

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. (UMF Temeschburg) H.-H. Horch)

**Über die Mikrodeletion 22q11.2 unter besonderer
Berücksichtigung assoziierter Fehlbildungen im
Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich
(Eine Literaturübersicht)**

Birgit Jaensch

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Zahnheilkunde
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. R. Sader
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. (UMF Temeschburg) H.- H. Horch

Die Dissertation wurde am 31.10.2002 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 11.12.2002 angenommen.

Meinen Eltern

In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	5
2	PROBLEMSTELLUNG.....	6
2.1	NOMENKLATUR	6
2.1.1	<i>DiGeorge-Syndrom (DGS).....</i>	7
2.1.2	<i>Velo-Cardio-Faciale Syndrome (VCFS).....</i>	8
2.1.3	<i>Conotruncal Anomaly Face Syndrome CAFS/CAS.....</i>	8
2.1.4	<i>Catch 22 Akronym.....</i>	8
2.1.5	<i>DG-/VCF Syndrom.....</i>	9
2.1.6	<i>Deletion 22q11.2 (del22q11.2).....</i>	9
2.2	GESCHICHTE.....	10
2.2.1	<i>DiGeorge Syndrom.....</i>	10
2.2.2	<i>Velo-Cardio-Faciale Syndrom (VCFS)/Goldberg-Shprintzen-Syndrom.....</i>	11
2.3	PATHOGENESE.....	13
2.3.1	<i>Genetik.....</i>	14
2.3.2	<i>Vererbung.....</i>	15
2.3.3	<i>Weitere Pathogenesetheorien.....</i>	16
2.4	INZIDENZ.....	20
2.5	SPEZIELLE KLINISCHE DYSMORPHIEZEICHEN IM MUND- KIEFER- GESICHTSBEREICH	21
2.5.1	<i>Extraorale Dysmorphiezeichen.....</i>	21
2.5.2	<i>Intraorale Merkmale.....</i>	26
2.5.3	<i>Veränderungen am Gaumen.....</i>	28
2.5.4	<i>Velopharyngeale Dysfunktionen.....</i>	37
2.6	ALLGEMEINE KLINISCHE DYSMORPHIEZEICHEN	44
2.6.1	<i>Skelett.....</i>	44
2.6.2	<i>Wachstum.....</i>	44
2.6.3	<i>Hämatologie.....</i>	45
2.6.4	<i>Herzfehlbildungen.....</i>	45
2.6.5	<i>Gefäßanomalien.....</i>	46
2.6.6	<i>Immunsystem.....</i>	46
2.6.7	<i>Endokrines System.....</i>	46
2.6.8	<i>Niere.....</i>	47
2.6.9	<i>Neurologie.....</i>	47
2.6.10	<i>Neuropsychologie.....</i>	47
2.6.11	<i>Psychische Störungen.....</i>	48
2.6.12	<i>Weitere Merkmale.....</i>	48
2.7	KLINISCHE MERKMALE IN ABHÄNGIGKEIT DES ALTERS	49
2.7.1	<i>Pränatale Diagnose.....</i>	49
2.7.2	<i>Neonatale Präsentation.....</i>	49
2.7.3	<i>Kindheit.....</i>	50

2.7.4	<i>Erwachsene</i>	50
2.8	PROGNOSE.....	51
2.9	KLINISCHE BEHANDLUNG.....	51
3	BEDEUTUNG DER DELETION 22Q11 FÜR DIE MUND-KIEFER- GESICHTSCHIRURGIE	53
4	DISKUSSION	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	69
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
9	VERZEICHNIS DER DIAGRAMME UND TABELLEN	71
10	DANKSAGUNG	72
11	LEBENS LAUF	73

1 Einleitung

Dysmorphiesyndrome stellen im Verständnis ihrer Pathogenese und bei der Diagnose trotz etlicher Fortschritte eine Herausforderung dar. Bei der Beobachtung von Fehlbildungssyndromen fallen Ähnlichkeiten des phänotypischen Erscheinungsbildes und der klinischen Symptomatik auf. Bei den weniger stark ausgeprägten Dysmorphien, die häufig in der Bevölkerung auftreten, kommt es oft zu phänotypischen Überschneidungen mit anderen Syndromen. Dadurch fallen die Erkennung, die Zuordnung und die richtige Behandlung der Patienten schwer.

Eine sehr wichtige Erkenntnis der letzten Jahre in Bezug auf klinische Fehlbildungen ist, dass das Velo-Cardio-Facial Syndrom (VCFS) und das DiGeorge Syndrom (DGS) durch denselben Gendefekt am Chromosom 22 hervorgerufen werden. Zuvor konnte die klinische Diagnose dieser Syndrome nur bei Patienten mit typisch klinischen Erscheinungsformen gestellt werden [43]. Dank der Molekulargenetik können auch Patienten mit mildem Phänotypus und atypischen Merkmalen diagnostiziert werden. Als Folge wird das klinische Spektrum des DGS und des VCFS, das früher nur Patienten mit kompletten und deswegen meist gravierenden Symptomen beinhaltete, deutlich breiter. Die Häufigkeit dieses Syndroms liegt daher sehr viel höher als früher angenommen und wird auf ungefähr eins zu viertausend der Lebendgeburten geschätzt [20]. In der Literatur werden die Syndrome VCFS und DGS als die verschiedenen Ausdrucksformen dieser Störung beschrieben [86].

Ziel dieser Doktorarbeit ist es die klinischen Manifestationen, besonders die damit assoziierten Fehlbildungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich darzustellen und einen historischen Überblick über die Syndrome zu geben, die durch einen kleinen Defekt am Chromosom 22 hervorgerufen werden.

2 Problemstellung

2.1 Nomenklatur

Die Mikrodeletion 22q11 ist ein häufiger genetischer Defekt. *Deletion* heißt, dass ein Stück des Chromosoms verloren gegangen ist. Die fehlende Erbinformation ist normalerweise auf dem Chromosom 22 Band *11* des kurzen Armes (q) zu finden.

Seit der Einführung von genetischen Tests zur Diagnostik von Fehlbildungssyndromen wurde bei einer großen Anzahl von Patienten eine mit dem gewöhnlichen Lichtmikroskop nicht sichtbare Deletion am Chromosom 22 gefunden [21]. Der Verlust des Chromosomenstücks 22q11 zeigt sich in einer Vielfalt von Erscheinungsbildern. Früher wurden die Patienten allein durch ihr äußeres Erscheinungsbild (Phänotypus) den verschiedenen Syndromen zugeordnet. Dadurch bildeten sich bezüglich des Interessengebietes der Untersuchenden drei unterschiedliche Patientengruppen. Die Bezeichnung DiGeorge Syndrom wurde den Patienten aus dem Fachgebiet der Immunologie gegeben, Velokardiofaziales Syndrom aus dem Fachbereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und Conotruncal Anomaly Face Syndrom aus dem Fachbereich der Kardiologie [43]. Bei allen drei Patientengruppen wurden viele Merkmale die sich überschneiden festgestellt. Durch die unklare Pathogenese und die Variabilität des Phänotyps wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl von Benennungen und Unterteilungen vorgeschlagen. Seit der European Collaborative Studie zeigt sich die Tendenz diese Syndrome aufgrund ihrer Pathogenese Deletion 22q11 zu nennen.

Syndrom	Deletion 22q11
DiGeorge Syndrom	83%
Velokardiofaziales Syndrom	68%
Conotruncal Anomaly Face Syndrom	98%

Tab.1: Prävalenz der Del 22q11 in DGS (DiGeorge Syndrom), VCFS (Velokardiofaziales Syndrom) und CAFS (Conotruncal Anomaly Face Syndrom) [37, 81]

2.1.1 DiGeorge-Syndrom (DGS)

In der Literatur findet man als Alternativbezeichnungen das dritte und vierte Schlundtaschensyndrom, die Thymus- und Nebenschilddrüsen -hypoplasie oder -aplasie, das Conotruncal Anomaly Face Syndrom, das Takao Syndrom, das Harington-Syndrom, das Akronym CATCH 22 und die Deletion 22q11 [31, 73].

Das DiGeorge-Syndrom ist durch einen Herzfehler und eine Hypokalzämie, hervorgerufen durch eine Hypoplasie des Thymus und der Nebenschilddrüsen, gekennzeichnet. Für diesen Phänotypus kann die fehlerhafte Wanderung der Halsneuralleiste in die Derivate der Schlundbögen und -taschen verantwortlich sein. Zu 83% wird das DiGeorge-Syndrom jedoch durch eine Deletion am Chromosom 22 (22q11) verursacht [43]. Dies bezeichnet man als DiGeorge Syndrom Chromosomenregion (DGCR) [73]. Bevor die Molekulargenetik zur Diagnostik verfügbar war, wurden folgende Einteilungen vorgeschlagen:

- Komplettes DiGeorge Syndrom** zeichnete sich durch eine Thymusaplasie aus [67].
- Partielles DiGeorge Syndrom** sollte bei Thymushypoplasie, mit oder ohne Ektopie, bei normaler histologischer Struktur verwendet werden [67].
- DiGeorge Komplex** war der Versuch die unterschiedlichen Fehlbildungen zusammenzufassen, das DiGeorge Syndrom sollte für Patienten mit typischer Fazies vorbehalten sein [16].
- DiGeorge Sequenz/
DiGeorge Anomalie** Die Bezeichnungen DiGeorge Sequenz oder DiGeorge Anomalie wurde bevorzugt als deutlich wurde, dass es sich um ein Krankheitsbild mit unterschiedlicher Ätiologie handelte. Das DiGeorge-Syndrom sollte DiGeorge Anomalie genannt werden, wenn es auf eine Entwicklungsstörung der III.- und IV. Schlundbögen und -taschen zurückzuführen ist [8, 62].

2.1.2 Velo-Cardio-Faciale Syndrome (VCFS)

In der Literatur findet man häufig die Alternativbezeichnungen Goldberg Shprintzen Syndrom, Shprintzen Syndrom, CATCH 22 und Deletion 22q11.

Die hauptsächlichen Merkmale des velokardiofazialen Syndroms sind durch eine offene oder geschlossene Gaumenspalte, Herzfehler, Gesichtsdysmorphien, kleine Körpergröße, Hypotonie, dünne Hände und Zehen, Lernschwierigkeiten und geistige Retardierung charakterisiert [35, 93]. Der Phänotypus zeigt erhebliche Variationen und es sind nicht alle Erscheinungsformen in jedem Fall vertreten. Die Patienten haben laut Driscoll u. Mitarb. 1993 zu 68% eine Mikrodeletion am Chromosom 22q11 [29].

2.1.3 Conotruncal Anomaly Face Syndrome CAFS/CAS

Als Alternativbezeichnung findet man das Takao Syndrom und die Deletion 22q11. Das von den Japanern beschriebene "Conotruncal Anomaly Face Syndrome" stimmt klinisch mit dem DiGeorge Syndrom überein [55]. Im Vordergrund stehen die kardiovaskulären Ausprägungen [73].

2.1.4 Catch 22 Akronym

Die drei Erscheinungsformen CAFS, DGS und VCFS gehören in dieselbe Gruppe, da der überwiegende Anteil der Patienten eine 22q11 Deletion zeigt [73]. Diese Erkenntnis brachte Wilson u. Mitarb. 1993 dazu das Akronym CATCH 22

- C** Cardiac abnormalities (Herzanomalien)
- A** Abnormal facies (Gesichtsanomalien)
- T** Thymus hypoplasia (Thymushypoplasie)
- C** Cleft palate (Gaumenspalte)
- H** Hypocalcaemia (Hypokalzämie)
- 22** Affected chromosome (Fehlerhaftes Chromosom)

als Sammelbegriff für alle Phänotypen mit derselben genetischen Ätiologie einzuführen [95].

2.1.5 DG-/VCF Syndrom

Vantrappen u. Mitarb. schlagen 1999 die Bezeichnung DG/VCF Syndrom vor, da sie mehr Bezug zu den früher beschriebenen Syndromen hat als das Akronym CATCH 22 [90].

2.1.6 Deletion 22q11.2 (del22q11.2)

Die Deletion 22q11.2 wird bei 83% der Patienten mit DGS, bei 68% der Patienten mit VCFS und bei 29% der nicht spezifisch konotrunkalen Patienten gefunden [29].

2.2 Geschichte

In der folgenden Abhandlung werden das DiGeorge Syndrom und das Velokardiofaziale Syndrom dargestellt. Beide werden heute aufgrund ihrer Pathogenese als Mikrodeletion 22q11 (Del 22q11) bezeichnet.

2.2.1 DiGeorge Syndrom

1828 berichtete Harington in einem Brief an die London Medical Gazette über ein Kind, das in einem Alter von 8 Tagen an Krämpfen verstarb. Bei der Autopsie wurde kein Thymusgewebe gefunden [46]. In den zwanziger und dreißiger Jahren folgten weitere Fallbeschreibungen von im Säuglingsalter verstorbenen Patienten, die an Krampfanfällen gelitten hatten. Bei diesen Patienten ließ sich eine Hypoplasie des Thymus darstellen, ohne dass dieser histologisch verändert war. Es fehlte bei allen verstorbenen Patienten mit diesem Erkrankungsbild drei der vier Epithelkörperchen [5, 76, 77]. Schon damals wurde auf die gemeinsame Abstammung von Thymus und Epithelkörperchen aus der dritten und vierten Schlundtasche hingewiesen. Angelo DiGeorge erkannte 1968 bei vier Patienten einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Thymusfehlbildung und einem zellulären Immundefekt [27]. Diese Fehlbildungskombination erhielt 1969 nach einem Vorschlag von Robert Good u. Mitarb. den Namen DiGeorge Syndrom [38]. Der Phänotypus dieses Syndroms wurde erweitert, so dass er zusätzlich angeborene Herzfehler und Gesichtsdysmorphien beinhaltete [37]. Die ersten genetischen Ergebnisse eines Patienten mit DiGeorge Syndrom zeigten eine komplette Monosomie 22 [71]. Es folgten viele Artikel, die die Variabilität des DiGeorge Syndroms darstellten. Conley u. Mitarb. versuchten 1979 die unterschiedlichen Fehlbildungen durch den Begriff DiGeorge Komplex zu klassifizieren. Das DiGeorge Syndrom sollte nur für Patienten mit typischer Fazies vorbehalten sein [16]. 1981 veröffentlichten de la Chapelle u. Mitarb. genetische Untersuchungen an einer Familie, in der vier Kinder eine Deletion am Chromosom 22 aufwiesen [21]. 1982 beschrieben Kelly u. Mitarb. drei weitere Fälle von nicht verwandten DiGeorge Patienten mit Monosomie am Chromosom 22 [54]. In den darauf folgenden zehn Jahren folgten viele in der Weltliteratur beschriebene Fälle mit DiGeorge Syndrom [53].

Catherine u. Mitarb. konnten 1991 durch die Bestimmung von Lymphozytensubpopulationen im fetalen Blut eine DiGeorge Anomalie diagnostizieren [13].

Wilson u. Mitarb. führten 1993 das Akronym CATCH 22 ein. Damit trugen sie der häufig einheitlichen genetischen Ätiologie verschiedener Phänotypi, Syndromen und Fehlbildungskomplexen Rechnung. Das Akronym umfasst Cardiac defect, Abnormal face, Thymus hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia und als gemeinsame Ursache eine Deletion am Chromosom 22q11 [95]. 1997 wurde die European-Collaborative-Studie zur Mikrodeletion 22q11 veröffentlicht. In diesem Artikel werden die klinischen Daten von 558 Patienten, die eine Deletion in der DiGeorge Critical Region (DGCR) haben, beschrieben [81]. 1999 wurde in der Zeitschrift Genetic Counselling eingehend über das Treffen mit dem Schwerpunkt Velo-Cardio-Faciale Syndrom (Del 22q11) berichtet.

2.2.2 Velo-Cardio-Faciale Syndrom (VCFS)/Goldberg-Shprintzen-Syndrom

Strong berichtete 1968 von einem familiären Syndrom mit rechtsseitigen Aortenbogen, geistiger Retardierung und Gesichtsfehlbildungen [86]. Shprintzen u. Mitarb. schrieben 1979 einen Bericht über zwölf Kinder mit velokardiofazialem Syndrom. Als Erkennungsmerkmal wurde eine offene oder geschlossene bzw. submuköse Spalte des weichen Gaumens, Gesichtsdysmorphien, Herzanomalien, Lernschwierigkeiten und Sprachstörungen angegeben. Außerdem diskutierten sie, ob dieses Syndrom autosomal dominant vererbt wird. Auch die Vererbung auf den Geschlechtschromosomen konnte nicht ausgeschlossen werden [83]. Während dieser Zeit wurden mehrere Patientenfälle beschrieben und die Erkennungsmerkmale dieses Syndroms nahmen rapide zu. Williams u. Mitarb. bewiesen 1985 in zwei Fällen, dass das VCFS autosomal dominant vererbt wird [93]. Zur gleichen Zeit wurden die Überschneidungen der Phänotypen zwischen dem DiGeorge Syndrom und dem VCFS beschrieben [32]. MacKenzie-Stepner stellte 1987 die Verbindung zwischen Gefäßanomalien und dem Velokardiofazialem Syndrom her [68]. Stevens u. Mitarb. behaupteten 1990, dass das velokardiofaziale Syndrom der vererbten Form des DiGeorge-Syndroms entspräche [85]. 1992 wurde das VCFS als eine

autosomal dominant vererbte Störung beschrieben, die als charakteristische Merkmale eine Gaumenspalte, Herzfehler, Lernschwierigkeiten und ein typisches Gesicht aufweisen. Selten wurden bei VCFS Patienten Manifestationen des DiGeorge Komplexes wie Hypokalzämie, hypo- oder aplastisches lymphatisches Gewebe und ein T- Zelledefizit gefunden. Es wurde vermutet, dass diese beiden Syndrome teilweise den gleichen Ursprung haben könnten.

Die Ergebnisse der Studie von Driscoll u. Mitarb. im Jahr 1992 zeigten eine Deletion am Chromosom 22q11, welche die Hypothese der gleichen Kausalität bestätigten. Zur Diagnostik von VCFS und DGS schlugen sie den Gebrauch von molekulargenetischen Analysen vor [28]. Schon 1993 schrieben Wilson u. Mitarb. in ihrer Diskussion, dass sie vermuten, dass die Merkmale des DGS, des VCFS und des Conotruncal Anomaly Face Syndrome (CAS) Erscheinungsformen einer einzigen Erkrankung sind und dass die charakteristischen Zeichen abhängig vom Alter des Patienten und von der vorherrschenden klinischen Manifestation sind. Die Newcastle Upon Tyne Group schlägt das Akronym CATCH 22 als alternative Bezeichnung für das velokardiofaziale Syndrom vor [95]. Es wurden weitere Artikel veröffentlicht, die diese Merkmale des VCFS beschreiben. Teilweise wurden VCFS und DGS Patienten gemeinsam dargestellt.

1997 wurde die European-Collaborative-Studie zur Mikrodeletion 22q11 veröffentlicht [81]. In diesem Artikel werden die klinischen Daten von 558 Patienten, die eine Deletion in der DiGeorge Critical Region (DGCR) haben, beschrieben [81]. 1999 wurde in der Zeitschrift Genetic Counselling eingehend über das Treffen mit dem Schwerpunkt Velo-Cardio-Faciale Syndrom (Del 22q11) berichtet.

2.3 Pathogenese

Die Hauptmerkmale der Deletion 22q11 sind Herzfehler, Ausfall der zellulären Immunität, Hypokalzämie, Gesichtsdysmorphien und Gaumenanomalie. Dies hatte vor Gebrauch der Molekulargenetik die Einteilung in drei Patientengruppen zur Folge. Familial Conotruncal Anomaly wurde dem Syndrom aus dem Fachbereich der Kardiologie, DiGeorge Anomalie aus dem Fachgebiet der Immunologie, Velokardiofaziales Syndrom aus dem Fachbereich der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie gegeben [45]. Überschneidungen der Merkmale werden bei allen drei Patientengruppen gefunden, aber es muss auch Unterschiede in den zugrunde liegenden Ursachen der Syndrome selbst geben, da sich charakteristische Hauptmerkmale stark unterscheiden.

Es wurden Proben genommen um molekulargenetische Analysen von geeigneten Patienten durchzuführen. Das Ergebnis war, dass 83% der DiGeorge Syndrom Patienten, 68% der Velokardiofazialen Syndrom Patienten und 98% der sporadischen, nicht mit einem Syndrom in Verbindung gebrachten Conotruncal Anomaly Face Patienten eine Deletion am Chromosom 22q11 aufwiesen [29, 73]. Ein Zusammenhang zwischen Deletionsgröße und klinischem Erscheinungsbild konnte nicht erkannt werden, allerdings müssen auch andere Ursachen in Betracht gezogen werden [90].

An exogenen Noxen können Alkohol und Derivate des Vitamin A eine Rolle spielen. Auch ein mütterlicher Diabetes kann zu diesem Erscheinungsbild führen [45]. Bei einigen DGS Patienten wurden zusätzliche Defekte am Chromosom 10p13 gefunden [45, 73]. Es gilt als gesichert, dass die Pathogenese der DiGeorge-Sequenz heterogener Natur ist [62]. Es liegt eine Entwicklungsstörung der 3. und 4. Schlundtasche während der 4. bis 7. Embryonalwoche vor. Sowohl der Thymus als auch die Parathyroideae entstammen diesen Schlundtaschen. Die häufigsten Gefäßfehlbildungen gehen auf eine fehlerhafte Differenzierung in der 3., 4. und 6. Embryonalwoche zurück. Die komplexen konotrunkalen Viten, wie eine Fallot'sche Tetralogie oder ein Trunkus arteriosus communis, entstehen durch eine gestörte Entwicklung des Konus bzw. des Trunkus ab dem 30. Embryonaltag. Auch die fazialen Dysmorphien lassen sich auf Schädigungen während der 6. bzw. 7. Embryonalwoche zurückführen [62].

2.3.1 Genetik

Nach sorgfältiger Überprüfung der Literatur stellten Goldberg u. Mitarb. im Jahre 1993 fest, dass VCFS die vererbte Form der DiGeorge Sequenz darstellt [34]. In einer Studie über das Vorkommen der 22q11 Mikrodeletion bei DGS und VCFS Patienten, wurden von Driscoll u. Mitarb. im Jahre 1993 bei 76 Patienten die DGCR (DiGeorge Chromosomenregion) untersucht [29]. Es wurde bei 83% der DGS Patienten und bei 68% der VCFS Patienten eine Deletion am Chromosom 22q11 erkannt. Die aktuelle Methode der Wahl zum Nachweis der Deletion ist die "fluorescence in situ hybridisation" (FISH). Durch eine Markierung der Chromosomen in der Metaphase (Di George Chromosome Region Probe (D22S75), Kontrollprobe (D22S39)) entstehen fluoreszierende Signale auf beiden Chromatiden eines Chromosoms; eine Deletion lässt sich nachweisen, sobald eines der beiden Signale für die DiGeorge Region fehlt (Sensitivität 70-90%). Die DGCR Region beginnt am Ort D 22 S 75 (N25) und endet bei D 22 S 259 (pR32) [29]. DGS wurde in der früheren Literatur als autosomal dominanter, autosomal rezessiver und auch als X-chromosomaler Vererbungsmodus beschrieben. VCFS hat die Deletion an derselben Stelle wie DGS, wird aber als autosomal dominanter Vererbungsmodus beschrieben. Die Patienten ohne nachweisbaren Gendefekt könnten trotzdem eine Mikrodeletion haben, die von den zu Verfügung stehenden Markern noch nicht erkannt wird. Diese Störungen könnten aber auch durch Punktmutationen innerhalb des kritischen Bereiches hervorgerufen werden. Als Alternative kann auch ein anderes Chromosom betroffen sein, wie z.B. das Chromosom 10p, welches in der Literatur schon in Zusammenhang mit DGS gebracht wurde. Außerdem werden Teratogene, wie Vitamin A, Alkohol, mütterlicher Diabetes in Verbindung mit dem DGS gebracht [29].

Die Deletion am Chromosom 22q11 ist in den meisten Fällen durch eine DeNovo Deletion in der Gametogenese entstanden. Bis heute wurde noch kein Zusammenhang zwischen der Größe der Deletion und dem Phänotypus gefunden [90].

2.3.2 Vererbung

Das DiGeorge-Syndrom tritt gewöhnlich sporadisch auf und ist das Ergebnis einer De Novo 22 Deletion. In Berichten wurden viele verschiedene Erscheinungsformen dieser Deletion bei mehreren Familienmitgliedern mit unterschiedlichen Phänotypen beschrieben. Man betrachtete es als einen autosomal dominanten Erbgang [73]. Stevens u. Mitarb. schlugen im Jahr 1990 vor, dass solche Familienfälle als velokardiofaziales Syndrom angesehen werden sollten [85]. Der variable Phänotyp wurde früher als Merkmal von DGS angesehen. Im Jahr 1991 berichteten Wilson u. Mitarb. von dem ersten dominanten Stammbaum, der mit der 22q11 Deletion in Verbindung gebracht wurde [94]. Die Mutter hatte die typischen Gesichtsfehlbildungen. Von den betroffenen Nachkommen hatte der eine Aortenisthmusstenose, der andere einen Ventrikelseptumdefekt und der dritte ein DiGeorge-Syndrom. Desweiteren fanden sie in 5 von 9 Familien, die sie aufgrund eines familiär auftretenden Herzfehlers untersuchten, eine 22q11 Deletion [94]. Bei einigen der betroffenen Familienmitglieder waren leichte Fehlbildungen zu sehen, die typisch für das DiGeorge-Syndrom sind [73].

In der European Collaborative Studie hatten alle 558 Patienten eine Deletion am Chromosom 22q11 innerhalb der DGS Region. Die Patienten wurden nur einmal überprüft, so dass keine Rückschlüsse über den Zusammenhang der Größe der Deletion und der Phänotypen gezogen werden konnten. Von 285 Patienten waren die elterlichen Deletionsdaten verfügbar. 204 von 285 Patienten (72%) hatten De Novo Deletionen. Bei 37 Eltern konnte eine De Novo Deletion festgestellt werden, 13 mütterlichen Ursprungs und 24 väterlichen Ursprungs. Eine vererbte Deletion erschien bei 81 von 285 Patienten (28%). 61 Deletionen wurden mütterlicherseits vererbt, 18 väterlicherseits [81].

2.3.3 Weitere Pathogenesetheorien

2.3.3.1 Theorie des lokalen Insultes

Die beim DiGeorge Syndrom am häufigsten betroffenen Organe befinden sich zu einem bestimmten Zeitpunkt (4.-7. Woche der Embryonalentwicklung) in einer topographisch engen Beziehung mit zum Teil sich gegenseitig bedingenden Entwicklungsschritten. Deswegen sehen manche Autoren einen kausalen Zusammenhang für die verschiedenen Erscheinungsformen dieses Syndroms im Sinne eines lokalen Insultes während der vierten bis siebten Woche der Embryonalentwicklung. Weitere Unterstützung dieser Theorie sahen Harvey u. Mitarb. im Jahr 1970 darin, dass die Assoziation der Fehlbildung eines lymphatischen Organs und einem angeborenen Herzfehler auch bei anderen Erkrankungen (z.B. Asplenie) bekannt ist [32, 47]. Im Gegensatz dazu vertreten Bernard u. Mitarb. im Jahre 1980 die Auffassung, dass allein aufgrund der nachbarschaftlichen Beziehung nicht auf einen monokausalen Zusammenhang zwischen Thymus- und Herzfehlbildung geschlossen werden kann, da beide Erscheinungsformen dieses Syndroms auch als isolierte Krankheitsbilder auftreten [4].

2.3.3.2 Theorie der primären Herz- und Gefäßfehlbildungen

1975 sieht Robinson die primäre Ursache des DiGeorge Syndroms in einer Herz- oder Gefäßfehlbildung, welche zu einer Minderperfusion der IV. embryonalen Aortenbögen führt. Während der Embryonalperiode bewirken vor allem hämodynamische Einflüsse die Ausbildung des zentralen Gefäßstammes aus den embryonalen Aortenbögen [76]. Ventrikelseptumdefekte, Aortenklappenstenosen und vor allem Conotruncusanomalien führen zu einer Minderperfusion des linken IV. Aortenbogens und verursachen dadurch eine Hypoplasie bzw. Obliteration [32]. Davon wird auch die Blutversorgung des Thymus, der Parathyroideae und der Thyroidea betroffen, welche während der Embryonalperiode über die paarige Arteria thyroidea ima gewährleistet wird.

Diese soll entweder direkt aus den IV. Aortenbögen entspringen oder links aus der Arteria carotis communis und rechts aus dem Truncus brachiocephalicus. Generell führt nach dieser Theorie jede frühe Involution der Arteria thyroidea ima zu einer Regression von Thymus, Parathyroidea und evtl. auch der Thyroidea. Eine Beweisführung dieser These dürfte sich als schwierig erweisen, da die Arteria thyroidea ima nur während einer relativ kurzen Zeit der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle für die Entwicklung der III. und IV. Schlundtaschenderivate hat [32].

2.3.3.3 Exogene Faktoren

Zur Diskussion der Entstehung eines DiGeorge Syndroms durch exogene keimschädigende Faktoren führten die Beobachtungen an vier Patienten mit mütterlichem Alkoholismus und einem gestörten Zinkmetabolismus [14, 74]. Im Mäuseversuch führt Alkoholzufuhr während der Schwangerschaft zu einer Depression der T-Zellfunktion, während die B-Lymphozyten nicht betroffen sind. Analog wurde bei 13 Patienten mit Alkoholembryopathie eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei verminderter T-Zellfunktion und Dysgammaglobulinämie beobachtet. Arbeiten von Amman u. Mitarb. im Jahr 1982 zeigen, dass Kinder mit DiGeorge Syndrom und Kinder mit Alkoholembryopathie auffallende Symptomähnlichkeiten aufwiesen [2].

	Symptom
Augen	antimongoloide Lidachse
Ohren	tiefsitzend, dysplastisch
Unterkiefer	Mikrognathie
Herz Gefäße	VSD, ASD, Duktus Botalli apertus
ZNS	Mikrozephalus, psychomentale Retardierung
Harnorgane	Hydronephrose
Entwicklung	Wachstumsverzögerung
Immunfunktion	Infektanfälligkeit, zelluläre Immundepression

Tabelle 2: Zusammenstellung der Symptomähnlichkeiten von Alkoholembryopathie und DiGeorge Syndrom [2].

Über die jeweils speziell schädigenden Agenzien (Äthanol, Metaboliten oder sekundäre Mangelzustände) besteht noch Unklarheit. Im Gegensatz zum DiGeorge Syndrom ist die Alkoholembryopathie nicht mit schweren Herzfehlern und Hypoparathyreoidismus vergesellschaftet. Amman u. Mitarb. kommen zu dem Schluss, dass eine Interaktion von mehreren teratogenen Noxen auslösend sein könnte, welche auch über den Schweregrad der Krankheit bestimmt [2]. Chronischer Alkoholabusus führt zu einer Verminderung von Vitamin A und dem Serum-Zink Gehalt. Bei Ratten führt Zink-Mangel zu Thymusdefekten, zu Gesichtsfehlbildungen, zu Herz- und Gefäßfehlbildungen und zu Asplenie. Vitamin A-Mangel führte bei Ratten zu anomalen Gesichtern und Herzfehlbildungen [74].

2.3.3.4 Rhombenzephalische Neurochristopathie

Neue Erkenntnisse in der Embryologie haben Hinweise für die Pathogenese des DiGeorge Syndroms geliefert, die diese Erkrankung als Modell einer rhombenzephalischen Neurochristopathie mit einer Beteiligung des Rhombenzephalon ausweisen [18]. Aufgrund von Versuchen mit Wachtel-Huhn-Chimären konnte bewiesen werden, dass die aus der Neuralleiste stammenden Zellen zum dritten und vierten Eingeweidebogen wandern. Sie bilden unter anderem das Bindegewebe von Thymus, Parathyroidea, Thyroidea und der Zunge, die Wand der großen Gefäße der Herzbasis, die C-Zellen der Thyroidea, die bipolaren Neuroblasten der sensorischen und sensiblen Hirnganglien und die multipolaren Neuroblasten des Parasympathikus im Verdauungstrakt.

Das kombinierte Auftreten von Thymus-, Parathyroidea-, Herz- und Gefäßfehlbildungen lässt sich somit als Folge einer rhombenzephalischen Neurochristopathie verstehen. Der Befall des Rhombenzephalon führt zu einer Störung der elektrophysiologischen Aktivität und äußert sich klinisch in einem gestörten Schluck- und Saugakt, sowie in mangelhafter Zungenbeweglichkeit. Letzteres wiederum begünstigt sowohl die Entstehung von Gaumen- und Uvulaspalten, als auch einer Mikrognathie. Zudem sind Rhombenzephalopathien häufig mit mehr diffusen Störungen der Neuralleistenentwicklung begleitet, wobei dann auch Arinenzephalie, Lissenzephalie, Augenfehlbildungen, Fazialispareesen, Ohrmuscheldysplasien, Lippenspalten und ein kurzes Lippenphiltrum auftreten können.

Andere Fehlbildungen wie Fingeranomalien, Wirbelanomalien, Synostosen der Rippen, Analtredien und unvollständige Darmrotationen können mit diesem pathogenetischen Modell zwar nicht erklärt werden, gehören aber auch beim DiGeorge Syndrom zu den seltenen uncharakteristischen Begleitfehlbildungen [18].

2.4 Inzidenz

DGS und VCFS werden meistens durch eine Mikrodeletion am Chromosom 22q11 hervorgerufen. Seit Einführung eines Routine-Tests, steigt die Anzahl der diagnostizierten Patienten rapide an. Es werden viele Patienten mit gering ausgeprägten Symptomen und auch Patienten mit nicht-spezifischen Symptomen entdeckt. Die maximale Inzidenz der Deletion 22q11 wird in der Studie von Burn u. Mitarb. mit 1/4500 Geburten im Jahre 1993 gefunden. Dieser Wert wird durch die Schätzung von Devriendt u. Mitarb. im Jahre 1998, die bei ungefähr 1/4000 der Lebendgeburten liegt, bestätigt [9, 25]. In Mitteleuropa wird das Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten auf circa 1 pro 500 Geburten geschätzt. Isolierte Gaumenspalten treten in etwa 30% der Fälle auf. Bei mehr als 8% der Gaumen-Spalten-Patienten ohne Lippenspalte ist VCFS zu diagnostizieren [34].

2.5 Spezielle klinische Dysmorphiezeichen im Mund- Kiefer- Gesichtsbereich

2.5.1 Extraorale Dysmorphiezeichen

Die charakteristischen Dysmorphiezeichen lassen sich im Säuglingsalter schwer erkennen. Das faciale Erscheinungsbild dieser Patienten erscheint myopathisch. Sie zeigen ein langes schmales Gesicht mit prominenter Nase und breiter kantiger Nasenwurzel.



Abb.1: Junger Patient mit typischen Gesichtsdysmorphien [3]

Ein Defizit im Bereich des Jochbeins ist zu erkennen, der Oberkiefer scheint in der vertikalen Dimension zu groß. Der Mund ist klein und wird im Säuglingsalter halboffen gehalten. Eine Retrogenie kann vorhanden sein [75]. Die Patienten zeigen einen Hypertelorismus, das heißt, der Augenabstand ist vergrößert und der Nasenrücken verbreitert. Die Form der Ohren, die Nasenwurzel und der kleine Mund sind auffällig.



Abb.2: Ältere Patienten mit typischen Gesichtsdysmorphien [www.medscape.com]

2.5.1.1 Retrogenie

Die Retrogenie wird durch eine posteriore Verlagerung des Kiefergelenkes hervorgerufen. Diese Verlagerung entsteht durch die Abflachung der Schädelbasis. Es ist keine Mikrogenie festzustellen, die Mandibel ist in ihrer Morphologie normal ausgebildet [75, 34].

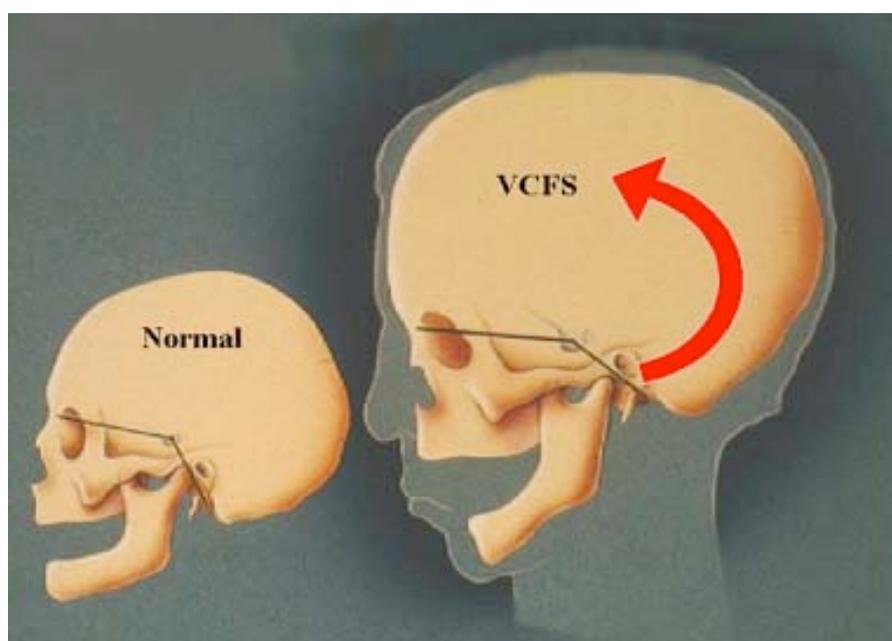


Abb.3: Patient mit flacher Schädelbasis und typischer Retrogenie
[www.vcfs.org]

2.5.1.2 Ohren

Die Ohren setzen tief an und sind nach posterior rotiert. Ferner sind folgende Merkmale auffällig; die Ohren beinhalten stark gefaltete Helicen, quadratische Helicen, hohle und vorstehende Ohren, preauriculäre Gruben, preauriculäre Anhängsel und enge Ohrkanäle [44].



Abb. 4: Typische Ohren bei Patienten mit Del 22q11 [www.vcfs.org]

2.5.1.3 Nase

Die Nasenwurzel und die Breite der Nase bei diesen Patienten sind sehr markant. Die Nasenspitze ist knollig und hat manchmal den Anschein leicht geteilt zu sein. Die Nasenlöcher sind enger und es sind auch eingeengte Nasengänge zu sehen [95]. Die Patienten zeigen eine prominente Nasenwurzel, eine knollige Nasenspitze, hypoplastische Nasenflügel und ein Nasenrübchen beziehungsweise eine geteilte Nasenspitze [44].



Abb. 5: Typische Nase bei Patienten mit Del 22q11 [www.vcfs.org]

2.5.1.4 Mund

Der Mund ist klein und wird nur selten geschlossen, das Philtrum ist kurz und schmal. Die Lippen sind dünn, die Unterlippe hat eine umgekehrte Falte [75]. Oft sind Einbisse der Oberkiefer Schneidezähne auf der Unterlippe zu erkennen.

2.5.1.5 Augenfehlbildungen

Äußerliche Merkmale waren Schlupflieder (41%), Ptosis (9%), Unterlidsack (6%), Antimongoloide Lidfalte (3%), und Distichiasis (3%). Verwundene Netzhautgefäße fand man bei 58% der Patienten. Embryotoxon posterius hatten 69%, tiefe Krypten 10%, Strabismus war bei 13%, kleiner Nervus opticus bei 7%, Amblyopie bei 6%, Hornhautnerven bei 3%, und zerstörte Austrittsstelle des Nervus opticus bei 3%. Einer der Patienten hatte eine Sklerokornea. Das Auftreten von Astigmatismus, Myopie und Hyperopie ist fast vergleichbar mit der Häufigkeit in der normalen Bevölkerung [69].

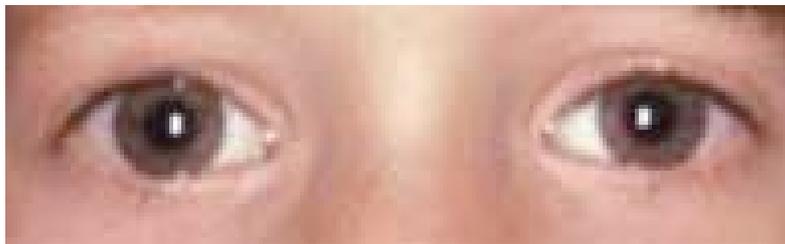


Abb. 6: Typische Augen bei Patienten mit Del 22q11 [www.vcfs.org]

2.5.2 Intraorale Merkmale

2.5.2.1 Dentition

Eine Verzögerung in der Entwicklung der Zahnkeime und beim Durchbruch der bleibenden Zähne ist festgestellt worden. Zusätzlich findet man Schmelzhypoplasien, die auf Mineralisationsstörungen während der Zahnentwicklung zurückzuführen sind. Bei einigen Patienten sind Nichtanlagen vorhanden [72, 75].



Abb. 7: Schmelzhypoplasien [E. Paschos]

2.5.2.2 Kiefer

Ein offener Biss in Kombination mit einer Klasse II Malokklusion ist bei diesen Patienten oft zu sehen. Diese Fehlstellung wird sowohl durch die Verschiebung des ganzen mandibulären Komplexes nach posterior, als auch durch den Zungendruck, in Kombination mit der muskulären Hypotonie hervorgerufen [72].



Abb.8: Offener Biss [E. Paschos]

2.5.3 Veränderungen am Gaumen

69% der Patienten mit einer Deletion 22q11 zeigen Gaumenfehlbildungen. Bei 27% wurde eine velopharyngeale Inkompetenz bestätigt. Trotz klinisch bedeutsamer velopharyngealer Inkompetenz wurde bei mehreren dieser Patienten von der Kardiologie anfänglich die 22q11 Deletion diagnostiziert [69]. 16% hatten eine submuköse Gaumenspalte, 11% eine offene Gaumenspalte, 5% wiesen eine Uvula bifida auf und 2% hatten eine Lippenspalte. 8% hatten eine "kindliche velopharyngeale Inkompetenz" oder eine verdeckte submuköse Gaumenspalte. Diese konnte diagnostiziert werden durch:

- den zeitlichen Verlauf mit nasaler Regurgitation und häufiger Otitis media;
- physische Untersuchung;
- eine Nasenendoskopie, um ein unkomplettes Verschließen des velopharyngealen Mechanismus während des Schreiens und des Schluckens zu zeigen.

14% hatten keine sichtbare Fehlbildung, waren aber zu jung um eine adäquate Sprechprobe zu geben. Nur 17% der Patienten hatten keine Gaumenabnormalitäten [69].

Befund	Prozentangabe
Velopharyngeale Inkompetenz	27%
Normal	17%
Submuköse Gaumenspalte	16%
Offene Gaumenspalte	11%
Kindliche velopharyngeale Inkompetenz	8%
Uvula bifida	5%
Lippenspalte/Lippen- und Gaumenspalte	2%
Weitere Beobachtungen	14%

Tabelle 3: Vergleich der velopharyngealen Veränderungen



Abb.9: Uvula bifida [E. Paschos]

2.5.3.1 Klassifikation der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Seit vielen Jahren gibt es in etlichen Ländern der Welt für Lippen-Kiefer-Gaumenspaltdformen die volkstümlichen Bezeichnungen "Hasenscharte" und "Wolfsrachen". Im Jahre 1967 einigten sich Chirurgen aus 50 Ländern auf eine einheitliche Klassifikation und eine klare Terminologie. Diese Klassifikation hat eine embryologische Hauptgliederung und eine anatomische Untergliederung, weil Lage und Entstehungsweise der Spalten nur aus der Entwicklungsgeschichte und nicht nach der Anatomie des fertig gebildeten Gesichtes verständlich werden.

Gruppe 1	Spalten des vorderen embryonalen Gaumens
	-Lippe rechts und/oder links -Kiefer rechts und/oder links
Gruppe 2	Spalten des vorderen und hinteren embryonalen Gaumens
	-Lippe rechts und/oder links - Kiefer rechts und/oder links -Harter Gaumen rechts und/oder links -Weicher Gaumen median
Gruppe 3	Spalten des hinteren embryonalen Gaumens
	-Harter Gaumen rechts und/oder links -Weicher Gaumen median
Gruppe 4	Seltene Gesichtsspalten
	-Mediane Spalte mit oder ohne Hypoplasie (Aplasie der Prämaxilla) -Schräge Gesichtsspalte (oroorbital) -Quere Gesichtsspalte (oroauriculär) -Spalten der Unterlippe, der Nase oder andere seltene Gesichtsspalten

Tabelle 4: Internationale Klassifikation der LKG - Spalten (Rom 1967) [30, 50]

2.5.3.2 Definition der Gaumenspalten

Isolierte Gaumenspalten sind mediane Spaltbildungen des harten und weichen Gaumens einschließlich der Uvula.

Weichgaumenspalten betreffen in unterschiedlichem Ausmaß die orale Schleimhaut, die darüberliegende Muskulatur des Weichgaumens und das nasale Schleimhautblatt.

Submuköse Gaumenspalten betreffen nur die Gaumenmuskulatur. Intakt sind dagegen die nasalen und oralen Schleimhäute. Dies täuscht bei oberflächlicher Betrachtung einen normalen Gaumen vor.

Okkulte submuköse Gaumenspalten vereinigen nur die vordere Gaumenmuskulatur, der Musculus uvula ist gespalten.

Alle Spaltformen können in unterschiedlichem Ausmaß sowohl vollständig als auch unvollständig und in Kombination auftreten.

2.5.3.3 Embryologie der Gaumenspalten

Die Gaumenspalten zählen zu den Hemmungsfehlbildungen. In der Phase 7. Woche post conceptionem ist der Gaumen physiologisch gespalten. Im Zwischenraum befindet sich die Zungenanlage, die sich im Verlauf der nächsten Wochen senkt. Die Gaumenplatten wachsen aufeinander zu und verbinden sich sowohl miteinander als auch mit dem Nasenseptum. Die Epithelschichten an den kontaktbildenden Flächen zwischen den Fortsätzen fallen dem programmierten Zelltod zum Opfer. Somit ist der Aufbau einer mesenchymalen Brücke zwischen den Gaumenplatten und dem Nasenseptum möglich. Im Falle einer Hemmung der Entwicklungsphase kann bis zur 10. Woche post conceptionem (12. Schwangerschaftswoche) der sekundäre Gaumen ein- oder beidseitig offen bleiben. Je später der Hemmungsprozess einsetzt, desto häufiger resultieren Mikroformen. Da im Gegensatz zur Spalte des primären Gaumens noch nie eine geschlossene Verbindung bestanden hat, spricht man bei der isolierten Gaumenspalte auch von einer Hemmungsfehlbildung [22].

2.5.3.4 Anatomische Grundlagen

Im Bereich des harten Gaumens führen Spaltbildungen zu Unterbrechungen der Kontinuität der Schleimhäute der Nase, des Mukoperiosts des Hartgaumens und der darunter liegenden Knochenplatte. Weichgaumenspalten sind dagegen durch funktionell wichtige Unterbrechungen der Muskelkontinuität in Verbindung mit Fehlinsertionen charakterisiert. Dies betrifft vor allem den Musculus levator veli palatini, der im nichtgespaltenen Gaumen eine Schlinge im Weichgaumen bildet. Diese Muskelschlinge ergänzt sich im Zusammenspiel mit der Muskulatur der Rachenhinterwand und –seitenwand funktionell zu einem Muskelring.

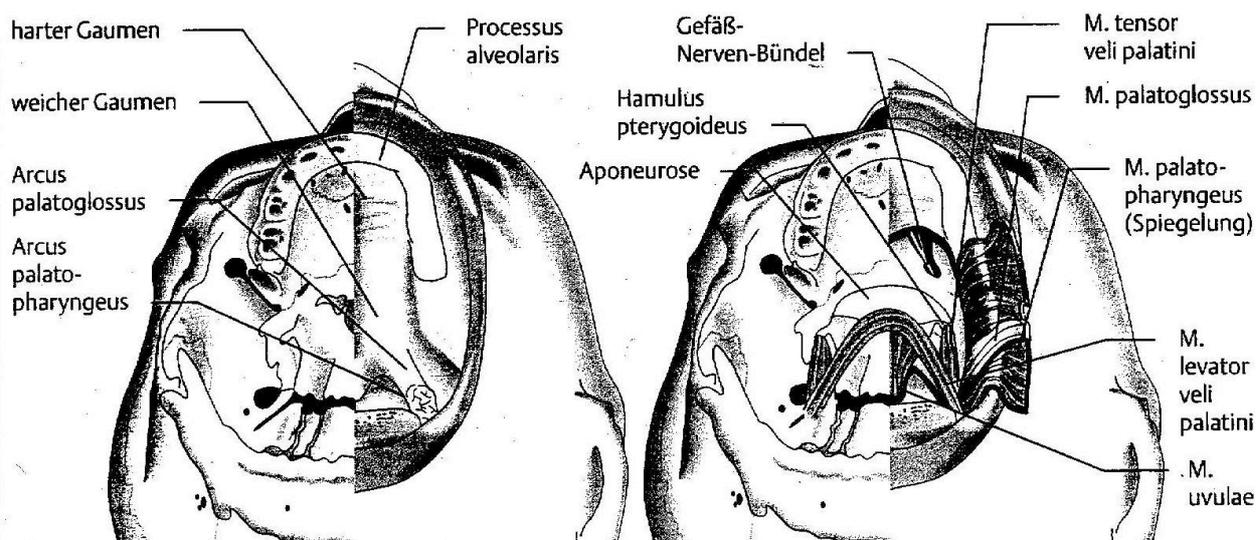


Abb.10: Anatomie des normalen Gaumens

Im gespaltenen Gaumen fehlt die Levatorschlinge, die gespaltenen Muskelbäuche sind schrägsagittal angeordnet und strahlen in den Hinterrand des Hartgaumens ein.

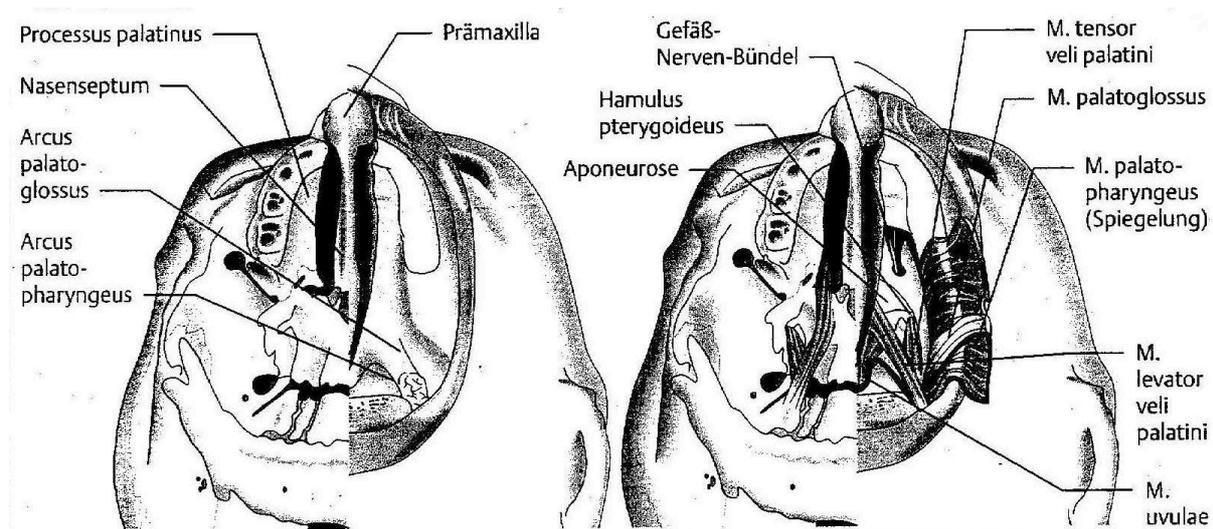


Abb.11: Anatomie des gespaltenen Gaumens [22]

Die Levatormuskulatur hat eine enge anatomisch-topographische Beziehung zu den Ostien der Tubae auditivae. Im nicht veränderten Weichgaumen kann durch Kontraktion des Musculus levator veli palatini das Tubenostium geöffnet und dadurch ein Druckausgleich herbeigeführt werden. Dies ist beim Vorliegen einer Gaumenspalte wahrscheinlich nicht oder zumindest nicht adäquat möglich [22].

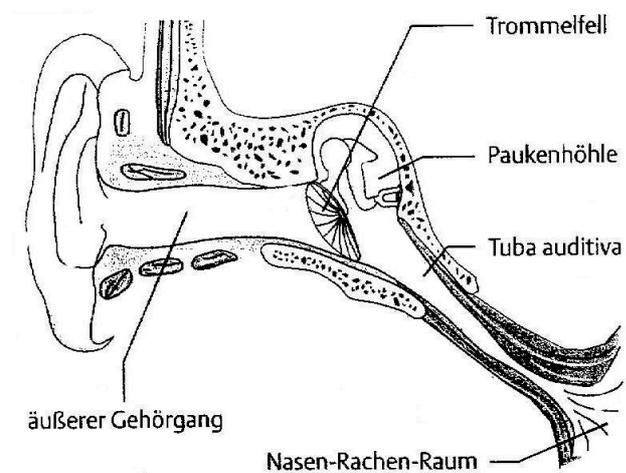


Abb. 12: Normale Anatomie des Mittelohres [22]

2.5.3.5 Einteilung der submukösen Gaumenspalten

Die klassischen und verdeckten submukösen Gaumenspalten werden in physische und funktionelle Merkmale unterteilt.

Klassische submuköse Gaumenspalte

Die sichtbaren physischen Zeichen bilden eine Trias.

1. Uvula bifida (siehe Abb. 6 S. 25)
2. Furche entlang der Mittellinie des weichen Gaumens
 - a. Schwach ausgeprägte Raphe
 - b. Kurzer Gaumen mit in der Mittellinie gespaltener Velummuskulatur mit intakter Schleimhaut. Die transluzente Zone in der Mitte des weichen Gaumens wird durch den getrennten Muskelverlauf mit intakter Schleimhaut verursacht.
3. Mediane Einkerbung am knöchernen Hinterrand des Gaumens

Funktionelle Merkmale

1. Hypernasales Sprechen
2. Velopharyngeale Insuffizienz
 - a. Anomale Insertion des Musculus levator veli palatini
 - b. Keine Ausbildung der Muskelschlinge über die Mittellinie hinaus
 - c. Abweichungen in der Muskulatur und im benachbarten Gewebe

Okkulte submuköse Gaumenspalte

1. Muskelabweichungen in Abwesenheit von sichtbaren physischen Merkmalen
2. Hypernasale Resonanz während des Sprechens
3. Kleine zentrale Löcher beim velopharyngealen Verschluss während der velopharyngealen Kompetenzauswertung

Typen der okkulten submukösen Gaumenspalte

Die folgende Einteilung der okkulten submukösen Gaumenspalte wurde intraoperativ determiniert.

Typ A

Gekerbte Mittellinie des hinteren Gaumenbodens;

Der Hauptteil der Muskulatur (75-90%) inseriert in den hinteren Gaumenboden;

Einige Muskeln treffen sich in der Mittellinie;

Kleine muskuläre Schlinge im weichen Gaumen;

Fehlen der Aponeurose des weichen Gaumens;

Typ B

Abgeflachte Mittellinie am hinteren Gaumenboden;

Moderate Portion von Muskulatur inseriert am hinteren Gaumenboden;

Moderate muskuläre Schlinge am weichen Gaumen;

Fehlen der Aponeurose des weichen Gaumens;

Typ C

Geteilte Mittellinie am hinteren Gaumenboden;

Minimale Portion an Muskulatur inseriert am hinteren Gaumenboden;

Minimale muskuläre Schlinge am weichen Gaumen;

Fehlen der Aponeurose des weichen Gaumens [39, 84];

Histologische Merkmale der klassischen und verdeckten submukösen Gaumenspalte

Das normale Gaumensegel besteht überwiegend aus quergestreifter Muskulatur. Es handelt sich um Anteile des Musculus levator veli palatini, des M. tensor veli palatini, des M. palatopharyngeus und des M. palatoglossus. Die teils quer und längs getroffenen Muskelfaserbündel sind in spärlich vorhandenes, lockeres, gefäßreiches Bindegewebe eingebettet. Die einzelnen Muskelfasern sind von zartem Bindegewebe umgeben. Bei der Betrachtung der submukösen Gaumenspalten fallen in den Exzisten ausgedehnte Gebiete auf, die wohl zell- und kapillararm aber reich an faserigem Bindegewebe sind. Das Bindegewebe zeigt an einigen Stellen eingelagerte Muskelfasern. Zeichen von degenerierten oder regenerativen Veränderung an Muskelfasern und auch Zeichen einer chronischen Entzündung fehlen [1].

2.5.4 Velopharyngeale Dysfunktionen

Wenn der Velopharynx der Patienten mit VCFS beurteilt wird, muss der Spaltentyp berücksichtigt werden. Bei der Bestimmung der velopharyngealen Dysfunktion, sollte beim Auffinden einer strukturellen Anomalie des Gaumens der Begriff velopharyngeale Insuffizienz, im Falle einer funktionellen Unzulänglichkeit der Terminus velopharyngeale Inkompetenz verwendet werden. Um den Schweregrad der velopharyngealen Insuffizienz zu diagnostizieren

gibt es verschiedene Merkmale, die beachtet werden müssen. Es sollten die näselnde Sprache, die wesentliche Funktion des adenoidalen Kissens und die Beziehung zu Mittelohrentzündungen überprüft werden.

Bei der klinischen Untersuchung charakterisiert eine klassische Triade von Merkmalen die verdeckte submuköse Gaumenspalte, die Spalte des zweiten Gaumens und die Spalte des harten Gaumens. Eine Kerbe im harten Gaumen, eine unterschiedlich große muskuläre Diastase auf der Mittellinie (*zona pellucida*) und eine geteilte Uvula kann zu dieser Diagnose führen.

Das Erkennen der veränderten Morphologie auf der nasalen Seite des Velums muss durch die endoskopische Untersuchung des Nasopharynx diagnostiziert werden. Kaplan beschrieb 1975 als erster, dass dieser Befund nur auf der nasalen Oberfläche zu sehen ist. Der *Musculus uvula* ist bei Patienten mit verdeckter submuköser Gaumenspalte entweder gar nicht vorhanden oder hypoplastisch und manchmal sogar in Verbindung mit einer muskulären Diastase zu sehen [52]. Von der palatinalen Aponeurose ausgehend liegt der *Musculus uvula* unter der Mucosa der nasalen Schleimhaut des Velums und nimmt damit einen zentralen Teil des weichen Gaumens ein. Die Kontraktion des Muskels verursacht eine Wölbung der nasalen Oberfläche des Velums. Dies trägt bei dem velopharyngealen Verschlussmechanismus zur Abdichtung des Nasenraumes zu den hinteren und seitlichen Pharynxwänden bei. Endoskopische Untersuchungen von normalen Patienten zeigen eine konvexe Wölbung auf der Mittellinie. Patienten mit einer verdeckten submukösen Gaumenspalte zeigen klinisch oft eine abgeflachte oder konkave Wölbung zum hinteren Rand des Velums verursacht durch die Abwesenheit oder die Hypoplasie des *Musculus uvula*. Eine Kerbe auf der Mittellinie, die durch eine fehlerhafte Vereinigung der Muskulatur hervorgerufen wird, kann beobachtet werden. Diese morphologischen Gegebenheiten führen beim Verschlussmechanismus zu einem zentralen Loch und folglich zu einem koronalen Verschlussmuster. Die hypernasale Sprache wird durch die velopharyngeale Insuffizienz verursacht und ist ein charakteristisches Merkmal bei Patienten mit VCFS. Zusätzlich zur Gaumenspalte findet man bei diesen Patienten eine Hypotonie der pharyngealen Muskulatur. Dadurch ist die für den pharyngealen Verschluss wichtige Funktion

der Rachen-hinter- bzw. -seitenwände eingeschränkt. Auch das kurze Velum, zum größten Teil mit einer Spalte versehen, ist in der Beweglichkeit eingeschränkt.

Die Muskelhypotonie wurde früher als Hauptursache für die velopharyngeale Insuffizienz angenommen. Weitere Untersuchungen des Pharynx ergaben, dass aufgrund der abgeflachten Schädelbasis der velopharyngeale Raum an Größe zunimmt und dadurch zusätzlich der komplette pharyngeale Verschluss erschwert wird. Das adenoidale Gewebe bringt bei Kindern mit VCFS einen wichtigen Beitrag zum Verschluss des Pharynx. Bei einigen Patienten führt dieses Kissen zu einer normalen Aussprache. Bei Patienten mit VCFS verschlechtert sich das Sprechen nach Entfernung des adenoidalen Gewebes aufgrund des veränderten Gaumensegels, des vergrößerten pharyngealen Raumes und aufgrund der wenig beweglichen Rachenwände. Das macht eine Kompensation so gut wie unmöglich. Kinder mit VCFS haben chronische Mittelohrentzündungen, die oft mit einem eingeschränkten Hörvermögen einhergehen. VCFS Patienten sind meistens chronische Mundatmer. Dies ist auf den insuffizient abgeschlossenen Nasenraum und den fehlerhaften neurologischen Gegebenheiten zurückzuführen. Die lange vertikale Maxilla, die flache Jochbeinregion und die Retrogenie sind assoziiert mit der flachen Schädelbasis und führen häufig zu der Diagnose des adenoidalen Gesichts [52].

2.5.4.1 Spaltbedingte Funktionsstörungen

Bei Gaumenspalten sind Mund- und Nasenhöhle nicht getrennt, sondern werden durch den Spalt zu einem gemeinsamen Raum. Der Zunge fehlt das Gaumengewölbe als Widerlager und fällt leicht in eine retrokraniale Lage. Dies kann bei zusätzlicher Retrogenie zu einer Behinderung der Atmung führen. Sehr häufig besteht bei Kindern mit Gaumenspalten eine Einschränkung bei der Nahrungsaufnahme, da aufgrund des fehlenden Zungenwiderlagers das Trinken nicht möglich ist. Normalerweise setzt die Weichgaumenmuskulatur am Eingang der Tuba auditiva an. Durch den Muskelzug beim Schluckakt wird ein aktiver Druckausgleich herbeigeführt. Bei Patienten mit veränderter Anatomie der Muskulatur des weichen Gaumens kann es zu Belüftungsstörungen des Mittelohres kommen. Bei nicht oder unzureichend

verschlossenen Gaumenspalten kommt es immer zu einer Störung der Lautbildung, die besonders beim differenzierten Sprechen ab dem zweiten Lebensjahr auffällt.

Bei Patienten mit Deletion 22q11 wurden laryngotracheale und oesophagale Fehlbildungen beobachtet, eingeschlossen einer Verengung der oberen Luftwege (hervorgerufen durch einen Gefäßring), eine veränderte Qualität des laryngealen Knorpelgerüsts (der Knorpel ist weicher) und des Gewebes. Die Patienten haben chronische Mittelohrentzündungen und chronische Kieferhöhlenentzündungen.

In einer Studie im Jahre 1999 von McDonaldMcGinn u. Mitarb. erhielten Del 22q11 Patienten eine audiologische Auswertung und zeigten ein eingeschränktes Hörvermögen von einem oder beiden Ohren. Von 19 Kindern hatten 18 eine Schallleitungsschwerhörigkeit von durchschnittlich 25-30 dB. 16 hatten in dem betroffenen Ohr/en eine Retraktion der Membrana tympanica oder eine Perforation des Trommelfells. Dies kann durch eine vorausgegangene schwere Otitis media ausgelöst worden sein. 3 Kinder hatten Fehlbildungen der Gehörknöchelchen. Nur 4 der Kinder mit Schwerhörigkeit hatten eine normale Gaumenfunktion [69]. Diese Angaben stimmen ungefähr mit denen der European Collaborative Studie überein, in der von 159 Patienten 52 mit Hörstörungen (33%) und von 107 (67%) ohne Hörstörungen berichtet wurde [81].

2.5.4.2 Anormaler Gefäßverlauf

In der Untersuchung von MacKenzie-Steppner wurde 1987 bei einem Patienten mit velokardiofazialen Syndrom eine nach median verlagerte Arteria carotis interna diagnostiziert [68]. Patienten mit Del 22q11, die für eine Velopharyngoplastik aufgrund ihrer velopharyngealen Insuffizienz vorgesehen waren stellt dieser veränderte Gefäßverlauf ein erhebliches Operationsrisiko dar. In der Untersuchung von Ross u. Mitarb. im Jahre 1996 zeigten 25% der Patienten mit VCFS eine deutliche Pulsation an der hinteren Pharynxwand (festgestellt durch Nasenendoskopie). Durch orale Untersuchungen konnte das Pulsieren nicht

gesehen werden, so dass die Nasenendoskopie als Standardvoruntersuchung empfohlen wird. Um den genauen Gefäßverlauf zu lokalisieren wurde dieser durch eine CT-Angiographie verifiziert. Von 25 Patienten hatten 100% einen veränderten Gefäßverlauf. Ross u. Mitarb. konnten zeigen, dass bei einer Pulsation in der hinteren Pharynxwand das verlagerte Gefäß nur 3 mm von der Pharynxwand entfernt lag [78]. In 20% der Fälle konnte aufgrund der veränderten Gefäßlage keine Pharyngoplastik vorgenommen werden, bei 28% musste die Operationstechnik modifiziert werden [78].

2.5.4.3 Ernährung

Circa ein Drittel der Patienten mit Del 22q11 hatten Probleme bei der Nahrungsaufnahme, eine Komponente, die früher nicht richtig eingeschätzt wurde. Kinder, die schwere Schluckstörungen hatten wurden von Fachärzten ausgesucht. Einige dieser Patienten erhielten eine Gastrostomie (Eröffnung des Magens zur Anlage einer äußeren Magenfistel) und manche bekamen eine Nasen-Magen-Sonde. Bei der Überprüfung des Schluckaktes mit Barium zeigte sich ein deutlicher nasopharyngealer Rückfluss, eine Prominenz des Musculus cricopharyngeus, einen abnormalen cricopharyngealen Verschluss, und/oder einen Divertikel. Folglich erscheint das zugrunde liegende Problem der Nahrungsaufnahme bei vielen Patienten durch die Dysmotilität im pharyngealen Bereich hervorgerufen zu sein. Eine erfolgreiche Behandlungsstrategie ist die medikamentöse Therapie gegen die verminderte gastrointestinale Peristaltik und die Erleichterung der Darmentleerung [69].

2.5.4.4 Stimme

Offenes Näseln (Rhinophonia aperta, Rhinolalia aperta, Hyperrhinophonie) entsteht durch Resonanzerscheinungen im Nasenhöhlen- und Nasenrachenraum, die sich bei mangelhaftem Verschluss der Nasenräume während des Sprechens einstellen. Dabei entweicht die Luft anstatt vorwiegend oder gänzlich durch den Mund in erheblicher Menge durch die Nase. Gewöhnlich wird der Zungenrücken zu hoch gehoben, so dass zwischen ihm und dem Gaumensegel eine starke Verengung entsteht.

Ursachen

Organische Ursachen (Rhinophonia aperta organica)

Dazu zählen u.a.:

- angeborene Lippen-Kiefer-Gaumen -Spaltformen
- angeborenes, zu kurzes Gaumensegel als Entwicklungsanomalie
- Asymmetrien des Gaumensegels
- Narben nach Operationen
- Verletzungen durch Unfall
- periphere Lähmungen nach Diphtherie oder nach Enzephalitis
- zentrale Lähmungen des Velums bei Erkrankungen des Hirns
- Funktionelle Ursachen (Rhinophonia aperta functionalis)
- falsche Sprechgewohnheit
- gewohnheitsmäßiges schlaffes Herabhängenlassen des Gaumensegels postoperativ, um das betroffenen Gebiet zu schonen
- Nachahmung von schlechten Sprechvorbildern
- in Verbindung mit Schwerhörigkeit

Beim offenen Näseln schließt das Gaumensegel den Nasenraum nicht oder ungenügend ab. Dadurch erhalten alle Laute außer den Nasalen (m, n, ng) einen unnatürlichen Klang, da der Luftstrom durch die Nase entweicht. Die Vokale erfordern einen fein abgestuften Abschluss des Gaumensegels und erhalten beim offenen Näseln einen auffälligen Beiklang. Sie verlieren an Deutlichkeit und Klarheit. Die Aussprache wird dadurch manchmal schnarchend oder rasselnd. Das Näseln tritt am wenigsten beim a auf, weil bei der Bildung dieses Lautes der Mundraum am Weitesten geöffnet ist. Bei i und u ist das Näseln sehr auffällig, da der Mundraum stark verengt ist und der größte Teil der tönenden Luft durch die Nase geleitet wird. O und e nehmen eine Mittelstellung ein. P, t, k können nicht gebildet werden, da es unmöglich ist, die Luft im Mundraum zu stauen. B, d, g klingen wie m, n und ng. Beim offenen Näseln fehlen fast immer einige Verschlusslaute, oder sie werden zumindest unvollkommen oder schlecht gesprochen. Der Klang der Reibelaute f, v, ch, x und des Zischlautes s kommt nur sehr abgeschwächt oder

gar nicht zustande oder er wird durch ein blasendes Nasengeräusch entstellt, da der Hauptanteil der Luft hinter dem herabhängenden Gaumensegel durch den relativ breiteren Nasenweg entweicht. Durch übermäßige Kraftanstrengung, um die Laute korrekt zu bilden, kommt es zu Verspannungen und Verkrampfungen, die sich auch auf die Stimme auswirken können. Der Stimmklang ist gequetscht, krächzend und schneidend. Das Bemühen des Kindes nach deutlicher Artikulation führt zu Mitbewegungen in der mimischen Muskulatur, um den Luftaustritt durch die Nase zu verhindern. Während bei der funktionellen Form des offenen Näsels die Sprache noch verständlich bleibt, ist sie bei der organischen Form oft ganz unverständlich.

Gaumenspaltensprache

Die Gaumenspaltensprache ist eine spezielle Form der Rhinophonia aperta, die als Phonations- und Artikulationsstörung bei den verschiedenen Formen der Spaltbildungen auftritt. Die Spalten sind entweder durchgängig, betreffen also den weichen Gaumen, den harten Gaumen, die Oberlippe und in manchen Fällen auch den Oberkiefer selbst, oder sie beschränken sich auf einzelne Teile, wie z.B. auf den weichen Gaumen oder die Oberlippe allein. Alle diese Spaltenbildungen können mit Erfolg operativ behandelt werden. Bei Kindern mit LKG-Spaltformen kommt es zu klanglichen, artikulatorischen und stimmlichen Abweichungen. Die Veränderung des Sprachklanges äußert sich durch ein offenes Näseln, da der Abschluss zwischen Mund- und Nasenraum fehlt. Die Störung der Artikulation kann durch eine Rückverlagerung der Lautbildung gekennzeichnet sein. An Fehlern in der Stimmbildung können folgende Formen auftreten: genäselte Stimme; klossige Stimme; feste, verspannte Stimme; verhauchte, heisere, krächzende Stimme; kreischende, dünne Stimme; hohle Stimme.

2.6 Allgemeine klinische Dysmorphiezeichen

Ursprünglich wurden DGS, CAS und VCFS als drei verschiedene Phänotypen beschrieben. Heute ist bewiesen, dass diese Syndrome nur Teil eines breiten und variablen Spektrums der Mikrodeletion 22q11 darstellen [90]. Die folgende Abhandlung geht auf die allgemeinen klinischen Dysmorphiezeichen ein.

2.6.1 Skelett

Aus der Philadelphia Story wurden von 63 Patienten mit Del.22q11 Thoraxaufnahmen beurteilt. 19% der Patienten hatten Wirbelanomalien. Bei 19% der Patienten konnte eine Überzahl der Rippen festgestellt werden. Andere Anomalien wie ein hypoplastisches Schulterblatt wurden bei 1,5% der Patienten diagnostiziert. Ein Patient hatte eine Skoliose. Extremitätenanomalien hatten 108 Patienten von 222. 6% davon an den oberen Extremitäten und 15% an den unteren Extremitäten. Anomalien der oberen Extremitäten beinhalteten zum Beispiel pre- und postaxiale Polydaktylie, die der unteren Extremitäten postaxiale Polydaktylie und Klumpfuß [69].

2.6.2 Wachstum

In der European Collaborative Studie waren von 158 Patienten die Wachstumsdaten verfügbar. Eine auffällige Abweichung von der Normalverteilung der altersgemäßen Körperlänge und des altersgemäßen Gewichtes hatten die Meisten. 83 % der Patienten hatten Abweichungen unter der 5. Perzentile in der Größe und dem Gewicht, 36% sogar unter der 3. Perzentile entweder in der Körperlänge oder mit dem Gewicht. Es wurde kein bedeutsamer Unterschied im Wachstum zwischen Patienten mit oder ohne angeborenen Herzfehler gefunden [81]. In der Untersuchung von Greenberg im Jahr 1993 hatten nur 10% eine kleinere Körpergröße, die meisten der Kinder hatten jedoch ein verzögertes Wachstum [43]. In der Studie von McDonald McGinn u. Mitarb. im Jahre 1999 wurden 95 Patienten im Alter von ersten bis zum dreizehnten Lebensjahr ausgewertet. 41% hatten Abweichungen unter der 5. Perzentile in der Körperlänge.

Bei 4 Patienten war die Höhe weit unter der 5. Perzentile. Die endokrinologischen Untersuchungen zeigten bei diesen einen zu niedrigen Stand der Wachstumsfaktoren IGF1 und IGFBP3 [69]. Es können auch neurosekretorische Dysfunktionen dafür verantwortlich sein. Eine Hormontherapie zeigt eine drastische Verbesserung des Wachstums [69].

2.6.3 Hämatologie

Hämatologische Anomalien beinhalten die idiopathische Thrombozytopenie und das Bernard-Soullier Syndrom, eine rezessive Störung der Thrombozytenfunktion, die auf dieser Chromosomenregion eingetragen ist [69].

2.6.4 Herzfehlbildungen

Herzfehler	Philadelphia Story %	European Collaborative Studie %
Keinen Herzfehler	26	20
Falot'sche Tetralogie	22	17
Unterbrochener Aortenbogen	15	14
Ventrikelseptumdefekt	13	14
Trunkus arteriosus	7	9
Vorhofseptumdefekt	3	1
Aortenbogenfehlbildung	3	
Pulmonalklappenstenose		2
Vorhofkammerseptumdefekt		<1
Verlagerung größerer Arterien		<1
Komplexes Herzleiden		<1
Andere Fehlbildungen	4	5

Tabelle 5: Das Spektrum von Herzfehlern bei 545 Patienten in der European Collaborativestudie im Vergleich mit der Philadelphia Story mit 222 Patienten [81, 69]

2.6.5 Gefäßanomalien

Es wurden erweiterte, nach medial verlagerte und gewundene Verlaufsform der Arteriae carotis interna gefunden [34].

2.6.6 Immunsystem

In der Untersuchung von McDonaldMcGinn u. Mitarb. im Jahr 1999 hatten 60 Patienten, die über 6 Monate alt waren, immunologische Auffälligkeiten. Die T-Zell Produktion und die makroskopische T-Zell Funktion wurde bei allen beurteilt. Bei den Patienten, die über ein Jahr alt waren, wurden zusätzlich die Immunglobulinproduktion und -funktion, wie auch genauere Untersuchungen der T-Zell Funktion durchgeführt. 77% der Patienten hatten ein Defizit in der Immunabwehr. 67% hatten eine verminderte T-Zellproduktion, 23% hatten humorale Defekte, 19% hatten eine verminderte T-Zellfunktion und 13% hatten einen IGA-Mangel [69]. Bei 19 dieser Kinder wurden sowohl nach der Geburt als auch nach einem Jahr T-Zell-Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden mit Werten von Patienten ohne Deletion verglichen. Es stellte sich heraus, dass Neugeborene mit der Deletion im Vergleich zu den Kontrollen deutlich weniger aus dem Thymus abstammende Zellen aufwiesen und dass die Steigerung der T-Zell Produktion unterschiedlich ist. Die Patienten zeigten die größten Abweichungen der T-Zellen im ersten Lebensjahr [69].

2.6.7 Endokrines System

In der European Collaborative Studie hatten 203 der 340 Patienten (60%) eine Hypokalzämie. 108 der 203 Patienten (22%) hatten einen Anfall, 42 der 108 Patienten (45%) hatten diesen aufgrund der Hypokalzämie. Durch Kalziumgabe konnten diese Anfälle behandelt werden. In der Philadelphia Story hatten 59% der 222 Patienten eine nachgewiesene Hypokalzämie [69, 81]. In 20% der untersuchten Fälle wurde eine angeborene Hypokalzämie diagnostiziert. Zwischen der Geburt und dem Alter von 3 Monaten zeigten diese Patienten verschiedene Symptome, wie Anfälle, Tremor und Steifheit [81].

2.6.8 Niere

Nierenanomalien wurden in Verbindung mit der Deletion 22q11 festgestellt. In der Philadelphia Untersuchung wurden bei 67 Patienten die Nieren mit Ultraschall ausgewertet [69]. Bei keinem dieser Patienten wurde in der Vorgeschichte eine Uropathie diagnostiziert. 37% dieser Patienten hatten Nierenanomalien. Die Patienten zeigten nur eine Niere, multizystische dysplastische Nieren, kleine Nieren, doppeltes Sammelsystem und Nierengangsazidose. Die Häufigkeit von Nierenanomalien in dieser Population stimmt mit den Angaben der Untersuchung von Devriendt u. Mitarbeiter 1996 und den Angaben in der European Collaborative Studie fast überein und befürwortet die prophylaktische Suche nach diesen Abnormitäten [25, 69, 81].

2.6.9 Neurologie

Neurologische Manifestationen beinhalten Anfälle (mit und ohne Hypokalzämie). Des Weiteren wurden asymmetrisches schreiendes Gesicht, Ataxie, Kleinhirnhypoplasie, erweiterte Sylvian Spalte, Hypophysenabnormitäten, Polymikrogyrie, eine Erweiterung des Subarachnoidalraumes zwischen Kleinhirn und verlängertem Mark und Neuralrohrdefekte angegeben [5, 66]. Eine verfrühte Verknöcherung der Schädelnähte kann bikoronal oder unikoronal auftreten [66].

2.6.10 Neuropsychologie

Zur Auswertung des Entwicklungsprofiles wurden die Patienten in drei Alterskategorien eingeteilt: Kleinkind-, Vorschul- und Schulalter. Hinsichtlich des Entwicklungsergebnisses der 28 Kleinkinder, waren 21% in der geistigen Entwicklung durchschnittlich, 32% waren verspätet, und 46% waren deutlich verzögert. Bei den 12 Vorschülern waren 54% in der geistigen Entwicklung durchschnittlich, 13% mittelmäßig verzögert, und 33% deutlich verzögert [35]. Die Sprache wurde mit Hilfe der überarbeiteten Vorschul-Sprach-Tabelle überprüft. Hinsichtlich des Sprachergebnisses waren 16% der Vorschüler durchschnittlich, 44% waren mittelmäßig verzögert und 40 % waren schwer verzögert.

In der European Collaborative Studie wurde von 338 Patienten der Entwicklungsstand überprüft. 32% waren normal entwickelt, obwohl einige unter ihnen eine Sprachverzögerung hatten. 68% hatten eine abnormale Entwicklung, wobei bei 20% der Patienten die Ausprägung der Verzögerung nicht dokumentiert wurde [81]. 209 der 338 Patienten hatten entweder keine oder nur leichte Lernschwierigkeiten. 18% hatten moderate bis schwere Lernschwierigkeiten. Von den 252 Kindern, die zwischen 3 und 8 Jahren alt waren hatten 9% entweder Verhaltensstörungen oder psychische Probleme [81].

2.6.11 Psychische Störungen

Die Hauptsymptome der untersuchten Personen beinhalteten affektive Psychosen mit schweren vegetativen Symptomen, wie Appetitlosigkeit und/oder Fresssucht, Energiearmut oder Müdigkeit, wenig Selbstachtung und anhaltende Konzentrationsschwäche. Die Patienten hatten Schwierigkeiten Entscheidungen zu treffen [34].

2.6.12 Weitere Merkmale

Andere Merkmale sind Nabel- und Leistenhernien, Milzanhängsel, Analtresie, Cryptorchismus und Hypospadie [69].

2.7 Klinische Merkmale in Abhängigkeit des Alters

2.7.1 Pränatale Diagnose

Inzwischen ist eine pränatale Diagnose der Deletion 22q11 möglich. Diese Deletion kann zum einen durch eine Amniozentese, die aufgrund des familiären Vorkommens der Deletion 22q11 durchgeführt wird, entdeckt werden, zum anderen können Anomalien, wie zum Beispiel ein konotrunkaler Herzfehler mit Hilfe einer pränatalen Ultraschalluntersuchung dargestellt werden. Bis jetzt sind keine systematischen Studien über die Häufigkeit der Deletion 22q11 bei pränatal diagnostizierten Herzfehlern verfügbar. Die Patienten mit diesem Gendefekt weisen auch abnormale Fruchtwasserwerte auf. Es wurde bei fast 9% aller Patienten mit einer Deletion 22q11 ein Hydramnion diagnostiziert. Die genaue Ursache ist unklar. Deswegen sollte bei einem unerklärbaren Hydramnion ein Gentest durchgeführt werden, vor allem falls noch andere Fehlbildungen, die in Verbindung mit der Deletion 22q11 auftreten, präsent sind [29].

2.7.2 Neonatale Präsentation

Heutzutage sollte es möglich sein alle Patienten mit einer Deletion 22q11 und einem Herzdefekt in der Neugeborenenperiode zu diagnostizieren. Ein angeborener Herzfehler ist bei fast 85% der Del 22q11 Patienten zu finden [63, 70]. Bei Patienten, die einen Herzfehler haben wurde die Diagnose der Deletion 22q11 meistens kurze Zeit nach der Diagnose des Herzfehlers gestellt. Der Verdacht kommt durch die Anwesenheit weiterer klinischer Merkmale auf. Bei Patienten ohne zusätzliche Merkmale der 22q11 Deletion konnte kein Gendefekt nachgewiesen werden. Dies ist auch in anderen Untersuchungen festgestellt worden [70]. Deswegen kann der Gentest auf Patienten mit weiteren klinischen Merkmalen von VCFS reduziert werden. Aber dies hängt auch stark von der Erfahrung der Kardiologen ab [63, 75]. In der Neugeborenenperiode ist die Diagnose der Deletion 22q11 leicht, falls gravierende Fehlbildungen wie Hypoparathyroidismus oder eine Gaumenspalte präsent sind. 3% der Neugeborenen haben als Leitsymptom eine velopharyngeale Insuffizienz, schwere Essstörungen und Laryngeotracheomalazie.

2.7.3 Kindheit

Im dritten bis sechsten Lebensjahr werden Patienten hauptsächlich aufgrund ihrer Entwicklungsverzögerung dem Syndrom zugeordnet [57]. Es wird eine verzögerte Entwicklung der Motorik beobachtet, die aber häufig als Folge der Herzfehler oder der rezidivierenden Infektionen der Atemwege angerechnet wird. Die Sprach- und Sprechentwicklung ist schwer verzögert. Fast alle Kinder brauchen eine Sprachtherapie. Zusätzlich haben viele der Patienten Verhaltensstörungen [89]. Selten kann die Diagnose der Del 22q11 aufgrund eines schweren Immundefizits während der Kindheit gestellt werden. Die meisten Kinder haben klinisch öfter wiederkehrende Atemwegsinfektionen ohne dass eine Störungen der T-Zell- oder B-Zell Immunität nachgewiesen wurde.

2.7.4 Erwachsene

Erwachsene, die eine Deletion 22q11 aufweisen wurden als Überträger der Deletion nach der Diagnosestellung ihrer Kinder entdeckt. Alle Eltern hatten zusätzliche Merkmale wie Essstörungen in der Kindheit, sich wiederholende Mittelohrentzündungen und näselndes Sprechen. Es wurde vorher keine genetische Ursache diagnostiziert oder vermutet [88]. Es können auch Symptome wie Geistesschwäche oder psychische Störungen bei Erwachsenen auftreten. Die häufigste psychische Störung ist die paranoide Schizophrenie. Eltern, die eine 22q11 Deletion aufweisen, vererben diesen Gendefekt zu 50% [26].

2.8 Prognose

In der Untersuchung von Vantrappen u. Mitarb. im Jahr 1999 starben 8,5% der diagnostizierten Patienten während der Neugeborenenperiode. 7 von 130 Patienten (9,2%) starben aufgrund des komplexen Herzfehlers, ein Patient wegen eines schweren Immundefekts. 3 Patienten starben vor der Geburt [90].

Innerhalb der ersten 6 Monate starben in der European collaborative Studie 43 (14%) davon [81].

2.9 Klinische Behandlung

Wegen der hohen Komplexität der Fehlbildungen verdienen Patienten mit einem „Chromosom 22q11 Deletion“ Syndrom eine interdisziplinäre Behandlung. Die Führungs- und Koordinationsfunktion wird durch die Kardiologie übernommen.

Klinische Befunde in Assoziation mit der Deletion 22q11

Problem	Befund	Alter	Procedere
Herzfehler	Konotrunkale Defekte Gefäßanomalien	Neugeborenen	Kardiologische Abklärung Chirurgische Korrektur
Trinkschwierigkeiten näselnde Sprache Sprachentwicklungsstörung	Gaumenspalte Velopharyngeale Insuffizienz Otitis media	2-3 Jahre	MKG-Chirurgie Trinkberatung Logopädie
Gehör	chronische otitis media Konduktionsstörungen Enge eustachsche Tuben Sprachentwicklungsstörung	Säugling Kleinkind	Audiologie Tympanometrie ORL Abklärung Antibiotika

			Paukenröhrchen
Augen	Coloboma, Katarakt, Microphthalmie, Strabismus		selten Ophthalmologisches Konsilium
Skelett	Skoliose Klumpfüsse Gelenklaxität	Schulalter	Orthopädische Kontrollen
Wachstum	Gedeihstörung Kleinwuchs	Säugling	Ernährungsberatung
Hypokalzämie	Krämpfe, Tremor Hypertonus	Säugling	Ca-Kontrolle Ca-Substitution
Immunologie	Rezidivierende Infekte, Schwache Antikörperbildung	Säugling	Immunologische Betreuung
Niere	Agenesie, Dysplasie, Zysten	Säugling	Uroradiologische Abklärung
Neurologie	Muskelhypotonie	Jedes Alter	100% Entwicklungs- beurteilung Physiotherapie Frühförderung Sondereinschulung
Psychologie	Psychose	Erwachsenen -Alter	Psychologische/ Psychiatrische Betreu-ung

Tab. 7: Die wichtigsten klinische Befunde assoziiert mit der Deletion 22q11

3 Bedeutung der Deletion 22q11 für die Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Bei der Mehrzahl der Patienten wird die Diagnose "Chromosom 22q11 Deletion" Syndrom sekundär nach Entdeckung eines Herzfehlers gestellt. Obwohl das Grundleiden und die intensivmedizinischen Maßnahmen am Anfang vordergründig sind, sollten im späteren Verlauf weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um andere, nicht weniger wichtige Probleme zu erfassen.

Da Fehlbildungen oder Funktionsstörungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich zu 50 bis 85% der Fälle vorkommen ist eine Vorstellung in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie indiziert [81]. Als häufigste Störung wird eine Insuffizienz des Velopharynx beschrieben. Diese äußert sich im Säuglingsalter in Form von Trinkschwierigkeiten, Schluckstörungen oder sogar gastroösophagealem Reflux. Als Folge einer velopharyngealen Insuffizienz zeigen ältere Kindern eine typisch näselnde Sprache, rezidivierende Mittelohrentzündungen, in einem Drittel der Fälle einhergehend mit einer Hörverminderung und einer Sprachentwicklungsstörung [81]. Bereits im Säuglingsalter sollte abgeklärt werden, ob eine Gaumenspalte vorhanden ist. Mit Hilfe der Nasenendoskopie ist es auch möglich submuköse Gaumenspalten zu diagnostizieren. [83].

Die Ursache für die velopharyngeale Insuffizienz ist ein multifaktorielles Geschehen und sollte möglichst früh abgeklärt werden. Der Mund-Kiefer-Gesichtschirurg kann die am velopharyngealen Verschluss beteiligten Strukturen sowohl statisch (Nasopharyngoskopie), als auch dynamisch (Kinematographie) beurteilen. Diese Untersuchungsmethoden helfen bei der Entscheidungsfindung, ob die Sprachqualität des Patienten durch eine Operation verbessert werden kann.

Bei der chirurgischen Intervention sollten Gefäße, besonders der Verlauf der Arteria carotis interna, der aufgrund von Gefäßanomalien durch das Operationsgebiet verlaufen kann diagnostisch abgeklärt werden. Die Nasenendoskopie wird als Standardvoruntersuchung empfohlen. Bei einigen Patienten mit einer Deletion 22q11 zeigt sich eine deutliche Pulsation an der hinteren Pharynxwand. Um den genauen Gefäßverlauf zu lokalisieren sollte der Befund durch eine CT-Angiographie verifiziert werden.

Die Patienten haben eine typische längliche Gesichtsform, die auch als „long face“ bezeichnet wird. Der Oberkiefer scheint in der vertikalen Dimension zu gross, hervorgerufen durch ein Defizit im Bereich des Jochbeins. Ferner ist meist eine Retrogenie vorhanden, die durch die Verlagerung des Kiefergelenkes nach posterior verursacht wird [75]. Ein offener Biss in Kombination mit einer Klasse II Malokklusion ist bei diesen Patienten oft zu sehen. Diese Fehlstellung wird sowohl durch die Verschiebung des ganzen mandibulären Komplexes nach posterior, als auch durch den Zungendruck, in Kombination mit der muskulären Hypotonie hervorgerufen [72].

Phänotypisch erscheinen diese Patienten adenoid. Die Adenoidektomie führt aufgrund des erweiterten Rachenraumes, der Muskelhypotonie und des verkürzten Velums oft zu einer Sprachverschlechterung.

4 Diskussion

Das "Chromosom 22q11 Deletion" Syndrom ist ein häufiger genetischer Defekt mit einer Deletion (bzw. einer Gruppe nahe gelegener Mikrodeletionen) auf dem Band 11 des langen Armes des Chromosoms 22. Diese Deletion stellt sich als die genetische Grundlage bei der Mehrzahl der Patienten mit einem DiGeorge Syndrom (DGS), einem Velokardiofazialen Syndrom (VCFS) oder einem Conotruncal Anomaly Face Syndrom (CAFS) dar. Das Krankheitsbild weist allerdings ein sehr breites Spektrum von phänotypischen Erscheinungsbildern auf. Die wichtigsten Befunde dabei sind kongenitale Herzfehler, Gesichtsdysmorphien, Gaumenanomalien und psychomotorischer sowie sprachlicher Entwicklungs-rückstand.

Der Ausdruck CATCH 22 (Cardiac anomaly, Abnormal face, Thymus hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcaemia, 22 Chromosome) stellt eine Hilfe für die Kardinalsymptome des "Chromosom 22q11 Deletion" Syndroms dar, wird aber dem komplexen klinischen Erscheinungsbild nicht gerecht [95]. Für eine erfolgreiche Therapie ist die frühzeitige Erkennung dieses Krankheitsbildes wichtig [51]. Die möglichen Komplikationen können so verhütet oder zumindest rechtzeitig behandelt werden. Zudem kann den Patienten und deren Familien die notwendige medizinische und psychologische Unterstützung begleitend angeboten werden. DiGeorge beschrieb 1968 als erster die Assoziation zwischen Thymushypoplasie, T-Zell vermittelter Immunschwäche, kongenitalem Hypoparathyreoidismus mit Hypokalzämie und leichten Gesichtsdysmorphien. Jahre später wurden auch Herzfehler dem DiGeorge Syndrom zugeteilt [43]. Die Gruppe von Shprintzen beschrieb 1978 das velokardiofaziale Syndrom mit charakteristischen Gesichtsdysmorphien, angeborenen Herzfehlern, Gaumenspalte und Lernschwierigkeiten [83]. Der Nachweis einer Deletion auf dem langen Arm des Chromosoms 22 bei einem Patienten mit DiGeorge Syndrom gelang 1981, der erste Schritt zur Identifikation einer möglichen molekularen Ursache für das DiGeorge Syndrom [43]. Mit neuen zytogenetischen Techniken und empfindlicheren Markern konnten später andere Mikrodeletionen nachgewiesen werden. Der Zusammenhang zwischen der Deletion 22q11 und dem Velokardiofazialen Syndrom sowie dem Conotruncal Anomaly Face Syndrom wurde damit auch belegt (siehe Tab.1: Seite 5).

Die Evaluation immer größerer Patientengruppen zeigte schließlich die Heterogenität dieses Krankheitsbildes und es folgte die zunehmend genaue Beschreibung der häufigsten Merkmale [37, 81].

Die genetische Basis dieses Syndroms ist eine Deletion auf dem Band 11 des langen Arms des Chromosoms 22. Trotz intensiver Forschung ist die Identifikation eines Gens, welches allein für das Krankheitsbild verantwortlich wäre, noch nicht gelungen. Die Deletion kann durch mehrere Mikrodeletionen zusammengesetzt sein; ihre Breite ist damit variabel, scheint aber keinen Zusammenhang mit dem Schweregrad der klinischen Symptomatik zu haben. Die aktuelle Methode der Wahl zum Nachweis der Deletion ist die "fluorescence in situ hybridisation" (FISH). Durch eine Markierung der Chromosomen in der Metaphase (DiGeorge Chromosome Region Probe (D22S75), Kontrollprobe (D22S39)) entstehen fluoreszierende Signale auf beiden Chromatiden jedes Chromosoms; eine Deletion lässt sich nachweisen, sobald eines der beiden Signale für die DiGeorge Region fehlt (Sensitivität 70-90%). Die Inzidenz der Deletion 22q11 beträgt 1/4000 Geburten. Die Mehrzahl der Deletionen 22q11 entstehen De Novo. Eine familiäre Form zeigt sich bei 8-28% der Patienten [8, 25, 81]. Die Vererbung ist dabei autosomal dominant. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Deletionsgröße und dem Phänotypus konnte bis heute nicht nachgewiesen werden. Das phänotypische Spektrum der Deletion 22q11 ist sehr breit. Herzfehler, Gesichtsdysmorphien und psychomotorischer Entwicklungsrückstand sind die am häufigsten vorkommenden klinischen Symptome [81]. Konotrunkale Defekte sind die klassischen mit dieser Deletion assoziierten Herzfehler. Darunter versteht man Defekte des rechten oder linken Ausflusstraktes sowie der großen Arterien. Gehäuft sind dabei unterbrochener Aortenbogen, Truncus arteriosus communis, Fallot'sche Tetralogie, Ventrikelseptumdefekte (VSD) assoziiert mit anderen Anomalien zu finden. Vaskuläre Anomalien wie rechtsseitiger Aortenbogen deuten zusätzlich auf das Vorliegen einer Deletion 22q11 hin. Fehlbildungen oder Funktionsstörungen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich kommen in 50% bis 85% der Fälle vor [81]. Eine Insuffizienz des Velopharynx ist die häufigste beschriebene Störung. Die Ursache für die velopharyngeale Insuffizienz ist ein multifaktorielles Geschehen, verursacht durch die pharyngeale Hypotonie, den vergrößerten Rachenraum, die Gaumenspalte und die

Beschaffenheit der Choanen. Diese äußert sich im Säuglingsalter in Form von Trinkschwierigkeiten, Schluckstörungen oder sogar gastroösophagealem Reflux. Als Folge einer velopharyngealen Insuffizienz zeigen ältere Kindern eine typisch näselnde Sprache, rezidivierende Mittelohrentzündungen, einhergehend in einem Drittel der Fälle mit einer Gehörverminderung und einer Sprachentwicklungsstörung [81]. Obwohl eine Gaumenspalte bei über 85% der Patienten mit velokardiofazialem Syndrom vorkommt lässt sich diese nur in 14% aller Patienten mit der Deletion 22q11 nachweisen. Dabei ist zu erwähnen, dass ein Drittel der Gaumenspalten sich offen, ein Drittel submukös präsentieren und ein Drittel nur durch eine Nasenendoskopie zu diagnostizieren ist [83]. Die charakteristischen Dysmorphiezeichen lassen sich im Neugeborenen- und Säuglingsalter noch schwer erkennen. Die Patienten zeigen typischerweise ein langes schmales Gesicht mit prominenter Nase und breiter kantiger Nasenwurzel. Der Mund ist klein und wird im Säuglingsalter meistens halboffen gehalten, das Philtrum ist kurz, eine Retrogenie kann vorhanden sein. Äußere Ohranomalien sind ebenfalls beschrieben [81]. Die Mehrheit der Patienten mit einer Deletion 22q11 weisen einen psychomotorischen oder sprachlichen Entwicklungsrückstand sowie Lernstörungen auf. Die genauen Zahlen differieren diesbezüglich je nach Patientengruppe und Autor. Die Studie von Ryan u. Mitarb. im Jahre 1997 ergab bei über 30% der Patienten eine normale Entwicklung, bei 30% einen leichten, bei 18% einen mittelschweren bis schweren Entwicklungsrückstand [81]. Im Säuglingsalter stehen eine generalisierte Muskelhypotonie und eine verzögerte motorische Entwicklung im Vordergrund, später sind eine Sprachentwicklungsstörung und Lernstörungen festzustellen. 9% der Jugendlichen zeigen Verhaltensstörungen, während bis zu 20% der Erwachsenen eine Psychose entwickeln. Im Allgemeinen führen die Leistungsschwächen und die psychologische Eigenart dieser Patienten zu Verhaltensstörungen und zu einer sozialen Isolation [81]. Bei der Häufigkeit eines Immundefektes besteht Unklarheit. Befallene Kinder leiden unter rezidivierenden Infekten unterschiedlichen Schweregrades. Die T-Zell-vermittelte Immunität sowie die Immunantwort auf Antigenstimulation sind dabei hauptsächlich betroffen. Eine Hypokalzämie wird in bis zu 60% der Patienten (vorwiegend im Neugeborenen- oder Säuglingsalter) beschrieben und äußert sich in 40% der Fälle als Krampfanfall [81].

5 Zusammenfassung

Durch die Aufschlüsselung des menschlichen Genoms konnte gezeigt werden, dass bei einigen Patienten auf dem Arm (q) des Chromosoms 22 eine Deletion im Bereich 11 besteht. Es handelt sich hierbei um eine Mikrodeletion, die für den Träger dieses veränderten Erbgutes erhebliche Folgen hat.

Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, einen Überblick über die mit der Deletion 22q11 in Zusammenhang stehenden Syndrome (DiGeorge-, Velokardiofaziales- und „Conotruncal Anomaly Face“ Syndrom) zu geben und die klinischen Manifestationen des komplexen Erkrankungsbildes aufzuzeigen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den Fehlbildungen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich. Die Problematik dieser Arbeit bestand darin, die umfangreiche Literatur zu den klinischen Erscheinungsbildern, die mit der Deletion 22q11 in Zusammenhang stehen, herauszusuchen, gegenüberzustellen und zusammenzufassen.

Die wichtigsten Fehlbildungen dieser Patienten im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie äußern sich durch ein langes schmales Gesicht. Durch die posteriore Verlagerung des Kiefergelenks resultiert eine Retrogenie, die in Kombination mit der muskulären Hypotonie eine offene Mundhaltung zur Folge hat. Aufgrund der skelettalen Missverhältnisse kommt es zu einem Distalbiss. Die 22q11 Patienten zeigen eine offene oder verdeckte Spaltbildung des Gaumens. Als häufigste Störung wird eine Insuffizienz des Velopharynx beschrieben. Die Ursache für den unzureichenden velopharyngealen Verschluss ist ein multifaktorielles Geschehen und sollte möglichst früh abgeklärt werden.

Für die Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgie bedeutet dies, dass eine Untersuchung so früh wie möglich erfolgen sollte, um bei Vorliegen struktureller Probleme (z.B. einer submukösen Gaumenspalte) möglichst frühzeitig sprechunterstützende Operationen durchführen zu können. Nachdem die Inzidenz bei ca. 1/4000 der Neugeborenen liegt, sollte bei Befunden (wie z. B. Hypernasalität unklarer Genese) an das „Chromosom 22q11 Deletion“ Syndrom gedacht werden und ggf. eine genetische Untersuchung durchgeführt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Altermatt H.J., Gebers J. O., Vrticka K., Arnold W., Laissue L.A.: Velofaziale Hypoplasie und submuköse Gaumenspalte: Histologische Analogien Eine vergleichende histologische und histomorphologische Untersuchung der Gaumensegelmuskulatur. *Laryng. Rhinol. Otol.* 1986, 65, 309-313
2. Amman A. J., Wara D.W., Cowan M.J., Barrett D.J., Stiehm R.: The DiGeorge syndromes and the fetal alcohol syndrome. *Am. J. Dis. Child.* 1982, 136, 906-8
3. Argamaso, R., Levandorwski G., Golding-Kushner K., Shprintzen R.: Treatment of Asymetric Velopharyngeal Insufficiency with Skewed Pharyngeal Flap. *CleftPalate J*, 31 (1994), 287-94
4. Bernard, R., F. Ebbaze, J.-N. Fieschi, M. el Youssef, P. Attal: Le Syndrome de DiGeorge. *Pediatrie* 35 (1980), 611-617
5. Bingham P., Zimmermann R.A., McDonald-McGinn D.M., Driscoll D.A., Emanuel B.S., Zackai E.H.: Enlarged sylvian fissures in infants with interstitial deletion of chromosome 22q11. *Am J. Med. Genet.* 1997, 74, 538-43
6. Böttiger, E., Wernstedt, W.: Beiträge zur Kenntnis der spasmophilen Diasthese. *Acta Paediatr. Scand.* 6 (1927), 373-82
7. Budarf M. L., Konkle B. A., Ludlow L. B., Michaud D., Li M., Yamashiro D. J., McDonald-McGinn D., Zackai E.H., Driscoll D.A.: Identification of a patient with Bernard-Soulier syndrome and a deletion in the DiGeorge/Velo-cardio-facial chromosomal region in 22q11.2. *Hum. Mol. Genet.*, 1995, 4, 763-6
8. Burgio G R., Ugazio, A. G.: Errors of morphogenesis and inborn errors of immunity 20 years after the discovery of DiGeorge anomaly. *Eur. J. Pediatr.*, 144 (1985), 9-12
9. Burn, J., Takao, A., Wilson, D., Cross, I., Momma, K., Wadey, R., Scambler, P., Goodship, J.: Conotruncal anomaly face syndrome is associated with a deletion within chromosome 22q11. *J Med Genet*, 30 (1993), 822-4
10. Callen D., Eyre H., Lane S., Shen Y., Hansmann I., Spinner N., Zackai E., McDonald-McGinn D., Schuffenhauer S., Wauters J., Van Thienen M-N., Van Roy B., Sutherland G.,

- Haan E.: High resolution mapping of interstitial long arm deletions of chromosome 16: relationship to phenotype. *J. Med. Genets.*, 30 (1993), 828-32
11. Carey J. C.: Spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr*, 96 (1980), 955-6
 12. Carlson C., Papolos D., Pandita R., Faedda G., Veit S., Goldberg R., Shprintzen R., Kucherlapati R., and Morrow B.: Molecular Analysis of Velo-Cardio-Facial Syndrome Patients with Psychiatric Disorders. *Am J Med Genet*, 60 (1997), 851-9
 13. Catherine, N., Giovangrandi Y., Bazin A., Forrestier F.: Failure of fetal karyotyping and diagnosis of complete DiGeorge syndrome. *Lancet*, 337 (1991), 299-300.
 14. Cavdar, A. O.: DiGeorge's syndrome and fetal alcohol syndrome. *Am.J. Dis. Child.* 137 (1983), 806-807.
 15. Celoria G.: Congenital absence of the aortic arch. *Am. Heart J.*, 58 (1959), 407-13
 16. Conley, M. E., Beckwith, J. B., Mancer, J. F. K., Tenckhoff, L.: The spectrum of the DiGeorge syndrome. *J Pediatr*, 94 (1979), 883-90
 17. Cooper, M., Peterson, R. and Good, R.: A new concept of the cellular basis of immunity. *Society for Pediatr. Research*, 67 (1965), 907-8
 18. Couly G., A. Lagrue C. Griscelli: Le syndrome de DiGeorge, neurochristopathie rhombencephalique exemplaire. *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.* 84 (1983), 103-108
 19. Croft, C., F, R., Shprintzen R., Daniller A., Lewin M.: The Occult and Submucous Cleft Palate and the Musculus Uvulae. 151-
 20. Dantonio, L., Rice, R., Fink, S.: Evaluation of Pharyngeal and Laryngeal Structure and Function in Patients with Oculo-Auriculo-Vertebral Spectrum. *Cleft Palate J*, 35 (1998), 333-41
 21. De la Chapelle A., Perva R., Koivisto M., Aula P.: A deletion in chromosome 22 can cause DiGeorge syndrome. *Hum Genet*, 57 (1981), 253-6
 22. Ehrenfeld M., Schwenzer N., Bacher, M.: *Spezielle Chirurgie*. Thieme Verlag. 195-205
 23. Devriendt K., Swillen A., Fryns J.P., Proesmans W., Gewillig M.: Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J. Med: Genet.*, 1996, 33, 349

24. Devriendt K., Moerman P., Van Sghoubroeck D., Vandenberghe K., Fryns JP.: Chromosome 22q11 deletion presenting as the Potter sequence. *J. Med. Genet.*, 1997, 34, 423-5
25. Devriendt K., Fryns JP., Mortier G., Van Thienen MN., Keymolen K.: The annual incidence of DiGeorge/Velocardiofacial Syndrome. *J. Med. Genet.*, 1998, 35, 789-90
26. Diglio MC., Marino B., Giannotti A., Toscano A., Dallapiccola B.: Recurrence risk figures for isolated tetralogy of Fallot after screening for 22q11 microdeletion. *J. Med. Genet.*, 1997, 34, 188-90
27. DiGeorge, A.: Congenital absence of the thymus and its immunologic consequences: Concurrence with congenital hypoparathyroidism. *Birth Defects*, 4 (1968), 116-23.
28. Driscoll D., Salvin J., Sellinger B., Budarf M., McDonald-McGinn D., Zackai E., Beverly E.: Deletion and Microdeletion of 22q11.2 in velo-cardio-faciale Syndrome. *Am J Med Genet*, 44 (1992), 261-8
29. Driscoll D., Spinner N., Budarf M., McDonald-McGinn D., Zackai E., Goldberg R., Shprintzen R., Saal H., Zonana J., Jones M., Mascarello J. and Beverly E.: Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet*, 30 (1993), 813-7
30. Fogh-Andersen, P.: Genetic and non genetic factors in the aetiology of facial clefts; *Scand J Plast. Reconstr Hand Surg*; 1 (1967), 22-29
31. Fryer, A.: Goldberg-Shprintzen syndrome: report of a new family and review of the literatur. *J Clin Dymorphol*, 97 (1998), 97-101
32. Gawatz M.: Das DiGeorge-Syndrom, Auswertung von 231 Fällen der Weltliteratur unter besonderer Berücksichtigung äthiologischer, immunologischer, endokrinologischer, histopathologischer und genetischer Aspekte. Thesis, München (1985)
33. Goldberg R, Marion R, Borderon M. Phenotypic overlap between velo-cardio-facial syndrome and DiGeorge sequence. *Am.J. Hum Genet* 1985;37:54A
34. Goldberg R., Motzkin B., Robert M., Scambler P. and Shprintzen R.: Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Review of 120 Patients. *Am J Med Genet*, 45 (1993), 313-9

35. Golding-Kushner, K., Weller, G., and Shprintzen, R.: Velo-Cardio-Facial Syndrome: Language and Psychological Profiles. *J Craniofacial Genet*, 5 (1985), 259-66
36. Goldmuntz E., Driscoll D., Budarf M., Zackai E., McDonald-McGinn D., Biegel J., Beverly E.: Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects. *J Med Genet*, 30 (1993), 807-12
37. Goldmuntz E., Clark B.J., Mitchell L.E., Jawad A.F., Guneo B.F., Reed L., McDonald-McGinn D., Chie P., Feuer J., Zackai E.H., Emanuel B.S., Driscoll D.A.: Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *Am. Coll. Cardiol.*, 1998, 32, 492-8
38. Good R., Gatti R., Meuwissen H., Stutman O.: Treatment and analysis of the Di-George-syndrome. *Lancet*, I (1969), 946-7
39. Gosain A., Conley S., Marks S., C.C.C.-S.P/L. and Larson D.: Submucous Cleft Palate: Diagnostic Methods and Outcomes of Surgical Treatment. *Plat. Reconstr. Surg.*, (1996), 1497-1507
40. Gothelf D., Frisch A., Munitz H., Rockah R., Aviram A., Mozes T., Birger M., Weizman M., Frydman M.: Velocardiofacial manifestations and microdeletions in schizophrenic inpatients. *Am. J. Med. Genet.*, 1995, 32, 612-8
41. Gothelf D., Frisch A., Munitz H., Rockah R., Aviram A., Mozes T., Birger M., Wiezmann A. and Frydman M.: Velocardiofacial Manifestations and Microdeletions in Schizophrenic Inpatients. *Am. J. Med. Genet*, 72 (1997), 455-61
42. Grealley M., Carey J., Milewicz D., Hudgins L., Goldberg R., Shprintzen R., Cousineau A., Wilbur L., Smith J., Judisch F., Hanson J.: Shprintzen-Goldberg Syndrome: A Clinical Analysis. *Am J Med Genet*, 76 (1998), 202-12
43. Greenberg, F.: DiGeorge syndrome: an historical review of clinical and cytogenetic features. *J Med Genet*, 30 (1993), 803-6
44. Gripp K. W., McDonald-McGinn D. M., Driscoll D. A., Reed L.A., Emanuel B. S., Zackai E. H.: Nasal Dimple as part of the 22q11 deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, 69 (1997), 290-292
45. Hall, J.: CATCH 22. *J Med Genet*, 30 (1993), 801-2

46. Harington, H.: Absence of the thymus gland (letter to the editor). *London Med. Gaz.*, 29 (1828), 314
47. Harvey, J.: et al. Third and fourth pharyngeal pouch syndrome associated vascular anomalies and hypocalcemic seizures. *Clin. Pediatr.*, 9 (1970), 496-9
48. Hiemer, S.: Retrospektive Studie von 58 Patienten mit FISH gesicherter Monosomie 22q11.2 unter Berücksichtigung der Phänotypenausprägung beim DiGeorge Syndrom. Thesis, München (1997)
49. Holder S., Winter R., Kamath S., Scambler P.: Velocardiofacial syndrome in a mother and daughter: variability of the clinical phenotype. *J Med Genet*, 30 (1993), 825-7
50. Horch, H. H: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten; in *Praxis der Zahnheilkunde 10/II, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II*, H. H. Horch (Hrsg); Urban und Schwarzenberg: München Wien Baltimore; 3 Auflage (1998), 19-128
51. Johnson M. C., Strauss A.W., Dowton S.B., Spray T.L., Huddleston G.B., Wood M.K., Slauch R.A., Watson M.S.: Deletion within chromosom 22 is common in patients with absent pulmonary valve syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, 66-9
52. Kaplan E. N.: The Occult Submucous Cleft Palate. *Cleft. Palate. J.*, 1975, 12, 356-368
53. Kelly, D., Goldberg R., Wilson D., Lindsay E., Carey A., Goodship J., Burn J., Cross I., Shprintzen R., Scambler P.: Confirmation That the Velo-Cardio-Facial Syndrome Is Associatet With Haplo-Insufficiency of Genes at Chromosome 22q11. *J.Med. Genet*, 45 (1993), 308-12
54. Kelly R., Goldberg R., Wilson D., Lindsay E., Carey A., Goodship J., Burn J., Cross I., Shprintzen R. and Scambler P.: The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. *J Pediatr.*, 10 (1982), 197-200
55. Kinouchi A., Mori K., Ando M., Takao A.: Facial appearance of patients with conotruncal abnormalities. *Pediat. Jpn.* 17: 84, 1976.
56. Kitano I., Park S., Kato K., Naotsugu nitta Takato T., Susami T.,: Craniofacial Morphology of Conotruncal Anomaly Face Syndrome. *Cleft Palate J*, 34 (1997), 425-9

57. Kokll, Solman RT.: Velocardiofacial syndrome: learning difficulties and intervention. *J. Med. Genet.*, 1995, 32, 612-8
58. Krugman M., Brant-Zawadski M.: Magnetic Resonance Angioplasty for Prepharyngoplasty Assessment in Velocardiofacial Syndrome. (1996), 266-7
59. Kuo-Ting Chen P., Wu J., Hung K., Chen Y. and Noordhoff S., F.A.C.S.: Surgical Correction of Submucous Cleft Palate with Fulow Palatoplasty, *Plast. Reconstr. Surg.*, 97 (1996), 1136-49
60. Lachman H., Kelsoe J., Remick R., Sadovnick D., Rapaport M., Lin M., Beverly A., Roe A., Saito T., and Papolos D.: Linkage Studies Suggest a Possible Locus for Bipolar Disorder Near the Velo-Cardio-Facial Syndrome Region on Chromosome 22. *Am J Med Genet*, 74 (1997), 121-8
61. Lachman H., Morrow B., Shprintzen R., Veit S., Parsia S., Faedda G., Boldberg R., Kucherlapati R and Papolos D.: Association of Codon 108/158 Catechol-0-Methyltransferase Gene Polymorphism With the Psychiatric Manifestations of Velo-Cardio-Facial Syndrome. *Am J Med Genet*, 67 (1996), 468-72
62. Lammer E. J., Opitz, J. M.: The DiGeorge anomaly as a developmental field defect. *Am. J. Med. Genet.*, 313 (1986), 837-41
63. Levy-Mozzconacci A., Lacombe D., Leheup B., Wernert F., Rouault F., Philip N.: La microdeletion du chromosom 22q11 chez l'enfant: a propos d'une serie de 49 patients. *Arch. Pediat.*, 1996, 3, 761-8
64. Levy-Mozzconacci A., Lacombe D., Leheup B., Wernert F., Rouault F., Philip N.: La microdeletion du chromosom 22q11 chez l'enfant: a propos d'une serie de 49 patients. *Arch. Pediat.*, 1996, 3, 761-8
65. Lipson A., Yuille D., Angel M., Thompson P., Vandervoord J., Beckenham E.: Velocardiofacial (Shprintzen) syndrome: an important syndrome for the dysmorphologist to recognise. *J Med Genet*, 28 (1991), 596-604

66. Lynch D.R., McDonald-McGinn D.M., Zackai E.H., Emanuel B.S., Driscoll D.A., Whitaker L.A., Fischbeck K.A.: Cerebellar atrophy in a patient with velocardiofacial syndrome. *J. Med. Genet.*, 1995, 32, 561-3
67. Lischner H.: DiGeorge syndrome(s). *J. Pediatr.*, 81 (1972), 1042-44
68. MacKenzie-Stepner K., Witzel M. A., Stringer D. A., Lindsay W. K., Munro I. R., Hughes H.: Abnormal carotid arteries in the velocardiofacial syndrome: A report of three cases. *Plast. Reconstr. Surg.*, 80 (1987), 471
69. McDonald-McGinn D.M., R. Kirschner E. Goldmuntz K. Sullivan P. Eicher M. Gerdes E. Moss C. Solot P. Wang I. Jacobs D. Driscoll P. Pasquariello P. Randall D. Larossa B.S. Emanuel and E.H. Zackai: The Philadelphia Story: The 22q11.2 Deletion: Report on 250 Patienten; *Genetic Counselling Vol. 10, No. 1*, 1999, pp. 11-24
70. Mehraein Y., Wippermann C.F., Michelbehnke I., Nhan-Ngo T.K., Hillig U., Giersberg M., Aulepp U., Barth H., Fritz B., Rehder H.: Microdeletion 22q11 in complex cardiovascular malformations. *Hum. Genet.*, 1997, 99, 433-42
71. Ming J.E., McDonald-McGinn D.M., Megerian T.E., Driscoll D.A., Elics E.R., Russel B.M., Irons M., Emanuel B.S., Markowitz R.I., Zackai E.H.: Skeletal anomalies in patients with deletions of 22q11. *Am J. Med. Genet.*, 1997, 72, 210-5
72. Natsuko Fukui DDS, Atsuo Amano DDS, PhD, Shigehisa Akiyama DDS, Hiroshi Daikoku DDS, Satoshi Wakisaka DDS, PhD, and Ichijiro Morisaki DDS, PhD.: Oral findings in DiGeorge syndrome. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 1999, 89, 208-215
73. Omim Entry: 1999, 192430
74. Oster, G. K. H. Kilburn, F. P. Siegal: Chemically induced congenital thymic dysgenesis in the rat: A model of the DiGeorge syndrome. *Clin.Immunol. Immunopathol.* 28 (1983), 128-143
75. Pike, A., Super, M.: Velocardiofacial syndrome. *Postgrad J*, 73 (1997), 771-5
76. Robinson, H.: DiGeorge's or the III-IV pharyngeal pouch syndrome: Pathology and a theory of pathogenesis. *Perspectives in Pediatric Pathology*, 2 (1975), 173-206

77. Rosenthal R. : Multiple anomalies including thymic aplasia associated with monosomy 22. *Pediatr. Res.*, 6 (1972), 358
78. Ross, D., Witzel, M., Armstrong, D. and Thomson, H.: Is Pharyngoplastic a Risk in Velocardiofacial Syndrome? An Assessment of Medially Displaced Carotid Arteries. *Plat. Reconstr. Surg.*, 98 (1996), 1182-90
79. Rössle, R.: Über den angeborenen Mangel der Epithelkörperchen. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 29 (1938), 848-849
80. Rössle, R.: Über gleichzeitige Mißbildungen der branchiogenen Organe und über angeborenen Mangel an Epithelkörperchen. *Virch. Aus Arch.*, 283 (1932), 41-57
81. Ryan, A., Goodship, J., Wilson, D., Philip, N., Levy, A., Seidel, H., Schuffenhauer, S., Oechsler, H., Belohradsky, B., Prieur, M., Aurias, A., Raymond, F. Clayton-Smith, J., Hatchwell, E., McKeown, C., Beemer, F. Dallapiccola, B., Novelli, G., Hurst, J., Ignatius, J., Green, A., Winter, R., Brueton, L., Brondum-Nielson, K., Stewart, F., Van Essen, T., Patton, M., Paterson, J., Scambler, P.: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *Med Genet*, 34 (1997), 798-804
82. Schneider, K.: Lassen sich ätiopathologische Zusammenhänge aus der Klinik fazialer Dysmorphiesyndrome erklären?. Dissertation (1993)
83. Shprintzen, R. J., Goldberg R. B., Lewin M. L.: A new syndrome involving cleft palate, cardiac anomalies, typical facies and learning disabilities; velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate J*, (1978), 1556-62
84. Stal, S., Hicks, J., John, M.: Classic and Occult Submucous Cleft Palates: A Histopathologic Analysis. *Cleft Palate J*, 35 (1998), 351-8
85. Stevens C. A., Carey J. C., Shigeoka A. O.: DiGeorge anomaly and velocardiofacial syndrome. *Paediatrics*, 85 (1990), 526-30
86. Strong WB. Familial syndrome of right- sided aortic arch, mental deficiency and facial dysmorphismus. *J Pediatr*. 1968;73:882-8

87. Stueber, K. and Wilhelmsen, H.: Use of the Pharyngeal Flap in the Treatment of Congenital Velopharyngeal Incompetence. *Plast. Reconstr. Surg.*, 73 (1984),220-2
88. Swillen A., Devriendt K., Vantrappen G., Vogels A., Rommel N., Eyskens B., Gewillig M., Dumoulin M., Fryns J.P.: Familial deletions of chromosome 22q11: the Leuven experience. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 80, 263-4
89. Swillen, A., Devriendt, K., Legius, E., Eyskens, B., Dumoulin, M., Gewillig, M., Fryns, J.: Intelligence and psychosocial adjustment in velocardiofacial syndrome: a study of 37 children and adolescents with VCFS. *J Med Genet*, 34 (1997), 453-8
90. Vantrappen G., K. Devriendt, A. Swillen, N. Rommel, A. Vogels, B. Eyskens, M. Gewillig, L. Feenstra and J.P. Fryns.: Presenting symptoms and clinical features in 130 patients with the velo-cardio-facial syndrome. *The Leuven Experience., Genetic counselling*, Vol. 10, No 1, 1999, pp. 3-9)
91. Vantrappen G. Rommel N. Cremers C.W.R.J. Devriendt K. Frijns J. P.: The velo-dardio-facial syndrome: the otorhinolaryngeal manifestations and implications. *Int J. Ped. Otorhinolaryng*, Vol. 45 (1998), 133-141
92. Wadey, R., Daw, S., Wickremasinghe, A., Roberts, C., Wilson, D., Goodship, J., Burn, J., Halford, S., Scambler, P.: Isolation of new marker and conserved sequences close to the DiGeorge syndrome marker HP500 (D22S134). *J Med Genet*, 30 (1993), 818-21
93. Williams, M., Shprintzen, R., and Goldberg, R.: Male-to Male Transmission of the Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Case Report and Review of 60 Cases. *J Craniofacial Genet Dev Bio*, 15 (1985), 175-80
94. Wilson D.I., Cross I.E., Goodship J.A., Coulthard S., Carey A.H., Scambler P.J., Bain H.H., Hunter A.S., Carter P.E., Burn J.: DiGeorge syndrome with isolated coarctation and isolated ventricular septal defect in three sibs with deletion of maternal origin. *Brit. Heart J.* 1991. 66: 308-12
95. Wilson, D., Burn, J., Scambler, P., Goodship, J.,: DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. *J Med Genet*, 30 (1993), 852-6

96. Witt, P., Miller, D., Marsh, J., Muntz, H. and Grames, L.:. Limited Value of Präoperative Cervical Vascular Imaging in Patients with Velocardiofacial Syndrome. *Plast Reconstr. Surg.*, 101 (1998), 1196-9

7 Verzeichnis der Abkürzungen

CAS	<u>C</u> onotruncal <u>A</u> nomaly Face <u>S</u> yndrome
CAFS	<u>C</u> onotruncal <u>A</u> nomaly <u>F</u> ace <u>S</u> yndrome
CAFS	Takao Syndrom
DGS	<u>D</u> i <u>G</u> eorge <u>S</u> yndrom
DGCR	<u>D</u> i <u>G</u> eorge <u>C</u> ritical <u>R</u> egion
CATCH 22	<u>C</u> ardiac defect, <u>A</u> bnormal face, <u>T</u> hymus hypoplasia, <u>C</u> left palate, <u>H</u> ypocalcämia und als gemeinsame Ursache eine Deletion am Chromosom <u>22q11</u>
VCFS	<u>V</u> elo- <u>C</u> ardio- <u>F</u> acial Syndrom
VCFS	Goldberg Shprintzen Syndrom
Del. 22q11	Mikrodeletion 22q11
MKG	<u>M</u> und- <u>K</u> iefer- <u>G</u> esichtsbereich
FISH	<u>F</u> luorid <u>i</u> n <u>s</u> itu <u>H</u> ybridisation
LKG	<u>L</u> ippen- <u>K</u> iefer- <u>G</u> aumen
MKG	<u>M</u> und- <u>K</u> iefer- <u>G</u> esichtschirurgie

8 Abbildungsverzeichnis

- Abb.1: Junger Patient mit typischen Gesichtsdysmorphien [3]
- Abb.2: Ältere Patienten mit typischen Gesichtsdysmorphien [www.medscape.com]
- Abb.3: Flache Schädelbasis und Retrogenie [www.vcfs.org]
- Abb.4: Typische Ohren bei Patienten mit Del 22q11 [www.vcfs.org]
- Abb.5: Typische Nase bei Patienten mit Del 22q11 [www.vcfs.org]
- Abb.6: Typische Augen bei Patienten mit Des 22q11 [www.vcfs.org]
- Abb.7: Schmelzhypoplasie [E. Paschos]
- Abb.8: Offener Bis [E. Paschos]
- Abb.9: Uvula bifida [E. Paschos]
- Abb.10: Anatomie des gespaltenen Gaumens [22]
- Abb.11: Anatomie des normalen Gaumens [22]
- Abb.11: Normale Anatomie des Mittelohrs [22]

9 Verzeichnis der Diagramme und Tabellen

Tab.1: Prävalenz der Deletion 22q11 in DGS, VCFS und conotruncal anomaly face Syndrom

Tab.2: Zusammenstellung der Symptomähnlichkeiten von Alkoholembryopathie und DiGeorge Syndrom.

Tab.3: Internationale Klassifikation der LKG - Spalten (Rom 1967)

Tab.4: Vergleich der velopharyngealen Veränderungen

Tab.5: Das Spektrum von Herzfehlern bei 545 Patienten in der European Collaborative Studie im Vergleich mit der Philadelphia Story mit 222 Patienten.

Tab.6: Entwicklung und Verhalten

Tab.7: Klinische Befunde assoziiert mit der Deletion 22q11

10 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand an der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Dir.: Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. H.-H. Horch) am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München.

Hervorheben möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. Robert Sader, der mir durch die Themenstellung diese Arbeit erst ermöglichte. Er führte mich darüber hinaus durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit und trug durch zahlreiche wertvolle Anregungen wesentlich zum Entstehen bei. Dafür möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. Veit Zimmermann, der mir als wissenschaftlicher Mitarbeiter jederzeit zur Verfügung stand, bedanken.

Meinen Freunden Isabel Millan und Christoph Kaaden danke ich für die seelische Unterstützung während dieser langen Zeit.

Vor allem möchte ich mich bei Prof. Dr. Leo Kremers bedanken, der mich am Ende meiner Arbeit immer wieder motiviert und in jeder erdenklichen Weise unterstützt hat.

Herzlichen Dank sage ich allen in und außerhalb der Klinik, die mich unterstützt haben.

Abschliessend möchte ich ganz besonders meinen Eltern danken, die mir die Ausbildung ermöglicht haben und nie aufgegeben haben, an mich zu glauben.

11 Lebenslauf

Birgit Jaensch, geboren am 25. Februar 1972 in München, als zweites von drei Kindern der Eheleute Dr. med. dent. Hildegund Jaensch und Dr. med. dent. Peter Jaensch.

1978-1982	Grundschule in München
1982-1993	Thomas-Mann-Gymnasium München
1993-1999	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1999	Zahnmedizinisches Staatsexamen, Approbation als Zahnärztin
Seit 2000	Zahnärztin in der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dir.: Prof. Dr. R Hickel)