

# Diagnostik und Therapie beim Williams-Beuren-Syndrom (WBS)

## Leitlinien des wissenschaftlichen Beirats des Bundesverbands WBS

Das nach ihren Erstbeschreibern [2,33] benannte Williams-Beuren-Syndrom (WBS) gehört zur Gruppe der Mikrodeletionssyndrome, deren klinisches Bild sehr variabel ausfallen kann. Ätiologisch liegt dem WBS eine hemizygot Deletion im langen Arm eines der beiden Chromosomen 7 in der Region 7q11.23 zugrunde, deren Ausmaß etwa, 1,6 Mb umfasst und damit den Verlust von mindestens 23 benachbarten Genen vermuten lässt [25]. Manspricht daher auch von einem so genannten „contiguous gene syndrome“. Neueste Daten lassen eine Prävalenz von 1:7500 vermuten [28]. Die Therapie kann nach heutigem Kenntnisstand der Wissenschaft nur symptomatisch ausgerichtet sein.

### Kraniofaziale Dysmorphie

Sie ist Leitsymptom des WBS und lässt häufig schon während der Säuglingszeit eine Verdachtsdiagnose zu [2, 3]. Der meist offen stehende Mund wird betont durch ein aufgeworfenes Lippenrot. Die Nasenflügel sind ausladend bei rundlicher Nasenspitze. Polsterförmige Vorwölbungen sind am lateralen Oberlidraum sichtbar. Die Milchzähne sind klein und stehen auf Lücke, man spricht daher von Mäusezähnen. Die bleibenden Zähne sind dagegen von normaler Größe, stehen aber sehr häufig unregelmäßig [11]. Kinder mit blauer Iris zeigen in typischer Weise radspeichenähnliche weißliche Irisveränderungen, die bei braunen Augen nicht in Erscheinung treten. Überdurchschnittlich häufig sind ein Strabismus und eine Hyperopie zu beobachten [34].

<sup>1</sup> Kinderklinik am Kreiskrankenhaus Prignitz GmbH, Perleberg

<sup>2</sup> Robert Koch-Institut Berlin

<sup>3</sup> Abteilung Medizinische Genetik, Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg

<sup>4</sup> Kinderzentrum München

<sup>5</sup> Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Universitätskinderklinik Eppendorf Hamburg

<sup>6</sup> Institut für Linguistik/Allgemeine Sprachwissenschaft, Universität Potsdam

<sup>7</sup> Klinik für Pädiatrische Kardiologie & Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>8</sup> Klinik für Kinder und Jugendliche, Städtische Kliniken Esslingen

### Kardiologische Befunde

Etwa 90% aller WBS-Patienten zeigen kardiovaskuläre Fehlbildungen, meist in Form einer supralvalvulären Aortenstenose (SVAS), die häufig mit peripheren Pulmonalstenosen vergesellschaftet ist. Nicht selten liegen zudem Aortenbogenhypoplasien oder Isthmusstenosen, aber auch Septumdefekte vor [29]. Während sich der Schweregrad der SVAS im Verlauf der Entwicklung von einer mittelgradigen zur schweren Stenose hin verschlechtern kann, zeigen sogar initial hohe Druckgradienten an den peripheren Pulmonalgefäßen eine günstige Prognose. Eine leichte supralvalvuläre Enge der Aorta ascendens (Druckgradient bis etwa 20 mm Hg; entsprechend 2 -2,5 m/s) ist überwiegend als günstig zu bewerten, da sie in aller Regel im Verlauf nicht zur Progredienz neigt und im Erwachsenenalter nicht mehr nachweisbar sein muss. Gleiches gilt für den Verlauf der Aortenbogenhypoplasien [29]. Häufig beobachtet man außerdem eine Mitralklappeninsuffizienz. Auf diesen Befund hat bereits der Erstbeschreiber hingewiesen [33]. Bei etwa 40 % der Patienten aller Altersstufen besteht ein arterieller Hypertonus [30], der einerseits auf die generalisierte Aortenhypoplasie, Koarktationen der Aorta abdominalis und multiple Stenosen auch der anderen Arterien zurückzuführen ist, aber andererseits auch durch eine erhöhte Steifheit der Aortenwand und einen gesteigerten Sympathikotonus begünstigt wird [24, 31].

Koronararterienanomalien sind häufig, ihre klinische Bedeutung ist bisher nicht geklärt. Sie sind wahrscheinlich nicht die Hauptursache plötzlicher Todesfälle, die mit einer Prävalenz von 1 auf 1000 Patientenjahre vorkommen [32]. Todesfälle sind kasuistisch immer wieder im Zusammenhang mit medizinischen Eingriffen beschrieben worden [3]. Im großen Krankengut von Wessel et al. [32] - 293 Patienten mit 5190 Patientenjahren - sind sie nicht vorgekommen. Ein Risikofaktor für Todesfälle bei medizinischen Eingriffen mit Anästhesie sind höhergradige periphere Pulmonalarterienstenosen mit chronischer Druckbelastung des rechten Ventrikels. Vor operativen Eingriffen mit Vollnarkose sollte deshalb der kardiovaskuläre Status bekannt sein.

### Weitere Fehlbildungen und Funktionsstörungen

Weitere primäre Fehlbildungen betreffen die Nieren. Dabei reicht das Spektrum von der Lageanomalie bis zur einseitigen Nierenagenesie [19].

Außerdem beobachtet man radiolunare Synostosen, die vorwiegend einseitig, in seltenen Fällen aber auch

Tabelle 1

**Initiale altersunabhängige Diagnostik**

1. Dokumentation der WBS-typischen Symptome und Merkmale (s. Liste der WBS-Symptome)		
2. Perzentilenkurven für Größe, Gewicht, Kopfumfang mit Beurteilung des Wachstums im Verlauf		
3. Kardiologische Diagnostik:		
Auskultation	Herz Lunge Abdomen	Herzgeräusch? Strömungsgeräusche durch periphere Pulmonalstenosen? Strömungsgeräusch? (Nierenarterienstenose, Coarctatio Aortae abdominalis)
Echokardiographie	Supravalvuläre Aortenstenose?  Aortenisthmusstenose? Hypoplasie der Aorta? Wanddicke/Hypertrophie des linken Ventrikels? Pulmonalstenose, valvulär, supravalvulär, Bifurkationsstenosen? Weite der Pulmonalarterienhauptäste? Wanddicke/Hypertrophie des rechten Ventrikels?	(Schweregrad in m/s angeben, weil Umrechnung in Druckgradienten mit modifizierter Bernoulli-Formel sehr unzuverlässig ist)
Blutdruckmessung	An allen 4 Extremitäten	(Druck am rechten Arm meist höher als links durch Coanda-Effekt bei SVAS, 24-h-Messung am linken Arm)
4. Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege mit Restharnbestimmung		
5. Augenärztliche Untersuchung einschließlich Augenhintergrund		
6. Hörprüfung, wenn möglich objektiv		
7. Labordiagnostik	Blutbild Kalzium Phosphat Eisen Ferritin (Kreatinin)	
8. Molekularzytogenetische Untersuchung (FISH)		

Tabelle 2

**Zusätzliche altersabhängige Diagnostik**

1. Entwicklungsdiagnostik (ab einem Alter von etwa 24 Monaten) und differenzierte Leistungsdiagnostik (in aller Regel nicht vor dem 4. Lebensjahr sinnvoll)	
2. Uroflowmessung mit Beginn des Schulalters	
3. Langzeitblutdruckmessung (24 h) am linken Arm (wohl nicht vor dem 5. Lebensjahr möglich)	
4. Röntgen linke Hand ab dem 6. Lebensjahr (Knochenalter)	
5. Labordiagnostik	> Cholesterin, Triglyzeride nach der Pubertät bei Übergewicht und Adipositas > LHRH-Test sowie Östradiol und Testosteron bei Verdacht auf Pubertas praecox vera oder frühnormale Pubertät

doppelseitig vorkommen können.

Häufig ist auch eine Pollakisurie. Bei der Uroflowmessung erkennt man nicht selten eine Stakkatomiktion und eine Restharnbildung. Blasendivertikel sind beschrieben [26]. Kinder mit dem WBS neigen zu Infektionen der oberen Luftwege sowie gehäuften Otitiden. Eigene Untersuchungen lassen vermuten, dass Hörstörungen nicht selten sind, wobei unklar ist, ob es sich um erworbene oder angeborene Störungen handelt.

Im präpubertären Alter ist der Körperbau zierlich mit langem Nacken, hängenden Schultern und schmalen Rumpf. Es fällt meist eine deutliche muskuläre Hypotonie auf. Leistenhernien sind im Säuglings- und Kleinkindalter nicht selten.

Im Adoleszenten- und Erwachsenenalter kommt es häufig zur Ausbildung oder zur Verstärkung einer Skoliose. Außerdem lassen sich leichte Kontrakturen an den großen Gelenken beobachten. Divertikel der Blase [26] und am Intestinaltrakt [15] sind bei Jugendlichen und

Erwachsenen beschrieben worden und mit Sicherheit häufiger als bisher angenommen. Im eigenen Patientengut fand sich eine Sigmadivertikulitis teilweise mit Komplikationen bei etwa 8% der erwachsenen Patienten.

**Gastrointestinale Symptome und Essverhalten**

Während der Säuglingszeit stehen gastrointestinale Probleme im Vordergrund. Man beobachtet häufig eine Trinkschwäche, begleitet von Koliken und durchfälligen Stühlen oder aber Verstopfungen. Viele Kleinkinder meiden feste oder gekörnte Nahrung. Insgesamt kann die Ernährung sehr einseitig erfolgen, eine strikte Ablehnung bestimmter Nahrungsmittel ist dabei nicht untypisch [17]. Zu beobachten ist daher häufig ein

Tabelle 3  
**Wiederholungsuntersuchungen**

Kardiologische Diagnostik	Im Regelfall jährlich
Augenärztliche Untersuchung	Vor der Einschulung und nach der Pubertät
Hörprüfung	Vor der Einschulung und nach der Pubertät
Nach dem 6. Geburtstag zusätzliche Beurteilung der Reifezeichen nach Tanner	Röntgen linke Hand am Beginn der Pubertät
Bei dokumentierter Hyperkalzämie jährlich	> Kalzium und Phosphat im Serum und Urin > Kreatinin im Serum > Sonographie der Nieren bis zur Normalisierung der Befunde
Bei Nierenfehlbildungen je nach Befund und Schweregrad	weitere bildgebende Diagnostik und Nierenfunktionsdiagnostik
Entwicklungs-/Leistungsdiagnostik	> Vor geplanter Einschulung > Vor geplantem Schulwechsel > Vor der Berufsplanung

Tabelle 4  
**Symptomorientierte Diagnostik**

Bei Supinationshemmung im Ellenbogengelenk	Röntgendiagnostik zum Nachweis einer radiolaren Synostose
Bei neurologischen Auffälligkeiten (rezidivierende Kopfschmerzen oder Schwindel)	Kranielle Magnetresonanztomographie (z.B. Chiari-Malformation)
Bei Entwicklung einer Skoliose sowie Gelenkkontrakturen	Eingehende orthopädische Untersuchung
Bei Zahnfehlstellungen am bleibenden Gebiss	Vorstellung beim Kieferorthopäden
Bei anhaltender Gedeihstörung oder perzentilenflüchtigem Wachstum im Kindesalter	Weitergehende Diagnostik (z.B. Zöliakie)
Bei Leistungsschwäche, Kurzatmigkeit	Kardiologische Abklärung
Bei anhaltenden abdominellen Beschwerden Jugendlicher und Erwachsener	An Divertikulitis des Darms denken - sie ist wahrscheinlicher als eine akute Appendizitis
Bei Enuresis diurna oder Pollakisurie	An Blasendivertikel denken

Eisenmangel bei Kleinkindern. Die Abneigung gegen feste Speisen lockert sich im weiteren Verlauf der Entwicklung, ein auffälliges Essverhalten kann aber bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben. Während gerade Kleinkinder wenig und nicht gerne essen, verkehrt sich diese Symptomatik nach der Pubertät nicht selten in ein lustbetontes Essen, das schließlich zum Übergewicht und sogar zur Adipositas führen kann [15].

### Hyperkalzämie

Die in der Literatur immer wieder beschriebene Hyperkalzämie mit Ausbildung einer Nephrokalzinose ist selten [12]. Eine Nephrokalzinose im Erwachsenenalter ist als Rarität zu betrachten [19].

### Statomotorische und mentale Entwicklung

Die Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung, sowohl motorisch als auch sprachlich [17], werden meistens verzögert erlernt. Erste Worte werden im Mittel mit 20 Monaten und 2-Worts-Sätze mit 36 Monaten gesprochen [18]. Danach wird häufig ein Entwicklungsschub beobachtet; die Kinder artikulieren sich gern, erzählen fantasievoll und assoziativ. Es fallen gehäuft Ausspracheschwierigkeiten und ein Dysgram-

matismus auf [10], sodass eine Sprachtherapie erforderlich wird.

Im Kleinkindalter liegt ein Entwicklungsstand vor, der etwas mehr als der Hälfte des Lebensalters entspricht [8]. Im Vorschulalter und Schulalter lässt sich eine geistige Behinderung feststellen, die bei den meisten Kindern im oberen Bereich der geistigen Behinderung liegt [9, 13].

Bei differenzierter Betrachtung der Entwicklung werden intraindividuelle Leistungsstärken im sprachlichen Bereich und bezüglich des Gedächtnisses sowie Schwächen in allen Bereichen der Motorik, der Selbstständigkeit, des rechnerischen Denkens und des Schreibens deutlich. Zur Grobmotorik muss festgehalten werden, dass die Kinder in ihren Bewegungsabläufen unbeholfen sind [18] und im Kleinkindalter Ängste vor Bodenveränderungen oder Stufen einer Treppe vorliegen können. Letztere sind auch im Zusammenhang mit den massiven Wahrnehmungsstörungen der Kinder und ihren Schwierigkeiten beim Gleichgewicht zu sehen [14]. Während sich die Ängste vor Bodenunebenheiten im Laufe der Zeit abmildern, werden Patienten auch noch im Jugend- und Erwachsenenalter motorisch als unbeholfen bezeichnet. Die langfristige Ausübung einer Sportart wird empfohlen, um so die Beweglichkeit aufrechtzuerhalten und Übergewicht vorzubeugen. Die genaue Wahrnehmung, die Differenzierung wichtiger und unwichtiger visueller Details, die Wahrnehmungsverarbeitung und die Umsetzung in Handlungen,

zusammenfassend die visuomotorische Kompetenz, sind massiv beeinträchtigt [9, 14] und können durch Ergotherapie verbessert werden. Auch die feinmotorischen Fertigkeiten sind in Mitleidenschaft gezogen, das Zeichnen eines Menschen (Mann-Zeichen-Test, MZT) gelingt den Kindern erst nach der Einschulung [9], während es bei gesunden Kindern ab 3 Jahren zu erwarten ist. Auch das Schreiben bereitet den meisten Kindern mit WBS große Schwierigkeiten, und nur eine kleine Zahl beherrscht es. Demgegenüber können viele Jugendliche mit WBS orientierend lesen.

Auffällig ist, dass sich zwar viele Kinder gerne mit kleinen Gegenständen versiert beschäftigen (z.B. Drehen eines Rades vom Spielzeugauto, Auseinanderbauen von Gegenständen, Herausziehen von Federn aus Kissen), ihnen aber das Öffnen von Knöpfen, eines Reißverschlusses oder das Binden einer Schleife kaum gelingt. Die kindliche Selbstständigkeit ist in der Regel über den zu erwartenden Grad der Behinderung hinaus eingeschränkt [7].

Nicht ungewöhnlich ist es, wenn Kinder erst nach der Einschulung nachts trocken werden, aber eine primäre Enuresis nocturna über das Jugendalter hinaus ist die Ausnahme.

Der Besuch eines Regelkindergartens ohne Integration und die Beschulung in einer Regelschule sind die Ausnahme. Die meisten Kinder werden in einer Schule für geistig Behinderte oder für Körperbehinderte gefördert.

### Persönlichkeitsprofil

Schon früh kristallisiert sich ein WBS-typisches Persönlichkeitsprofil heraus. Die Kinder werden immer wieder als ablenkbar, beharrlich, einfühlsam, empfindsam, feinfühlig, überfreundlich aber auch ängstlich geschildert. Belastend für die Eltern sind die Hyperaktivität und die Ablenkbarkeit der Kinder, aber auch das offene und Fremden zugewandte Verhalten [6]. Die kindliche Neugierde, Erkundungslust, der fehlende Überblick über Situationen und Gefahrenmomente (z.B. im Straßenverkehr, in sozialen Situationen mit Fremden) führen dazu, dass die Kinder nicht unbeaufsichtigt bleiben können.

Die Stimme ist rau und heiser. Es fällt eine deutliche Geräuschempfindlichkeit auf, wobei die eigenen erzeugten Geräusche nicht angstvoll empfunden werden. Immer wieder findet man ein überaus gutes Musikempfinden. Viele Kinder erlernen ein Instrument auch ohne Kenntnis von Noten. Mit zunehmendem Alter werden ein gutes Orts- sowie Personengedächtnis deutlich. Kinder und Jugendliche mit WBS sind freundlich zugewandte Persönlichkeiten, die allerdings in belastenden Situationen überaus abwehrend sein können.

Nach der Pubertät verkehrt sich die Hyperaktivität der Kinder mit WBS häufig in ein eher adynamisches Verhalten. Das Interesse an der Umwelt nimmt ab, viele junge Erwachsene ziehen sich zurück. Zwanghafte Verhaltensweisen können jetzt wieder mehr in den Vordergrund treten, auch reaktive depressive Verstimmungen treten auf [6]. Erwachsene Patienten leben meist in beschützenden Einrichtungen oder betreuten Wohnheimen. Sie gehen

einer Tätigkeit in beschützenden Werkstätten nach. Ihr freundlich zugewandtes, ausgeglichenes Wesen und ihre Musikalität bleiben auch im Erwachsenenalter erhalten [4, 5, 18].

### Wachstum und Pubertät

Jungen und Mädchen mit diesem Syndrom sind immer kleiner als die gesunden Geschwisterkinder im selben Alter. Das Wachstum verläuft bis zur Pubertät etwa entlang der 3. Perzentile [16, 20]. Während der Pubertät, die bei Mädchen in 19% der Fälle verfrüht einsetzt [21, 27], kommt es zu einer deutlichen Akzeleration des Knochenalters [20]. Dies führt zu einem relativ kurzen Pubertätswachstumsschub und damit zu einer relativ niedrigen Erwachsenenkörperhöhe, die durch-

Tabelle 5  
WBS-Symptome

Name:	Geb.:	Alter:
Typisches WBS-Gesicht	<input type="checkbox"/>	<b>Persönlichkeit</b>
Relativer Kleinwuchs	<input type="checkbox"/>	Hyperaktiv <input type="checkbox"/>
Herzfehler	<input type="checkbox"/>	Ablenkbar <input type="checkbox"/>
Welcher:		Beharrlich/zwanghaft <input type="checkbox"/>
Nierenfehlbildung	<input type="checkbox"/>	Empfindsam <input type="checkbox"/>
Welche:		Einfühlsam/feinfühlig <input type="checkbox"/>
Radioulnare Synostose	<input type="checkbox"/>	Überfreundlich <input type="checkbox"/>
Mikrozephalie	<input type="checkbox"/>	Überängstlich <input type="checkbox"/>
Nephrokalzinose (selten)	<input type="checkbox"/>	Schwerfällig <input type="checkbox"/>
Hyperkalzämie	<input type="checkbox"/>	
<b>Besondere Merkmale</b>		
Iris blau mit weißlichen sternförmigen Einlagerungen (nur bei blonden Kindern sichtbar)	<input type="checkbox"/>	Raue, heisere Stimme <input type="checkbox"/>
Strabismus	<input type="checkbox"/>	Geräuschempfindlich <input type="checkbox"/>
Zahnschmelzhypoplasie der Milchzähne	<input type="checkbox"/>	Gutes Musikempfinden <input type="checkbox"/>
Dystop stehende bleibende Zähne	<input type="checkbox"/>	Gutes Ortsgedächtnis <input type="checkbox"/>
Klinodaktylie des V. Fingers	<input type="checkbox"/>	Gutes Personengedächtnis <input type="checkbox"/>
Hallux valgus	<input type="checkbox"/>	Zwanghafte Verhaltensweisen <input type="checkbox"/>
Y-förmige Rima ani	<input type="checkbox"/>	Reaktive depressive Verstimmung <input type="checkbox"/>
Typischer Körperbau	<input type="checkbox"/>	<b>Gastrointestinale Symptome</b>
> Langer Nacken		Im Säuglingsalter
> Hängende Schultern		> Trinkschwäche <input type="checkbox"/>
> Langer, schmaler Rumpf		> Erbrechen <input type="checkbox"/>
Leistenhernie	<input type="checkbox"/>	> Durchfall <input type="checkbox"/>
Nabelhernie	<input type="checkbox"/>	> Koliken <input type="checkbox"/>
Skoliose	<input type="checkbox"/>	Allgemeine Bauchbeschwerden <input type="checkbox"/>
Muskelhypotonie	<input type="checkbox"/>	Im weiteren Verlauf
Hyperreflexie	<input type="checkbox"/>	> "Schlechter Esser" <input type="checkbox"/>
Gelenkkontrakturen	<input type="checkbox"/>	> Polydipsie <input type="checkbox"/>
		> Pollakisurie <input type="checkbox"/>
<b>Besonderheiten</b>		
Primäre statomotorische mentale Entwicklungsverzögerung	<input type="checkbox"/>	Deletionsnachweis (z.B. FISH) <input type="checkbox"/>
Störungen der Fein- und Grobmotorik	<input type="checkbox"/>	IQ/EQ: <input type="checkbox"/>
Unsicherer Gang auf der Treppe	<input type="checkbox"/>	Bei Mädchen <input type="checkbox"/>
Häufige Infekte, z.B. Otitis/Bronchitis	<input type="checkbox"/>	Frühe Pubertät oder Pubertas praecox <input type="checkbox"/>
-		Menarchealter: <input type="checkbox"/>

Tabelle 6  
**Behandlungsmaßnahmen**

Krankengymnastische Übungsbehandlung auf neurophysiologischer Grundlage im Säuglingsalter, anschließend Frühfördermaßnahmen, Ergotherapie und Kleinkinderturnen		
Auf die Behandlung dokumentierter pathologischer Befunde oder Symptome wie Herzfehler, Nierenfehlbildungen, Hörstörungen oder Sprachentwicklungsverzögerung wird hier nicht eingegangen		
Kein Vitamin D bei nachgewiesener Hyperkalzämie		
Therapieprinzipien für die kardiovaskulären Veränderungen und die arterielle Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; Periphere Pulmonalstenosen/Hypoplasie des Pulmonalfäßsystems</li> <li>&gt; Supravalvuläre Aortenstenose</li> <li>&gt; Aortenisthmusstenose</li> <li>&gt; Arterielle Hypertension</li> </ul>	<p>Regelhaft deutliche Besserung im Spontanverlauf über Jahre bis zum Erwachsenenalter, deshalb Zurückhaltung bei operativen oder katheterinterventionellen Eingriffen sinnvoll</p> <p>Chirurgische Erweiterung, wenn Druckgradient über 60 -70 mm Hg nach invasiver Messung. Druckgradient ist aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim WBS per Dopplerechokardiographie nicht zuverlässig zu ermitteln. Deshalb ist in den meisten Fällen vor einer geplanten operativen Korrektur eine invasive Druckmessung unumgänglich (Herzkatheteruntersuchung)</p> <p>Cave: Operationsletalität ist erhöht, wenn gleichzeitig schwere periphere Pulmonalstenosen vorliegen</p> <p>Indikationsstellung für operative Korrektur gemäß den üblichen Kriterien</p> <p>Vor Therapiebeginn übliche Diagnostik, zusätzlich Ausschluss einer Nierenarterienstenose und Hypoplasie der Aorta abdominalis und einer Coarctatio Aortae abdominalis (meist per Angiographie)</p> <p>Medikamentöse Therapie Mittel der 1.Wahl: <math>\beta</math>-Blocker  Mittel der 2.Wahl: Kalziumantagonisten (Nifedipin Typ)</p> <p>Cave: Bei generalisierter Aortenhypoplasie kann der Blutdruck oft nicht auf normale Werte gesenkt werden</p>

schnittlich 9 - 10 cm unterhalb der mittleren Zielgröße liegt. Ein perzentilenflüchtiges Wachstum wäre für das Syndrom untypisch und muss daher immer Anlass zur weitergehenden Diagnostik sein. Differenzialdiagnostisch wäre am ehesten an eine Zöliakie zu denken; Einzelkasustiken belegen die Kombination von WBS und Zöliakie [5].

Beim weiblichen Geschlecht ist von Fertilität auszugehen. Ein z.T. deutlich vermindertes Hodenvolumen in Kombination mit erhöhten FSH-Werten lassen vermuten, dass die Fertilität bei Männern mit WBS eingeschränkt ist [22].

### Fazit

Die Leitlinien für die Diagnostik und Therapie des WBS basieren auf der internationalen Literatur und den Erfahrungen aus retrospektiven und prospektiven Verlaufsbeobachtungen der Autoren über einen Zeitraum von 15 Jahren. Der wissenschaftliche Beirat betreut seit 1989 mittlerweile etwa 420 Patienten mit WBS, die in den Zentren standardisiert diagnostiziert und behandelt werden. Es wurde Wert darauf gelegt, nur die notwendigen und durch wissenschaftliche Literatur belegten diagnostischen Maßnahmen in diesen Leitlinienkatalog aufzunehmen. Dadurch sind diese deutschen Leitlinien deutlich kürzer als die der American Academy of Pediatrics [1]. Das Kollektiv umfasst Patienten vom

frühen Säuglings- bis zum späten Erwachsenenalter. Im Anhang findet sich eine Auflistung der typischen Symptome und Befunde für das WBS ohne Gewichtung. Diese Liste ist als Hilfsmittel zur Dokumentation gedacht. Ein in der Praxis bewährtes und evaluiertes Scoresystem für die Diagnostik des WBS gibt es nicht.

### Korrespondierender Autor

PD Dr. C.-J. Partsch

Klinik für Kinder und Jugendliche, Städtische Kliniken Esslingen, Hirschlandstraße 97, 73730 Esslingen  
E-Mail: j.partsch@kliniken-es.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

### Anhang

#### Diagnostik

- > Die initiale altersunabhängige Diagnostik geht aus **Tabelle 1** hervor.
- > Zusätzlich werden altersabhängig weitere Analysen durchgeführt (**Tabelle 2**).
- > Diverse Untersuchungen sollten in verschiedenen Lebensaltern wiederholt werden (**Tabelle 3**).
- > Die symptomorientierte Diagnostik geht aus **Tabelle 4** hervor.
- > Die Ergebnisse werden in einem Erhebungsbogen festgehalten (**Tabelle 5**).

## Therapie

Die Behandlungsmaßnahmen sind in Tabelle 6 dargestellt.

## Literatur

- American Academy of Pediatrics (2001) Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 107:1192 -1204
- Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D (1962) Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26:1235 -1240
- Bird LM, Billman GF, Lacro RV et al. (1996) Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 129:926 -931
- Fryns JP, Borghgraef M, Volcke P et al. (1991) Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 40:253
- Giannotti A, Tiberio G, Castro M et al. (2001) Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 38:767 -768
- Gosch A (2001) Mütterliche Belastung bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom, Down-Syndrom, geistiger Behinderung nichtsyndromaler Ätiologie im Vergleich zu der nichtbehinderter Kinder. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 29:285 -295
- Gosch A, Pankau R (1994) Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 53:335 -339
- Gosch A, Pankau R (1995) Entwicklungsdiagnostische Ergebnisse bei Kindern mit Williams-Beuren-Syndrom. *Kindheit Entwicklung* 4:143 -148
- Gosch A, Pankau R (1998) Der Verhaltensphänotyp beim Williams-Beuren-Syndrom: Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. *Z Klin Psychol Psychiatr Psychother* 46:289 -302
- Gosch A, Städing G, Pankau R (1994) Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 52:291 -296
- Hertzberg J, Nakisbendi L, Needleman HL et al. (1994) Williams syndrome-oral presentation of 45 cases. *Pediatr Dent* 16:262 -267
- Kruse K, Pankau R, Gosch A et al. (1992) Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr* 121:902 -907
- Mervis CB, Klein-Tasman BP (2000) Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6:148 -158
- Mervis CB, Morris CA, Bertrand J et al. (1999) Williams syndrome. Findings from an integrated program of research. In: Tager-Flusberg H (ed) *Neurodevelopmental disorders*. MIT Press, Cambridge, pp 65 -110
- Morris CA, Leonard CO, Dilts C et al. (1990) Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:102 -107
- Pankau R, Partsch CJ, Gosch A et al. (1992) Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 151:751 -755
- Pankau R, Partsch CJ, Gosch A et al. (1998) Williams-Beuren-Syndrom - Spät diagnose bei einem 24-jährigen Mann. *Monatsschr Kinderheilkd* 146:93 -96
- Pankau R, Partsch C-J, Siebert R et al. (2000) Williams-Beuren syndrome 35 years after the diagnosis in one of the first Beuren patients. *Am J Med Genet* 91:322 -324
- Pankau R, Partsch C-J, Winter M et al. (1996) Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 63:301 -304
- Partsch C-J, Dreyer G, Gosch A et al. (1999) Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 134:82 -89
- Partsch C-J, Japing I, Siebert R et al. (2002) Central precocious puberty in girls with Williams-Beuren syndrome (WBS). *J Pediatr* 141:441 -444
- Partsch C-J, Pankau R, Blum WF et al. (1994) Hormonal regulation in children and adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 51:251 -257
- Preus M (1984) The Williams syndrome: objective definition and diagnosis. *Clin Genet* 25:422 -428
- Rose C, Wessel A, Pankau R et al. (2001) Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome - another cause of arterial hypertension. *Eur J Pediatr* 160:655 -658
- Scherer SW, Cheung J, MacDonald JR et al. (2003) Human chromosome 7: DNA sequence and biology. *Science* 300:767 -772
- Schulman SL, Zderic S, Kaplan P (1996) Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr* 129:466 -469
- Scothorn DJ, Butler MG (1997) How common is precocious puberty in Williams syndrome? *Clin Dysmorphol* 6:91 -93
- Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K (2002) Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 17:269 -271
- Wessel A, Pankau R, Kececioglu D et al. (1994) Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 52:297 -301
- Wessel A, Motz R, Pankau R et al. (1997) Arterielle Hypertension und Blutdruckprofil bei Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom. *Z Kardiol* 86:251 -257
- Wessel A, Pankau R, Berdau W et al. (1997) Aortic stiffness with the Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol* 18:244
- Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R et al. (2004) Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome *Am J Med Genet* (im Druck)
- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB (1961) Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311 -1318
- Winter M, Pankau R, Amm M et al. (1996) The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 49:28-31

Monatsschrift Kinderheilkunde 2005 · 153:273 -280

DOI 10.1007/s00112-005-1100-y

Online publiziert: 22. Februar 2005

© Springer Medizin Verlag 2005

Redaktion: D. Reinhardt, München