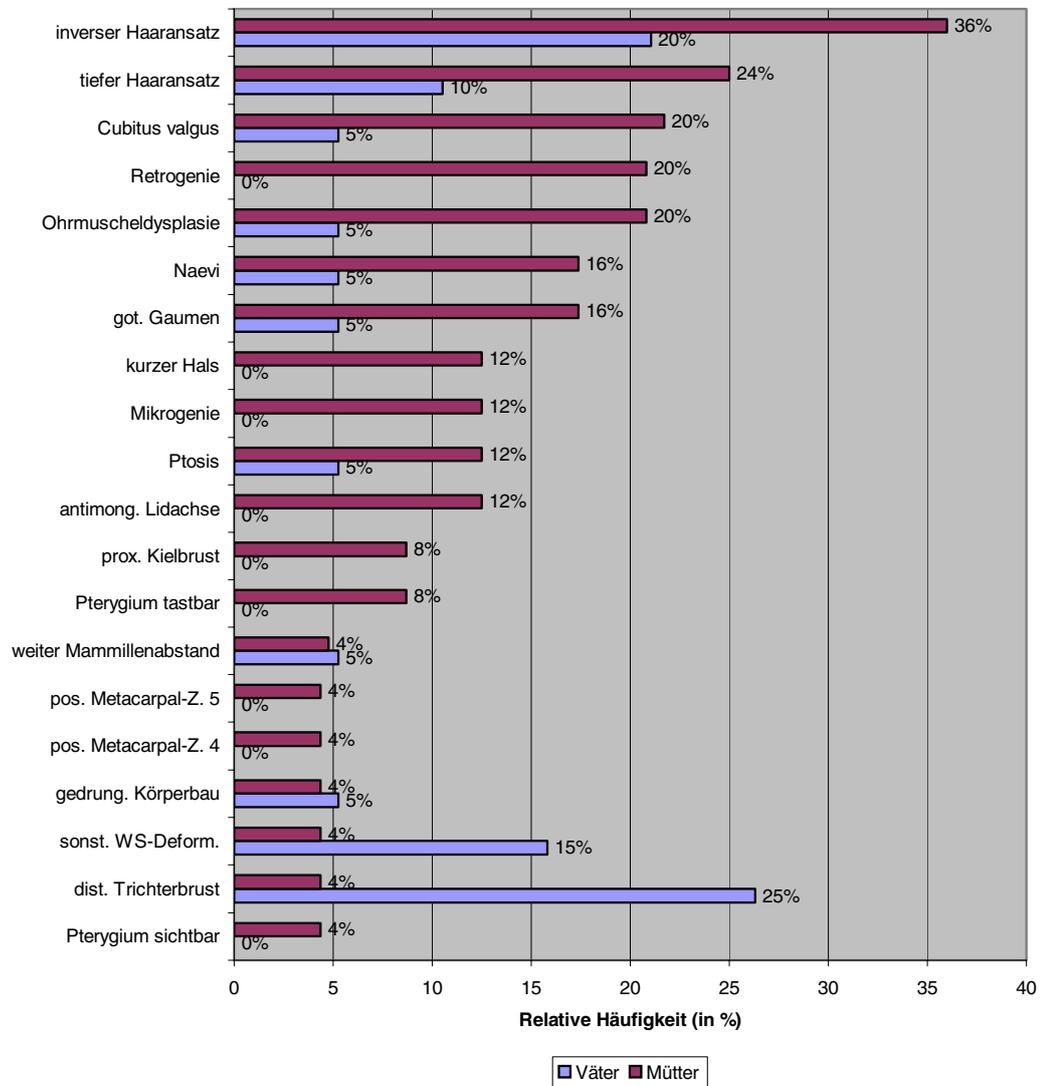


Abbildung 10.17: Vergleich der relativen Häufigkeit der vorkommender phänotypischen Merkmale von Eltern, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).

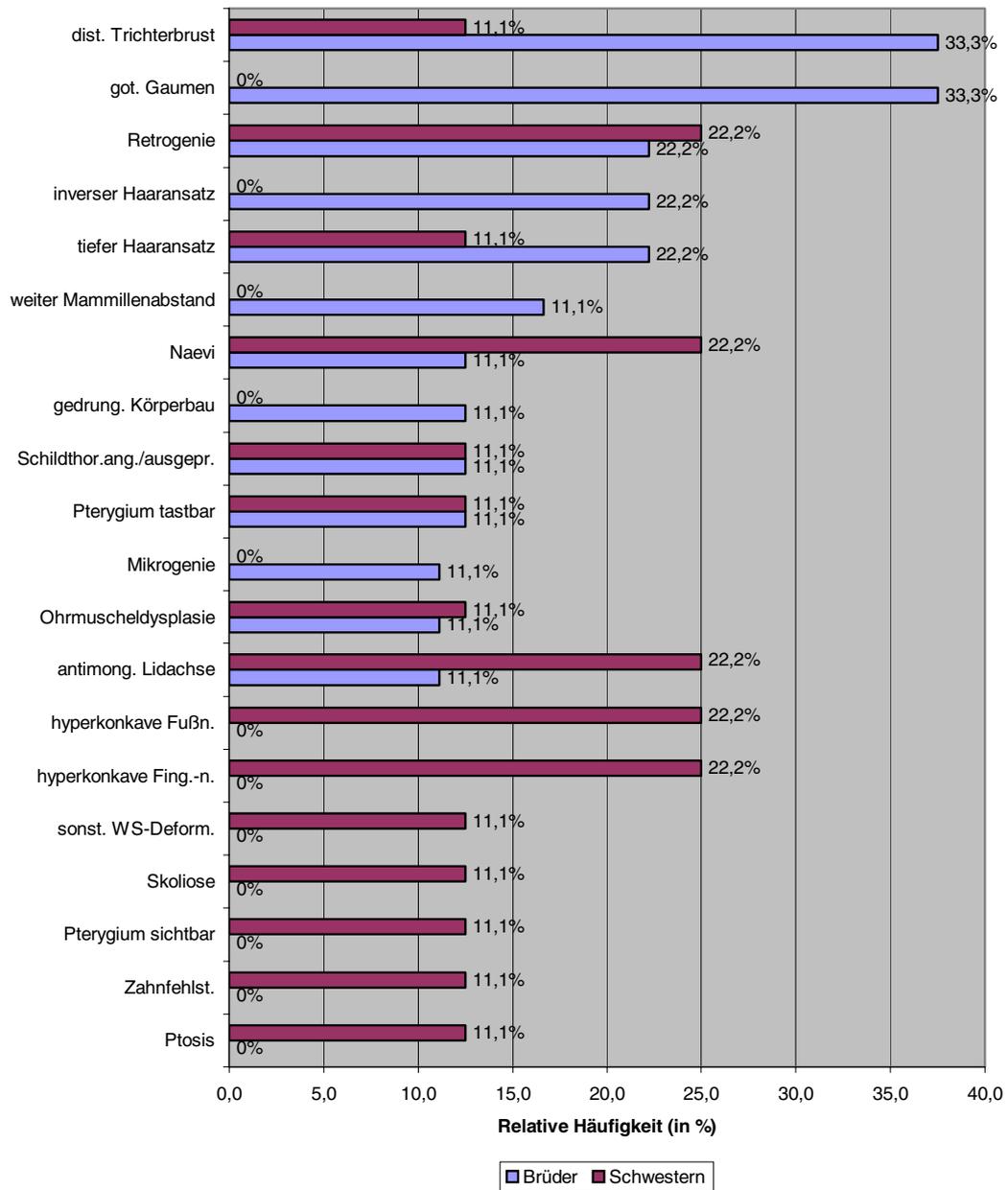


Abbildung 10.18: Vergleich der relativen Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von neun Brüdern und neun Schwestern, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).

10 ANHANG

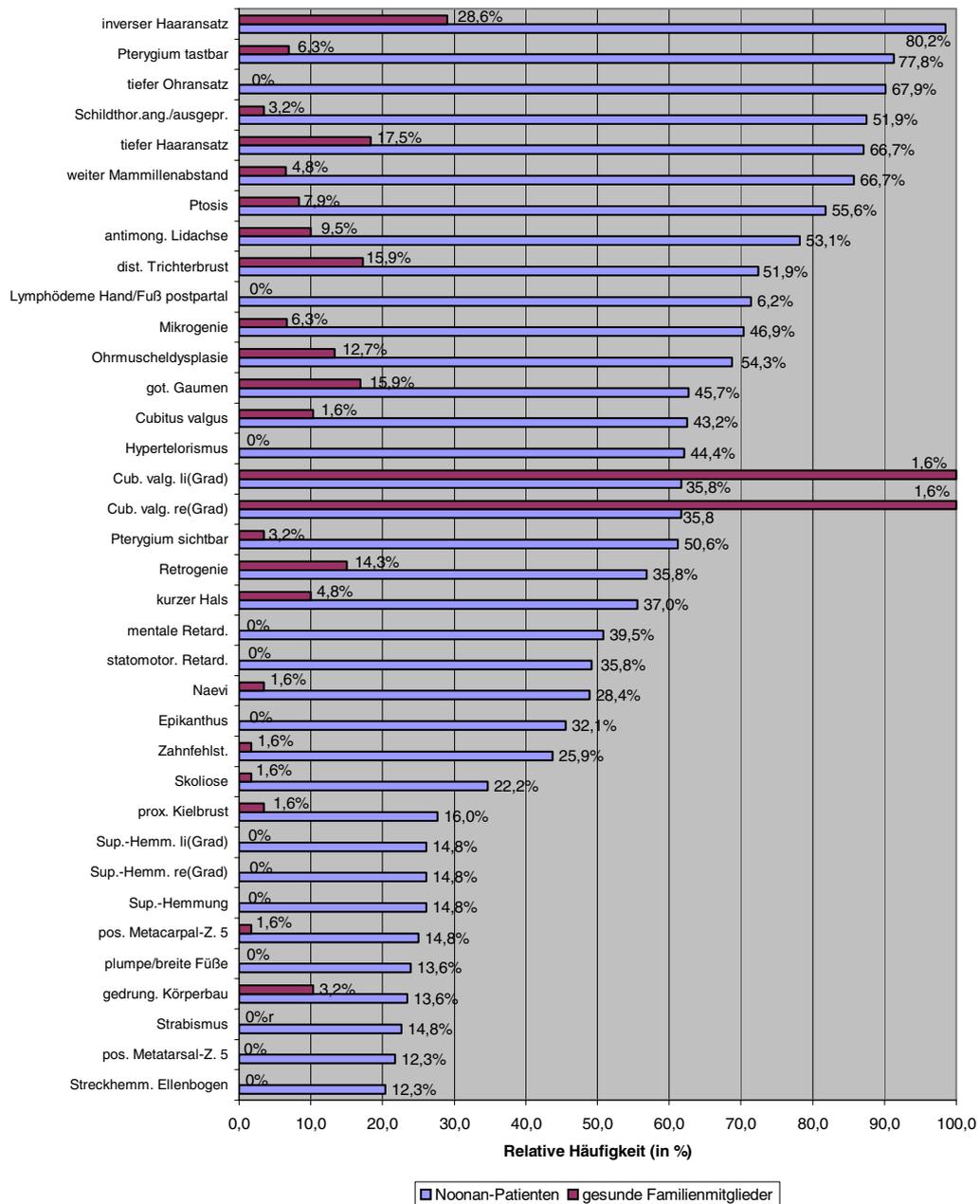


Abbildung 10.19: Vergleich der relativen Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von 81 Indexpatienten und 63 gesunden Familienmitgliedern, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).

10 ANHANG

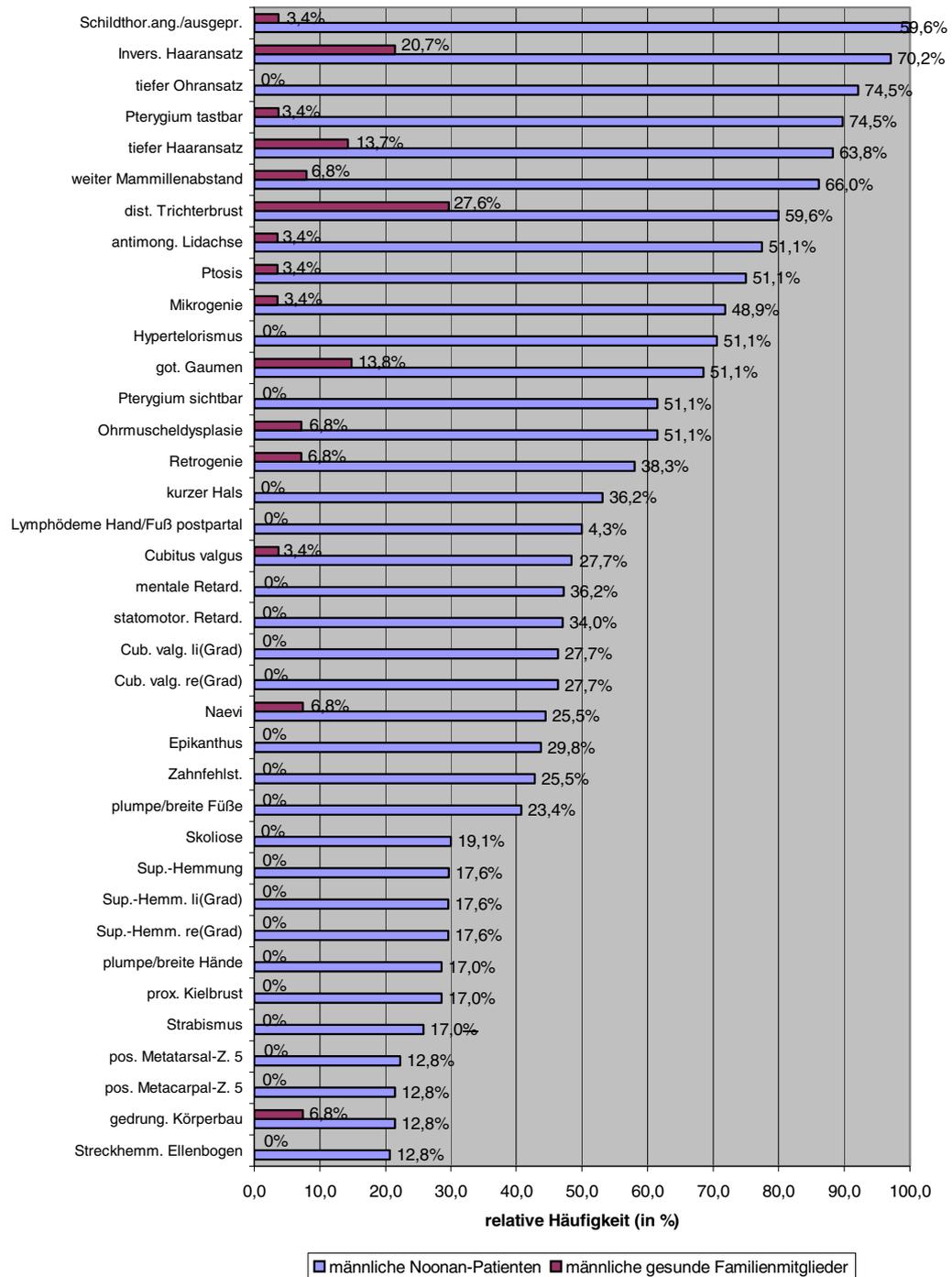


Abbildung 10.20: Relative Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von 47 männlichen NS-Patienten und 19 männlichen Familienmitgliedern. Absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile in% dargestellt.

10 ANHANG

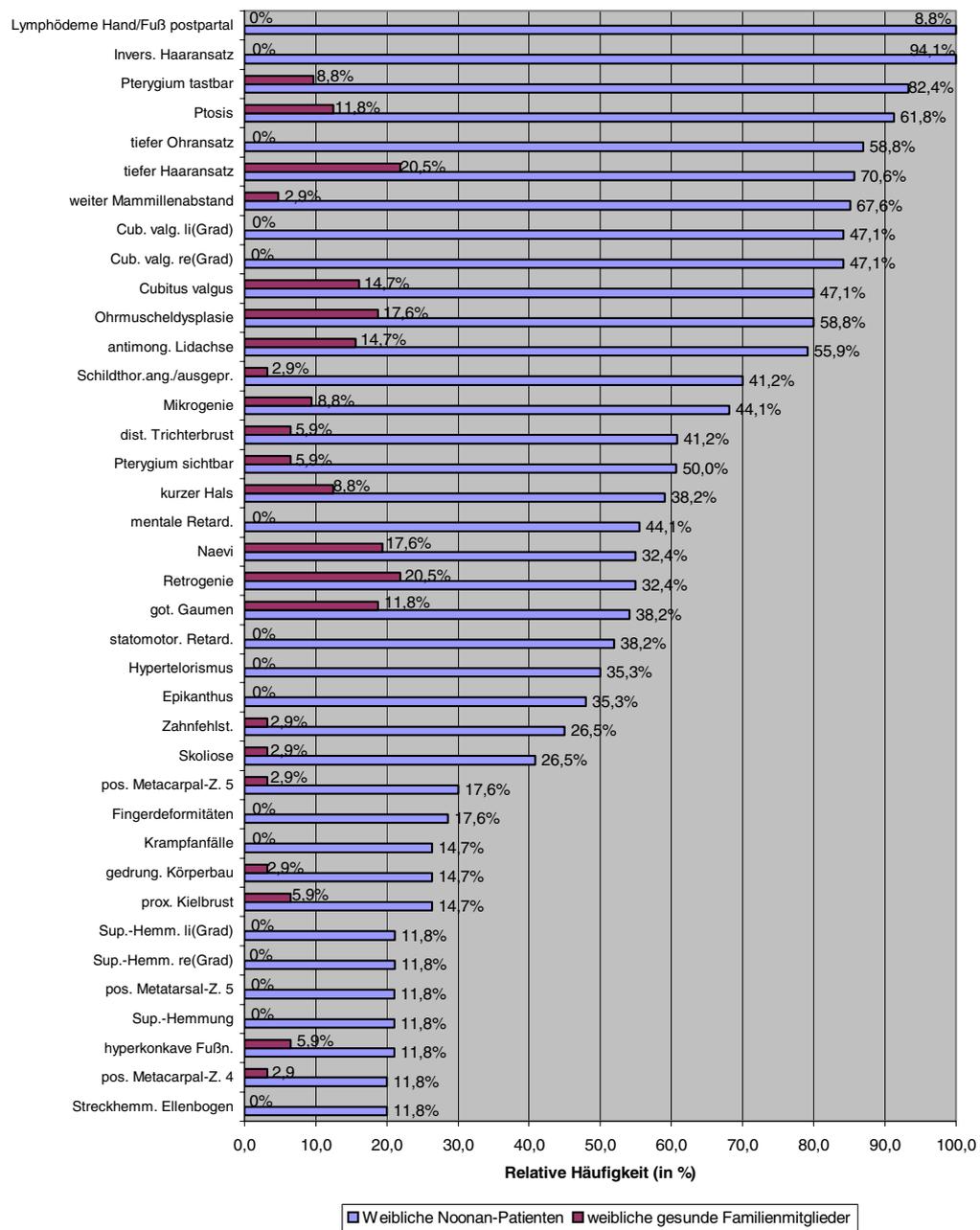


Abbildung 10.21: Vergleich der relativen Häufigkeit der phänotypischen Merkmale von 34 weiblichen Noonan-Patienten und 34 weiblichen Familienmitgliedern, absolute Häufigkeit ist jeweils am Ende der Zeile dargestellt (Angabe in%).