

Kinderklinik und Poliklinik München-Schwabing der Technischen Universität  
München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

Begleitfehlbildungen bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Regina Keindl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Pontz
2. Priv.-Doz. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 20.11.2003 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 05.05.2004 angenommen.

für meine Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
1.1	HISTORIE .....	4
1.2	EPIDEMIOLOGIE .....	6
1.3	EMBRYOLOGIE .....	7
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>12</b>
<b>3</b>	<b>PATIENTENGUT UND METHODEN .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>14</b>
4.1	ALLGEMEINES .....	14
4.1.1	<i>Spaltentyp, Geschlechts- und Seitenverteilung .....</i>	<i>14</i>
4.1.2	<i>Jahreszeitliche Verteilung der Geburten bei Spaltpatienten.....</i>	<i>21</i>
4.2	ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN .....	22
4.2.1	<i>Patienten insgesamt.....</i>	<i>22</i>
4.2.2	<i>bei Patienten mit nicht-syndromatischen L(KG)-Spalten und G-Spalten .....</i>	<i>23</i>
4.2.2.1	<i>Fehlbildungen von Herz und Lunge .....</i>	<i>23</i>
4.2.2.2	<i>Fehlbildungen des Urogenitaltrakts .....</i>	<i>24</i>
4.2.2.3	<i>Fehlbildungen des ZNS/PNS .....</i>	<i>25</i>
4.2.2.4	<i>Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten .....</i>	<i>26</i>
4.2.2.5	<i>Fehlbildungen im Gesichtsbereich .....</i>	<i>27</i>
4.2.2.6	<i>Fehlbildungen übriger Organe und Systeme .....</i>	<i>29</i>
4.2.3	<i>bei Verwandten von Patienten mit nicht-syndromatischen Spalten .....</i>	<i>32</i>
4.3	LIPPEN-, LK(G)- UND GAUMENSPALTEN ALS BESTANDTEIL VON SYNDROMEN, SEQUENZEN UND ASSOZIATIONEN.....	34
4.3.1	<i>Verteilung der syndromatischen Spalten auf die Spaltenklassen.....</i>	<i>34</i>
4.3.2	<i>Nicht chromosomale Syndrome, chromosomale Syndrome, Sequenzen und Assoziationen.....</i>	<i>38</i>
4.3.3	<i>Assoziierte Fehlbildungen bei Patienten mit syndromatischer Spalte .....</i>	<i>40</i>
4.3.3.1	<i>Fehlbildungen von Herz/Lunge.....</i>	<i>41</i>
4.3.3.2	<i>Fehlbildungen des Urogenitaltrakts .....</i>	<i>42</i>
4.3.3.3	<i>Fehlbildungen des ZNS/PNS .....</i>	<i>42</i>
4.3.3.4	<i>Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten .....</i>	<i>43</i>
4.3.3.5	<i>Fehlbildungen im Gesichtsbereich .....</i>	<i>44</i>
4.3.3.6	<i>Fehlbildungen und Anomalien sonstiger Organe und Systeme .....</i>	<i>47</i>

4.4	VERERBUNG DER NICHT-SYNDROMATISCHEN L(KG)- UND G-SPALTEN .....	48
4.4.1	<i>Patienten mit L(KG)-Spalten</i> .....	48
4.4.2	<i>Patienten mit Gaumenspalten</i> .....	51
4.5	ANGABEN ZU SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT.....	52
4.5.1	<i>Infektionen</i> .....	52
4.5.2	<i>Medikamente</i> .....	52
4.5.3	<i>Rauchen</i> .....	53
4.5.4	<i>Alkoholabusus</i> .....	53
4.5.5	<i>Blutungen, vorzeitige Wehen, sonstige Auffälligkeiten</i> .....	54
4.5.6	<i>Schwangerschaftsdauer</i> .....	55
4.5.7	<i>Grunderkrankungen der Mutter</i> .....	56
4.5.8	<i>Geburtsrang</i> .....	56
4.5.9	<i>Geburtsmodus</i> .....	57
4.5.10	<i>Geburtsmaße</i> .....	58
4.5.11	<i>Alter der Mutter bei Geburt des Kindes</i> .....	60
4.5.12	<i>Alter des Vaters bei Geburt des Kindes</i> .....	61
4.6	GEISTIGE ENTWICKLUNG .....	62
4.7	PATIENTENBESCHREIBUNG UND FALLDISKUSSION .....	63
4.7.1	<i>multiple Fehlbildungs-/ Retardierungssyndrome</i> .....	63
4.7.2	<i>nicht-chromosomale Syndrome</i> .....	65
4.7.2.1	<i>Dubowitz-Syndrom</i> .....	65
4.7.2.2	<i>Desbuquois-Syndrom</i> .....	67
4.7.2.3	<i>Popliteal-Pterygium-Syndrom</i> .....	68
4.7.2.4	<i>Spodyloepiphysäre Dysplasie</i> .....	69
4.7.2.5	<i>Goldenhar-Syndrom</i> .....	70
4.7.2.6	<i>Silver-Russel-Syndrom</i> .....	72
4.7.2.7	<i>Noonan- Syndrom</i> .....	73
4.7.2.8	<i>Franceschetti- Syndrom</i> .....	75
4.7.2.9	<i>Crouzon- Syndrom</i> .....	77
4.7.3	<i>Chromosomale Syndrome</i> .....	79
4.7.3.1	<i>Di-George-Syndrom</i> .....	79
4.7.3.2	<i>Trisomie 21</i> .....	81
4.7.4	<i>Sequenzen</i> .....	84
4.7.4.1	<i>Pierre-Robin-Sequenz</i> .....	84
4.7.5	<i>Assoziationen</i> .....	89
4.7.5.1	<i>CHARGE- Assoziation</i> .....	89
4.7.5.2	<i>Vacterl-Assoziation</i> .....	91

<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>93</b>
5.1	ASSOZIIERTE FEHLBILDUNGEN .....	93
5.2	FAMILIENANAMNESE/ VERERBUNG.....	100
5.3	EXOGENE FAKTOREN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT.....	106
5.4	GEISTIGE ENTWICKLUNG .....	109
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE.....</b>	<b>111</b>
<b>7</b>	<b>KONSEQUENZEN .....</b>	<b>112</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>113</b>
8.1	ERFASSUNGSBOGEN .....	113
8.2	TABELLENVERZEICHNIS .....	116
8.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	118
8.4	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	120
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>122</b>
9.1	MONOGRAPHIEN .....	122
9.2	BUCHBEITRÄGE.....	124
9.3	ZEITSCHRIFTENARTIKEL.....	124
	Danksagung.....	134
	Lebenslauf.....	135

# 1 Einleitung

## 1.1 Historie

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten hat es zu allen Zeiten gegeben.

Zu den frühesten Funden eines Patienten mit LKG- Spalte zählt eine ägyptische Mumie aus dem mittleren Reich (ca. 2445-1731 v. Chr.). Orticochea (1983) beschrieb die Statue eines kolumbianischen Königs mit LKG-Spalte (ca. 2000 Jahre alt), Thoma erwähnt einen peruanischen Fund mit LKG-Spalte aus dem 1. Jahrhundert v. Chr. [(7)S.5].

Schon in der frühesten Menschheitsgeschichte – den Zeiten der Jäger- und Sammlerkulturen- brachten LKG-Spalten nicht nur ein fehlerhaftes äußeres Erscheinungsbild, sondern auch entscheidende funktionelle Nachteile mit sich.

Ein Säugling mit einer Gaumenspalte musste verhungern, weil er nicht an der Mutterbrust saugen konnte.

Im alten Sparta wurden die nicht lebensfähigen Neugeborenen im Taygetosgebirge in tiefe Schluchten gestürzt, um so nur einen gesunden und kräftigen Nachwuchs aufzuziehen.

Noch 1000 n. Chr. haben sich die Isländer bei der Annahme des christlichen Glaubens das Recht vorbehalten, schwache oder nicht gesunde Kinder in der eisigen Öde Islands auszusetzen [(117)S.1].

Über die Entstehungsursachen bestanden sehr unterschiedliche Vorstellungen. Sie entbehren jedoch der Wissenschaftlichkeit, z. B. wurden Mond- und Sonnenfinsternis als Hauptursachen angeführt [(1)S.15].

Erst mit dem Christentum breitete sich Mitleid und Barmherzigkeit aus. Kranke und Fehlgebildete wurden aufopfernd gepflegt, wenn auch die adäquaten Behandlungsmöglichkeiten noch fehlten [(117)S.1].

In der anfänglichen, auch längsten Periode der Spaltträgerbehandlung, die von den ersten Berichten über Lippenspalten im Altertum bis in das 18. Jahrhundert reicht, konnten nur die Lippenspalten mittels oberflächlicher Verwundung und Zusammendrücken verschlossen werden [(83)S.597].

Eine Behandlung doppelseitiger, durchgehender Spalten erübrigte sich, weil diese Kinder das erste Lebensjahr meist nicht überlebten.

Am Übergang zur nächsten Periode stellte Lorenz Heister 1780 in seinem chirurgischen Lehrbuch die damaligen Kenntnisse der Spaltchirurgie dar [(117)S.2].

Die multidisziplinäre Behandlung von Spaltpatienten von Geburt an kann heute als eine Selbstverständlichkeit angesehen werden.

Das Vorgehen muss daher technisch und zeitlich koordiniert sein und in den Händen von Kieferorthopäden, Kieferchirurgen, Logopäden und HNO-Spezialisten liegen, die über die nötige Routine verfügen. Regionale Zentren sind somit Vorbedingung.

Dank der Fortschritte der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie und der Kieferorthopädie sowie der intensiven Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen können die Defektbildungen mit einer kontinuierlichen Behandlung der Patienten von Geburt an weitreichend korrigiert werden [(6)S.46-48][(117)S.2].

Ziel ist es schließlich, dass das betroffene Kind zu einem Erwachsenen heranwächst, der sich dank eines ästhetisch akzeptablen Gesichts, eines guten Gehörs, einer gut verständlichen Sprache und einer funktionellen und ästhetisch akzeptablen Dentition in angemessener Weise in der Gesellschaft zurechtfinden kann.

## 1.2 Epidemiologie

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sind die häufigsten und wichtigsten kraniofazialen Fehlbildungen. Sie treten mit großer Variationsbreite auf und ihre Inzidenz wird heute mit 1:450 Geburten angegeben [(20)S.277][(53)S.9][(70)S.51].

Dabei ist in den letzten 100 Jahren eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz um das dreifache zu verzeichnen [(6)S.28][(53)S.9](101).

Somit steht die LKG-Spalte nach dem Klumpfuß an zweiter Stelle der kongenitalen Fehlbildungen.

Die Zahl der Spaltträger scheint weiter zu steigen. Als Ursache für die Zunahmen werden diskutiert:

- a) eine Abnahme der Geburten- wie auch der Operationssterblichkeit,
- b) bessere ästhetische und funktionelle Behandlungsergebnisse, die die Partnerfindung erleichtern und häufiger zu Nachkommen führen,
- c) Verstärkung der exogenen Einflüsse [(117)S.6]

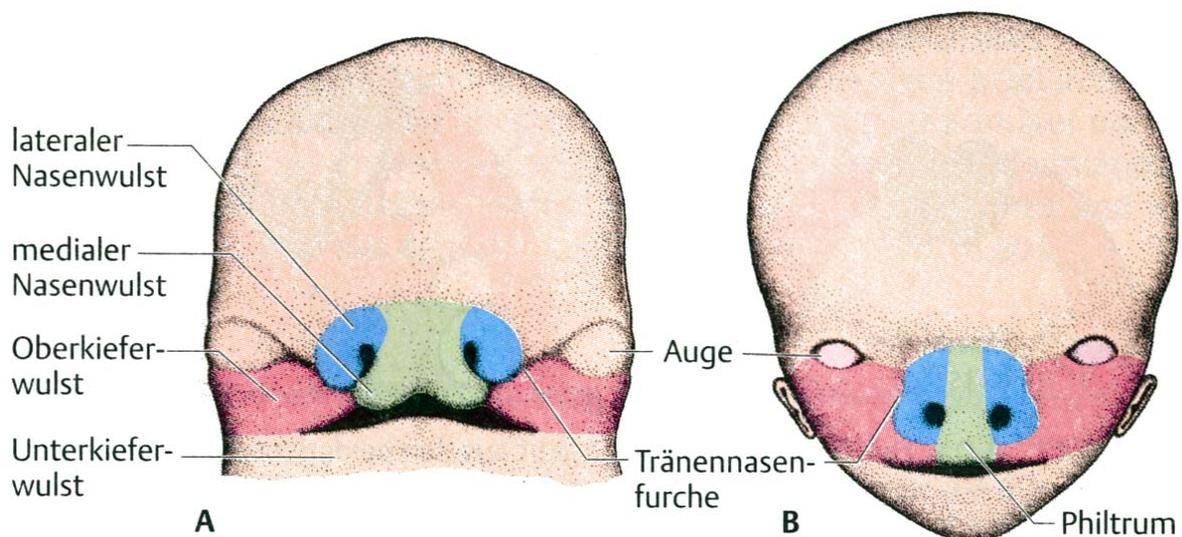
### 1.3 Embryologie

Die embryonale Entwicklung des Gesichts erfolgt im Wesentlichen zwischen der 5. und der 8. Woche. Schon in der 4. Woche treten um die ektodermale Mundbucht herum Gesichtswülste auf, die im wesentlichen aus Neuralleistenmesenchym bestehen [(11)S.222-223].

Kaudal von der Mundbucht sind dies die Unterkieferwülste, seitlich die Oberkieferwülste und kranial eine leichte rundliche Erhebung, der Stirnfortsatz [(14)S.341].

Über der Mundbucht liegt auf beiden Seiten des Stirnfortsatzes eine Verdickung des Oberflächenektoderms, die Riechplakode. Diese ist umgeben von zwei paarigen Leisten, den medialen und lateralen Nasenwülsten, die um die Riechplakode in die Höhe wachsen und damit eine napfartige Vertiefung bilden, die sogenannte Riechgrube.

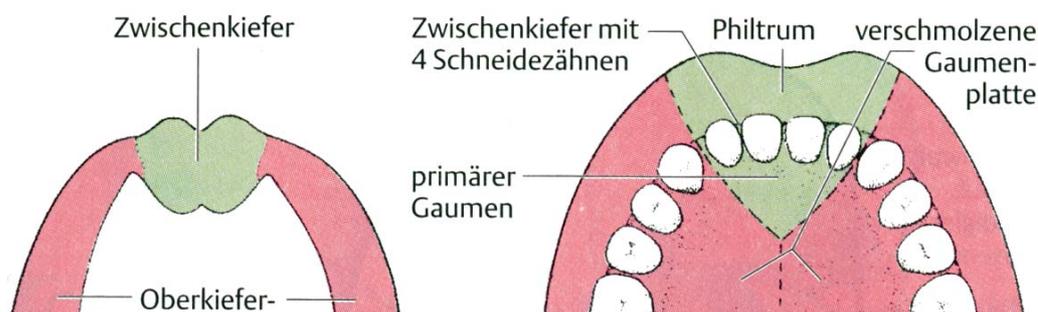
**Abbildung 1: Verschmelzung der Gesichtswülste**



Die beiden medialen Nasenwülste verschmelzen in der Mittellinie. Aus den miteinander verschmolzenen Wülsten entsteht das Zwischenkiefersegment (s. Abbildung 1).

Dieses umfasst einen Lippenanteil, der das Philtrum der Oberlippe bildet, einen Oberkieferanteil, in dem die vier Schneidezähne sitzen, und einen Gaumenanteil, der den dreieckigen primären Gaumen bildet [(14)S.343] (s. Abbildung 2).

**Abbildung 2: Bildung des primären Gaumens**



Auch die Epithelien des lateralen und medialen Nasenwulstes verschmelzen miteinander, wobei die so entstandene Epithelbrücke bald aufgelöst wird und von Mesenchymzellen ersetzt wird. Dieser Verschmelzungsprozess beginnt am Boden der späteren Riechgrube und schreitet reißverschlussartig nach außen fort [(6)S.23] [(119)S.8-12].

Anschließend geht die Furche zwischen dem medialen Nasenwulst und dem Oberkieferwulst verloren. Beide Wülste fusionieren.

Die Oberlippe entsteht so aus den beiden medialen Nasenwülsten und den beiden Oberkieferwülsten. Die Unterlippe und der Unterkiefer gehen aus den Unterkieferwülsten hervor, die in der Mittellinie verschmelzen [(14)S.341].

Die lateralen Nasenwülste, die nicht an der Bildung der Oberlippe teilnehmen, sondern später die Nasenflügel bilden, bleiben im Wachstum zurück und werden vom Oberkieferfortsatz durch eine schräge Rinne, den Sulcus nasolacimalis, getrennt.

Gegen Ende der 5. Woche ist die Augenanlage schon etwas nach vorne gewandert, auch die Entwicklung des äußeren Ohres beginnt jetzt.

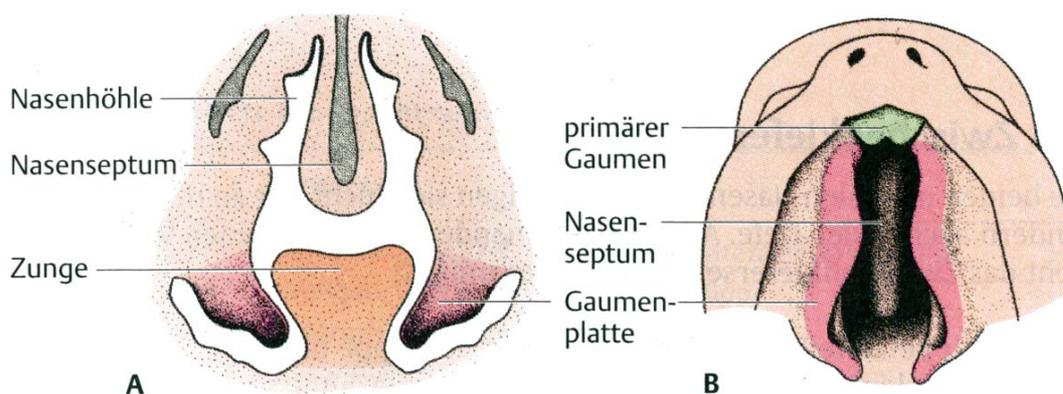
Zu dieser Zeit ist jeder der beiden Oberkieferfortsätze mit dem lateralen Nasenwulst im Bereich der Tränen-Nasenrinne verschmolzen. Dadurch kommt eine Verbindung zwischen den Seiten der Nase, die den lateralen Nasenwülsten entsprechen, und der oberen Wangenregion, die vom Oberkieferfortsatz gebildet wird, zustande [(11)S.223-224].

Der primäre Gaumen ist ein Teil des Zwischenkiefersegmentes. Der Hauptanteil des definitiven knöchernen Gaumens wird jedoch von zwei simsähnlichen Fortsätzen der Oberkieferwülste gebildet, die als sogenannte Gaumenplatten in der 6. Entwicklungswoche auftreten und dann lateral von der Zunge liegen.

In der 7. Woche verlagert sich die Zunge nach unten, die Gaumenplatten richten sich auf und nehmen eine horizontale Lage ein. Durch ihre Vereinigung miteinander in der Mittellinie bilden sie so den sekundären Gaumen.

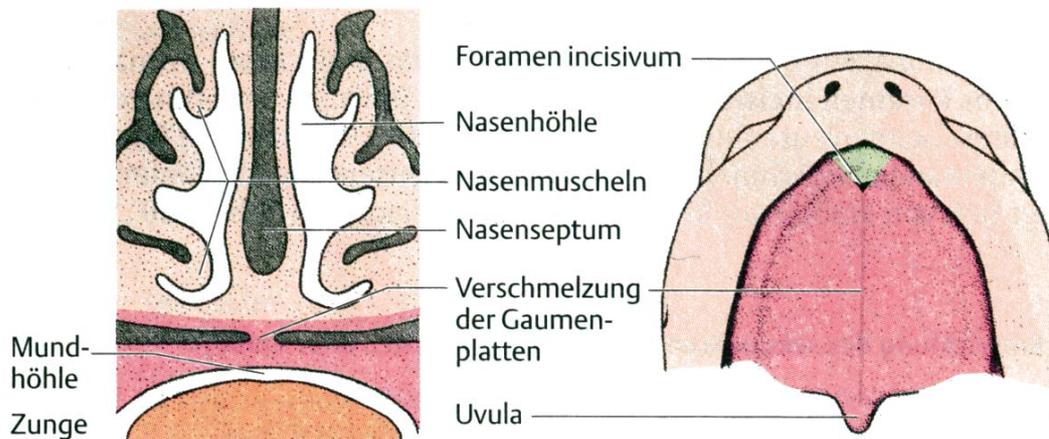
Vorn verschmelzen die Gaumenplatten mit dem dreieckigen primären Gaumen, sodass das Foramen incisivum etwa an der Stelle liegt, an der primärer und sekundärer Gaumen zusammenstoßen (s. Abbildung 3).

**Abbildung 3: Entwicklung des sekundären Gaumens: 6 1/2 Wochen alter Embryo**



Das Nasenseptum wächst gleichzeitig nach kaudal und vereinigt sich kranial mit dem neugebildeten Gaumendach [(6)S.23, (14)S.345] (s. Abbildung 4).

**Abbildung 4: Entwicklung des sekundären Gaumens: 10 Wochen alter Embryo**



Die normale Entwicklung der Nasenhöhle, des primären Gaumens und der Oberlippe hängt also von der Bildung der Epithelmauer und ihrem rechtzeitigen Ersatz durch Mesenchym ab. Störungen dieser Vorgänge müssen Spaltbildungen zur Folge haben [(119)S.12].

Man kann das Foramen incisivum als Grenzlinie zwischen den vorderen und hinteren Spaltbildungen betrachten.

Da sich die Gaumenplatten etwa eine Woche nach der Ausbildung der Oberlippe aneinanderlegen und der Verschlussmechanismus der Lippe (Verschmelzung zu dem einheitlichen Zwischenkiefersegment) ein ganz anderer ist als beim sekundären Gaumen (Nahtbildung), müssen vordere und hintere Spalten als voneinander unabhängige Fehlbildungen angesehen werden [(14)S.346].

Prinzipiell muss auch zwischen *primärer* und *sekundärer* Spalte unterschieden werden:

Kommt es bei der Bildung der Nasenhöhle, des primären Gaumens und der Oberlippe nicht zur Bildung einer Epithelmauer und zum rechtzeitigen Ersatz durch Mesenchym, so entstehen *primäre* Lippen- oder Lippen-Kiefer-Spalten.

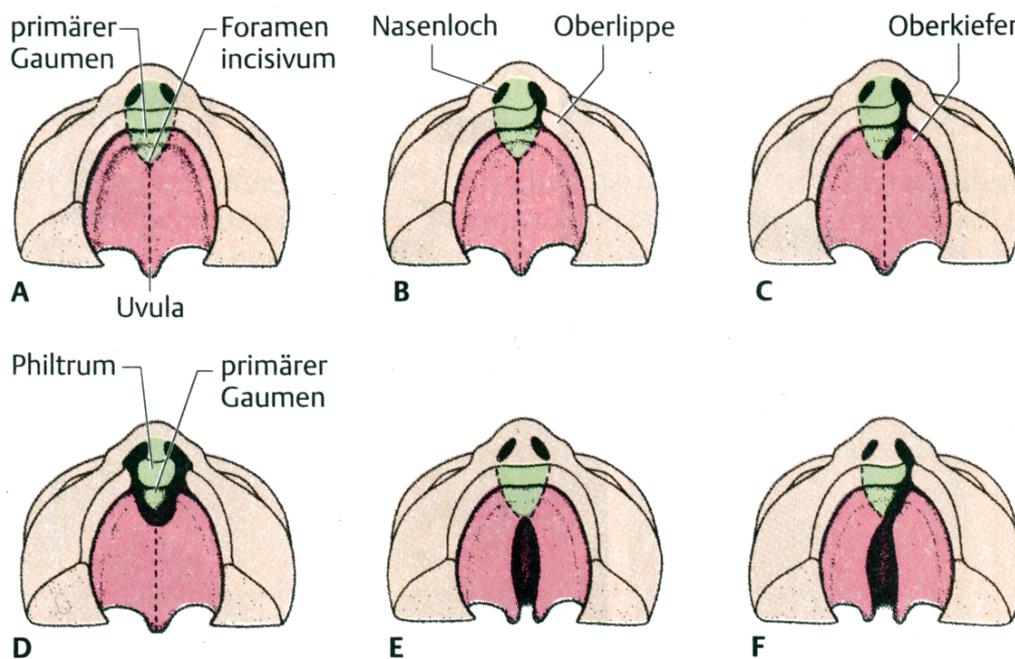
Wenn sich die Epithelmauer nicht auflöst, also nicht von Mesenchym ersetzt wird, kann es beim weiteren Gesichtswachstum zur partiellen oder auch totalen Trennung des Epithels kommen, es entsteht also eine *sekundäre* Spalte.

Bestehende Weichteilbrücken zwischen den Stümpfen weisen später auf diesen Vorgang hin [(6)S.23-25].

Eine Lippen- oder Lippen-Kieferspalte entsteht nun bei ungenügender Verschmelzung von Oberkieferwulst und medialem Nasenwulst auf einer oder beiden Seiten [(2)S.3] [(6)S.22] (s. Abbildung 5, B, C, D).

Gaumenspalten treten auf, wenn sich die Gaumenplatten nicht vereinigen, weil sie zu klein sind, sich nicht richtig aufrichten oder weil sich die Zunge bei Vorliegen einer Mikrognathie nicht nach unten verlagert [(6)S.23] [(14)S.346] (s. Abbildung 5, E, F).

### Abbildung 5: Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten



Daneben gibt es noch seltene Gesichtsspalten wie die schrägen Spalten, die auf einer ungenügenden Fusion von lateralem Nasenwulst und Oberkieferwulst beruhen.

Die mediane Oberlippenspalte tritt ebenfalls sehr selten auf. Ihr liegt eine unvollständige Vereinigung der beiden medialen Nasenwülste zu Grunde [(14)S.347].

## **2 Fragestellung und Zielsetzung**

Folgende Fragestellungen sollten in der vorliegenden Arbeit untersucht werden:

Erfassung assoziierter Fehlbildungen

Familienanamnese

- ◆ Erhebung von Fehlbildungen bei Verwandten von Patienten mit LK(G)- und Gaumenspalten
- ◆ Vererbung von LK(G)-Spalten und Gaumenspalten (Wiederholungsrisiken)

Schwangerschaftsanamnese

- ◆ Geburtsrang
- ◆ Saisonale Abhängigkeit
- ◆ Mütterliches Alter
- ◆ Väterliches Alter
- ◆ Noxen während der Schwangerschaft
- ◆ Häufigkeit von Frühgeburten
- ◆ Geburtsmaße

Geistige Entwicklung der Spaltpatienten

Diagnostik und Klassifikation syndromatischer L(KG)- Spalten und Gaumenspalten

### **3 Patientengut und Methoden**

Als Grundlage der vorliegenden Arbeit dienten die Krankengeschichten der Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Kinderklinik Schwabing, sowie der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie im Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Das Patientengut umfasst Kinder mit jeglicher Form einer Gesichtsspalte, die in den Jahren 1995 bis einschließlich 2000 in den beiden genannten Kliniken aufgenommen bzw. operiert wurden.

Den nachfolgenden Auswertungen liegen die Krankengeschichten von 250 Patienten zu Grunde, in denen die angeborene Fehlbildung dokumentiert war.

Von der Erhebung ausgenommen wurden jene Kinder, deren Akten im Rahmen einer weiteren Doktorarbeit von Fr. Dr. Christine Schweikl bereits erfasst und ausgewertet wurden, selbst wenn an den Patienten in den Jahren 1995-2000 eine Sekundär-Operation durchgeführt wurde.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag zwischen 0 und 18 Jahren.

An Hand der Krankengeschichte erfolgte retrospektiv die Datenerhebung.

Der von Schweikl entworfene Erfassungsbogen wurde modifiziert (s. Anhang) und zur Dokumentation von Geschlecht, Alter, Spaltenart, Syndrom, angeborenen morphologischen Defekten, klinischen Auffälligkeiten, mentaler Entwicklung, Familien- und Schwangerschaftsanamnese verwendet.

Die erhobenen Daten wurden, mit Nummern kodiert, auf einem privaten PC (PC Pentium II) eingegeben, wobei jedem Patienten eine Fallnummer zugeordnet wurde.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Allgemeines

#### 4.1.1 Spaltentyp, Geschlechts- und Seitenverteilung

**Abbildung 6: Häufigkeiten der verschiedenen Spaltentypen**

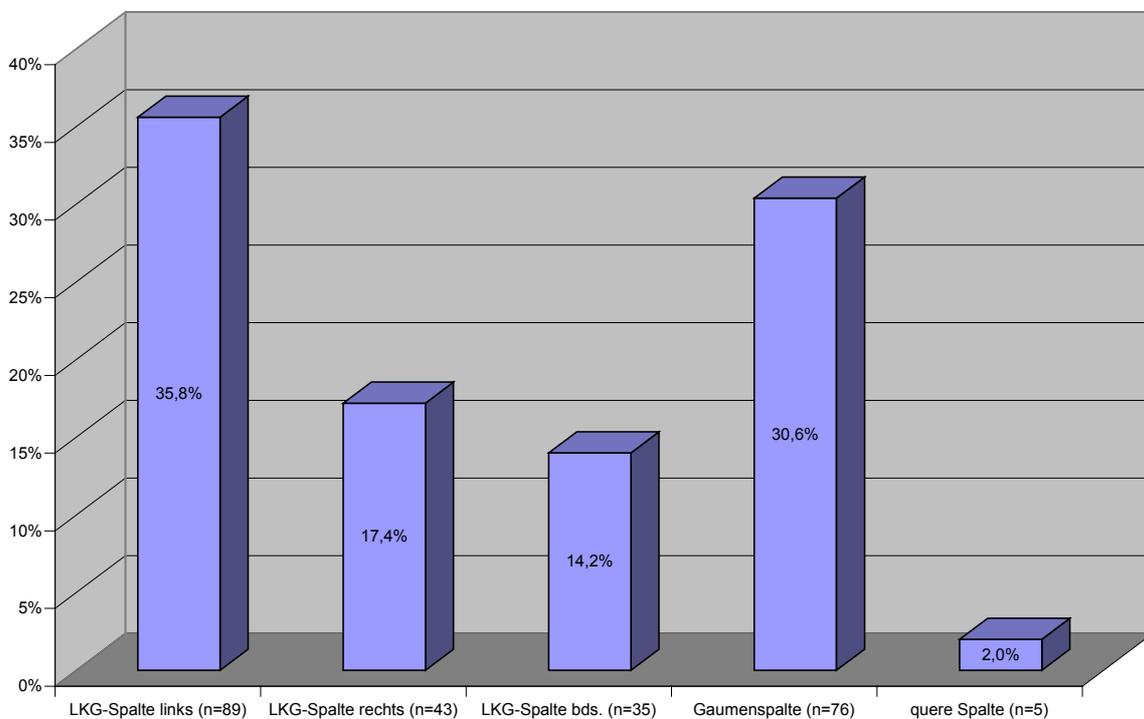
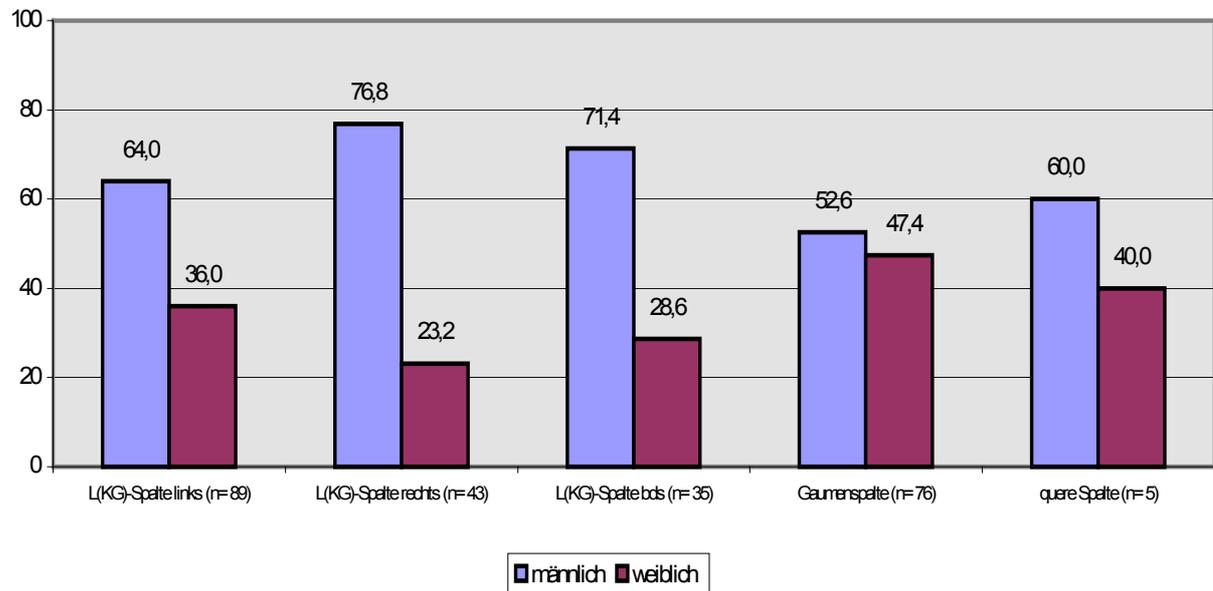


Abbildung 6 veranschaulicht deutlich, dass die größte Untergruppe unseres Kollektivs von den Kindern mit linksseitiger L(KG)-Spalte (35,8%) gebildet wird, gefolgt von der Gruppe der Gaumenspaltenträger (30,6%).

Mit 17,4 % aller Spaltpatienten waren die rechtsseitigen L(KG)-Spalten die dritthäufigste Spaltform. 14,2% der Kinder hatten eine doppelseitige L(KG)-Spalte. Insgesamt dominieren also deutlich die L(KG)-Spalten, und davon die linksseitigen.

Eine ganz kleine Untergruppe stellten die queren Gesichtsspalten dar (2,0%).

**Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der verschiedenen Spaltentypen (in Prozent)**



Die Geschlechtsverteilung lässt sich auf Abbildung 7 ablesen. Bei allen Spaltformen überwiegt das männliche Geschlecht.

Am deutlichsten macht sich dies bemerkbar bei den rechtsseitigen L(KG)-Spalten, hier zeigt sich ein Verhältnis von 76,8% der männlichen zu 23,2% der weiblichen Patienten.

Ähnliche Zahlen findet man bei den beidseitigen Spalten, hier macht das männliche Geschlecht 71,4% aus, das weibliche 28,6%.

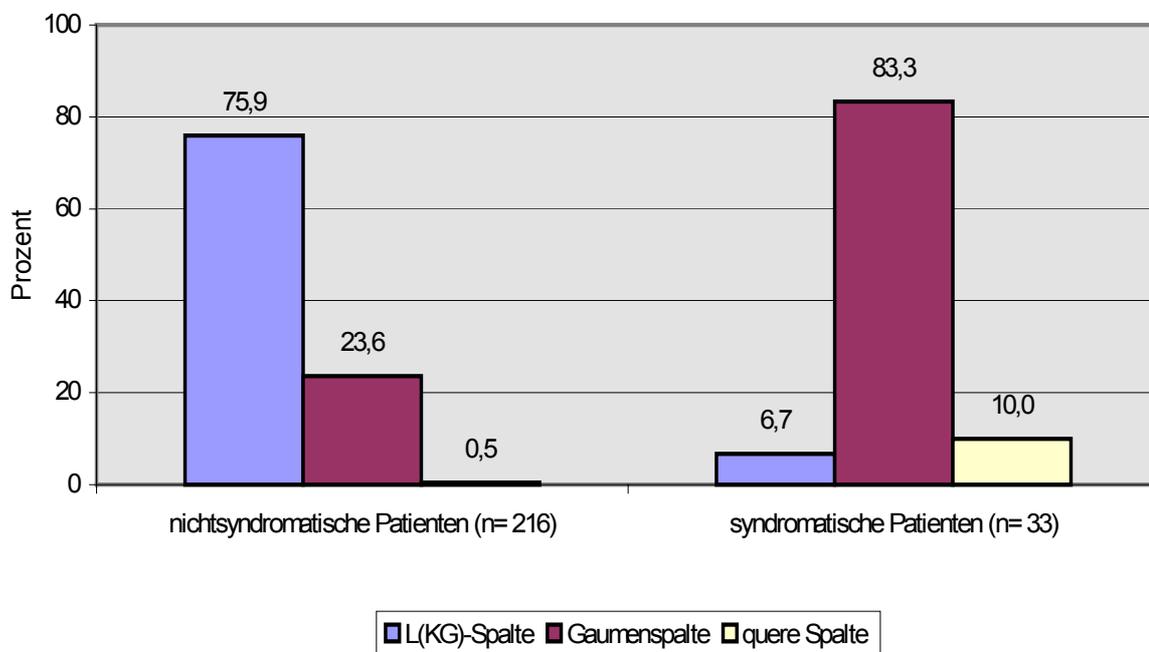
Auch bei den linksseitigen Spalten überwiegt das männliche Geschlecht, jedoch mit 64% (36% Mädchen) weniger deutlich.

Fast ausgeglichen ist das Verhältnis bei den Gaumenspalten: Jungen/Mädchen: 52,6%/47,4%.

Die queren Spalten betreffen in 60% Jungen, in 40% Mädchen. Diese Aussage besitzt jedoch wegen der geringen Fallzahl nur wenig Aussagekraft.

Insgesamt haben wir in unserer Erhebung eine Geschlechtsverteilung von 64% Jungen zu 36% Mädchen. Die Relation bei den linksseitigen Spalten ist also repräsentativ für das Gesamtkollektiv.

**Abbildung 8 : Aufteilung des Spaltentyps auf syndromatische und nichtsyndromatische Patienten**



Betrachtet man die Aufteilung des Spaltentyps getrennt nach isolierten und syndromatischen Spalten (s. Abbildung 8), so stellen sich die Verhältnisse ein wenig anders dar.

Bei den nicht-syndromatischen Spalten überwiegen noch deutlicher als im Gesamtkollektiv die L(KG)-Spalten mit 75,9%, die Gaumenspalten machen 23,6% dieser Gruppe aus, die queren Spalten nur 0,5%.

Bei den syndromatischen Spalten ändert sich die Verteilung zu Gunsten der isolierten Gaumenspalten, die hier mit 83,3% den größten Anteil ausmachen. Auch die queren Spalten sind mit 10% in dieser Gruppe stärker vertreten. Die seltenste Spaltform stellt hier die Gruppe der L(KG)-Spalten mit nur 6,7% dar.

**Tabelle 1 : Relationen der einzelnen Spaltformen in Prozent**

	<b>L(KG)-Spalte (%)</b>	<b>G-Spalte (%)</b>	<b>Andere (%)</b>
Calzolari 1988	56	44	
Andrä 1989	75,4	19,9	4,7
Chuangsuwanich 1998	74	25	1
Conway u. Mitarbeiter 1964	66,0	34,0	
Schweckendiek 1970	64,0	35,2	0,8
Koberg 1971	78,5	21,0	0,5
Pfeiffer u. Mitarbeiter 1981	77,05	22,95	
Stech 1984	74,6	25,4	
Neumann 1986	68,83	31,16	0,01
Gabka 1964	69,2	30,3	0,5
Fogh-Anderson 1960	79,48	20,32	0,20
Oldfield u. Tate 1964	65,4	34,6	
Schweikl 2000	80,8	18,5	0,7
<b>eigene Erhebung</b>	<b>67,3</b>	<b>30,7</b>	<b>2,0</b>

Im Vergleich mit der Literatur stellen sich unsere bisherigen Ergebnisse folgendermaßen dar:

In Tabelle 1 sind die Relationen von L(KG)-Spalten zu Gaumenspalten verschiedener Autoren aufgeführt.

Unser Verhältnis von 67,3:30,7:2,0 fällt weder nach oben noch nach unten aus dem Rahmen, sondern spiegelt sogar in etwa den Durchschnitt der bisherigen Ergebnisse wider.

Allerdings muss erwähnt werden, dass sowohl die Größe als auch die Quelle (z.B. Kinderklinik, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie) des Patientenguts bei den verschiedenen Autoren erheblich schwankt und deshalb Vergleiche untereinander nur bedingt aussagekräftig sind.

**Tabelle 2 : Verteilung der L(KG)-Spalten und G-Spalten in Abhängigkeit vom Geschlecht**

	L(KG)-Spalten (%)		G-Spalten (%)		Gesamt (%)	
	m	w	m	w	m	w
Robert 1996	38,18	19,12	18,60	24,10	56,78	43,22
Fogh-Anderson 1960	55,52	24,16	6,88	13,44	62,40	37,60
Gabka 1964	44,84	24,58	12,98	17,60	57,82	42,18
Stech 1984	48,27	26,30	11,56	13,87	59,80	40,20
Neumann 1986	43,79	25,05	13,18	17,98	56,97	43,03
Schweikl 2000	53,9	26,9	9,9	8,5	64,6	35,4
<b>eigene Erhebung</b>	<b>46,4</b>	<b>20,8</b>	<b>16,4</b>	<b>14,4</b>	<b>64,0</b>	<b>36,0</b>

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse verschiedener Autoren bezüglich der Verteilung der L(KG)-Spalten und Gaumenspalten in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Hier fällt in unserer Erhebung ein deutlicheres Überwiegen des männlichen Geschlechts auf (Verhältnis m:w = 1,78:1).

Allen Statistiken ist jedoch übereinstimmend zu entnehmen, dass LKG-Spalten im männlichen Geschlecht häufiger als im weiblichen vorkommen. Auch in kleineren Statistiken werden diese Verhältnisse bestätigt.

Bei den isolierten Gaumenspalten ergaben die bisherigen Untersuchungen ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts.

Nach Meskin und Mitarbeiter kann die Ursache für diese Geschlechtsunterschiede darin liegen, dass die Gaumenplatten beim weiblichen Embryo etwa eine Woche später fusionieren und sich dem zu Folge die Manifestationshäufigkeit einer Gaumenspalte für dieses Geschlecht erhöht [(1) S.58-59].

Auch die verschiedenen Gesichtsformen bei männlichen und weiblichen Feten sollen eine Rolle spielen [(53) S.9].

Die Tatsache, dass das männliche Geschlecht von L(KG)-Spalten wesentlich häufiger betroffen ist als das weibliche, hat Holtgrave (1983) mit Experimenten an verschiedenen Kaninchenrassen erforscht.

Daraus folgt er, dass männliche Embryonen empfindlicher auf Noxen reagieren als weibliche. Sie bekommen bei gleicher "genetischer Dosis" früher, d.h. schon bei der Bildung des primären Gaumens, eine Spalte, weshalb sie etwa doppelt so häufig wie die weiblichen ein L(KG)-Spalte und außerdem öfter in ausgeprägter Form entwickeln.

Weibliche Embryonen benötigen eine weitaus höhere „genetisch wirksame Dosis“, um eine doppelseitige Totalspalte zu entwickeln. Viel öfter findet man bei ihnen auch deshalb schwächere Ausprägungsgrade bzw. isolierte Gaumenspalten [(117) S.11].

Im Verhältnis einseitiger zu doppelseitiger L(KG)-Spalten (siehe Tabelle 3 ) zeigt sich in unserem Patientengut mit einer Relation einseitig:doppelseitig von 3,8:1 ein starkes Überwiegen der einseitigen Spalten. Schweikls Ergebnisse (4,2:1) nehmen diesbezüglich eine Spitzenposition ein.

Jedoch sind sich alle Autoren über eine größere Inzidenz der einseitigen gegenüber den beidseitigen Spalten einig.

**Tabelle 3 : Verhältnis einseitiger zu doppelseitiger L(KG)-Spalten**

Stylianidou 1999	3:1
Gabka 1964	3,54:1
Pfeifer u. Mitarbeiter 1981	2,73:1
Neumann 1986	3,4:1
Schweikl 2000	4,2:1
<b>eigene Erhebung</b>	<b>3,8:1</b>

Tabelle 4 zeigt das Seitenverhältnis der einseitigen L(KG)-Spalten. Alle Autoren berichten einheitlich über eine Linksbetonung der einseitigen L(KG)-Spalten.

Genauere Zahlen jedoch fanden sich nur in wenigen Untersuchungen.

Unser Ergebnis bestätigt jene Ergebnisse von König und Fraser, 2/3 der L(KG)-Spalten entfallen auf die linke Seite, 1/3 auf die rechte.

Eine plausible Erklärung für diese Linksbetonung gibt es bis heute nicht, auch wenn in der Literatur Ursachen dafür diskutiert werden. Stegin und State (1961) sind der Ansicht, dass die häufigere Linksseitigkeit mit der Rechtsdrehung des Kopfes während der Herzentwicklung in Zusammenhang stehen könnte [(1) S.59].

**Tabelle 4 : Seitenverhältnis bei einseitigen L(KG)-Spalten (links:rechts)**

Andrä 1989	1,8:1
Fraser 1970	2,0:1,0
Schweikl 2000	2,3:1,0
<b>eigene Erhebung</b>	<b>2,0:1,0</b>

#### 4.1.2 Jahreszeitliche Verteilung der Geburten bei Spaltpatienten

**Abbildung 9 : Monatliche Häufigkeit der Geburten bei Patienten mit isolierten Spalten**

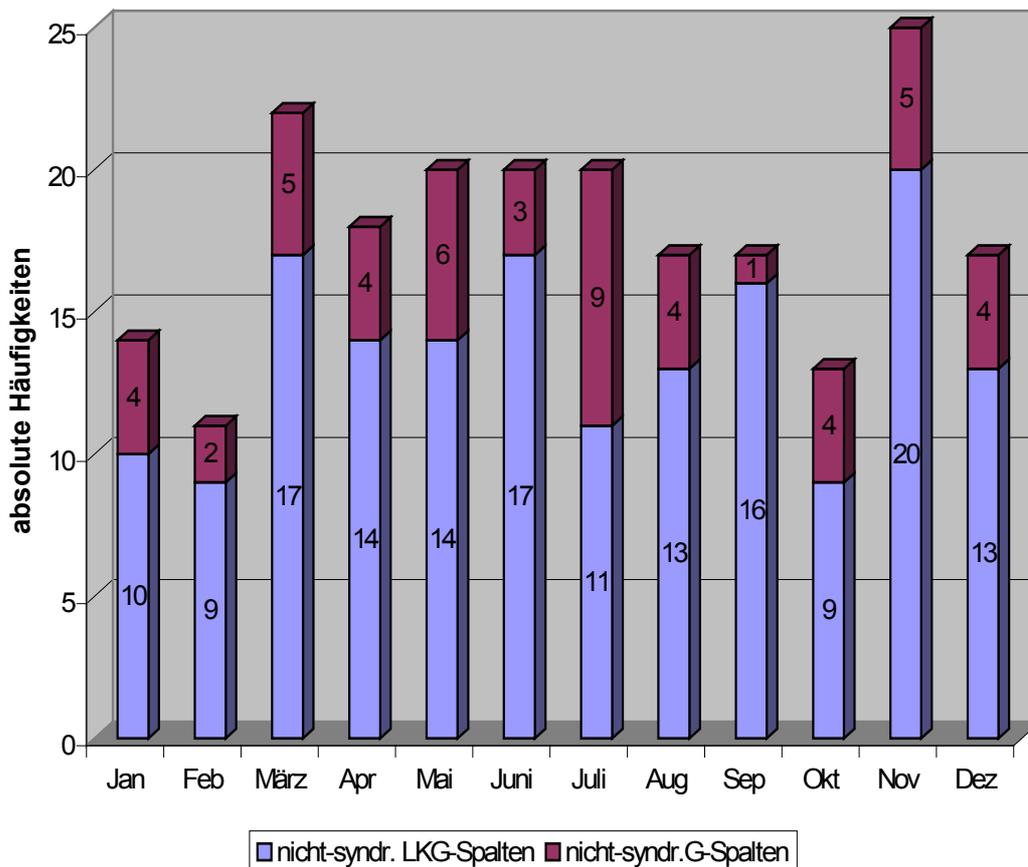


Abbildung 9 zeigt die jahreszeitliche Häufigkeit bei Patienten mit isolierten Spalten. Die Patienten mit syndromatischen Spalten sind hier nicht aufgeführt, da für sie jahreszeitliche Einflüsse wegen der unterschiedlichen Ätiologie keine Rolle spielen.

In der Literatur findet man unterschiedliche, z. T. sich widersprechende Angaben über den jahreszeitlichen Einfluss auf die Häufigkeit von L(KG)-Spalten.

Fraser [(56) S.339], Stoll [(114) S.327] und Welch [(120) S.129] verneinen eindeutig einen solchen Einfluss.

Slater und Mitarbeiter überblicken in England 12900 Fehlbildungen an 9951 Kindern. Hiernach sollen zwar bei den meisten Fehlbildungen saisonal bevorzugte Schwerpunkte auftreten, jedoch nicht bei den L(KG)-Spalten [(2) S.28].

Nach Saller zeigt die Häufigkeit der Gesichtsspalten einen Frühjahrgipfel (April und Nachgipfel Juli). Von September bis Ende des Jahres sollen Kinder mit L(KG)-Spalten dagegen unterdurchschnittlich häufig geboren werden [(2) S.28].

Bußmann beschreibt einen Gipfel im März, danach einen Abfall bis Juni, einen Nachgipfel im Juli mit einem sich anschließenden gemäßigten Abfall bis zum Jahresende [(2) S.28].

Auch Cooper findet eine statistisch signifikante jahreszeitliche Variation in der Geburtenprävalenz. Er beschreibt mehr Spaltgeburten in den Monaten Januar bis Juli [(46) S.1].

Diese letztgenannten Autoren sind sich also grob über einen Anstieg der Spaltgeburtenrate in den Frühlingsmonaten einig. Als Gründe dafür werden klimatische und kosmische Einflüsse genannt. Auch eine heliogene Verursachung wird in Erwägung gezogen [(2) S.28-29].

Wegen der monatlich nur geringen Fallzahl kann aus unserer Erhebung kein statistisch relevanter Schluss gezogen werden. Ein deutlicher Anstieg der Geburtenrate in den Frühjahrsmonaten lässt sich jedoch nicht bestätigen.

Eine vermehrte Geburtenrate fällt im Monat November auf. Dieses Phänomen beschreibt auch König, der jedoch keinen statistischen Unterschied zur Geburtenrate der Normalbevölkerung feststellen konnte [(7) S.20].

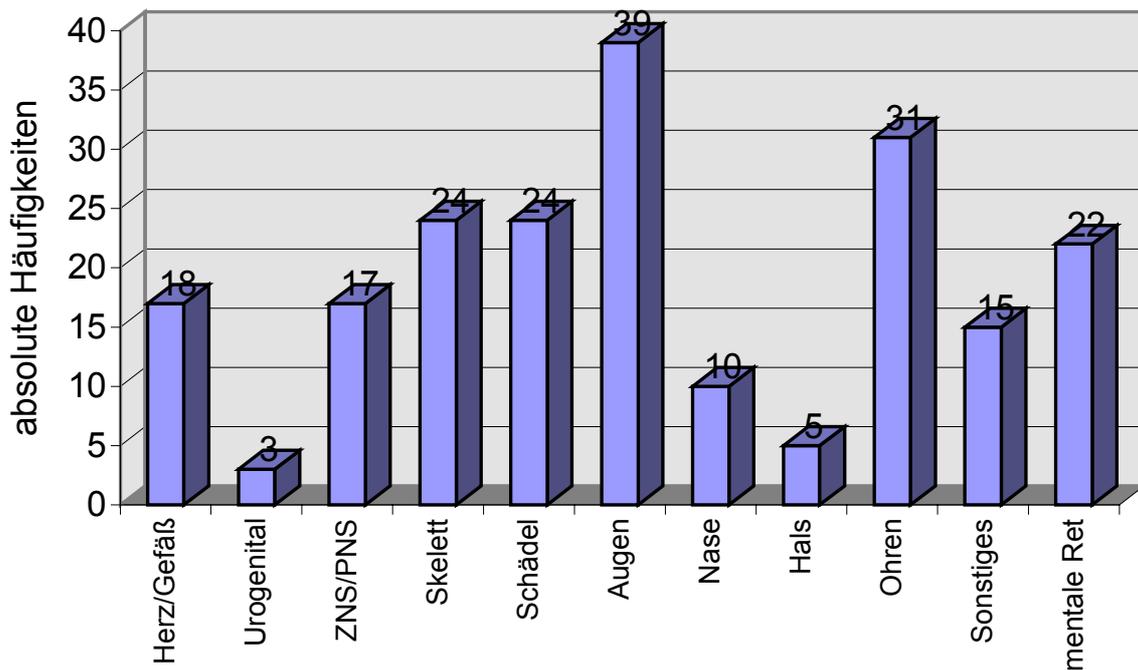
## **4.2 assoziierte Fehlbildungen**

### **4.2.1 Patienten insgesamt**

Betrachtet man das gesamte Patientengut, so wurden bei 170/250 Kindern (68,0%) keine weitere morphologische Auffälligkeit festgestellt, also hatten 80/250 Patienten (32,0%) eine assoziierte Fehlbildung zusätzlich zu ihrer Spalte.

Die Aufteilung der Fehlbildungen auf die Organsysteme sieht man in Abbildung 10.

Weitaus am häufigsten von Fehlbildungen betroffen ist der Kopf-Gesichtsbereich, hier aufgeschlüsselt dargestellt in Schädel, Nase, Augen.



**Abbildung 10 : Fehlbildungsrate der verschiedenen Organe/Systeme (Patienten insgesamt)**

#### 4.2.2 bei Patienten mit nicht-syndromatischen L(KG)-Spalten und G-Spalten

##### 4.2.2.1 Fehlbildungen von Herz und Lunge

Nur ein Patient der Gruppe der isolierten Spalten wies eine kardiale Fehlbildung auf. Es war dies ein Gaumenspalträger.

Die Häufigkeit der kardialen Fehlbildungen liegt somit bei den isolierten Spalten insgesamt bei 0,5% (1/216). Für die isolierten Gaumenspalten beträgt sie 2,0%, für die L(KG)-Spalten 0%.

**Tabelle 5: Übersicht über die Herzfehlbildungen**

Cavopulmonale Anastomose, double outlet Ventrikel, Mitralatresie, Pulmonalstenose, Malposition der großen Arterien, Lungenfehlmündung zur linken V. cava, AV-Block 1.Grades	1
---	---

Bei einem Kind fiel eine arterielle Hypotension auf, welche allerdings nicht als Fehlbildung gewertet wurde.

#### 4.2.2.2 Fehlbildungen des Urogenitaltrakts

Bei 2/216 (0,9%; 0% mit Gaumenspalte und 1,2% mit L(KG)-Spalte) Patienten mit isolierter Spalte wurden Fehlbildungen des Urogenitaltrakts diagnostiziert.

**Tabelle 6: Übersicht über die Fehlbildungen des Urogenitaltrakts**

Zystennieren	1
Gleithoden (mit Hydrozele testis)	1

Folgende Befunde wurden erhoben, aber nicht zu den Fehlbildungen gezählt:

Pendelhoden (2), Phimose (7), Hydrozele testis (2), erweitertes Nierenbecken (1), Phimose und Hodenhochstand (1), Nephrokalzinose (1).

### 4.2.2.3 Fehlbildungen des ZNS/PNS

4/216 (1,8%) hatten Fehlbildungen des Gehirns bzw. des PNS. Zwei davon waren Patienten mit Gaumenspalten, zwei mit L(KG)-Spalte.

Die Häufigkeit für Gaumenspalten beträgt somit 3,9%, für L(KG)-Spalten 1,2%.

**Tabelle 7: Übersicht über die Fehlbildungen des ZNS/PNS**

Mikrozephalie	1
Hydrozephalus	1
Fazialisparese	2

Auffallend war außerdem bei einem Patienten eine Sensibilitätsstörung und Muskelschwäche des linken Armes.

#### 4.2.2.4 Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten

8/216 (3,7%; 2,0% mit Gaumenspalte, 4,2% mit L(KG)-Spalte) Patienten wiesen außer der Spalte eine Fehlbildung des Skeletts bzw. der Extremitäten auf.

Vierfinger- und Sandalenfurche	1
Klumpfuß	2
Hexadaktylie	1
Syndaktylie, Vierfingerfurche, verkürzte Zehe und kartilaginäre Synostosen	1
Syndaktylie	1
Fingeranhängsel	1
M. Scheuermann	1

Nicht als Fehlbildung gewertet wurden folgende Auffälligkeiten:

Skoliose (1), Plattfüße (2), Hüftreifungsverzögerung (2), Sichelfüße (4).

#### 4.2.2.5 Fehlbildungen im Gesichtsbereich

Bei 32/217 (14,7%; 15,7% mit GS, 13,9% mit L(KG)-Spalte) Patienten wurde eine assoziierte Fehlbildung im Gesichtsbereich diagnostiziert.

**Tabelle 8: Übersicht über die Fehlbildungen im Gesichtsbereich**

##### Gesichtsschädel

Retrognathie und Makroglossie	1
“faziale Dysmorphiezeichen”	1

##### Augen/Lid

Epikanthus	1
Hypertelorismus	5
Strabismus convergens	2
Megalocornea	1
Mongoloide Lidachsenstellung	1
Ptosis	1

##### Nasenregion

zu kurzer Nasensteg	3
Nasenseptumdeviation	2

Ohren/Gehörgang

Hemiaplasie der rechten Ohrmuschel mit Anhangsgebilden bds.	1
Gehörgangstenose einseitig	1
Schallleitungsschwerhörigkeit	10
Anhangsgebilde	2
tief sitzende, dysplastische Ohren und Anhangsgebilde	1

Doppelnennungen waren möglich

In diese Kategorie fielen zusätzlich einige Auffälligkeiten: Heterochromasie der Augen (1), zu tiefer Naseneingang einseitig (3), deformierte Nase (1), Gehörgangspolyp (1).

#### 4.2.2.6 Fehlbildungen übriger Organe und Systeme

An bisher nicht genannten Organen bzw. Systemen wiesen 5/217 Kindern weitere Fehlbildungen auf. Dies sind 2,3% der nicht-syndromatischen Patienten insgesamt, 3,9% der Patienten mit Gaumenspalten und 1,8% der Patienten mit L(KG)-Spalten.

**Tabelle 9: Übersicht über die Fehlbildungen übriger Organe und Systeme**

Minderwuchs	2
Asymmetrie des M.orbicularis oris	1
Hämangiom	2

Auffällig waren außerdem Leistenhernien (3), Nabelhernien (4), verkürztes Lippenbändchen (1), Dellwarzen (1), allgemeine Muskelhypotonie (1), Keloid (1).

Insgesamt liegt bei unserem Patientengut (Patienten mit isolierter Spalte) eine Häufigkeit von assoziierten Fehlbildungen von 21,3% vor (46/216).

Die Aufteilung auf die Organsysteme macht noch einmal Abbildung 11 deutlich.

Dabei überwiegen eindeutig die zusätzlichen Anomalien im Gesichtsbereich, im Unterschied zu Ergebnissen anderer Autoren (siehe Kapitel 5.1)

**Abbildung 11 : Fehlbildungshäufigkeiten (nicht-syndromatisch) in den Organsystemen**

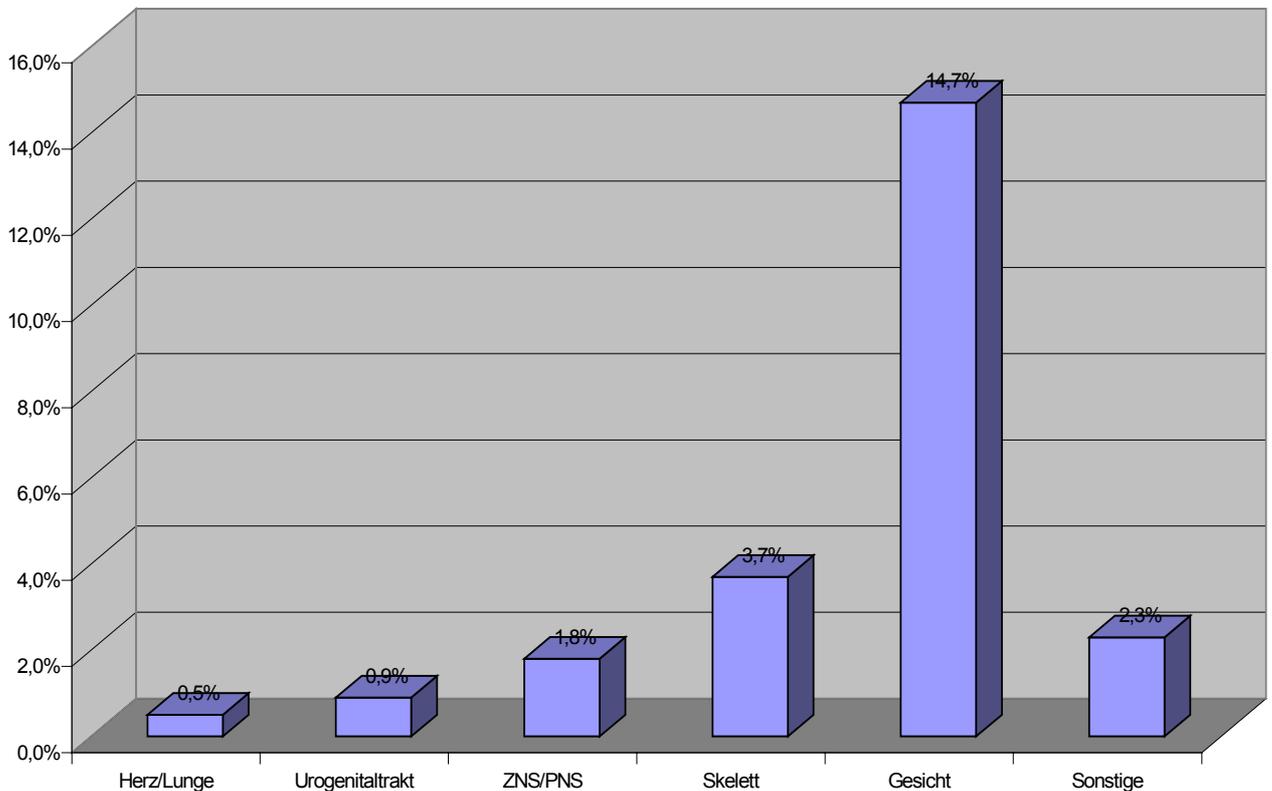
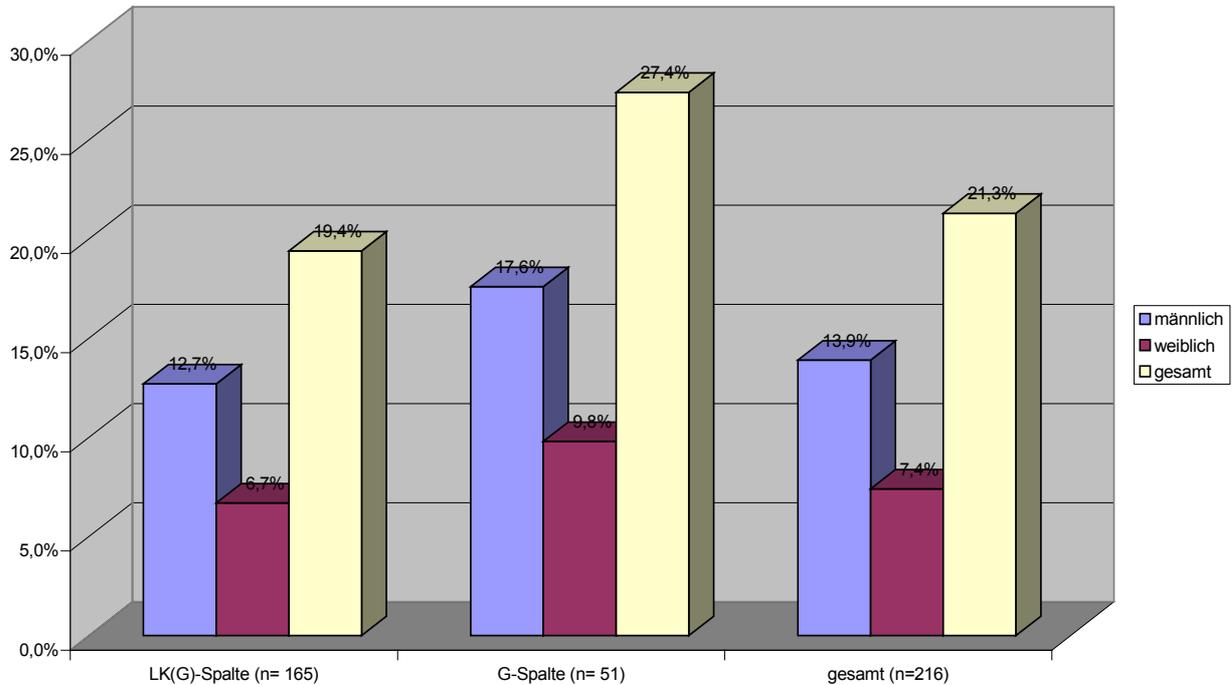


Abbildung 12 veranschaulicht die Verteilung der Fehlbildungen auf die Spaltenklassen. Während in der Klasse der isolierten Gaumenspalten die Häufigkeit einer weiteren Fehlbildung bei 27,4% liegt, beträgt sie für die L(KG)-Spalten nur 19,4%.

Insgesamt beträgt die Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen bei Kindern mit L(KG)- bzw. Gaumenspalte ohne Vorliegen eines Syndroms 21,3%.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts spiegelt sich auch hier wider.

**Abbildung 12 : Verteilung der nicht-syndromatischen Fehlbildungen auf die Spaltenklassen**



**Tabelle 10: Verteilung der Fehlbildungshäufigkeit auf das Geschlecht**

	Jungen (n=139)	Mädchen (n= 77)
<b>L(KG)-Spalte (n=165)</b>	20,2% (23/114)	17,6% (9/51)
<b>Gaumenspalte (n=51)</b>	32,0% (8/25)	19,2% (5/26)
	<b>22,3% (31/139)</b>	<b>18,2% (14/77)</b>

Dass Jungen mit Spaltbildungen ein höheres Risiko für weitere Fehlbildungen als Mädchen haben, zeigt Tabelle 10. Eine deutliche Häufung fällt bei Jungen mit Gaumenspalten auf.

Insgesamt sind Gaumenspalten häufiger mit Begleitfehlbildungen assoziiert als L(KG)-Spalten.

Ganz ähnliche Verhältnisse fand Schweikl in ihrer Untersuchung. Hier betrug die Häufigkeit bei Jungen mit Gaumenspalten sogar 44%. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts war mit 24,9%:18,8% noch etwas ausgeprägter [(123), S.22].

#### 4.2.3 bei Verwandten von Patienten mit nicht-syndromatischen Spalten

Einige Patienten mit nicht-syndromatischer L(KG)- bzw. Gaumenspalte gaben auch eine Fehlbildung eines Familienmitglieds an. Da man nicht davon ausgehen kann, dass alle Familienmitglieder über die Fehlbildungen in der Familie informiert sind und auch ein Teil der Fehlbildungen keine klinischen Symptome macht, dürften die Angaben niedriger sein als bei einer genauen Untersuchung zu erwarten wäre.

Da die Daten anamnestisch erhoben wurden, kann keine exakte Terminologie vorausgesetzt werden.

15 Patienten gaben eine Fehlbildung in der Familie an, das entspricht 6,9% (15/216).

**Tabelle 11: assoziierte Fehlbildungen bei Verwandten von Patienten mit nicht-syndromatischen Spalten**

<b>Fehlbildung</b>	<b>Verwandtschaftsgrad</b>
einseitige Doppelnieren	Mutter
beidseitige Doppelnieren	Mutter
Schrumpfnieren	Mutter
Muskelatrophie linker Arm	Vater
Ptosis	Vater
Polyzystische Nieren	Vater
Vierfingerfurche	Geschwisterkind
Strabismus	Geschwisterkind
Pulmonalstenose und spastische Parese	Geschwisterkind
Fliehendes Kinn	Geschwisterkind
DiGeorge-Syndrom	Geschwisterkind
Klumpfuß	Geschwisterkind
Kleinwuchs	Verwandter 3. Grades
Harnwegsmissbildung	Verwandter 3. Grades
Spina bifida	Verwandter 3. Grades

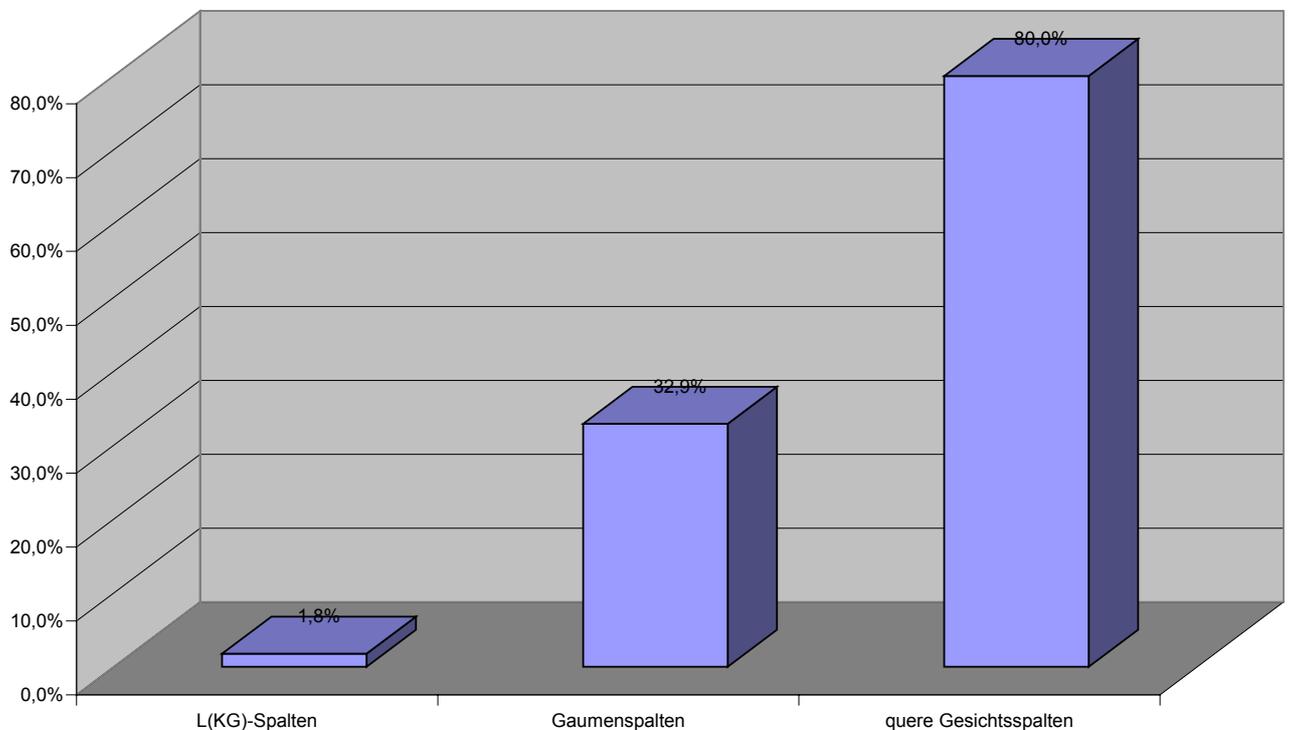
Ausgehend von einer Fehlbildungshäufigkeit von 2% [(122), S.45]), sind Fehlbildungen damit bei Verwandten von L(KG)- bzw. Gaumenspalten etwa 3,5 mal so häufig wie in der Normalbevölkerung.

Wie bereits oben erwähnt, liegt wegen der Unkenntnis über Fehlbildungen bei weiter entfernten Verwandten die tatsächliche Häufigkeit wahrscheinlich noch höher.

### 4.3 Lippen-, LK(G)- und Gaumenspalten als Bestandteil von Syndromen, Sequenzen und Assoziationen

#### 4.3.1 Verteilung der syndromatischen Spalten auf die Spaltenklassen

**Abbildung 13 : Anteil syndromatischer Spalten in den einzelnen Spaltenklassen**



Bei 13,6% unserer Patienten (34/250) war die Spalte Symptom einer übergeordneten Störung.

Der Anteil syndromatischer Formen war am größten bei den queren Spalten (80%), gefolgt von den Gaumenspalten (32,9%). Bei den L(KG)-Spalten betrug er nur 1,8% (s. Abbildung 13).

Der relativ große Anteil von syndromatischen Spalten bei den Gaumenspalten wird auch von anderen Autoren bestätigt [(122) S.61,(15) S.25], jedoch nimmt der niedrige Prozentsatz von syndromatischen Spalten bei den L(KG)-Spalten einen besonders niedrigen Rang ein (Schweikl: 6,0%, König: 11,3%).

**Tabelle 12 : Häufigkeit syndromatischer Spalten**

Duarte [(49) S.147]	10,6%
Fraser [(56) S.337]	3%
Greene	5%
König [(7) S.61]	19,5%
Lynch [(78) S.803]	3%
Rollnick und Pruzenmsky [(110) S.85]	15%
Rustemeyer [(99) S.275]	15%
Schweikl [(15) S.25]	11,4%
Sphrintzen [(110) S.85]	53,0%
Welch [(120) S.128]	21,3%
<b>eigene Erhebung</b>	<b>13,6%</b>

Tabelle 12 zeigt die Häufigkeit syndromatischer Spalten, wobei verschiedene Patientenkollektive zum Vergleich aufgeführt sind. Die Angaben schwanken zwischen 3% und 53%.

Sphrintzen gibt mit 53% syndromatischer Spaltpatienten in der Literatur die höchste Zahl an, da er davon ausgeht, dass sehr viele Syndrome bei der Untersuchung der Kinder verkannt und die Patienten fälschlicherweise als nicht-syndromatisch eingestuft würden [(110) S.85-92].

Die Häufigkeit von 13,6% bei unseren Patienten liegt im Vergleich mit den anderen Autoren im mittleren Bereich.

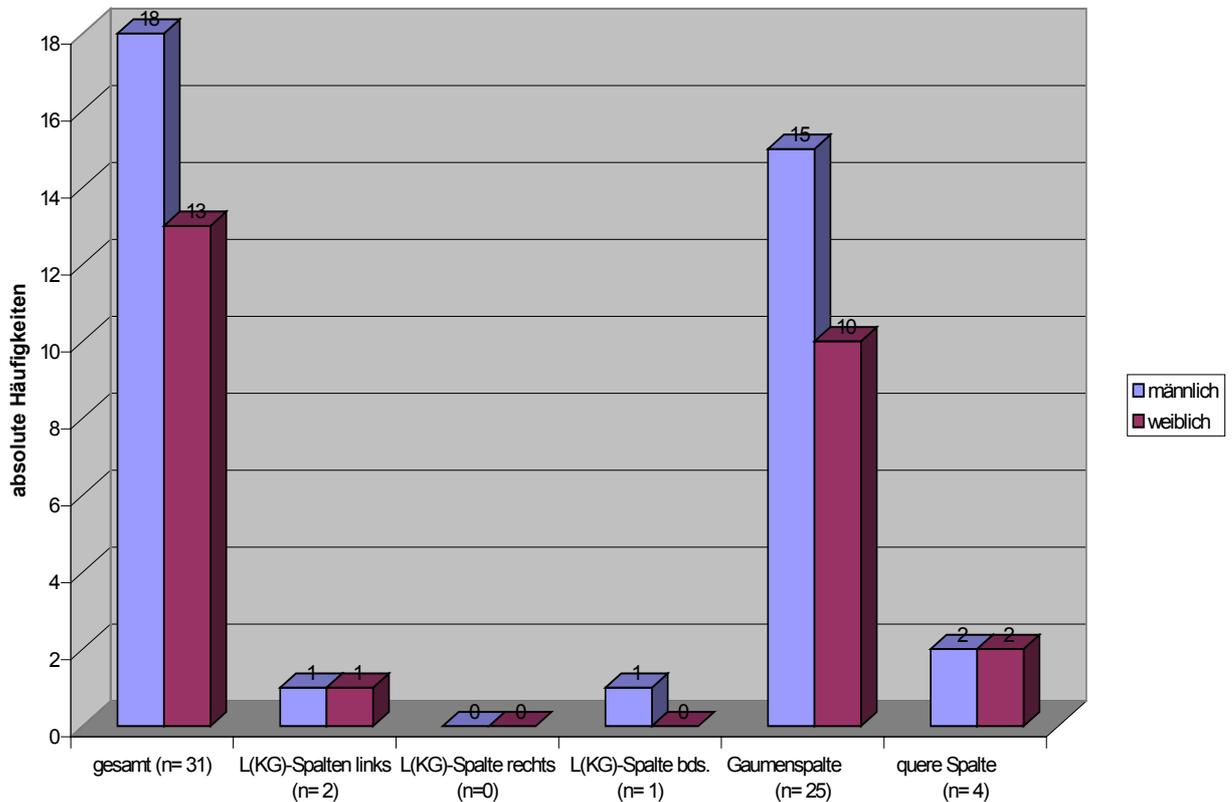
Die sehr unterschiedlichen Angaben resultieren u.a. aus unterschiedlich angelegten Untersuchungen (epidemiologisch-klinisch), verschiedenen Patientengruppen (chirurgisch, Geburtsregister) und unterschiedlichen Definitionen (Syndrome, Fehlbildungen).

Von Sphrintzen wird die Anzahl nicht genau definierter multipler Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrome mit 22% sehr hoch angegeben. In unserer Untersuchung wurden nur 7% der Patienten in diese Gruppe eingeordnet. Dieser Unterschied könnte dadurch bedingt sein, dass die Gesamtzahl bei Sphrintzen größer ist (n=2512) und damit sich wiederholende Fehlbildungsmuster besser erkannt werden, zum anderen dass es sich bei Sphrintzen um eine Studie handelt, bei der die Patienten mehrmals und über Jahre untersucht wurden. Sphrintzen et al. machen darauf aufmerksam, dass retrospektiv nur 20% ihrer Patienten eine korrekte Eingangsdiaagnose hatten und dass 10% ihrer syndromatischen Patienten erst nach wiederholten Untersuchungen die exakte Diagnose erhielten.

Im Falle der Pierre-Robin-Sequenz wurden syndromatische Formen sogar in 44% der Fälle erst retrospektiv diagnostiziert [(110) S.85-92].

Möglicherweise sind in unserem Kollektiv Patienten mit syndromatischen Formen, deren Symptome erst mit zunehmendem Alter so charakteristisch werden und zu einer Diagnose führen könnten.

**Abbildung 14 : Geschlechts- und Seitenverteilung der syndromatischen Spalten in den Spaltenklassen**



Die Tatsache, dass in der Gruppe der syndromatischen Spalten das männliche Geschlecht dominiert, spiegelt nur das Geschlechterverhältnis der Spaltpatienten insgesamt wider.

Abbildung 14 macht noch einmal den hohen Anteil der Gaumenspalten bei den syndromatischen Patienten deutlich.

### 4.3.2 Nicht chromosomale Syndrome, chromosomale Syndrome, Sequenzen und Assoziationen

Die folgenden Tabellen zeigen die Diagnosen unserer 34 syndromatischen Patienten.

Sie lassen sich untergliedern in nicht-chromosomale Syndrome, chromosomale Syndrome, Sequenzen und Assoziationen.

Die einzelnen Syndrom-Fälle werden in Kapitel 4.7 ausführlich vorgestellt und diskutiert.

**Tabelle 13 : nicht-chromosomale Syndrome**

Franceschetti-Syndrom	3
Goldenhar-Syndrom	2
Dubowitz-Syndrom	2
Desbuquois-Syndrom	1
spondyloepiphysäre Dysplasie	1
Silver-Russell-Syndrom	1
Noonan-Syndrom	1
Crouzon-Syndrom	1
Popliteal-Pterygium-Syndrom	1

unklares Fehlbildungssyndrom	2
------------------------------	---

**Tabelle 14 : chromosomale Syndrome**

Trisomie 21	2
Di-George-Syndrom	2
Insertionsdeletion Chromosom 14	1
Polyploidie-Mosaik	1
Mikrodeletion 22q11	1
Fehlbildung Chromosom 22	1

**Tabelle 15 : Sequenzen**

Pierre-Robin-Sequenz	10
----------------------	----

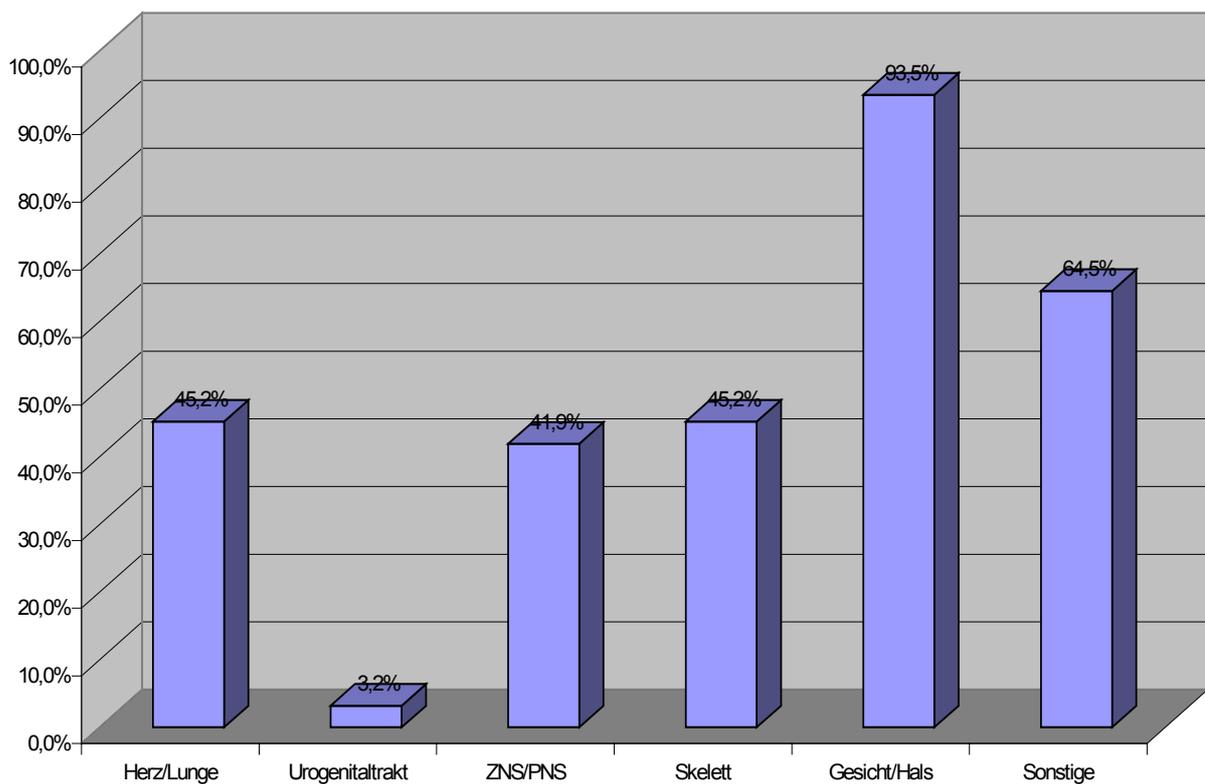
**Tabelle 16 : Assoziationen**

CHARGE-Assoziation	1
VATER-Assoziation	1

### 4.3.3 Assoziierte Fehlbildungen bei Patienten mit syndromatischer Spalte

Abbildung 15 zeigt die Fehlbildungen, die außer der Gesichtsspalte bei den Kindern mit syndromatischer Spalte auftreten, nach Organsystemen geordnet. Wie bei den isolierten Spalten mit assoziierten Fehlbildungen überwiegen auch hier die Anomalien im Gesichtsbereich.

**Abbildung 15 : Fehlbildungshäufigkeiten (syndromatisch) in den Organsystemen**



#### 4.3.3.1 Fehlbildungen von Herz/Lungen

14 Patienten aus der Gruppe der syndromatischen Spalten wiesen Fehlbildungen an Herz oder Lungen auf. Diese Zahl entspricht 45,2% der Syndrom-Patienten insgesamt, 40% derer mit Gaumenspalte, 25% derer mit L(KG)-Spalte und 75% der Patienten mit einer queren Gesichtsspalte.

**Tabelle 17 : Übersicht über die Fehlbildungen von Herz/Lunge**

Pulmonalstenose	2
Vorhofseptumdefekt	2
Erregungsrückbildungsstörung	1
ASD und partieller AV-Septumdefekt	1
Dextrokardie	1
Lungenhypoplasie	1
Pulmonalstenose und VSD	1
Shone-Komplex	1
VSD	1
VSD und Truncus art. comm.	1
VSD, Truncus art. comm., bikuspidale Aortenklappe, Stenosen in Aorta und Venen	1
Double outlet Ventrikel, Pulmonalstenose, Transposition der gr. Arterien, ASD, VSD	1

#### 4.3.3.2 Fehlbildungen des Urogenitaltrakts

Bei nur einem Patienten (Gaumenspalträger) wurde eine Fehlbildung des Urogenitaltrakts diagnostiziert, (3,2%; 4% mit Gaumenspalte).

**Tabelle 18 : Übersicht über die Fehlbildungen des Urogenitaltrakts**

Hodenhochstand und Solitärniere	1
---------------------------------	---

#### 4.3.3.3 Fehlbildungen des ZNS/PNS

13 (41,9%; 36,0% mit GS, 50% mit L(KG)-Spalte, 50% mit querer Spalte) hatten eine Fehlbildung des Gehirns bzw. des peripheren Nervensystems.

**Tabelle 19 : Übersicht über die Fehlbildungen von ZNS/PNS**

Mikrozephalie	6
vergrößertes Hirnwindungsrelief	1
Mikrozephalie und Balkenagenesie	1
Makrozephalie	1
Dandy-Walker-Malformation	1
spastische Diplegie und Balkenaplasie	1
Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, Teilparese des N.V3	1
Fazialisparese einseits	1

#### 4.3.3.4 Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten

14 der Patienten wiesen im Rahmen ihres Syndroms Anomalien an Skelett oder Extremitäten auf (45,2%; 44% mit GS, 25,0% mit L(KG)-Spalte, 50,0% mit querer Spalte).

**Tabelle 20 : Übersicht über die Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten**

Varusfehlstellung der Kniegelenke	2
Vierfingerfurche, Wirbelsäulenmissbildung	1
Syndaktylie, Äquinovarusstellung, Pterygium popliteae	1
Skoliose, Plattfüße, Hühnerbrust	1
Brustkyphose, Genu valga	1
Singulärer Unterarmknochen	1
Keilwirbel	1
Skapulahochstand, Plattfüße	1
Arthrogrypose, Vierfinger-, Sandalenfurche	1
Glockenthorax, kurze Extremitäten mit breiten Händen und Füßen	1
Trichterbrust	1
kurze Extremitäten mit breiten Händen und Füßen	1
Klumpfüße	1

#### 4.3.3.5 Fehlbildungen im Gesichtsbereich

Bei 29 Patienten waren außer der Spalte eine oder weitere Anomalien im Gesicht-/Hals-Bereich Teil ihres Syndroms (93,5%).

**Tabelle 21 : Übersicht über die Fehlbildungen im Gesichtsbereich**

##### Schädel

Retrognathie	6
Retrognathie, Makroglossie	4
Retrognathie, Mikroglossie	2
Jochbogen- und Unterkieferaplasie	1
Unterkieferaplasie	1
Kiefergelenksankylose	1
Retrognathie, Makroglossie, Kraniotabes	1
Retrognathie, Fehlbildung der Procc. muscularis und condylaris	1
Retrognathie, Mikroglossie, prominente Stirn	1
flacher Gesichtsschädel	1
fliehende Stirn, Retrognathie	1
Retrognathie, "long face"	1
"long face"	1

Augen

Epikanthus	3
Hypertelorismus	3
Hypotelorismus	1
Hypertelorismus, Dermoidbildung	1
Hypotelorismus, Epikanthus, Exophthalmus	1
Epikanthus, Hypertelorismus	1
Strabismus convergens, Hypertelorismus, Exophthalmus	1
Epikanthus, Hypertelorismus, Tränenengangsstenose	1
Blindheit, Optikuskolobome	1
Mikrophthalmie einseitig	1
Hornhautdystrophie	1

Lid

antimongoloide Lidachsenstellung	5
doppelte Lidfalte	2
Blepharophimose, Ptosis	1
mongoloide Lidachsenstellung	1
kurze Lidachse	1
antimongoloide Lidachsenstellung, Unterlidkolobom	1
Blepharophimose	1

Nase

Choanalatresie	3
Sattelnase	1
breiter Nasenrücken, Choanalstenose	1

Hals

breiter, kurzer Hals	3
Torticollis	1
deutliche Hautnackenfalte	1

Ohren/Gehörgang

tief sitzende Ohren	4
Ohrmuscheldysplasie	4
Schallleitungsschwerhörigkeit, tief sitzende Ohren, Anhangsgebilde	3
Anhangsgebilde, Gehörgangstenose einseits	1
Anhangsgebilde, Tragusfehlbildung	1
Anhangsgebilde, Ohrmuscheldysplasie	1
Ohrmuscheldysplasie, Gehörgangsatresie	1
Innenohrschwerhörigkeit	1

#### 4.3.3.6 Fehlbildungen und Anomalien sonstiger Organe und Systeme

Bei 10 Patienten wurden Fehlbildungen an übrigen Organen und Systemen diagnostiziert (64,5%; 36,0% mit GS, 25,0% mit L(KG)-Spalte).

Proportionierter Minderwuchs	3
Proportionierter Minderwuchs, Splenomegalie	1
Proportionierter Minderwuchs, muskuläre Hypotonie und Hypoplasie des M.depressor angulis oris	1
Hämangiom, Pylorusstenose	1
Leistenhernie, breiter Mamillenabstand	1
Nebenschilddrüsenaplasie, Zwerchfellparese	1
Analatresie	1
Hämangiom, Pylorusstenose	1

## 4.4 Vererbung der nicht-syndromatischen L(KG)- und G-Spalten

### 4.4.1 Patienten mit L(KG)-Spalten

Von den insgesamt 165 Patienten mit isolierter L(KG)-Spalte waren in den Krankengeschichten 12 Familienmitglieder vermerkt, die ebenfalls eine Gesichtsspalte aufweisen. Bei insgesamt 446 aufgeführten Verwandten 1.Grades sind dies 2,7%. Ganz ähnliche Daten finden König und Schweikl in ihren Untersuchungen: 2,8% bzw. 2,7% [(7) S.47,(15) S.37].

Die genaue Auflistung der betroffenen Verwandten 1.Grades zeigt Tabelle 22.

**Tabelle 22 : Anzahl der betroffenen Verwandten 1.Grades**

	Vater	Mutter	Bruder	Schwester
<b>Pat. männlich (n=117)</b>	4/117 (3,4%)	3/117 (2,5%)	0/45	1/37 (2,7%)
<b>Pat. weiblich (n=52)</b>	2/52 (3,8%)	0/52	0/12	2/14 (14,3%)

Der Vater ist in unseren Fällen häufiger betroffen als die Mutter, allerdings die Schwester häufiger als der Bruder. Insgesamt haben die weiblichen Indexpatienten etwas häufiger betroffene Eltern und Geschwister als die männlichen (3,1%/2,5%).

**Tabelle 23 : betroffene Verwandte 1.Grades in Abhängigkeit vom Schweregrad der L(KG)-Spalte des Indexpatienten**

		betroffene Eltern und Geschwister
doppelseitige L(KG)-Spalten	männlich (n=24)	2/24 (8,3%)
	weiblich (n=9)	0/9 (0,0%)
einseitige L(KG)-Spalten	männlich (n=66)	5/66 (7,6%)
	weiblich (n=31)	3/31 (9,7%)
einseitige L-Spalten	männlich (n=27)	1/27 (3,7%)
	weiblich (n=11)	1/11 (9,1%)

Tabelle 23 zeigt die Anzahl betroffener Verwandter 1.Grades in Abhängigkeit vom Schweregrad der Spalte. Patienten mit doppelseitiger L(KG)-Spalte hatten in 6,1% (2/33) der Fälle betroffene Eltern oder Geschwister, Patienten mit einseitiger L(KG)-Spalte in 8,2% (8/97) und Patienten mit einseitiger isolierter Lippenspalte in 5,3% (2/38) der Fälle.

Die isolierten Lippenspalten treten somit am häufigsten spontan bei Patienten mit leerer Familienanamnese auf.

**Tabelle 24 :Wiederholungsrisiken für Geschwister**

Patient männlich - Bruder	0%
Patient männlich - Schwester	2,7%
Patient weiblich - Bruder	0%
Patient weiblich - Schwester	14,3%
Patient männlich - Geschwister	1,2%
Patient weiblich - Geschwister	7,7%
Patient - Geschwister	2,8%

Das Wiederholungsrisiko für Geschwister von Patienten mit L(KG)-Spalte liegt in unserer Untersuchung insgesamt bei 2,8%. Es ergeben sich aber erhebliche Unterschiede, sobald man nach dem Geschlecht sowohl des Indexpatienten als auch des betroffenen Geschwisterkinds unterscheidet.

Geschwister von weiblichen Patienten mit L(KG)-Spalte haben mit 7,7% ein höheres Wiederholungsrisiko als Geschwister von männlichen Patienten (1,2%).

Ebenso sind die weiblichen Geschwister mehr gefährdet als die männlichen.

Das höchste Risiko ergibt sich aus unserer Studie also für eine Schwester einer weiblichen L(KG)-Spaltträgerin.

#### 4.4.2 Patienten mit Gaumenspalten

In nur 2 Krankengeschichten der insgesamt 51 Patienten mit isolierter Gaumenspalte werden betroffene Verwandte 1.Grades erwähnt (3,9%). Dies ist in einem Fall die Mutter, im anderen der Bruder.

**Tabelle 25 : Anzahl der betroffenen Verwandten 1.Grades**

	Vater	Mutter	Bruder	Schwester
<b>Patient männlich (n=25)</b>	0/25	1/25 (4%)	0/5	0/10
<b>Patient weiblich (n=26)</b>	0/26	0/26	1/4 (25%)	0/5

Die Wiederholungsrisiken für die Geschwister von Patienten mit nicht-syndromatischer Gaumenspalte lassen sich aus folgender Tabelle ablesen. Das höchste Risiko trägt nach unseren Daten ein Bruder einer betroffenen Gaumenspalträgerin (25%). Insgesamt liegt das Wiederholungsrisiko für Geschwister mit 11,1% deutlich über dem der Geschwister von Patienten mit L(KG)-Spalten (2,8%).

Allerdings sind unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen diese Aussagen nur bedingt aussagekräftig.

**Tabelle 26 : Wiederholungsrisiken für Geschwister**

Patient männlich - Bruder	0%
Patient männlich - Schwester	0%
Patient weiblich – Bruder	25%
Patient weiblich - Schwester	0%
Patient männlich - Geschwister	0%
Patient weiblich - Geschwister	11,1%
Patient – Geschwister	4,2%

## 4.5 Angaben zu Schwangerschaft und Geburt

Die Aussagen über Schwangerschaft und Geburt besitzen insofern keine volle Aussagekraft, als in den Krankenakten nur bedingt vollständige Angaben darüber zu finden waren. In einigen Fällen fehlte jegliche Schwangerschafts- und Geburtsanamnese, in anderen war sie nur lückenhaft vorhanden.

Man kann also davon ausgehen, dass die tatsächlichen Zahlen für Infektionen, Medikamente, Nikotin- und Alkoholabusus während der Schwangerschaft über den von uns erhobenen liegen.

### 4.5.1 Infektionen

Mütter von Patienten mit L(KG)-Spalte:

4 Mütter gaben folgende Infektionen an: Virusgrippe im 1. Trimenon, Magen-Darm-Infekt, Toxoplasmose, Pneumonie

Mütter von Patienten mit Gaumenspalte:

1 Mutter gab eine Pyelonephritis an.

Mütter von Patienten mit quere Spalte:

2 Mütter gaben folgende Infektionen an: Pyelonephritis, Sepsis

Mütter von Patienten mit syndromatischer Spalte:

2 Mütter gaben folgende Infektionen an: Varizelleninfektion, CMV-Infektion

### 4.5.2 Medikamente

Bei insgesamt 134 Patientinnen waren Angaben zur Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft vorhanden. 122 Patientinnen gaben im Erfassungsbogen an, keine Medikamente eingenommen zu haben.

Bei 12 Patientinnen war ein Medikament vermerkt, das während der Schwangerschaft eingenommen wurde.

Mütter von Kindern mit L(KG)-Spalten:

3 Mütter nahmen während der Schwangerschaft Medikamente ein. Dabei handelte es sich um Wehenhemmer (2), „Infusion“ (ohne nähere Angaben, 1).

Mütter von Kindern mit Gaumenspalten:

4 Mütter nahmen während der Schwangerschaft Medikamente ein. Dabei handelte es sich um Antibiotika (2), Wehenhemmer (1), beta-Blocker (1).

Mütter von Kindern mit queren Spalten:

1 Mutter nahm während der Schwangerschaft ASS ein.

Mütter von Kindern mit syndromatischen Spalten:

4 Mütter nahmen während der Schwangerschaft Medikamente ein. Dabei handelte es sich um Antibiotika (1), Gelbkörperhormon (1), Gelbkörperhormon und Antidiabetika (1), ASS (1).

### 4.5.3 Rauchen

Nur insgesamt 9 Mütter machten Angaben zum Nikotingenuss während der Schwangerschaft.

4 verneinten jeglichen Nikotingenuss, eine Mutter gab an, 10 Zigaretten pro Tag geraucht zu haben, 4 bestätigten einen Nikotingenuss, jedoch ohne Mengenangabe.

Interessant ist, dass 4 von den 5 rauchenden Müttern ein syndromatisches Kind zur Welt brachten. Das 5. Kind hat eine isolierte Gaumenspalte.

### 4.5.4 Alkoholabusus

Bei 2 Müttern war ein Alkoholkonsum während der Schwangerschaft in der Krankenakte vermerkt. In einem Fall war eine Mengenangabe vorhanden: 60g Alkohol/Woche.

Die Kinder beider Mütter haben eine syndromatische Spalte.

Von den übrigen Müttern waren keine Angaben bezüglich des Alkoholkonsums vorhanden.

#### 4.5.5 Blutungen, vorzeitige Wehen, sonstige Auffälligkeiten

Mütter von Patienten mit L(KG)-Spalten gaben folgende Auffälligkeiten während der Schwangerschaft an:

Vorzeitige Wehen (4) , vorzeitiger Blasensprung (1), Fruchtwasserabgang und vorzeitige Wehen und Blutungen (1), Blutungen während der Schwangerschaft (4), Blutungen und Hypertonie (1), Ödeme und Hypotension (1), Polyhydramnion (1), Niereninsuffizienz (1), Gewichtsabnahme (1), Zwillingsschwangerschaft (2), Hyperemesis (1), intrauterine Wachstumsverzögerung (1), kindliche Tachykardie (1), vorausgegangene Eileiterschwangerschaft (2), vorausgegangene Abruption (1), vorausgegangener Abort (9), 2 vorausgegangene Abruptiones und ein Abort (1).

Mütter von Patienten mit Gaumenspalte gaben folgende Auffälligkeiten während der Schwangerschaft an:

Vorzeitige Wehen (4), Blutungen (2), Hypertonie (1), Schwangerschaftsgestose (1), Eklampsie (1), Plazenta praevia (1), Harnleiterstau (1), Zwillingsschwangerschaft (1), intrauterine Wachstumsverzögerung (2), Makrosomie (1), vorausgegangene Eileiterschwangerschaft (1), vorausgegangener Abort (5).

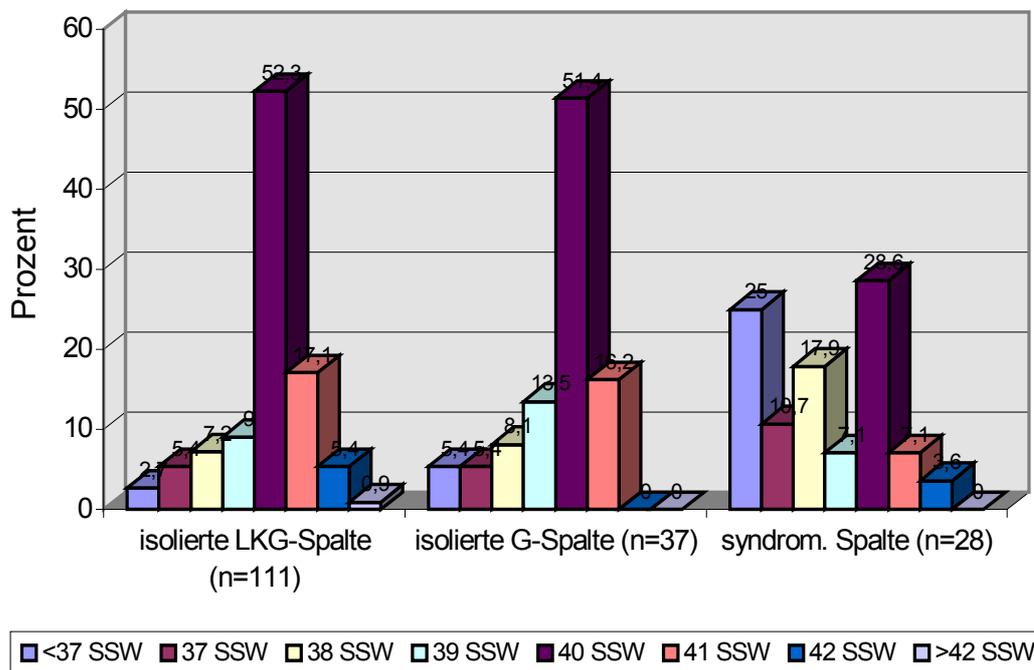
1 Mutter eines Patienten mit querer Spalte gab einen vorausgegangenen Abort an.

Mütter von Patienten mit syndromatischen Spalten gaben folgende Auffälligkeiten während der Schwangerschaft an:

vorzeitiger Blasensprung und Blutungen (1), Blutungen (2), Plazentainsuffizienz und Polyhydramnion und Hypertonie (1), Zervixinsuffizienz (1), HELLP-Syndrom (1), Polyhydramnion (4), Herzrhythmusstörungen der Mutter (1), Punktion von Halszysten während der Schwangerschaft (1), Zwillingsschwangerschaft (1), Z.n. Sterilitätsbehandlung (1), intrauterine Wachstumsverzögerung (2), pathologisches CTG und Plazentalösung (1), pathologisches CTG (2), vorausgegangene Abruption (2), vorausgegangener Abort (1).

#### 4.5.6 Schwangerschaftsdauer

Abbildung 16 : Schwangerschaftsdauer



Die Frühgeburtenrate (Geburt vor der 37. SSW) lag bei den Kindern mit L(KG)-Spalten bei 2,7%, bei den Patienten mit Gaumenspalten bei 5,5% und bei den Patienten mit syndromatischen Spalten bei 25%.

Abbildung 16 macht deutlich, dass sich zwischen den Patienten mit L(KG)-Spalten und denen mit Gaumenspalten bezüglich der Schwangerschaftsdauer kein Unterschied ergibt, während die Verteilung bei den Kindern mit syndromatischer Spalte mit 25% Frühgeburten deutlich davon abweicht.

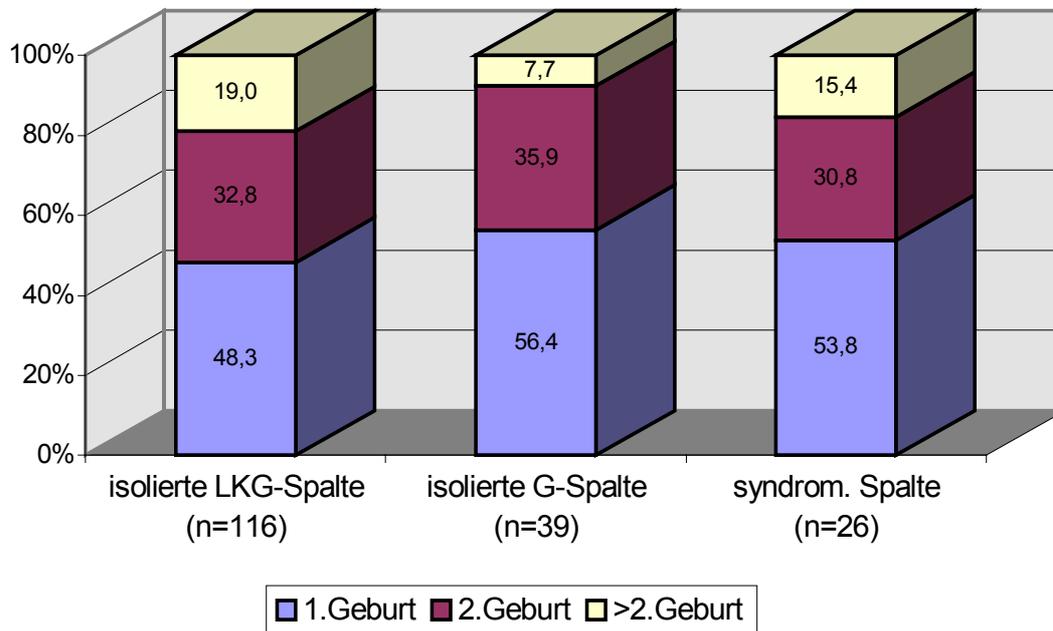
#### 4.5.7 Grunderkrankungen der Mutter

Mütter von Kindern mit L(KG)-Spalte:  
1 Mutter hatte eine Niereninsuffizienz.

Mütter von Kindern mit Gaumenspalte:  
4 Mütter hatten folgende Grunderkrankungen: Herzrhythmusstörungen, Hypertonie (2), Diabetes mellitus Typ 1.

#### 4.5.8 Geburtsrang

**Abbildung 17 : Geburtsrang unter Berücksichtigung des Spaltentyps**

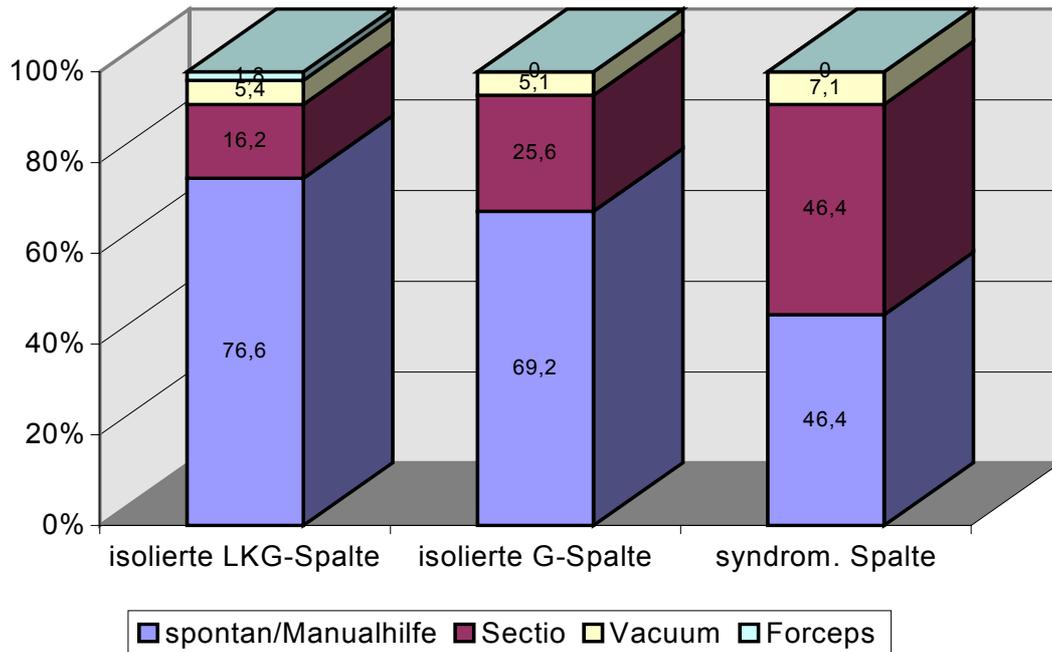


Bei der Betrachtung des Geburtsranges der Kinder in Abhängigkeit von der Spaltenart stellt sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den verschiedenen Spaltentypen dar.

Auch im Vergleich mit einer Perinatalerhebung ergibt sich keine große Abweichung. Hier stellt sich folgende Verteilung dar: 1. Kind: 49,3%, 2. Kind: 34,4%, 3. und höher: 16,3% [ (7) S.30].

#### 4.5.9 Geburtsmodus

**Abbildung 18 : Geburtsmodus**



In Abbildung 18 wird der Geburtsmodus in Abhängigkeit vom Spaltentyp dargestellt. In den Krankenakten wurden Spontangeburt, Geburt per Sectio, Vacuum oder Forceps genannt.

Eindrucksvoll ist hier die schwindende Zahl der Spontangeburt von L(KG)-, Gaumen- zu syndromatischer Spalte.

Entsprechend größer wird in gleicher Reihenfolge die Anzahl der Kinder, die per Sectio entbunden wurden.

Vacuumextraktionen wurden selten genannt, wiederum häufiger bei syndromatischen Spalten.

Forcepsgeburten kamen nur in sehr wenigen Fällen bei den L(KG)-Kindern vor.

#### 4.5.10 Geburtsmaße

Die folgenden Abbildungen zeigen die Percentilenverteilung für Länge, Gewicht und Kopfumfang bei Geburt unter Berücksichtigung der einzelnen Spalttypen.

Das Geburtsgewicht und die Geburtslänge unterscheiden sich bei Patienten mit L(KG)- und Gaumenspalten nicht von den Erwartungswerten.

Deutlich abweichend sind dagegen die Patienten mit syndromatischen Spalten, da viele Syndrome mit pränatalem Minderwuchs und Untergewicht einhergehen. Bei der Geburtslänge liegen 25% der Patienten unterhalb der 3er Percentile.

Interessanterweise sind für den Fall der Geburtslänge in dieser Gruppe alle Percentilen ziemlich gleichmäßig vertreten, während sich in den anderen beiden Gruppen annähernd eine Normalverteilung darstellt.

Auch in Abbildung 21, die die Verteilung des Kopfumfanges darstellt, zeigt sich in der Gruppe der syndromatischen Spalten ein hoher Anteil an sehr kleinen Kopfumfängen: insgesamt 26,6% liegen auf oder unterhalb der 3er Percentile, während bei den L(KG)- und Gaumenspalten kaum Kinder unterhalb der 10er Percentile liegen.

**Abbildung 19 :Percentilenverteilung der Geburtslänge**

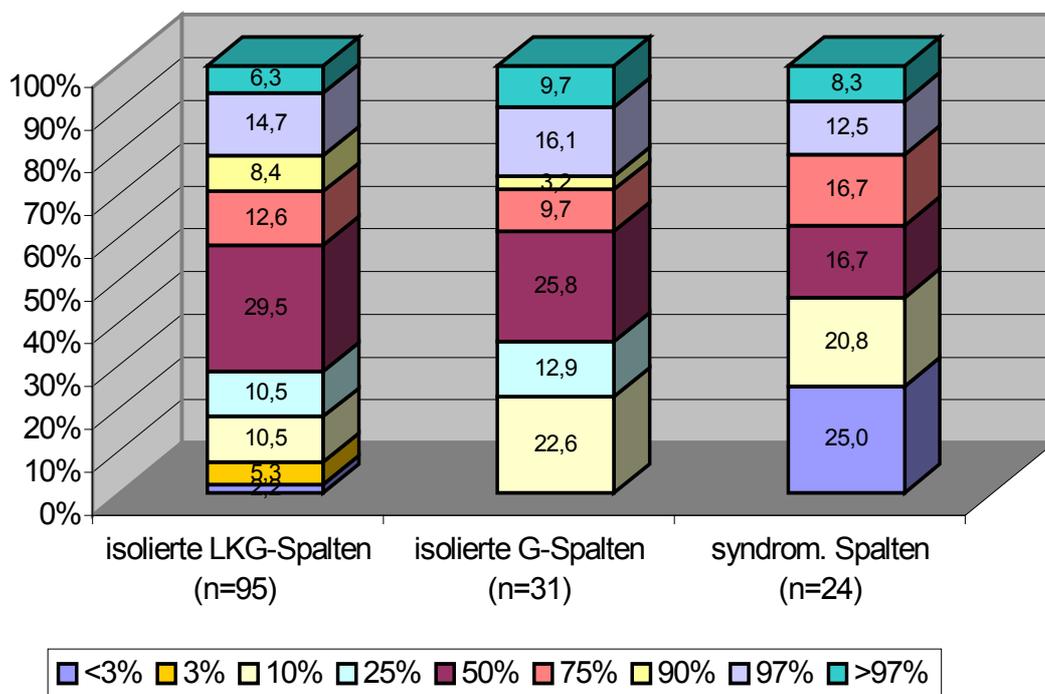


Abbildung 20 : Percentilenverteilung des Geburtsgewichts

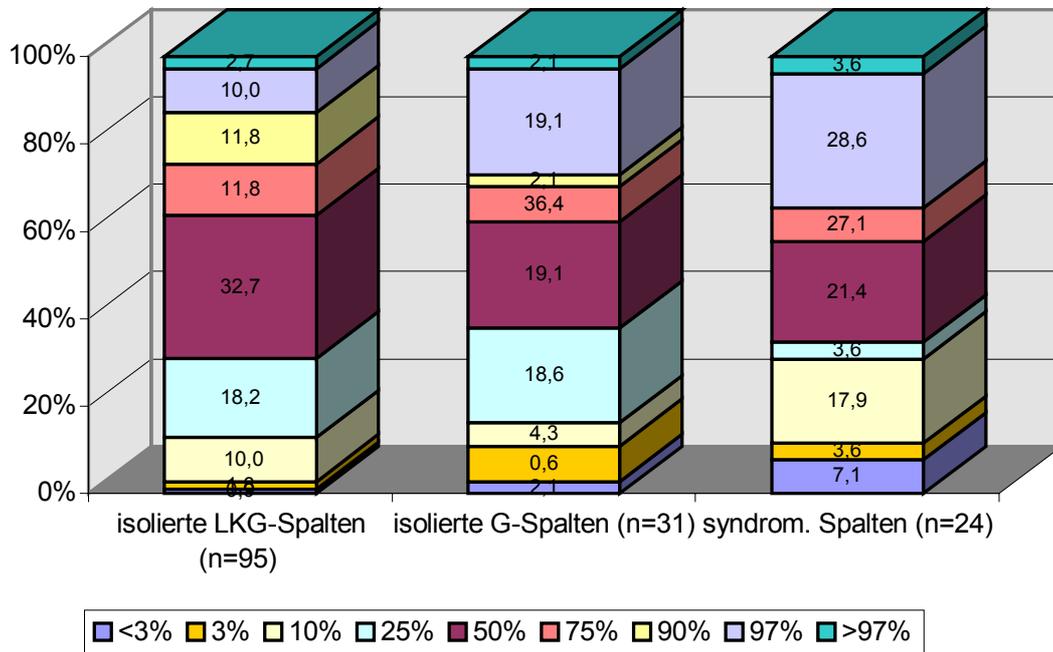
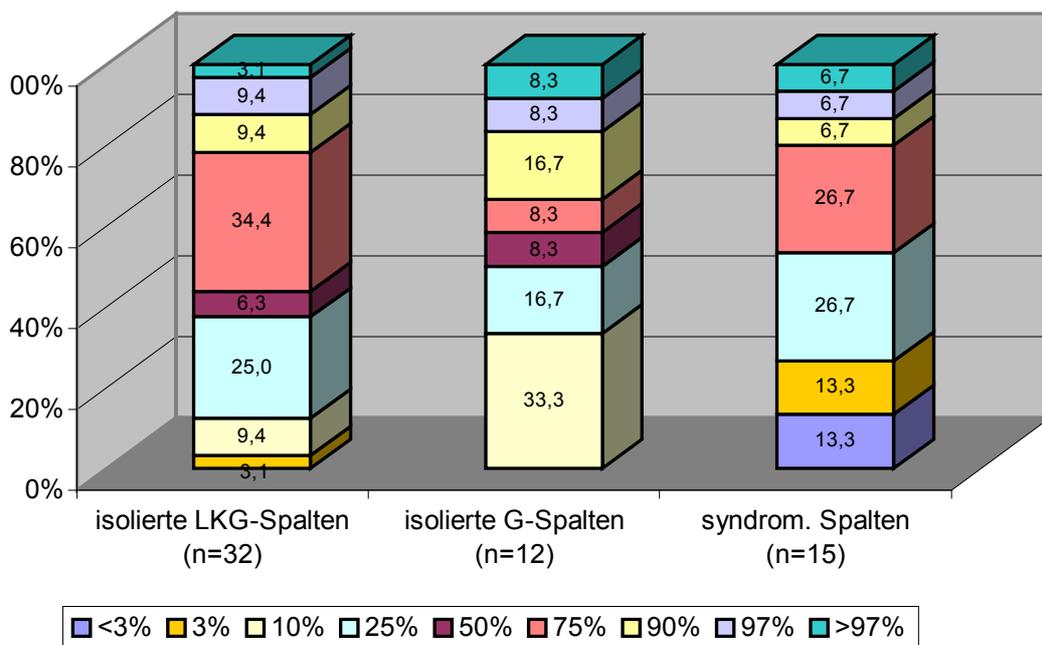
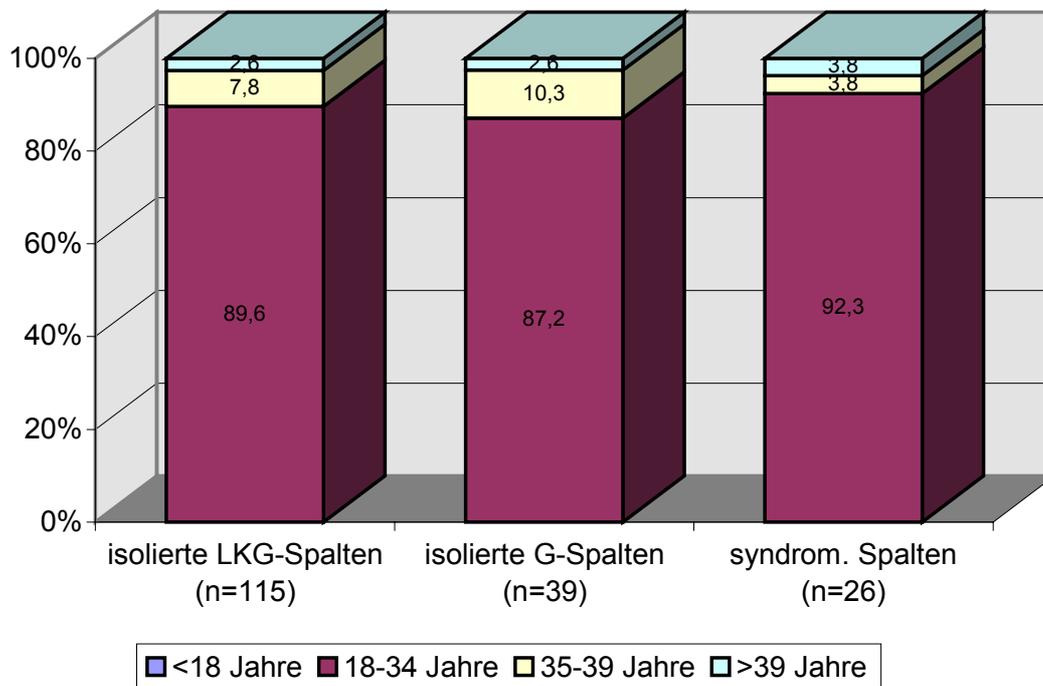


Abbildung 21 : Percentilenverteilung des Geburtskopfumfangs



#### 4.5.11 Alter der Mutter bei Geburt des Kindes

**Abbildung 22 : Altersverteilung der Mütter bei Geburt (%)**

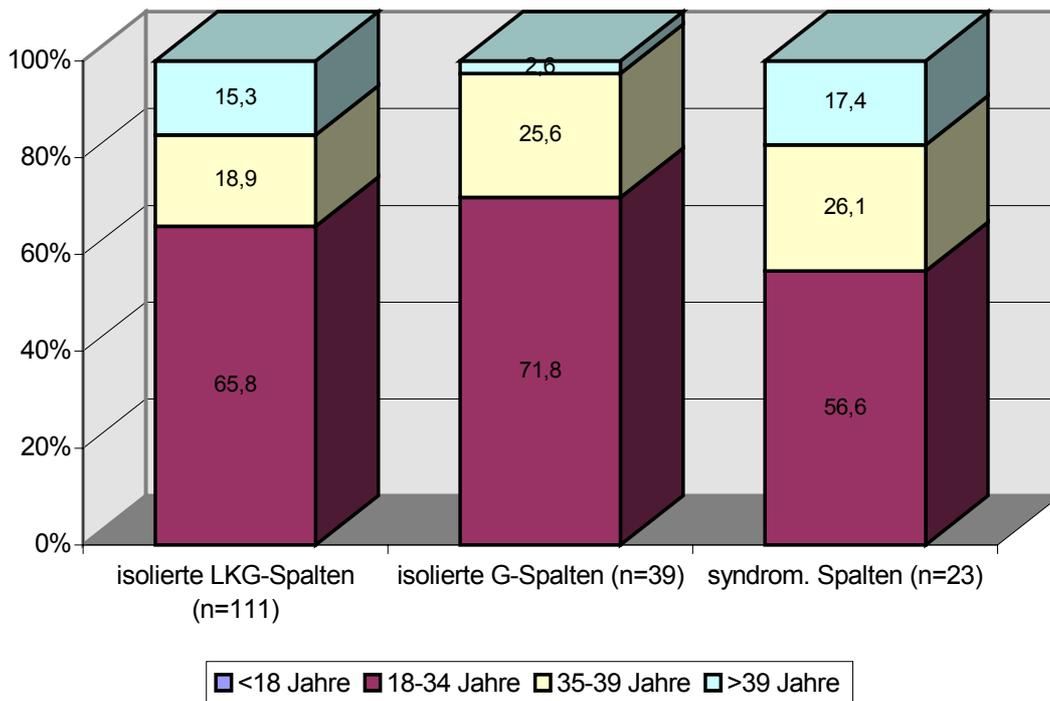


Hinsichtlich des mütterlichen Alters bei Geburt des Patienten ergaben sich in allen drei Gruppen sehr ähnliche Verteilungen. Lediglich bei Patienten mit Gaumenspalten zeigt sich eine leichte Verschiebung zu höheren Altersrängen.

Insgesamt ist der Anteil der Mütter über 35 Jahre aber in allen Kategorien unter 13%, am geringsten fällt er in der Gruppe der syndromatischen Patienten mit 7,6% aus.

#### 4.5.12 Alter des Vaters bei Geburt des Kindes

**Abbildung 23 : Altersverteilung der Väter bei Geburt (%)**



Die Altersverteilung der Väter stellt Abbildung 23 dar.

Im Vergleich zu den Daten der Bayerischen Perinatalerhebung (Väter über 35 Jahre: 12,9%, Väter über 40 Jahre: 9,1% [(7) S. 25]) fällt eine Verschiebung des väterlichen Alters zu den höheren Altersrängen besonders bei den syndromatischen Spalten auf.

Der Anteil der Väter über 39 Jahre ist etwa gleich bei Patienten mit L(KG)- und syndromatischen Spalten, jedoch wesentlich niedriger bei Patienten mit Gaumenspalten.

## 4.6 geistige Entwicklung

**Abbildung 24 : Prozentuale Häufigkeit retardierter Kinder in den Spaltenklassen**

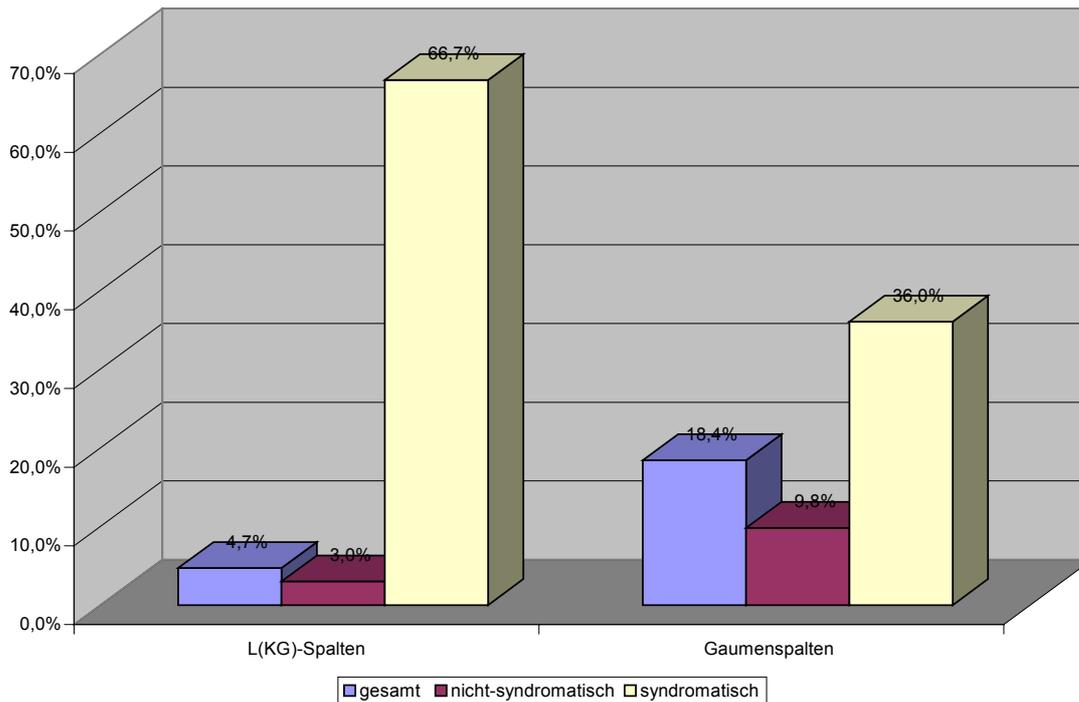


Abbildung 24 zeigt die relative Häufigkeit mental retardierter Kinder in den einzelnen Spaltenklassen.

Hier bestand bei der Erhebung der Daten das grundsätzliche Problem, dass die Kinder zum Untersuchungstermin meist wenige Monate alt waren und folglich noch keine Aussagen zu eventuell sich entwickelnden Lern- oder Sprechverzögerungen gemacht werden konnten.

So fand sich in den Akten oft nur der Vermerk „grob neurologisch unauffällig“ bzw. im Fall einer tatsächlichen Retardierung wurden in den meisten Fällen nur sehr ungenaue Angaben bezüglich Art und Ausmaß der Retardierung gemacht.

Insgesamt gesehen treten mentale Verzögerungen häufiger bei Gaumenspalt-Patienten als bei L(KG)-Spaltträgern auf: 4,7% aller L(KG)-Spaltträger und 10,4% der Gaumenspaltträger weisen eine mentale Retardierung auf.

Dabei finden sich erhebliche Unterschiede zwischen isolierten und syndromatischen Spalten.

Zwei Drittel der syndromatischen L(KG)-Spaltträger weisen eine geistige Behinderung auf, bei den syndromatischen Gaumenspaltträgern sind es mehr als ein Drittel.

Angesichts der oben erwähnten Problematik dürfte der tatsächliche Anteil der geistigen Behinderungen jedoch noch über dem von uns ermittelten liegen.

## 4.7 Patientenbeschreibung und Falldiskussion

### 4.7.1 multiple Fehlbildungs-/ Retardierungssyndrome

#### **Patient 140, weiblich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, Cousine der Großmutter: Gaumenspalte

Schwangerschaft: unauffällig, ein vorangegangener Abgang, eine Eileiter-SS

Geburt: Sectio in der 41. SSW, GG 2645 g (10. Percentile), L 46 cm (3. Percentile)

Orofaziale Spalte: quere Gesichtsspalte rechts

Klinische Auffälligkeiten: Kiefergelenksfehlbildung rechts, singulärer Unterarmknochen links, Fazialisparese rechts, Mikrophthalmie links, Ohrmuscheldysplasie rechts

Neurologie: keine Angaben

Untersuchungen: Erregungsrückbildungsverzögerung am Herzen, Hüftreifungsverzögerung II a rechts,

Chromosomenanalyse: normaler weiblicher Chromosomensatz

#### **Patient 174, männlich**

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, eine gesunde Schwester

Schwangerschaft: Blutungen und Sepsis in der Frühschwangerschaft

Geburt: Vacuumextraktion in der 40. SSW, GG 4440 g (97. Percentile), L 57 cm (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: quere Gesichtsspalte rechts

Klinische Auffälligkeiten: Unterkieferaplasie rechts, spastische Diplegie, Hodenhochstand links, Pes planus, Ohranhängsel rechts, breiter Nasenrücken, Phimose, Skoliose, Hühnerbrust

Neurologie: spastische Diplegie

Untersuchungen: Gehörgangstenose, Choanalstenose, Balkenaplasie

Chromosomenanalyse: normaler männlicher Chromosomensatz

**Patient 195, weiblich**

Familienanamnese: 3. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, ein gesunder Bruder, eine gesunde Schwester

Schwangerschaft: Blutungen während der SS, CMV-Infektion der Mutter, Alkoholkonsum der Mutter (60g/Woche), Medikamentenanamnese: ASS, pathologisches CTG

Geburt: Sectio in der 39. SSW, GG 1915 g (3. Percentile), L 39,5 cm (<3. Percentile), KU 31,3 cm (3. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Hypertelorismus, Sattelnase, tief sitzende Ohren, Epikanthus, kurze Lidachsen, "schiefes Schreigesicht" (Hypoplasie des M. depressor angulis oris), Minderwuchs, Torticollis mit Verbreiterung des M. sternocleidomastoideus, Skoliose, muskuläre Hypotonie, Vierfingerfurche

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Vorhofseptumdefekt, intrazerebrale Verkalkungen, Mikrozephalie, Teilparese des rechten N. mandibularis, virale Infektion (TORCH)

**Patient 203, männlich**

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, eine gesunde Schwester

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Spontangeburt in der 36. SSW, GG 2480 g (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: LKG-Spalte bds.

Klinische Auffälligkeiten: multiple Chalazien am Ober- und Unterlid, Optikuskolobome bds., Hackenfüße bds.

Neurologie: schwerster statomotorischer Entwicklungsrückstand

Untersuchungen: Balkenagenesie, Mikrozephalie, Blindheit, Hypothyreose, Cardiainsuffizienz

Chromosomenanalyse: Insertionsdeletion am Chromosom 14

## 4.7.2 nicht-chromosomale Syndrome

Bei den nicht-chromosomalen Syndromen bestehen nebeneinander mehrere morphologische Anomalien an verschiedenen Körperregionen. Wenn diese Anomalien eine gemeinsame pathogenetische Grundlage haben, spricht man von Syndromen.

Diese könne sowohl chromosomale, als auch, wie in den folgenden Fällen, andere Ursachen haben [(19)S.167].

### 4.7.2.1 Dubowitz-Syndrom

#### **Patient 182, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, eine gesunde Schwester, ein Fall von Kleinwuchs in der Verwandtschaft

Schwangerschaft: fetale Herzrhythmusstörungen in der 27. SSW

Geburt: Spontangeburt in der 38. SSW, GG 2450g (3.-10.Percentile), L 47 cm (3.-10. Percentile), KU 32 cm (<3. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte und Uvula bifida

Klinische Auffälligkeiten: Mikroretrognathie, Hypotelorismus, doppelte Lidfalte, Vierfingerfurche

Neurologie: allgemeine Entwicklungsverzögerung

Untersuchungen: Mikrozephalie, Innenohrschwerhörigkeit, Choanalatresie links

Chromosomenanalyse: normaler männlicher Chromosomensatz

#### **Patient 220, weiblich**

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: arterielle Hypertension der Mutter, Plazentainsuffizienz, Hydramnion, fetale intrauterine Wachstumsretardierung

Geburt: Sectio in der 34. SSW, GG 1390 g (<3. Percentile), L 41 cm (10. Percentile), KU 26,5 cm (<3. Percentile)

Orofaziale Spalte: LKG-Spalte links

Klinische Auffälligkeiten: langes Gesicht, tief sitzende Ohren, Hypertelorismus, Blepharophimose, Epikanthus, Mikrogenie, Hämangiom, Hackenfuß

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Mikrozephalie, Tränenangstenose, Pylorusstenose

Benannt wurde dieses Syndrom nach Victor A. Dubowitz, einem Londoner Pädiater, der 1964 vier Geschwister beschrieb. John M. Opitz überarbeitete die Definition dieses Syndroms 1973 gründlich [(9)S.213].

Für diese Diagnose sprechen folgende faziale Auffälligkeiten: ausgeprägter Epikanthus, Blepharophimose, Retrogenie, Ekzem an Wangen und Kinn, fliehende Stirn, hypoplastische Supraorbitalbögen, Ptose der Oberlider, spärliche laterale Brauen, Hypertelorismus, prominente Nasenwurzel, abstehende Ohren [(18)S.133][(9)S.213-214].

Außerdem fällt bei diesen Kindern ein mäßiger intrauteriner und deutlicher postnataler Minderwuchs, kombiniert mit einer verzögerten Knochenreifung, auf [(18)S.133].

Geistige Behinderung und Mikrozephalie sind nicht obligat, allerdings bezeichnet Majewski die Diagnose eines Dubowitz-Syndroms als "unwahrscheinlich, wenn kein Minderwuchs, keine Mikrozephalie und keine geistige Retardierung vorliegen" [(18)S.125].

Seltenere Begleiterscheinungen des Syndroms sind chronische Rhinitis/Otitis, chronische Diarrhoe, Immundefekt, aplastische Anämie, malignes Lymphom, akute lymphatische Leukämie.

Auch die Gaumenspalte wird von Leiber zu den seltenen Manifestationen gezählt, ebenso schütteres Haar, Hypospadie, Kryptorchismus, angeborene Herzfehler, bifide Daumen-Endphalanx und Syndaktylie zwischen 2. und 3. Zehen [(9)S.213-214].

Der Erbgang dieses unscharf umrissenen Dymorphie-Syndroms ist autosomal-rezessiv, die Pathogenese unbekannt [(9)S.214].

Bei unseren beiden Fällen wurde die Diagnose des Dubowitz-Syndroms nicht mit letzter Sicherheit gestellt.

Bei Patient 182 wurde als Differentialdiagnose das Franceschetti-Syndrom, bei Patient 220 das fetale Alkohol-Syndrom genannt. Dennoch spricht das Vorliegen vieler diagnostischer Kriterien für das Dubowitz-Syndrom.

Patient 182 weist die Mikrozephalie, Mikro-Retrognathie, Gaumenspalte, doppelte Lidfalte und zusätzlich Schwerhörigkeit, Hypotelorismus (statt wie in der Literatur angegeben Hypertelorismus), Vierfingerfurche und Choanalatresie links auf.

Er wird vom Untersucher als "allgemein entwicklungsverzögert" eingestuft.

Eine Ekzempneigung wird nicht genannt. Auch fehlt das Kriterium Kleinwuchs, jedoch liegen die Wachstumskurven für Geburtsgewicht und -länge zwischen der 3. und 10. Perzentile, für den Kopfumfang sogar unter der 3. Perzentile.

Das Fehlbildungsmuster von Patientin 220 passt noch eher in das Schema des Dubowitz-Syndroms. Auch sie ist psychomotorisch retardiert und mikrozephal. Die Wachstumsretardierung wurde bei ihr bereits intrauterin festgestellt, was laut Majewski für die Differentialdiagnose als Abgrenzung zum hypophysären Minderwuchs wichtig ist [(18)S.126].

Auch die Facies mit Hypertelorismus, Blepharophimose, Epikanthus, Mikrognathie und tief sitzenden Ohren rechtfertigt die Zuordnung zum Dubowitz-Syndrom. Allerdings ist die LKG-Spalte nicht typisch, auch Hämangiom, Hackenfuß, Tränenwegsstenose und Pylorusstenose, die bei der Patientin auftreten, werden in der Literatur nicht als typische Fehlbildungen des Syndroms genannt.

#### 4.7.2.2 Desbuquois-Syndrom

##### Patient 243, männlich

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern

Schwangerschaft: Polyhydramnion

Geburt: Spontangeburt in der 36. SSW, GG 2500 g (75. Percentile), L 39 cm (<3. Percentile), KU 34 cm (90. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: antimongoloide Lidachsenstellung, hohe Stirn, breiter und kurzer Hals, kurze Extremitäten mit breiten Händen und Füßen, ausgeprägter Minderwuchs, Rhizomelie aller 4 Extremitäten, Skelettdysplasie, auffallend kleiner Thorax, ausladendes Abdomen

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: vergrößertes Hirnwindungsrelief

Chromosomenanalyse: unauffälliger männlicher Chromosomensatz

G. Desbuquois, Kinderarzt in Tours, beschrieb 1966 erstmals das nach ihm benannte Syndrom, eine durch besondere Skelettveränderungen, überstreckbare Gelenke und Gesichtsveränderungen charakterisierte, hereditäre Bindegewebserkrankung [(9)S.203].

Die Kinder fallen auf durch schweren Kleinwuchs mit Skoliose (die älteste Patientin war im Alter von 19 Jahren 85 cm groß).

Die Muskulatur ist allgemein hypoton, die Gelenke sind überstreckbar, oft liegen Fingerluxationen, Luxation von Radiusköpfchen, gelegentlich auch der Hüftgelenke und Fußdeformitäten vor.

Das Gesicht der betroffenen Kinder ist rund mit kurzer, aufgestülpter Nase, langem Philtrum und kleinem Mund.

Gelegentlich sind mit dem Syndrom eine mäßiggradige psychomotorische Retardierung, ein Glaukom, Hornhauttrübungen und angeborene Herzfehler assoziiert.

Röntgenologisch imponiert eine epi-/metaphysäre Dysplasie mit Femurmetaphysen, die "wie abgesägt" wirken [(9)S.203-204].

Die Veränderungen der Handknochen unterliegen einer außerordentlichen Variabilität: Sie reichen von einer mäßigen Verkürzung einzelner Metacarpalia bis zur Verformung einzelner Phalangen in dreiecksförmige Gebilde und Auftreten zusätzlicher phalangealer Ossifikationszentren. Die Wirbelkörper sind normal geformt, die vorhandene Skoliose ist ligamentär bedingt [(9)S.204].

Beim Desbuquois-Syndrom liegt eine homozygot manifeste Mutation eines autosomalen Gens mit autosomal-rezessivem Erbgang vor [(9)S.204].

In der Literatur wird auf das Fehlen von Gaumenspalten als differentialdiagnostisches Merkmal zur Unterscheidung des Desbuquois-Syndroms vom Larsen-Syndrom und der diastrophischen Dysplasie hingewiesen.

Trotzdem stellte man bei unserem Gaumenspalt-Patienten die Verdachtsdiagnose des Desbuquois-Syndroms, allerdings nicht mit letzter Sicherheit; auch die Diagnose einer spondylometaphysären Dysplasie wurde auf Grund der Skelettdysplasie für möglich gehalten. Außer der Gaumenspalte, dem ausladenden Abdomen und dem vergrößerten Hirnwindungsrelief passen die diagnostischen Merkmale wohl am ehesten in das Schema des Desbuquois-Syndroms.

#### 4.7.2.3 Popliteal-Pterygium-Syndrom

=Kniepterygium-Syndrom

##### **Patient 177, männlich**

Familienanamnese: 3. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: Spontangeburt in der 40. SSW, GG 3040 g (10. Percentile), L 57 cm (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: LK- Spalte bds., Gaumenspalte links

Klinische Auffälligkeiten: Syndaktylie des linken Fußes mit Äquinovarusstellung, Pterygium popliteae bds., Lidsynechie

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: innere Organe sonographisch unauffällig

Dieses Syndrom wurde bereits 1869 bzw. 1881 von U. Trelat und K. Basch beschrieben. Genauer definiert wurde es u.a. durch R.J. Gorlin, Humangenetiker in Minneapolis [(9)S.628].

Die auffälligsten Befunde dieses wahrscheinlich autosomal-dominant vererbten Dismorphie-Syndroms sind die Unterlippenfisteln und die Hautfalten an den Hinterseiten der Beine. Diese reichen nach unten bis zur Ferse und nach oben bis zum M. gluteus maximus und enthalten den N. tibialis bzw. ischiadicus und Gefäße. Sie führen zu Spitzfuß, verminderter Extension im Kniegelenk und Beinverkürzung. Bei der Hälfte der Genträger kommen LKG-Spalten vor [(9)S.628].

Weitere Befunde sind Hypoplasie der äußeren männlichen Genitalien mit Kryptorchismus und fehlendem, hypoplastischem oder gespaltenem Scrotum, bei Mädchen Hypoplasie der großen Labien, große Klitoris und hypoplastischer Uterus. Außerdem treten gehäuft Zahnfleischfrenula, Synechien zwischen Ober- und Unterlidern sowie Hypoplasie der Zehennägel, häutige Syndaktylie zwischen den 2.-5. Zehen und seltener Hypoplasie oder Agenesie von Fingern, Hypoplasie von Tibia und Fibula, Agenesie der Patella, Symphalangismus, Skoliose, Wirbelfehlbildungen oder Spina bifida auf. Die Intelligenz ist in fast allen Fällen normal [(9)S.628].

Unser Patient bietet drei typische Merkmale des Popliteal-Pterygium-Syndroms, das Pterygium popliteae, die Syndaktylie am Fuß und die Lidsynechien, weshalb die Diagnose leicht zu stellen ist.

Die Lippenfisteln fehlen, wobei der stark variable Phänotyp dieses Syndroms beachtet werden muss [(9)S.628].

Die Eltern des Patienten werden als gesund angegeben, so dass man von einem sporadischen Fall ausgehen kann, der wahrscheinlich auf einer Neumutation beruht [(9)S.629].

#### 4.7.2.4 Spodyloepiphysäre Dysplasie

##### Patient 234, weiblich

Familienanamnese: erstes Kind

Schwangerschaft: Polyhydramnion, fetale Wachstumsretardierung

Geburt: Spontangeburt nach Einleitung in der 36. SSW, GG 2530 g (97. Percentile), L 39 cm (3. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Minderwuchs, Glockenthorax, kurze und verplumpte Extremitäten, Retrognathie, Exophthalmus bds.

Neurologie: grob neurologische Untersuchung unauffällig

Untersuchungen: Makrozephalie, Lungenhypoplasie, Pigmentepithelhyperplasie beider Augen

Die spondyloepiphysären Dysplasien sind autosomal-rezessiv vererbte Störungen, bei denen ein abnormes Wachstum in unterschiedlichen Knochen einschließlich der Rippen, des Beckens, der karpalen und tarsalen Knochen sowie der Epiphysen der tabulären Knochen auftritt.

Auf der Basis radiologischer Untersuchungen kann diese Gruppe in folgende Untergruppen unterteilt werden: diejenigen mit generalisierter Platyspondylie, diejenigen mit multiplen epiphysären Dysplasien und diejenigen mit epi-metaphysären

Dysplasien [(4)S.2675-2676].

In unserem Fall liegt letztere Untergruppe vor.

Sie wurde erst 1980 durch den südafrikanischen Genetiker Peter Beighton und den in Australien tätigen polnischen Kinderröntgenologen Kazimierz Kozlowski erstmals beschrieben [(9)S.797].

Es handelt sich hier um eine autosomal-rezessive erbliche Bindegewebserkrankung mit generalisierter Skelettdysplasie und schlaffen Gelenken.

Alle betroffenen Kinder weisen einen dysproportionierten, kurzrumpfigen Kleinwuchs auf, der bereits bei der Geburt erkennbar ist, sowie überstreckbare Gelenke, gelegentlich mit Luxation der Hüftgelenke (in 25%), häufig mit Dislokation der Radiusköpfchen, Genua valga (in 80%) und Klumpfüße.

Ebenso liegt immer eine progrediente, therapeutisch schwer beeinflussbare Kyphoskoliose vor.

Auffällig an den Kindern ist das ovale Gesicht mit den vorstehenden Augen, der langen Oberlippe und der Mikrognathie, gelegentlich die Gaumenspalte (in 30%), sowie die überdehnbare und samtige Haut.

30 % der Kinder leiden zusätzlich an einem Herzfehler.

Röntgenologisch zeigen sich im Seitbild abgeflachte, ventral ausgezogene Wirbelkörper und eine schwere Kyphoskoliose, niedere und breite Beckenschaufeln, Coxa valga, verkürzte Röhrenknochen mit mäßig ausgeprägter epi-metaphysärer Dysplasie und eine abnorme Fingerstellung durch subluxierte Phalangen. Die genannten Fehlbildungen führen in 80% der Fälle bereits im Kindesalter zum Tod [(9)S.797].

Bei unserer Patientin wurde der Minderwuchs, Glockenthorax, kurze und verplumpte Extremitäten, Gaumenspalte mit Retrognathie und eine Lungenhypoplasie diagnostiziert. Außerdem lag bei ihr eine Makrozephalie vor, die nicht typischerweise für dieses Syndrom beschrieben wird, sowie eine Pigmentepithelhyperplasie beider Augen und ein Exophthalmus. Über die Familienanamnese liegen keine Angaben vor.

#### 4.7.2.5 Goldenhar-Syndrom

= fazio-aurikulo-vertebraler Symptomenkomplex  
= okulo-aurikulo-vertebrale Dysplasie

#### **Patient 46, weiblich**

Familienanamnese: 3. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, zwei gesunde Schwestern

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Spontangeburt in der 37. SSW, GG 2210 g (50. Percentile), L 46 cm (50. Percentile), KU 32 cm (25. Percentile)

Orofaziale Spalte: quere Gesichtsspalte und Lippenpalte rechts

Klinische Auffälligkeiten: Ohranhängsel links mit Tragusfehlbildung, Sichelfüßchen, antimongoloide Lidachse, flache Nase, Hypertelorismus

Neurologie: grob neurologische Untersuchung unauffällig

Untersuchungen: Vorhofseptumdefekt II, Hüftreifungsverzögerung

## Patient 145, männlich

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Sectio in der 40. SSW, GG 3050 g (10. Percentile), L 50 cm (10. Percentile)

Orofaziale Spalte: quere Gesichtsspalte links

Klinische Auffälligkeiten: Mittelgesichts- und Unterkiefer- Hypo- und Dysplasie (fehlender Jochbogen links), Mikro- und Retrognathie, Ohrmuscheldysplasie links III, Plattfuß links, Skapulahochstand rechts, Phimose

Neurologie: grob neurologische Untersuchung unauffällig

Untersuchungen: Vitium cordis: Ventrikelseptumdefekt und Stenose der linken A. pulmonalis, Gehörgangsaplasie, normaler männlicher Chromosomensatz

Definiert wird dieses Syndrom als charakteristische Kombination von meist unilateralen, sonst asymmetrischen Fehlbildungen im Gesichts- und Halsbereich, die die Derivate des 1. und 2. Kiemenbogens betreffen.

Maurice Goldenhar, ein Ophthalmologe in Genf, fasste nach zahlreichen dokumentierten Einzelfällen 1952 die Symptome zu einem definierten Syndrom zusammen.

Der Symptomenkomplex besteht aus einer Gesichtsasymmetrie, Hypoplasie einer Mandibulahälfte, LKG-Spalten, verlängerter Mundöffnung, Hypoplasie einer Ohrmuschel mit oder ohne präaurikuläre Fisteln/Anhängseln, Schallleitungsstörungen, sowie am Auge einem epibulbären Dermoid, Lipodermoid, Oberlidkolobom, Strabismus, Mikrophthalmie, am Hals zervikalen Wirbelsäulenfehlbildungen, Fehlbildungen der Thoraxorgane: Herzfehler (Koarktation der Aorta, VSD, Persistenz des Ductus Botalli, Fallot-Tetralogie), abnorme Aorta, Ösophagusatresie, Rippenfehlbildungen und an den Abdominalorganen einem fehlenden oder hypoplastischen Uterus, ipsilateraler Nierenagenesie und einer Analatresie [(9)S.323-324][(19)S.168].

Hinzukommen können einseitige Zungenhypoplasie, Fehlen der Parotis, Fehlbildungen der Pyramide, Kehlkopf-Fehlbildungen, Lungenhypoplasie und okzipitale Enzephalozele.

In 15% der Fälle wird eine geistige Behinderung beobachtet [(9)S.324].

Die Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt, es existiert eine kleine Untergruppe mit autosomal-dominantem bzw. autosomal-rezessivem Erbgang [(9)S.324].

In unserem Patientengut wurden 2 Kinder diesem Symptomenkomplex zugeordnet. Beide wiesen eine quere Gesichtsspalte, ein Herzvitium und zahlreiche Gesichtsfehlbildungen aus dem oben genannten Komplex auf.

Außerdem wurde bei beiden Kindern über Anomalien an der unteren Extremität berichtet (Sichelfüße bzw. Senkfuß).

#### 4.7.2.6 Silver-Russel-Syndrom

= Russel-Silver-Syndrom

##### Patient 209, männlich

Familienanamnese: 2. Kind einer Konduktorin für Muskeldystrophie Duchenne (Deletion des Exons 46-47) und eines gesunden Vaters, ein Halbbruder mütterlicherseits hat Muskeldystrophie Duchenne

Schwangerschaft: pathologisches CTG und beginnende Plazentalösung vor der Geburt

Geburt: Sectio in der 38. SSW, GG 1470 g (3. Percentile), L 42 cm (3. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: proportionierter Minderwuchs

Neurologie: mentale Retardierung

Untersuchungen: Shone-Komplex: Aortenisthmusstenose und Parachute-Mitralklappe, Leistenhernie, Hydrozele testis, Mikrozephalie

Chromosomenanalyse: Deletion am Exon 46-47 auf X-Chromosom (→ Muskeldystrophie Duchenne)

Mit dem Silver-Russel-Syndrom verlängert sich die Liste der sporadisch auftretenden Syndrome. Es wurde von Henry K. Silver und Alexander Russel 1962 beschrieben.

Die auch "Silver-Russel" genannten betroffenen Kinder fallen durch prä- und postnatalen Minderwuchs, relativ großen Hirnschädel und Körperasymmetrien auf.

Größe und Gewicht der Patienten bleiben lebenslang reduziert, die Endgröße liegt bei 150 cm.

Durch die breite Stirn, den hohen Haaransatz und den verzögerten Fontanellenschluss bieten die Kinder einen pseudohydrozephalen Aspekt.

In einer Studie von 20 Patienten waren sogar ein Drittel mikrozephal [(9)S.782].

Das Gesicht wirkt dreiecksförmig, die Mundwinkel sind nach unten gerichtet. Oft ist der 5. Finger kurz, teilweise liegt auch eine Klinodaktylie vor.

Die Körperasymmetrien beruhen auf einer Hemihypertrophie, sowie auf isolierten Längenasymmetrien von Gesicht, Armen, Beinen und Rumpf. Das Knochenalter der Kinder ist retardiert [(9)S.782][(19)S.169][(18)S.137].

Seltenere Symptome sind: tief ansetzende dysplastische Ohren, hoher Gaumen, Gaumenspalte, bis zum 8. Lebensjahr piepsige Stimme, partielle Syndaktylien 2./3. Zehe, kurze Arme und Beine, Café-au-lait-Flecken, Lordose/Skoliose, Kryptorchismus/Hypospadie, Hypoglykämien, erhöhte Gonadotropinausscheidungen im Urin, vorzeitiger Östrogeneinfluss auf Urethral- und Vaginalschleimhaut, geistige Retardierung (18%) [(9)S.782].

Wie bereits erwähnt wurden die meisten Fälle sporadisch beobachtet. In 19% aller Familien lagen differente Erbgänge vor. In einigen Fällen ist eine X-gebundene dominante Vererbung wahrscheinlich [(9)S.782].

Bei unserem Patienten ist außer dem Minderwuchs eine Mikrozephalie, ein komplexes Herzvitium mit Parachute-Mitralklappe und Aortenisthmusstenose (Shone-Komplex), eine Gaumenspalte sowie eine Hydrozele testis beschrieben. Zusätzlich leidet der Patient an der Muskeldystrophie Duchenne mit Deletion des Exon 46-47 auf dem X-Chromosom.

#### 4.7.2.7 Noonan- Syndrom

= Pseudo-Turner-Syndrom

= XX-Turner-Phänotyp/XY-Turner-Phänotyp

#### Patient 94, männlich

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern

Schwangerschaft: während der Schwangerschaft Punktion einer Halszyste der Mutter

Geburt: Sectio in der 40. SSW, GG 2980 g (10. Percentile), L 46 cm (3. Percentile), KU 39 cm (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Minderwuchs, Hodenhochstand links, Hypertelorismus, flacher Gesichtsschädel, tief sitzende und dysplastische Ohren, antimongoloide Lidachsenstellung, deutliche Hautnackenfalte, Supinationsstellung der Füße

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: STH- Mangel (→ Minderwuchs), Harntransportstörung rechts, Pulmonalstenose links, Splenomegalie, Mikrozephalie

Beim Noonan-Syndrom handelt es sich um ein nicht klar definiertes Syndrom mit Befunden ähnlich dem 45 X0-Turner-Syndrom, jedoch bei strukturell und numerisch normalem Karyotyp.

Wegen der an das Turner-Syndrom erinnernden Symptomatik wird das Noonan-Syndrom bei männlichen Patienten auch als "male Turner" bezeichnet [(19)S.169][(9)S.607].

Nachdem das klinische Bild des Turner-Syndroms mit normalem Karyotyp schon vorher vielfach erwähnt wurde, definierten Jacqueline A. Noonan und Dorothy A. Ehmke das Syndrom 1963 auf Grund klinischer und zytogenetischer Befunde.

Dabei legten sie folgende Symptome zur Diagnostik fest:

Kleinwuchs; Gesichtsdysmorphien des Turner-Syndroms, speziell Ptosis; antimongoloide Lidachsenstellung; Epikanthus; lange, schmale, abstehende Ohren; Hypertelorismus; Strabismus; tiefe Haargrenze im Nacken; kurzer Hals, evtl.

Pterygium;

Pectus excavatum; Herzfehler, insbesondere Pulmonalstenose (häufiger als beim Turner-Syndrom); Kardiomyopathie; hypoplastische, evtl. akzessorische, invertierte Mamillen; Cubitus valgus; multiple Naevi; periphere Lymphschwellung der Hand- und Fußrücken; geistige Behinderung (fakultativ); evtl. Epilepsie; Kryptorchismus oder Hypoplasie der männlichen Genitalien bzw. verspätete Menarche beim weiblichen Geschlecht; in einer Minderheit der Fälle Kombination mit Neurofibromatose oder Klippel-Feil-Phänotyp; weiterhin: Keratokonus, Kyphoskoliose, Nierenduplikation, Spina bifida occulta, gekräuselte Haare, Vierfingerfurche, Blutungsneigung bei Faktor-X-Mangel [(9)S.607][(19)S.169].

Die Ätiologie des Noonan-Syndroms ist heterogen und nicht klar beschrieben; die typischen Fälle sind wahrscheinlich mehrheitlich durch ein autosomal-dominantes Gen oder mehrere Gene bedingt, mit vermutlich reduzierter Fertilität beim männlichen und uneingeschränkter Fertilität beim weiblichen Geschlecht [(9)S.607-608][(19)S.169].

Auch eine mögliche autosomal-rezessive Untergruppe wird in der Literatur beschrieben [(9)S.608].

Unser Patient liefert mit den Symptomen Minderwuchs, antimongoloide Lidachsenstellung, Ohrmuscheltiefstand und -dysplasie, Hypertelorismus, Pulmonalstenose und Mikrozephalie ein relativ typisches Bild des Noonan-Syndroms.

Die Ursache der Harntransportstörung wurde nicht näher beschrieben, möglicherweise trifft auch eine Nierenfehlbildung zu.

An zusätzlichen Befunden weist der Patient eine Splenomegalie, einen Hodenhochstand und eine Supinationsstellung der Füße auf.

Seine Eltern werden als gesund beschrieben, eine autosomal-dominante Vererbung kann bei ihm somit ausgeschlossen werden.

#### 4.7.2.8 Franceschetti- Syndrom

= Treacher Collins-Syndrom  
= Dysostosis mandibulofacialis

#### Patient 71, weiblich

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: keine Angaben

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Ohrmuscheldysplasie, Hornhautdystrophie

Neurologie: keine Angaben

Untersuchungen: Schalleitungsschwerhörigkeit

#### Patient 114, weiblich

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: pathologisches CTG, vorzeitiger Blasensprung, akute Blutung

Geburt: Sectio in der 35. SSW, GG 2575 g (97. Percentile), L 46 cm (75. Percentile), KU 33,5 cm (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Unterlidkolobom, Ohrmuscheldysplasie bds., antimongoloide Lidachsenteilung, Retrognathie

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Choanalatresie, Gehörgangsatresie, zentrale Excavation am linken Augenhintergrund

#### Patient 122, männlich

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: keine Angaben

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: dysplastische Ohren, Retrognathie

Neurologie: keine Angaben

Untersuchungen: innere Organe unauffällig

Da es für viele Fehlbildungssyndrome keine spezifischen Labortests, wie Chromosomenanalyse, Bestimmung der Aminosäuren, der lysosomalen Enzyme etc., gibt, muss die Diagnose oft allein vom klinischen Aspekt her gestellt werden. Bei vielen Syndromen mit charakteristischer Fazies handelt es sich um eine solche "Prima-vista"-Diagnose [(18)S.125].

Das Franceschetti-Syndrom ist ein typisches Beispiel: Betroffene fallen auf durch antimongoloide Lidachsenstellung, laterale Kolobome der Unterlider, Mittelgesichtshypoplasie, Makrostomie mit schmalen hohem Gaumen und ausgeprägte Retrogenie. Oft ergeben sich hieraus Zahnstellungsanomalien mit offenem Biss.

Hinzu kommen variable Hypoplasien der Ohren, präaurikuläre Anhängsel und inkonstant Schwerhörigkeit bis Taubheit und Gaumenspalten [(18)S.129][(9)S.846][(19)S.168].

Die Meibom-Drüsen und Wimpern dieser Kinder fehlen.

Durch einen flachen Stirn-Nasen-Winkel erscheint die Nase zu groß, oft ist sie vogelschnabelartig geformt.

Eine Hypo- oder Aplasie des Jochbeinbogens sowie Hypoplasie der Maxilla mit kleinen Kieferhöhlen bedingt die typischerweise eingesunkenen Wangen.

Bei einigen Betroffenen werden auch Fisteln und Hautanhängsel zwischen Ohren und Mundwinkeln beschrieben.

Oft fällt ein abnormes Haarwachstum von den Schläfen in die Wangen hinein auf. Dazu kommen in seltenen Fällen Herzfehler; die Intelligenz der Kinder ist in der Regel normal, allerdings resultiert aus der Hörstörung selten eine geringe mentale Retardierung [(9)S.846][(19)S.168].

E. Treacher Collins beschrieb dieses Dysmorphiesyndrom bereits 1900. Genauere Beschreibungen folgten im Jahr 1944 durch Adolf Franceschetti, Ophthalmologe in Zürich und Genf [(9)S.846].

Mit einer Häufigkeit von 1:50000 zählt es zu den seltenen Syndromen.

Der Erbgang ist autosomal-dominant mit vollständiger Penetranz und variabler Expressivität. Etwa 60% der Patienten sind Neumutanten. Betroffene Frauen haben mehr betroffene Nachkommen als betroffenen Männer.

Das entsprechende Gen ist am langen Arm von Chromosom 5 lokalisiert (5q32-33.1).

Die Pathogenese ist nicht widerspruchsfrei geklärt. Wahrscheinlich sind durch eine Alteration der interzellulären Matrix die morphogenetischen Zellwanderungen im Entwicklungsfeld "1.Kiemenbogen" und "1.Kiemenfurche" behindert [(9)S.847].

Bei drei Kindern aus unserem Patientengut lag ein Franceschetti-Syndrom vor.

Bei Patient 122 wurde die Diagnose lediglich auf Grund der dysplastischen Ohren, der Retrognathie und der Gaumenspalte gestellt, bei Patient 114 sind außer den Ohranomalien, der Retrognathie und der Gaumenspalte auch eine Choanalatresie, Unterlidkolobome sowie antimongoloide Lidachsen beschrieben. Außerdem wird eine verzögerte mentale Entwicklung angegeben. Patient 71 fiel außer durch die Gaumenspalte durch die Ohrmuscheldysplasie mit Schallleitungsschwerhörigkeit und durch eine Hornhautdystrophie auf.

Bei keinem der drei Patienten sind Angaben zur Familie vorhanden, wahrscheinlich handelt es sich um Neumutanten.

#### 4.7.2.9 Crouzon- Syndrom

= Dysostosis craniofacialis

#### Patient 200, weiblich

Familienanamnese: Eltern gesund

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: keine Angaben

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Strabismus, Turmschädel, Exophthalmus, Hypertelorismus, Progenie

Neurologie: keine Angaben

Untersuchungen: Innenohrschwerhörigkeit

Louis Edward Octave Crouzon, 1874-1938, ein Neurologe aus Paris, beschrieb 1912 erstmals diese autosomal-dominante Form der prämaternen Kraniosynostose. Bedingt ist dieses Syndrom durch Mutationen im FGFR2 (fibroblast growth factor receptor 2)-Gen.

Die Folge der prämaternen Kraniosynostose der Koronar-, Lambda- und Sagittalnaht ist ein Turriscephalus, kammartig vorspringende Schädelnähte, prominente Stirn, Hypertelorismus, Exophthalmus, Nasendeviation, Mittelgesichtshypoplasie, kurze Oberlippe, vorstehende Unterlippe, offener Biss, hypoplastische Alveolarfortsätze, irreguläre Zahnstellung, Zahnengstand, hoher Gaumen evtl. mit Spaltung, Verengung oder Atresie der äußeren Gehörgänge, Taubheit, Fehlbildungen der Mittelohrknöchelchen [(9)S.185] [(18)S.129] [(19)S.168] [(4)S.1537].

An sekundären Augenbefunden resultiert oft ein Strabismus divergens, Keratitis und ein enger Canalis opticus, der zur Optikusatrophie führen kann.

In 10-20% der Fälle tritt eine humero-radiale Synostose, sowie selten eine Subluxation im Ellbogengelenk auf.

Als kardiovaskuläre Beteiligung wird ein persistierender Ductus arteriosus und eine aortale Koarktation beschrieben [(4)S.1537].

In der Minderheit der Fälle ist das Crouzon-Syndrom mit einer geistigen Behinderung assoziiert.

Das Röntgenbild der betroffenen Patienten zeigt vermehrte Impressiones digitatae und eine steile und kurze Schädelbasis.

Trotz des eindrucksvollen klinischen Aspekts dieser Kinder ist das Crouzon-Syndrom nicht immer schon bei Geburt evident [(9)S.185].

Bei unserer Patientin wurde die Diagnose auf Grund der typischen Befunde (Turmschädel, Exophthalmus, Hypertelorismus, Progenie, Strabismus, Gaumenspalte, Innenohrschwerhörigkeit) gestellt.

Das Ergebnis einer molekulargenetischen Untersuchung war nicht in der Krankenakte dokumentiert.

## 4.7.3 Chromosomale Syndrome

### 4.7.3.1 Di-George-Syndrom

- = Di-George-Sequenz
- = Syndrom des vierten Kiemenbogens
- = Deletion von 22q11.2

#### **Patient 62, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind einer gesunden Mutter, keine Angaben zum Vater

Schwangerschaft: SS durch Hormonbehandlung und Insemination, HELLP-Syndrom,

erweiterte Cisterna magna des Feten intrauterin festgestellt

Geburt: Sectio in der 35. SSW bei HELLP-Syndrom, GG 2080 g (50. Percentile), L 46 cm (75. Percentile), KU 33 cm (75. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: mongoloide Lidachsen, tief sitzende Ohren, flache Nase, Ohranhängsel links, Mikrognathie, breiter Mamillenabstand, Arthrogrypose, auffällige Fingerhaltung (übereinandergeschlagene Finger und eingeschlagener Daumen), Klinodaktylie bds., Vierfingerfurche, Sandalenlücke

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Vorhofseptumdefekt und Truncus arteriosus communis, Dandy-Walker-Malformation (Hydrozephalus mit hypoplastischem Kleinhirnwurm), Schwerhörigkeit, Leistenhernie, Hydrozele

Chromosomenanalyse: numerische Chromosomenaberration (Polyploidiemosaik)

#### **Patient 69, männlich**

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: keine Angaben

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: "long face"

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, unterbrochener Aortenbogen mit bikuspidaler Aortenklappe, Stenose der V. anonyma links, Verschluss der V. subclavia rechts, Verschluss beider Aa. femorales, Zwerchfellparese links, Mikrozephalie, Nebenschilddrüsenaplasie

Chromosomenanalyse: Mikrodeletion 22q11

Erstmals beschrieben wurde dieses Syndrom von E. Böttinger und Wernstedt 1927. 1965 erfolgte die erste intensive Bearbeitung durch Angelo Mario diGeorge, einem Pädiater in Philadelphia.

Die dem Krankheitsbild zu Grunde liegende Störung wurde 1981 durch DeLachapelle als Deletion im Chromosom 22 nachgewiesen [(9)S.208].

Als DiGeorge-Syndrom bezeichnet man ein Immundefektsyndrom mit Thymusaplasie, dem ein kongenitaler Defekt der Anlage der 3. und 4. Schlundtasche und des 4. Kiemenbogens zu Grunde liegt.

Neben dem Thymus sind außerdem Parathyroidea, Aortenbogen, Mandibula, Schilddrüse und fakultativ anatomisch benachbarte Gebilde unterentwickelt bzw. nicht angelegt [(13)S.655](9)S.208].

Als kardiovaskuläre Beteiligung findet sich häufig auch eine Fallot-Tetralogie sowie ein Truncus arteriosus communis. Auch Ohranomalien werden beschrieben [(4)S.1537].

Ursache des DiGeorge-Syndroms sind Gendelektionen, in den meisten Fällen auf dem Chromosom 22.

Auch bei unseren beiden Patienten liegen Chromosomenanomalien vor, bei Patient 69 eine Mikrodeletion auf dem beschriebenen Chromosom 22q11. Im anderen Fall (Patient 62) handelt es sich um eine numerische Chromosomenaberration (Polyploidiemosaik).

Bei Patient 69 finden sich als charakteristische Merkmale des DiGeorge-Syndroms die Nebenschilddrüsenaplasie, die Mikrodeletion 22q11 und ein komplexes Herzvitium: ASD, VSD, unterbrochener Aortenbogen mit bikuspidaler Aortenklappe, Stenose der V. anonyma links, Verschluss der V. subclavia rechts und der Aa. femorales.

Zusätzlich weist der Patient eine Zwerchfellparese, ein "long face" als Fehlbildungsstigma und eine Mikrozephalie auf. Bei ihm wurde die Diagnose eines partiellen DiGeorge-Syndroms gestellt, welches eine relativ gute Prognose hat, während die voll ausgebildete Sequenz häufig letal endet [(15)S.76](9)S.208].

An charakteristischen Anomalien wurden bei Patient 62 lediglich die dysplastischen Ohren, die fakultativ zum Bild des DiGeorge-Syndroms gehören, die Mikrozephalie und die kardiovaskuläre Beteiligung (ASD und Truncus arteriosus communis) dokumentiert.

Über Thymus und Nebenschilddrüsen liegen keine Angaben vor. Jedoch weist er zusätzliche Fehlbildungen wie Hydrozephalus, Vierfingerfurche, Sandalenfurche, Klinodaktylie und zahlreiche faziale Fehlbildungsstigmata auf.

Möglicherweise wäre bei ihm die Diagnose velokardio-faziales Syndrom zutreffender, das auch als Differentialdiagnose in der Krankenakte angegeben wird.

Die beschriebene Androtopie [(9)S.208] wird in unserer Untersuchung im kleinen Rahmen bestätigt: beide betroffenen Patienten sind männlich.

#### 4.7.3.2 Trisomie 21

- = Down-Syndrom
- = Mongolismus
- = Mongoloidismus

#### Patient 16, weiblich

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, ein gesunder Bruder, ein gesunder Halbbruder väterlicherseits, Alter der Mutter: 34 Jahre

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Sectio in der 37. SSW, GG 2720 g (97. Percentile), L 48 cm (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: Velumspalte

Klinische Auffälligkeiten: mongoloide Lidachsenstellung, Epikanthus, Genu valga, Brustkyphose, breiter Hals

Neurologie: keine Angaben

Chromosomenanalyse: Trisomie 21

#### Patient 211, männlich

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, Alter der Mutter: 23 Jahre

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Spontangeburt in der 40. SSW, GG 3140 g (25. Percentile)

Orofaziale Spalte: Velumspalte und Kieferspalte

Klinische Auffälligkeiten: mongoloide Lidachsenstellung

Neurologie: mäßige Entwicklungsverzögerung

Untersuchungen: Vorhofseptum- und partieller AV-Septumdefekt, Schallleitungsschwerhörigkeit

Chromosomenanalyse: Trisomie 21

Der typische Phänotyp des Down-Syndroms ist bereits auf mittelalterlichen Tafelbildern erkennbar, die klinische Erstbeschreibung fand erstmals 1844 durch Edouard Seguin statt. Durch seine ausführliche Beschreibung 1866 prägte jedoch Langdon Down den Namen dieses Syndroms. Die zu Grunde liegende Chromosomenaberration wurde 1959 durch Jérôme Lejeune in Paris entdeckt [(9)S.211].

Neben einer besonderen Gesichtsbildung und einem Minderwuchs gehört eine unterschiedlich stark ausgeprägte geistige Behinderung zu diesem Syndrom. Meist können jedoch Lesen und Schreiben erlernt und eine gewisse Selbständigkeit im lebenspraktischen Bereich erreicht werden [(4)S.2395][(19)S.173].

Zahlreiche Stigmata können bereits in der Neugeborenenperiode erkannt werden. Der Kopf ist klein und rund und an der Stirn abgeplattet. Die Ohren sind tief angesetzt, von ovaler Form und weisen kleine Läppchen auf. Die Augen stehen schräg nach oben und außen in Folge einer Epikanthusfalte im medialen Augenwinkel, welche teilweise den inneren Lidwinkel überdeckt. Nasenrücken und Nasenwurzel sind in der Regel schlecht entwickelt. Der Mund bleibt meist offen, die Zunge ist vergrößert und von tiefen Furchen durchzogen [(4)S.2395].

Die Kinder haben einen kurzen Hals mit vermehrten lockeren Hautfalten, eine irreguläre Zahnstellung, Tendenz zu Karies und eine erhöhte Anfälligkeit für eine nekrotisierend-ulzerative Gingivitis und schwere Parodontitis in beiden Dentitionen [(9)S.211-212].

In der Iris finden sich grau-weiße Flecken von Pigmentstörungen (Brushfield-Flecken), die Patienten tendieren zu chronischer Konjunktivitis, Keratokonus, Katarakt, Strabismus.

Der kleine Finger ist in Folge einer hypoplastischen Mittelphalanx nach medial gebogen (Klinodaktylie).

Die Hände sind breit und kurz und weisen nur eine palmare Querfalte auf (Vierfingerfurchen).

Oft lässt sich eine partielle Syndaktylie zwischen den zweiten und dritten Zehen sowie eine "Sandalenlücke" (weiter Abstand zwischen erster und zweiter Zehe) feststellen [(9)S.211-212][(4)S.2395][(19)S.172-173].

Manchmal finden sich kongenitale Herzfehler, besonders Septumdefekte, aber auch Endokardkissendefekte, Fallot-Tetralogie und offener Ductus Botalli.

Bei der Geburt sind diese Kinder von durchschnittlicher Größe, später sind sie typischerweise klein [(4)S.2395][(9)S.211-212].

Im Becken-Röntgen fällt ein hypoplastisches, breites Becken mit vermindertem Iliakal- und Azetabularwinkel auf [(9)S.212].

Eine muskuläre Hypotonie bewirkt besonders im Neugeborenen- und Kindesalter eine Überbeweglichkeit (sog. Taschenmesserphänomen), eine charakteristische Kopfhaltung und einen charakteristischen, vorgebeugten Gang [(9)S.211].

Das Gehirn von Patienten mit Down-Syndrom zeigt, abgesehen von der runden Form, die sich derjenigen des Schädels anpasst, ein unternormales Gewicht und eine einfache Gyruzeichnung besonders in den Frontallappen und den oberen Temporalwindungen. Selten wird auch eine Mikrozephalie beschrieben [(4)S.2395][(9)S.211].

In den ersten Lebensjahren ist die Mortalitätsrate hoch, wobei Infektionen des Respirationstraktes, angeborene Herzfehler oder Leukämie die Todesursachen sind. Von den Patienten, welche das mittlere Erwachsenenalter erreichen, weisen manche eine Frühform eines M. Alzheimer mit Beginn um das 40. Lebensjahr auf.

Männliche Patienten sind durch Hypogonadismus und Hypogonadismus infertil, bei den weiblichen ist die Fertilität lediglich vermindert [(9)S.212].

Wie bei allen Chromosomenaberrationen ist auch beim Down-Syndrom keines der Symptome allein spezifisch für diese Erkrankung.

Diese Anomalien kommen auch in der Normalbevölkerung, wenn auch in viel geringerer Häufigkeit, und bei Syndromen anderer Ursache vor.

Entscheidend für die Diagnostik ist das Kombinationsmuster der Anomalien.

Schweregrad der Ausprägung und Anzahl der Symptome variieren individuell beträchtlich [(19)S.173].

Das Down-Syndrom ist mit 1 auf 700 Lebendgeborene die häufigste autosomale Chromosomenaberration.

Das Risiko steigt mit dem Alter der Mutter (mütterliches Alter unter 30: weniger als 1 auf 1000; 30-34: 1-2 auf 1000; 35-39: 2-10 auf 1000; 40-44: 10-20 auf 1000; über 44: 20-40 auf 1000).

Das Durchschnittsalter der Mütter zur Zeit der Geburt liegt bei 37 Jahren. Inwieweit erhöhtes väterliches Alter eine Rolle spielt, ist noch umstritten [(19)S.172].

Eine Trisomie des Chromosoms 21 oder eine Translokation von Teilen dieses Chromosoms, nachweisbar durch eine Amniozentese, ist für das Down-Syndrom verantwortlich.

In 95% liegt eine sogenannte freie Trisomie vor (non-disjunction, vermehrt bei älteren Müttern und größtenteils Fehler der 1. mütterlichen Meiose), in 2% Mosaik, größtenteils postzygotischen Ursprungs, und in 3% Translokationstrisomien (neu entstanden oder auf Grund elterlicher Translokation, zumeist zwischen den Chromosomen 14 und 21) [(9)S.212][(4)S.2395][(19)S.172].

Es wird geschätzt, dass 75 bis 80% der Konzeptionen durch Spontanabort enden. Das überzählige Chromosom ist in ca. 90% mütterlicher Herkunft, in ca. 5% vom Vater, und in weiteren ca. 5% liegt ein postzygotischer mitotischer Teilungsfehler vor [(9)S.212].

Eine Spaltung des Gaumens oder der Lippe wird in der Literatur nicht als typisches Merkmal der Trisomie 21 beschrieben, dennoch finden sich in unserem Patientengut zwei Patienten mit dem beschriebenen Syndrom.

Patient 211 weist außer den typischen äußeren Stigmata einen Vorhofseptumdefekt sowie einen partiellen AV-Septumdefekt auf, außerdem wird bei ihm schon im Säuglingsalter eine "mäßige Entwicklungsverzögerung" beschrieben.

Bei Patientin 16 fielen keine Anomalien der inneren Organe auf. Über ihre mentale Entwicklung konnte noch keine genaue Angabe gemacht werden.

Das Alter der Mütter war 23 bzw. 34 Jahre.

## 4.7.4 Sequenzen

Während bei den oben beschriebenen Syndromen die Fehlbildungen eine gemeinsame pathogenetische Ursache haben, spricht man von einer Sequenz, wenn im Muster dieser multiplen morphologischen Anomalien eine Anomalie Folge einer anderen ist [(19)S.167].

### 4.7.4.1 Pierre-Robin-Sequenz

= Robin-Anomalie

= Robin-Syndrom

#### **Patient 3, weiblich**

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern;

Schwester : ebenfalls Pierre-Robin-Sequenz, Zwillings gesund

Schwangerschaft: Zwillingschwangerschaft, Blutungen in der SS

Geburt: Zwillings-Sectio in der 40. SSW, GG 3230 g (50.Percentile), L 49 cm (10 Percentile), KU 35 cm (75.Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: tief sitzende Ohren, Retrognathie, Mikroglossie

Untersuchungen: innere Organe unauffällig, normaler weiblicher Chromosomensatz

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

#### **Patient 9, männlich**

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, eine gesunde Schwester

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Sectio in der 40 SSW, GG 2990 g (10. Percentile), L 48 cm (3.-10.Percentile), KU 34,5 cm (25.Percentile)

Orofaziale Spalte: doppelseitige Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Varusfehlstellung der Kniegelenke, Glossoptose

Untersuchungen: innere Organe unauffällig

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Sonstiges: fragliches Stickler Syndrom

**Patient 17, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind unbekannter Eltern, Adoptivkind

Schwangerschaft: unauffällig

Geburt: Vakuumextraktion in der 39. SSW

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Epikanthus, Pendelhoden

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: innere Organe unauffällig

**Patient 74, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, keine Geschwister

Schwangerschaft: Varizelleninfektion der Mutter 12 Tage vor der Geburt

Geburt: Spontangeburt in der 40. SSW, GG 3280 g (25. Percentile), L 53 cm (75.Percentile), KU 36 cm (75.Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Mikroglossie, tief sitzende Ohren, prominente Stirn, doppelte obere Lidfalte

Neurologie: Opisthotonus

Untersuchungen: hypoplastische Epiglottis, Meso-Dextrokardie

Chromosomenanalyse: normaler männlicher Chromosomensatz

**Patient 75, männlich**

Familienanamnese: 2. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, gesunder Bruder

Schwangerschaft: Polyhydramnion

Geburt: Spontangeburt in der 38. SSW, GG 4100 g (>97. Perzentile), L 56 cm (>97. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Mikrogenie, Kieferasymmetrie, Retrognathie, Fehlbildung der rechten Ohrmuschel, Hämangiom an der linken Schulter, Hypertelorismus, Trichterbrust

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: Kiefergelenksankylose (Fehlbildung des Processus condylaris und muscularis), Pylorusstenose, Hydrozele, Ventrikelseptumdefekt

Sonstiges: Pylorusstenose und Hydrozele wurden operiert

**Patient 105, weiblich**

Familienanamnese: 2 Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, ein gesunder Bruder

Schwangerschaft: Polyhydramnion, Zigarettenkonsum der Mutter während der SS (10/d)

Geburt: Spontangeburt in der 38. SSW, GG 2850 g (50. Percentile), L 50 cm (97. Percentile), KU 34 cm (75. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retro-Mikrognathie mit Glossoptose, Epikanthus

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: innere Organe unauffällig

**Patient 165, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, keine Geschwister

Schwangerschaft: Cervixinsuffizienz

Geburt: Sectio in der 35. SSW, GG 1875 g (50. Perzentile), L 45,5 cm (50. Percentile), KU 31 cm (25. Percentile)

Orofaziale Spalte: unvollständige Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: innere Organe unauffällig, normaler männlicher Chromosomensatz

**Patient 184, männlich**

Familienanamnese: 3. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, 2 gesunde Geschwister

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: Spontangeburt in der 42. SSW, GG 3500 g (50. Percentile), L 49 cm (10. Percentile), KU 34,5 cm (25. Precentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Mikroglossie

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: innere Organe unauffällig

**Patient 189, weiblich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, keine Geschwister

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: Spontangeburt in der 37. SSW, G 2750 g, (97. Percentile), L 50 cm, (97. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Hypertelorismus, Labiensusynechie der großen Schamlippen

Neurologie: normale psychomotorische Entwicklung

Untersuchungen: Pyelektasie beider Nieren

**Patient 231, männlich**

Familienanamnese: 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern, keine Geschwister

Schwangerschaft: keine Angaben, 2. Schwangerschaft, ein Abgang

Geburt: Spontangeburt in der 41. SSW, G 3740 g, (75. Percentile), L 53 cm (75. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Retrognathie, Makroglossie, Bindegewebsschwäche mit Nabellücke

Neurologie: leichte psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Rachitis mit Kraniotabes

Zu den Fehlbildungen des ersten Kiemenbogens, der aus zwei Fortsätzen besteht, dem kleineren Oberkieferfortsatz und dem größeren Unterkieferfortsatz, gehört u.a. die von Pierre Robin erstmals beschriebene Robin-Sequenz, die durch Mikrogenie, Glossoptose und mediane Gaumenspalte charakterisiert ist [(6)S.88].

Morphologisch liegt dem Krankheitsbild wahrscheinlich eine ausgeprägte Hypoplasie der embryonalen Mandibula zu Grunde, die eine Verlagerung der Zunge nach dorsal und kranial bewirkt. Dies führt wiederum zur Fusionsstörung der Gaumenfortsätze und damit zur medianen Gaumenspalte [(9)S.752].

Für die Säuglinge resultiert daraus eine mechanische Verlegung der Atemwege durch die zurückfallende Zunge, die durch den zu kleinen Kiefer nicht in der richtigen Position gehalten werden kann [(6)S.88].

Die Triade Mikrogenie, weiche Gaumenspalte und Glossoptose kann isoliert auftreten oder in Verbindung mit vielen anderen Symptomen.

So werden Herzfehler (offener Ductus Botalli, offenes Foramen ovale, ASD, VSD, Cor triloculare, Coarctatio aortae, Dextrokardie), angeborene Extremitätenamputationen, Klumpfüße, Hüftluxationen, Syndaktylie, Sternalanomalien, sowie Augenfehlbildungen wie Strabismus, Glaukom, Mikrophthalmie und in Einzelfällen Hirnanomalien wie Hydrozele und Mikrozephalie beschrieben [(9)S.752].

Bei unserem Patientengut liegen in 6 von 10 Fällen neben der klassischen Trias weitere Fehlbildungen vor. Die assoziierten Anomalien reichen von fazialen Stigmata (dysplastische Ohren, Hypertelorismus, Kieferasymmetrie) über Skelettanomalien (Varusfehlstellung der Kniegelenke, Trichterbrust), zu Herzvitien wie VSD oder Dextrokardie. Ein Patient litt an Rachitis mit Kraniotabes, ein weiterer wies ein Hämangiom auf.

In einem Fall trat ein Opisthotonus auf, bei einem anderen Patienten wurde eine leichte psychomotorische Retardierung festgestellt.

Bei keinem der 10 Patienten konnte jedoch ein übergeordnetes Fehlbildungssyndrom diagnostiziert werden.

## 4.7.5 Assoziationen

Wenn bestimmte Anomalien überzufällig häufig miteinander auftreten, ohne dass eine pathogenetische Beziehung vermutet werden kann, spricht man von Assoziationen [(19)S.169].

### 4.7.5.1 CHARGE- Assoziation

=CHARGE-Komplex

=CHARGE-Syndrom

#### Patient 70, weiblich

Familienanamnese: 1. Kind einer Mutter mit Diabetes mellitus I und eines gesunden Vaters

Schwangerschaft: Insulintherapie der Mutter, Z.n. Sterilitätsbehandlung der Mutter, SS durch Insemination und Hormontherapie

Geburt: Sectio in der 38. SSW, GG 2760 g (97. Percentile), L 46 cm (50. Percentile), KU 29,5 cm (<3. Percentile)

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Exophthalmus, Epikanthus inversus, Hypotelorismus, Blepharophimose, Ptosis, Retrognathie, fliehende Stirn, Ohrmuscheldysplasie und Ohranhängsel, kurzer und breiter Hals, Vierfingerfurche bds., Wachstumsretardierung

Neurologie: psychomotorische Retardierung

Untersuchungen: Choanalatresie, Mikrozephalie, Pulmonalstenose, Wirbelsäulenfehlbildung (BWK 10)

Bei der von B.D. Hall und H.M. Hittner 1979 erstmals beschriebenen CHARGE-Assoziation handelt es sich um ein bestimmtes Muster angeborener Anomalien (CHARGE: **c**oloboma-**h**eart anomaly-**c**hoanal **a**tresie-**r**etardation-**g**enital- and **e**ar anomalies).

In 80% der Fälle finden sich Augensymptome: bi- oder unilaterale okuläre Kolobome der Iris, Retina und/oder des N. opticus.

Als zwingendes Kriterium gilt eine Choanalatresie, welche 100% der Kinder mit einer diagnostizierten CHARGE-Assoziation aufweisen [(9)S.146].

Weiterhin leiden 64% der Patienten an verschiedenen Herzfehlern (Fallot-Tetralogie, double-outlet right ventricle, Truncus arteriosus, Aortenbogenanomalien, ASD, VSD, AV-Kanal) [(9)S.146][(4)S.1538].

Bei fast allen Betroffenen kann man von einer psychomotorischen Retardierung sprechen, die Hälfte davon zeigt überdies Hirnfehlbildungen (Arhinenzephalie, Holoprosenzephalie) und andere Ausfälle multipler Hirnnerven [(9)S.146].

3/4 der Patienten zeigen Genitalhypoplasien mit fehlender sekundärer Merkmalsausprägung, wobei die Frauen fertil sind. Beim männlichen Geschlecht findet man häufig Kryptorchismus und/oder Hypospadie.

Verschiedene Schweregrade der Schalleitungs- und Schallempfindungsstörung sind die Folge von oft erheblich dysplastischen Helices, welche meist diagnostisch leitend sind.

Selten werden orofaziale Spalten, hoher Gaumen, Ösophagusatresie, tracheo-ösophageale Fisteln, renale Fehlbildungen oder faziale Dysmorphien als Teil dieses Syndroms beschrieben [(9)S.146].

Die CHARGE-Assoziation tritt meist sporadisch auf, wobei eine gestörte embryologische Differenzierung zwischen dem 35.-38. Tag vorliegt.

Ein autosomal-dominanter Erbgang wird in einigen Fällen vermutet.

Die Diagnose der CHARGE-Assoziation darf bei mindestens drei vorliegenden Hauptsymptomen gestellt werden. Im Fall unserer Patientin sind dies die Choanalatresie, die charakteristischen Ohrdysplasien, die Augensymptome und außerdem die Mikrozephalie. Zusätzlich finden sich bei ihr faziale Dysmorphien, eine Pulmonalstenose sowie eine Fehlbildung eines Wirbelkörpers.

#### 4.7.5.2 Vacterl-Assoziation

= VATER-Assoziation

= VACTER-Symptomenkomplex

#### Patient 176, männlich

Familienanamnese: keine Angaben

Schwangerschaft: keine Angaben

Geburt: keine Angaben

Orofaziale Spalte: mediane Gaumenspalte

Klinische Auffälligkeiten: Keilwirbel, Hodenhochstand

Neurologie: keine Angaben

Untersuchungen: Solitärniere, Analtresie, Vitium cordis: double outlet Ventrikel rechts mit subpulmonalem Ventrikelseptumdefekt und Vorhofseptumdefekt,

Malposition der großen Arterien, Pulmonalstenose

Sonstiges: zusätzlich V.a. Chromosomenanomalie (Fehlbildung des Chromosoms 22)

Die VACTERL-Assoziation wurde 1972/73 durch Linda Quan und David W. Smith, Seattle, USA, ursprünglich als VATER-Assoziation beschrieben.

1974 wurde der Begriff durch S. Tentamy und J. D. Miller auf VACTERL-Assoziation erweitert [(9)S.871].

Es handelt sich hierbei um eine Assoziation, also um ein überzufälliges Zusammentreffen, von Fehlbildungen der Wirbelsäule, des Enddarms, von Trachea und

Ösophagus, Extremitäten, Herz und Nieren. (V=Vertebral defects, A= anal atresia, TE = tracheo-esophageal fistula, R = radial and renal anomalies, C = cardiac anomalies, L = limb anomalies)

Die genaueren Diagnosen sind:

- (1) Wirbelkörperanomalien im Sinne von Halbwirbeln, Blockwirbeln, Wirbelkörperverdoppelungen mit Rippendysplasien
- (2) Analtresie
- (3) Ösophagusatresie oder –stenose, oft mit Ösophagotrachealfistel
- (4) Radiusdysplasie oder –aplasie, präaxiale Polydaktylie, Syndaktylie der Finger
- (5) Nierenfehlbildungen: Agenesie, Hydronephrose, Hufeisenniere, Ektopie, Zysten u.a.
- (6) Kongenitale Herzfehler, am häufigsten Ventrikelseptumdefekt.

Drei dieser sechs Hauptsymptome reichen für die Diagnose einer VACTERL-Assoziation aus.

Außerdem treten im Rahmen dieser Assoziation auf:

- (7) Fehlbildungen der unteren Extremität: präaxiale Polydaktylie, Syndaktylie von Zehen, Hypo- und Aplasie der Tibia/Fibula, Aplasie der Metatarsalknochen, Genu recurvatum
- (8) Nabelarterienagenesie
- (9) Ohranomalien
- (10) Weitere Symptome sind: Minderwuchs, Duodenalatresie, Genitalanomalien, Inguinalhernie, Zwerchfellhernie, Omphalozele, Meningomyelozele, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Larynxanomalien, Lungenagenesie
- (11) Normaler Karyotyp, nur vereinzelt Beobachtungen verschiedener Chromosomenanomalien [(9)S.871][(19)S.169][(4)S.1538].

Über die Ätiologie der Vacterl-Assoziation ist man sich im Unklaren, vermutlich ist sie mehrheitlich nicht genetisch bedingt.

Der Verdacht auf eine allgemeine Differenzierungsstörung des Mesenchyms, die wahrscheinlich vor dem 35. Schwangerschaftstag eintritt, liegt nahe.

Nach der Theorie der axialen mesodermalen Dysplasie stellt die VACTERL-Assoziation eine Disruption im Rahmen dieses Entwicklungsdefekts dar [(9)S.871].

Die VACTERL-Assoziation tritt sporadisch auf, mit einer Häufigkeit von 1,6 auf 10000 Lebendgeborene. Einzelne familiäre Fälle mit wahrscheinlich dominantem, auch rezessivem Erbgang wurden allerdings beobachtet [(9)S.871-872].

In unserem Fall liegt keine Angabe über die Familienanamnese vor, so dass hinsichtlich der Vererbung keine Aussage gemacht werden kann.

Der kleine Patient weist außer den typischen Anomalien an Wirbelsäule, Herz und Niere und der Analatresie die LKG-Spalte als weniger häufig beobachtetes Symptom und eine Fehlbildung des Chromosoms 22 auf. Diese stellt kein typisches Merkmal der VACTERL-Assoziation dar.

## **5 Diskussion**

### **5.1 assoziierte Fehlbildungen**

Die Tatsache, dass LKG-Spalten gehäuft mit weiteren Fehlbildungen assoziiert sind, ist unumstritten und wurde in unserer Untersuchung auf's Neue belegt.

Seine Ursache hat dieses Phänomen laut Andrä in den nahe beieinanderliegenden und aufeinanderfolgenden Organdifferenzierungen während der Organogenese, so dass die auslösenden Faktoren nicht selten mehrere Blasteme zugleich treffen. Hinzu kommt, dass der Differenzierungsvorgang ein entwicklungsdynamischer Prozess ist und die Übergänge der Organbildung fließend sind [(1) S.64-65].

Das Auftreten von Zusatzfehlbildungen spricht auch dafür, dass teratogene Einflüsse während empfindlicher Perioden der Schwangerschaft auf den Embryo einwirken, so dass die Zusatzfehlbildungen Indikatorfunktion für eine Störung der embryonalen Entwicklung besitzen [(53) S.11, (15) S.20-24].

Viele der assoziierten Fehlbildungen können nicht direkt mit der Spaltbildung in Zusammenhang gebracht werden. Als Erklärung dienen können pleiotrope Gendefekte, exogene Faktoren, die Einfluss auf unterschiedliche embryonale Strukturen haben oder einzelne oder multiple Gene, die die embryologische Entwicklung steuern [(15) S.20-24].

Tabelle 27: Vergleich der Begleitfehlbildungsraten in der Literatur

Autor	Begleitfehlbildungen gesamt (%)	Bei G-Spalten	Bei LKG-Spalten	Bei L-Spalten	Betroffene Organsysteme (% absolut/ %relativ)
Richbieth 1910 [(1) S.64]	10,34				
Fogh-Anderson 1942 [(82) S.185]	10				
Gerke 1958 [(1) S.64]	39,56				
Knocks 1962 [(82) S.185]	7,5				
Ingall 1964 [(109)S.586]	22				
Kalden 1968 [(1) S.64]	15,1				
Fraser 1970 [(109) S.585]	3				
Shah 1970 [(15) S.24]					1,3% Herz
Bixler 1971 [(51)S.560]	22				
Henriksson 1971 [(82)S.185]	25,9				
Koberg 1971 [(1) S.64]	7,1				
Bethmann 1972 [(1) S.64]	8,95				

Neumann 1972 [(1) S.64]	5,91				
Schweckendiek 1972 [(1) S.64]	17,61				
Spry 1974 [(1) S.64]	20,83				
Bear 1976 [(7) S.43]		25,2	20	8,6	
Abyholm 1978 [(82) S.185]	11,5				v.a. Genitalregion, ZNS
Wallenreiter 1978 [(1) S.64]	36,05				
Siegel 1979 [(15) S.24]					10% Herz
Welch 1980 [(15) S.24]					2,8-3,4% Herz
Kadasi 1980 [(1) S.64]	10,61				
Lynch 1981 [(78) S.803]			7-14	7-13	v.a. Klumpfuß, Polydaktylie
Rollnick 1981 [(109) S.586]		33	23		
Angerpointner 1982 [(7) S.43]		22,4	17,6	12,1	
Bonaiti 1982 [(7) S.43]		4,2	4,4		
Pashayan 1983 [(109) S.586]	3				6,7% Herz
Biewald 1983 [(26) S.191]					39% Harnwegsanomalien
Sphrintzen 1985 [(109) S. 585]	63,4	72	53	45	7,4% kraniofazial, 4,5% ZNS, 2,4% Extremitäten, 1,8% Ohr, 1% Herz, 0,8% GI-Trakt, 0,7% Skelett, 0,6% UG-Trakt

Neumann 1986 [(1) S.64]	10,73				
Jensen 1988 [(82) S.185]	4,3				
Calzolari 1988 [(51) S.560]	32				
Andrä 1989 [(1) S.65]	10,7				25% Augen, 15% Extremitäten, 12% Hämangiome, 11% UG-Trakt, 10% Herz
Gorlin 1990 [(7) S.43]					3,7% Herz
Lilius 1992 [(75) S.185]	21,8				
Hofstee 1993 [(62) S.447]	47,2	57,1	40,9		
Jones 1993 [(65) S.602]	63				
König 1993 [(7) S.43]		35,2	31,5	19	3,4% Herz
Christensen 1994 [(40) S.331]	15				
Greene 1996 [(82) S.185]	15				
Caliebe 1996 [(34) S.183]	2-11				
Murray 1996 [(87) S.7]	21				
Hagberg 1997 [(59) S.45]	22,3				
Kallen 1997 [(66) S.246]	FRA 25,3 SWE 15,1 USA 42,8	25,5 15,4 39	21,6 15,5 27,7	9,5 5,0 16,7	

Milerad 1997 [(82) S.185]	21	22	28		5% Extremitäten, 3,7% kardiovaskulär, 3,4% GI-Trakt, 3,1% ZNS, 1,9% Gesicht, 1,9% Auge, 1,8% UG-Trakt, 1,6% Ohr
Chuangsuwanich 1998 [(43) S.8]	4,4				0,67% Klumpfuß, 0,51% Mikrotie, 0,51% Polydaktylie, 0,34% Syndaktylie, 0,17% Prosenzephalie, 0,17% hemifaziale Mikrosomie, 0,17% Inguinalhernie, 0,17% Katarakt, 0,17% Herz
Rosche 1998 [(99) S.276]	22				
Croen 1998 [(113) S.585]		51,7	26,2		
Yi 1999 [(125) S.655]	1,5				
Stoll 1999 [(113) S.41]	36,7	46,7	36,8	13,6	15,2% Skelett, 14,3% ZNS, 8,8% kardiovaskulär
Duarte 1999 [(49) S.150]	27,5				25,9% Gesicht, 16,5% kardiovaskulär, 15% Extremitäten, 11% ZNS, 10,2% UG-Trakt, 1,6% GI-Trakt
Liang 1999 [(73) S.414]					5,4% Herz
Schweikl 2000 [(15) S.24]	22,7	34,6	20,8		8,2% Gesicht, 7,9% Skelett, 4,1% Herz, 2,7% Sonstige, 2,5% UG-Trakt, 1,9% ZNS
Rajaban 2000 [(96) S.196]	7,73				
Rustemeyer 2000 [(99) S.274]	33	45,6	35,3		16% ZNS, 14% Gesicht, 13% Herz, 9% Extremitäten, 8% UG-Trakt
Arslan-Kirchner 2001 [(23) S.56]	21-37				Extremitäten→ Wirbelsäule→ Herz→ ZNS→ UG-Trakt
<b>eigene Erhebung 2002</b>	<b>21,3</b>	<b>27,4</b>	<b>19,4</b>		<b>14,7% Gesicht, 3,7% Skelett, 1,8% ZNS/PNS, 0,9% UG-Trakt, 0,5% Herz/Lunge, 2,3% Sonstiges</b>

Tabelle 27 zeigt die Angaben über Begleitfehlbildungsrate sowie die am häufigsten betroffenen Organsysteme in der Literatur. (Dabei meint eine absolute Prozentzahl die Rate bei allen Kindern mit L(KG)-Spalte, eine relative Prozentzahl die Rate bei den Kindern mit Begleitfehlbildung.)

Ein von vielen Autoren beobachtetes Phänomen ist die Abhängigkeit der Fehlbildungsrate von der Spaltenart.

Während die überwiegende Mehrheit der Autoren eine deutlich erhöhte Fehlbildungsrate bei den isolierten Gaumenspalten beschreibt, wie sie auch in unserer Untersuchung vorliegt, findet sich bei Milerad und Bonaiti die höchste Koinzidenz von Spalte und Begleitfehlbildung bei den LKG-Spalten [(82) S.180-185,(7) S.43].

Houdayer stellte in seiner Untersuchung sogar eine Abhängigkeit von der Größe der Spalte fest [(63) S. 90].

Bezüglich der Geschlechterverteilung finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Unser Ergebnis stimmt mit den Resultaten Schweikls und Andräs überein, die beide ein Überwiegen des männlichen Geschlechts bei Begleitfehlbildungen beschreiben [(15) S.20-24,(1) S.64-65]. 52,5% der Spalten entfallen nach Andräs auf die männlichen Patienten, 47,8% auf die weiblichen [(1) S.65].

Fraser dagegen beobachtet bei Mädchen eine höhere Begleitfehlbildungsrate [(56) S.338].

Vergleicht man die Angaben über die Häufigkeit der Begleitfehlbildungen bei LKG-spalten in der Literatur von 1942-2002, so erhält man ein breites Spektrum von Angaben, wie Tabelle 27 verdeutlicht (3-63%).

Die Ursachen für dieses Phänomen sind sicher vielfältig.

Zum einen mag die unterschiedliche Herkunft der Mitteilungen eine Rolle spielen.

Operative Kliniken geben zumeist einen relativ kleinen Anteil an.

In Kinderkliniken werden dagegen durch umfangreiche diagnostische Maßnahmen, wegen der langen Beobachtungszeiten und der in Todesfällen immer angestrebten Obduktionen im allgemeinen mehr Begleitfehlbildungen aufgedeckt.

Hinzu kommt weiterhin, dass einige Autoren alle Totgeburten in ihre Statistiken mit einbeziehen, während andere nur die Lebendgeborenen berücksichtigen, wodurch die Angaben schwer zu vergleichen sind.

Drüber hinaus gelingt es nicht immer, eine Fehlbildung gegen eine morphologische Variation abzugrenzen, besonders bei schwacher Merkmalsausprägung [(1) S.64].

Manchmal beruhen die Unterschiede auch darauf, dass teilweise syndromatische Kinder mit eingeschlossen werden, da die Syndrome oft verkannt werden [(110) S.85 (15) S.20-24].

Auch die Tatsache, dass von den Eltern teilweise keine weiteren Untersuchungen gewünscht werden, verfälscht das Ergebnis.

Eine weitere Rolle spielt ebenso der Zeitpunkt der Untersuchung nach der Geburt der Kinder und wie sorgfältig jene durchgeführt wurde [(40) S.331].

So erhält Chuangsuwanich beispielsweise eine sehr niedrige Rate von 4,4%, da viele seiner Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung über 12 Jahre alt waren. Das Patientengut war also schon vorselektiert, da Patienten mit schweren Fehlbildungen ein so hohes Alter gar nicht erreichen [(43) S.7-8].

Werden zudem noch verschiedene Definitionen von Fehlbildung verwendet, ist eine gemeinsame Grundlage von vornherein nicht gewährleistet.

Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Angaben beruht darauf, dass ein Vergleich von älteren und jüngeren Studien schwierig ist, da heute mehr Syndrome bekannt sind und als solche klassifiziert werden, während das gleiche Krankheitsbild früher als Begleitfehlbildung galt [(82) S.180-185].

Sicherlich liegt eine Zunahme der Prävalenz assoziierter Fehlbildungen auch an den besseren diagnostischen Methoden und den größeren Überlebenschancen [(40) S. 331].

Betrachtet man aber die Studien jüngerer Datums, so kann man insgesamt bezüglich der Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen sagen, dass sie sich zwischen 20 und 40% bewegt.

Gorlin, Hagberg und Milerad brachten das Vorliegen einer Begleitfehlbildung in Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und der Schwangerschaftsdauer. Demnach finden sich bei niedrigen Geburtsgewichten und Frühgeburten vermehrt assoziierte Fehlbildungen [(3) S.698, (59) S.40-45, (82) S.185].

Milerad beobachtet bei Kindern mit LKG-Spalten ohne Begleitfehlbildung in 6,5% ein Geburtsgewicht unter 2500g und in 6,2% Frühgeburten. Bei Kindern mit Begleitfehlbildung dagegen liegt in 27,3% ein Geburtsgewicht unter 2500g vor und in 21% eine Frühgeburt [(82) S.185].

Auch in unserer Erhebung ist eine Begleitfehlbildung assoziiert mit niedrigem Geburtsgewicht und häufigen Frühgeburten:

Bei insgesamt 12 Geburten betrug das Gestationsalter weniger als 37 Wochen. Davon gingen 9 Kinder (75%) mit Begleitfehlbildung hervor und nur 3 (25%) ohne. Noch deutlicher ist das Ergebnis, wenn man das Geburtsgewicht betrachtet: alle 4 Kinder, die unter der 3. Perzentile lagen, hatten zusätzliche Fehlbildungen.

## 5.2 Familienanamnese/ Vererbung

Das gehäufte Auftreten von L(KG)-Spalten in einigen Familien deutet auf eine genetische Grundlage hin. Hinzu kommt die Beobachtung, dass in den betroffenen Familien überwiegend der gleiche Spalttyp angetroffen wird [(1) S.22].

Fogh-Anderson kam 1942 aufgrund der Ergebnisse einer umfangreichen Studie an dänischen Spaltträgern zu der Erkenntnis, dass die Vererbung als wichtigster ätiologischer Faktor in der kausalen Genese der L(KG)-Spalten anzusehen ist.

Eine Analyse der Stammbäume machte weiterhin deutlich, dass Lippen- oder LK-Spalten mit oder ohne Gaumenspalten sowie Gaumenspalten in genetischer Hinsicht zwei voneinander unabhängige Fehlbildungstypen sein müssen [(1) S.22].

Dass Gaumenspalten im Vergleich zu L(KG)-Spalten insgesamt seltener sind, als Symptom bei Syndromen dagegen ungleich häufiger vorkommen, macht Unterschiede in der Ätiologie und im Entstehungsmechanismus ebenfalls wahrscheinlich.

Schließlich bildet die häufige Wiederholung desselben Typs in einer Familie, wenn auch mit variabler Schwere, die Regel.

Hinsichtlich der Familiarität und des Wiederholungsrisikos ergeben sich ebenfalls Unterschiede, die die Annahme einer weitgehenden genetischen Unabhängigkeit rechtfertigen [(1) S.22-23].

Von den zahlreichen unterschiedlichen L(KG)-Spalttypen konnten bisher nur wenige in ihrer Ätiologie aufgeklärt werden, wie z.B. die durch autosomal dominante Anlage bedingte L(KG)-Spalte mit Unterlippenfisteln oder das Vorkommen von Spalten im Rahmen chromosomal bedingter Fehlbildungskomplexe oder monogen bedingter Syndrome [(1) S.26].

Für die isolierten Spaltbildungen jedoch konnten bis heute letztlich die Fragen zur Ätiologie nicht geklärt werden.

Folgende Hypothesen bezüglich möglicher genetischer Modelle existieren in der Literatur:

Wegen der hohen Erblichkeit der L(KG)-Spalten spechen sich Palomino, Mazarita, Fogh-Anderson und Melnick für eine monogenen Vererbungsweg aus [(92) S.286-293, (124) S.409, (37) S.246].

Dabei beschränkt Fogh-Anderson diesen Vererbungsweg auf die L(KG)-Spalten, für die Gaumenspalten vermutet er ein anderes genetisches Modell.

Nach Mazarita folgen die L(KG)-Spalten einem autosomal-rezessiven Erbgang.

Da sich zwar sehr wohl eine familiäre Häufung findet, aber weniger als bei einer rein Mendelschen Vererbung erwartet, machen Bixler, Christensen, Farrall und Fitzpatrick mehrere Gene für die Entstehung von L(KG)-Spalten verantwortlich.

Während Christensen 6 Gene als Ursache vermutet und außerdem einen unterschiedlichen Vererbungsweg für die Spalten des weichen und harten Gaumens postuliert, sind es nach Farrall 4 Gene, die das Auftreten einer Spalte bedingen [(28) S.155, (42) S.182, (54) S.274, (124) S.409].

Von der Mehrzahl der Autoren wird heute jedoch angenommen, dass die isolierte L(KG)-Spalte und die isolierte Gaumenspalte multifaktoriell bedingte Fehlbildungen sind.

Von einer multifaktoriellen Erkrankung spricht man, wenn sowohl mehrere Erbanlagen als auch Umweltfaktoren für die Manifestation einer Krankheit von Bedeutung sind.

Die genetische Veranlagung wird wahrscheinlich durch die Häufung und das Zusammenwirken von mehreren Genen von beiden Elternteilen verursacht, jedes mit einem relativ geringen Effekt.

Bei einer bestimmten Anzahl von prädisponierenden Faktoren (Genen und Umweltfaktoren) wird ein Schwellenwert der Abnormalität überschritten und die Erkrankung oder Fehlbildung wird manifest [(23) S.54-55, (117) S.9-10, (78) S.806, (53) S.11, (1) S.27-28, (93) S.54].

Bixler hat nach diesem Modell folgende Prognosen für ein multifaktorielles Schwellenwertmerkmal getroffen:

- Je größer die Anzahl von Merkmalsträgern in einer Familie ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten weiterer Fälle.
- Je vollständiger die Manifestation des Merkmals ist, desto größer ist das Risiko für die Nachkommen.
- Das Geschlecht mit der geringeren Häufigkeit hat das größere Risiko, das Merkmal auf die Nachkommen zu übertragen.
- Die Merkmalsfrequenz unter Verwandten eines Merkmalsträgers nimmt logarithmisch mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad ab [(1) S.27, (37) S.252, (56) S.342, (63) S.91, (65) S.601].

Aufgrund der Tatsache, dass die genannten Merkmale auf viele Familienuntersuchungen zutrafen, wurde dieses Modell allgemein sehr begrüßt und angenommen [(25) S.483, (27) S.608, (36) S.330, (51) S.559, (53) S.11, (56) S.342, (93) S.54, (118) S. 163, (124) S.409].

Durch Stammbaumanalysen, Familien- und Zwillingsforschung konnte nachgewiesen werden, dass die genetisch determinierte Merkmalsbereitschaft für Spaltbildungen nicht regelmäßig realisiert wird.

In vielen Fällen bedarf es zusätzlicher exogener Einflüsse, die den Schwellenwert erniedrigen.

Anzahl und Expressivität der Gene sowie die spezifischen Umwelteinflüsse entscheiden, ob die Schwelle zur klinischen Manifestation des Merkmals überschritten wird.

Familien mit mehreren Spaltträgern haben offenbar eine größere Anzahl dieser typischen Gene als der Bevölkerungsdurchschnitt und rücken demzufolge näher in den Bereich des Schwellenwerts.

Somit schwankt der Anteil von Erbe und Umwelt von Familie zu Familie, und es können theoretisch im Extrem rein exogene oder genetische Ursachen zur Entstehung des Merkmals L(KG)-Spalte führen [(1) S.28].

Ein Parameter in der Spaltätiologie, der Aufschlüsse über die Anteile von Erbe und Umwelt gibt, ist die Zwillingsforschung. Hierbei vergleicht man eineiige mit zweieiigen Zwillingspaaren.

Bei eineiigen Zwillingen beträgt nach Fraser die Konkordanz bei L(KG)-Spalten bis zu 42%, bei isolierten Gaumenspalten bis 28,5%, bei zweieiigen Zwillingen fällt sie bei L(KG)-Spalten auf 5-8%, bei isolierten Gaumenspalten auf 10,5% ab.

Fraser interpretiert diese Zahlen folgendermaßen:

Die Gene, durch die der Fetus zur Spaltbildung prädisponiert wird, reagieren so, dass sie ihn gegenüber geringen Schwankungen des intrauterinen Milieus empfindsam machen, wobei der Zwillingspartner mit den besseren Entwicklungsbedingungen von einer Manifestation verschont bleibt.

Der hohe Diskordanzunterschied zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen schließt dominanten oder rezessiven Erbgang praktisch aus, spricht dagegen für ein multifaktorielles System.

Die hohe Konkordanz bei eineiigen Zwillingen spricht dafür, dass die familiäre Häufung mehr an genetischen als an Umweltfaktoren liegt.

Die Tatsache jedoch, dass zweieiige Zwillinge eine doch größere Konkordanz als Geschwister haben, beweist, dass die genetische Disposition nicht die alleinige Ursache sein kann, sondern auch mütterliche Faktoren während der Schwangerschaft eine Rolle spielen.

Untersuchungen an Zwillingen haben auch gezeigt, dass genetische Ursachen bei L(KG)-Spalten häufiger eine Rolle spielen als bei Gaumenspalten allein [(11) S. 236, (53) S.11, (117) S.9-10, (56) S.342-343, (1) S.28].

In unserer Untersuchung bestätigen sich die Merkmale für das multifaktorielle Schwellenwertmodell (MFT= multifactorial threshold modell) nur bedingt. Zwar haben Verwandte von Patienten mit L(KG)-Spalten ein höheres Risiko als Verwandte von Patienten mit reinen Lippenspalten.

Von der einseitigen zur doppelseitigen L(KG)-Spalte jedoch nimmt das Wiederholungsrisiko entgegen den Merkmalen multifaktoriellen Schwellenwertmodells wieder ab.

Das Geschlecht mit der geringeren Häufigkeit, also bei L(KG)-Spalten das weibliche, bei Gaumenspalten das männliche, hat nach diesem Modell das größere Wiederholungsrisiko.

Dies trifft bei uns nur für die L(KG)-Spalten, nicht aber für die Gaumenspalten zu. Allerdings sind diese Angaben aufgrund der niedrigen Fallzahlen und der oft in den Krankenakten fehlenden Familienanamnesen bei unseren Patienten nicht von statistischer Aussagekraft.

Nicht alle Autoren sehen in dem MFT den allein zutreffenden Vererbungsmodus.

Jones und Chung beispielsweise postulieren ein gemischtes Modell, bei dem sowohl ein monogener als auch ein multifaktorieller Einfluss eine Rolle spielen [(65) S.601, (124) S.409].

Kurmit misst dem Zufall eine große Bedeutung bei. Nach seiner Theorie des stochastischen Modells ist ein verdächtiges Einzelgen zwar vorhanden, es führt aber nur durch Zufall zu der Ausprägung des Merkmals, was die relativ geringe Vererblichkeit erklären würde [(54) S.276].

Mitchell wiederum lehnt das MFT nicht völlig ab, er lässt aber auch die Möglichkeit multipler interagierender Genorte offen, wobei ein einzelnes Gen maximalen Effekt zeigt [(86) S.331].

Auf der Suche nach prädisponierenden genetischen Faktoren für eine L(KG)-Spalte bzw. eine Gaumenspalte wurden in mehreren Studien genomweite Kopplungsanalysen („linkage“-Analysen) in Familien mit mehreren Betroffenen durchgeführt.

Verschiedene Genorte auf den beiden homologen, von Vater und Mutter ererbten Chromosomen können durch molekulargenetische Marker voneinander unterschieden werden (Haplotypanalyse).

Dann wird untersucht, ob Betroffene an einem bestimmten Genort häufiger identische Haplotypen (Allele) haben, als es der zufälligen Verteilung entsprechen würde.

Bei Personen mit L(KG)-Spalte oder Gaumenspalte ergaben sich Hinweise auf eine mögliche Kopplung mit mehreren Chromosomenloci, z.B. 2p13, 4q31, 6p23, 17q21, 19q13 und Xcen [(22) S.350, (39) S.1377, (42) S. 182, (60) S.240].

Die Assoziation zwischen dem Auftreten von orofazialen Spaltbildungen und dem Vorliegen einer bestimmten Variante des TGFA-Gens (transforming growth factor-alpha) im Bereich 2p13 erscheint wahrscheinlich [(23) S.55,(39) S.1377, (60) S.240]. Dieses Gen liegt in einem „verdächtigen“ Chromosomenbereich, für den eine Kopplung wahrscheinlich gemacht wurde, und es wurde als Kandidaten-Gen ausgewählt, da es eine Rolle bei der Zellwachstumsregulierung spielt und im medialen Bereich der Gaumenfortsätze während der Fusion stark exprimiert wird [(22) S.350, (42) S.182].

Mutationsanalysen in diesem Gen konnten zwar keine Mutation nachweisen, die direkt eine Proteindysfunktion zur Folge hätte, es wurden jedoch Veränderungen gefunden, die die Regulierung der Genfunktion betreffen können [(23) S.55]. Es wird angenommen, dass das TGFA ein „modifier“-Gen darstellt.

Das MSX (msh Drosophila homeobox homolog 1) im Chromosomenabschnitt 4p16 ist ein Gen, das in der embryonalen kraniofazialen Entwicklung eine entscheidende Rolle spielt.

Es ist denkbar, dass mildere Veränderungen in diesem Gen zu einer genetischen Disposition für nicht-syndromale Spaltbildungen beitragen.

Tatsächlich konnten bei Patienten mit orofazialer Spaltbildung mehrere seltene Varianten des MSX1-Gens gefunden werden [(23) S.55].

Weitere Kandidatengene, die gegenwärtig untersucht werden, sind z.B. TGFB3 (transforming growth factor-beta 3) im Bereich 14q24, BCL3 (B-cell leukemia/lymphoma 3) im Bereich 19q13, RARA (retinoic acid receptor alpha) im Bereich 17q21 und HLA B-28 [(78) S.807, (22) S.350, (23) S.56].

Auch wenn einige Studien keine Evidenz für eine Kopplung oder Assoziation eines dieser Genorte bzw. eines bestimmten Polymorphismus mit dem Auftreten von L(KG)-Spalten zeigen, widerlegen sie nicht die Aussagen der Untersuchungen, in denen eine Kopplung bzw. Assoziation wahrscheinlich gemacht wurde und schließen diese Genorte als mögliche „susceptibility“ Loci nicht aus.

Bei multifaktoriell bedingten Fehlbildungen können in verschiedenen Familien oder Populationen verschiedene Kombinationen von Genveränderungen für die genetische Prädisposition verantwortlich sein [(23) S.55-56].

Zahlreiche Studien stellen einen einheitlichen Vererbungsmodus für die orofazialen Spalten grundsätzlich in Frage. Nach deren Aussage ist die Vererbung für die Spalten heterogen, d.h., die vielen unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen folgen auch einem unterschiedlichen Vererbungsmuster, weshalb sich kein einheitlicher Modus für die zwei großen Spaltformen finden lässt [(3) S.697, (36) S.330, (40) S.331, (54) S.274, (60) S.240, (78) S. 805, (105) S.20, (120) S.130].

Für die genetische Familienberatung haben empirische Erbprognosezahlen grundlegende Bedeutung.

Aus großen Serien von Spaltträgerkollektiven verschiedener Populationen sind Risikoziffern für das Wiederauftreten von L(KG)-Spalten bei Verwandten eines Merkmalsträgers ermittelt worden.

Bei einem sporadischen Fall von L(KG)-Spalte in einer Familie ohne weitere Verwandte mit dieser Fehlbildung beträgt die empirische Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Nachkommen 4-5%, wenn ein Elternteil oder ein Kind betroffen ist.

Mit zunehmender Anzahl von Betroffenen in der Familie erhöht sich das Wiederholungsrisiko.

Es beträgt bei weiteren Kindern 9-10%, wenn bereits ein Elternteil und ein Kind betroffen sind. Dabei ist zu beachten, dass für beide Spalttypen hinsichtlich des Wiederholungsrisikos unterschiedliche Angaben gemacht werden.

Bei Gaumenspalten liegt die Wahrscheinlichkeit im allgemeinen niedriger: 2%, wenn ein Kind betroffen ist, 3%, wenn ein Elternteil betroffen ist, und 8%, wenn bereits zwei Kinder betroffen sind [(6) S.28, (23) S.55, (1) S.29, (3) S.697, (28) S.155, (34) S.183, (38) S. 516, (58) S.67, (105) S.23].

Dass in unserer Untersuchung das Risiko für Gaumenspalt-Nachkommen höher ist als für L(KG)-Spalt-Nachkommen, liegt mit Sicherheit an der niedrigen Fallzahl der Patienten mit positiver Familienanamnese.

Unter den Bedingungen eines multifaktoriellen Schwellenwertmodells kann davon ausgegangen werden, dass gesunde Eltern mit einem oder zwei betroffenen Kindern selbst Träger einer über dem Durchschnitt liegenden Anzahl von spaltinduzierenden Genen sind.

Das individuelle Risiko für einen Spaltträger, auch betroffene Kinder zu bekommen, ist nicht zuletzt abhängig vom Geschlecht und vom Ausprägungsgrad der L(KG)-Spalte.

Das höchste Risiko fand Tolarova in der Gruppe weiblicher Probanden mit doppelseitiger L(KG)-Spalte, das niedrigste dagegen bei männlichen Merkmalsträgern mit einseitiger Spalte [(1) S.31, (63) S.91].

Für die genetische Familienberatung und Prävention von L(KG)-Spalten ist das Wissen um die Wiederholungsmöglichkeiten unter den unterschiedlichen individuellen Gegebenheiten eine wichtige Voraussetzung.

### 5.3 Exogene Faktoren während der Schwangerschaft

Über die Umweltfaktoren, die in einer normal verlaufenden Schwangerschaft eine besondere Belastung der Schwangeren bzw. ihres erwarteten Kindes zur Entstehung von LKG-Spalten beitragen, gibt es bisher keine gesicherten Erkenntnisse.

Von der tierexperimentellen Forschung her ist die Wirkung gewisser teratogener Präparate auf die Entstehung von Spalten bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und anderen Tieren bekannt.

Die humane Teratologie kennt bis heute nur wenige überzeugende Beispiele, wie z.B. Thalidomid, Antikonvulsiva und Folsäureantagonisten wie z.B. Aminopterin [(6) S.26-28, (23) S.56, (21) S.589, (25) S.487, (63) S.100-110, (69) S.1455, (118) S.166, (122) S.312].

Auf Spalteninduktion verdächtig sind jedoch viele andere Arzneimittel, teilweise mit gesicherter Teratogenität.

Dazu gehören Kortikosteroide [(21) S.589, (118) S.166, (6) S.26-28, (63) S.100-110], Acetylsalicylsäure [(21) S.589, (43) S.9, (63) S.100-110], Benzodiazepine [(118) S.166, (21) S.589], GABA [(21) S.589], Hydroxamsäure [(34) S.185], Coffein-Metaboliten, Folsäureüberdosierung, Retinolsäurederivate, 6-Aminonikotinamid [(63) S.100-110], Glykolether [(63) S.100-110, (76) S.137], aliphatische Säuren und Aldehyde, Trichlorethylen [(76) S.137], Schlafmittel [(77) S.416] und bestimmte Antibiotika (Hadacidin) [(119) S.15].

An toxischen Substanzen gelten Kohlenmonoxid, Kokain, Methanol und TCDD als spalteninduzierend [(63) S.100-110].

Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Nikotinmissbrauch in der Schwangerschaft das Risiko für eine orofaziale Spaltbildung, insbesondere für eine Gaumenspalte, beim Kind erhöht.

Dabei wird eine Dosis-Wirkungs-Beziehung beobachtet, d.h. mit steigendem Nikotinkonsum wächst auch der Ausprägungsgrad der Spalte [(44) S.485, (112) S.21, (67) S.14, (77) S.416, (6) S.26-28, (123) S.206, (21) S.589, (63) S.100-110]. Einige Autoren verneinen jedoch Nikotinkonsum als auslösenden Faktor für die Spaltentstehung [(67) S.14, (79) S.1245, (120) S.129, (74) S.683, (106) S.65, (121) S.926].

Unter den Genussmitteln kommt nicht nur dem Rauchen eine besondere Bedeutung zu, sondern auch dem Alkohol, der zu pränatalen Schädigungen führen kann. Als Folge der teratogenen Wirkung des Alkohols ist das embryofetale Alkoholsyndrom bekannt, welches auch mit LKG-Spalten einhergehen kann.

Zahlreiche Untersuchungen belegen im Rahmen von Alkoholkonsum während der Früh-Schwangerschaft auftretende orofaziale Spaltbildungen [(62) S.451, (63) S.100-110, (77) S.416, (118) S.166, (21) S.589].

Nur Wyzynski konnte in seiner Studie den Beweis einer Assoziation von Alkohol während der Schwangerschaft und LKG-Spalten nicht erbringen [(122) S.314].

Daneben gibt es Erkrankungen der Schwangeren selbst, die zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko beim erwarteten Kind führen [(51) S.562, (77) S.416, (120) S.129, (89) S.23].

Allgemein wird für alle Elternpaare, über ein spezifisches Risiko hinaus, ein „Basisrisiko“ von ca. 5% für eine angeborene Erkrankung oder Fehlbildung beim Kind angegeben, wobei Fehlbildungen hiervon 2-3% ausmachen [(23) S.45].

Dieses Fehlbildungsrisiko ist um das 3-fache erhöht, wenn die Schwangere von einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus betroffen ist [(57) S.221, (118) S.166, (23) S.56]. Becerra berichtet sogar von einem 23,7-fach erhöhten Risiko für Gaumenspalten bei Kindern insulinpflichtiger Diabetikerinnen [(24) S.4].

Ein 3-fach erhöhtes Fehlbildungsrisiko gilt auch für eine Epilepsie der Schwangeren, wobei unklar ist, ob die erhöhte Fehlbildungsrate Folge der Erkrankung selbst oder der antikonvulsiven Therapie ist [(51) S.562, (63) S.100-110, (69) S.1455, (118) S.166, (122) S.312].

Weitere mütterliche Erkrankungen oder Auffälligkeiten während der Schwangerschaft mit Hinweis auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen Spaltbildung sind die diätetisch unzureichend behandelte Phenylketonurie [(23) S.56], eine Rubellavirus-Infektion [(1) S.35, (56) S.336], Hyperemesis [(56) S.348], Blutungen während der Schwangerschaft [(56) S.348], Mangelernährung, v.a. Vitamin-, Folsäure- und Zinkmangel [(63) S.100-110, (6) S.26-28, (119) S.15, (122) S.311-312], Hyperthermie [(63) S.100-110], Polyhydramnion, Hypertension [(114) S.325], erhöhter BMI [(112) S.21] und Hyperoxie und Hypoxie [(63) S.100-110].

Aufgrund der mangelhaften Dokumentation von Erkrankungen der Mutter während der Schwangerschaft kann in unserem Fall keine Aussage zur spaltinduzierenden Wirkung dieser Erkrankungen gemacht werden.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass auch durch ionisierende Strahlen vermehrt Spalten erzeugt werden können, wobei entscheidend ist, dass die Strahlen in den ersten 2-3 Schwangerschaftsmonaten zur Einwirkung kommen.

Auch beim Menschen wird eine Beeinflussung des Erbguts, abhängig von der Dosishöhe, durch ionisierende Strahlen beobachtet.

Die Folgen sind generalisierte Fehlbildungen, u.a. auch LKG-Spalten [(1) S.39, (6) S.26-28, (63) S.100-110].

Ob und inwiefern die Geburtenziffer einen Einfluss auf die Manifestation der Gesichtsspalten ausübt, ist noch umstritten.

Fogh-Anderson, Czeizel, Bonaiti, Robert und Welch sind der Ansicht, dass das Fehlbildungsrisiko mit zunehmendem Geburtsrang ansteigt [(51) S.563, (97) S.234, (120) S.128, (1) S.40].

Stoll dagegen sieht keine Assoziation mit hohem Geburtsrang [(114) S.326].  
Fraglich bleibt außerdem, ob die höhere Geburtenziffer an sich oder das ansteigende Alter der Eltern ausschlaggebend sind.

Gegen die Annahme einer direkten Abhängigkeit der Fehlbildungshäufigkeit von der höheren Geburtenziffer spricht die Beobachtung, dass etwa 50% aller Spaltträger Erstgeborene sind [(1) S.40].

Die Fehlbildungsrate sowie die Häufigkeit der Aborte nehmen vom 36. Lebensjahr an mit steigendem Alter der Mutter zu. Ob das auch auf die Manifestation von LKG-Spalten zutrifft, ist ungewiss. Ein solcher ursächlicher Zusammenhang wird einerseits von einigen Autoren vermutet [(2) S.41, (51) S.563, (6) S.26-28, (97) S.238, (120) S.128], andererseits auch wieder verneint [(43) S.9, (56) S.339, (81) S.366, (114) S.326].

In der hier vorliegenden Untersuchung ergab sich lediglich in der Gruppe der Gaumenspalten eine leichte Verschiebung zu höheren Altersrängen.

Ebenfalls sollen Fehlbildungen, insbesondere auch LKG-Spalten, bei sehr jungen Müttern vor dem 17. –20.Lebensjahr als Folge der noch instabilen Hormonverhältnisse und Zyklusabläufe häufiger vorkommen [(2) S.41, (6) S.26-28, (97) S.238].

Welch, Saxen und Stoll vermuten einen direkten Zusammenhang zwischen drohendem Abort und LKG-Spalte des Kindes [(51) S.563, (114) S.325].

Möglicherweise besteht auch eine saisonale Abhängigkeit der LKG-Spalten. Besonders für die Lippenpalten wird ein Märzgipfel beobachtet [(2) S.41]. Die meisten Autoren lehnen jedoch die Hypothese einer jahreszeitlichen Häufung ab [(114) S.325, (120) S.129, (56) S.339, (51) S.559].

In unserer Erhebung fällt eine erhöhte Geburtenrate in den Monaten März und November auf (s. Kap.4.1.2)

Einige Mütter sehen in psychischen Traumata während der Schwangerschaft die Ursache für die LKG-Spalte bei ihrem Kind.

Tatsächlich können Stress und seelische Belastungen aller Art zur vermehrten Ausschüttung von Nebennierenhormonen (Kortikosteroiden, Adrenalin) und Gewebshormonen führen.

Diese können dann schädliche Wirkungen entfalten oder unterschwellige schädigende Faktoren in ihrer Wirkung verstärken, so dass die psychischen Traumata über eine verstärkte Hormonausschüttung erklärbar werden.

Insgesamt ist aber der psychische Faktor im Komplex der exogenen Entstehungsursachen eher von untergeordneter Bedeutung [(1) S.38-39, (6) S.26-28].

## 5.4 Geistige Entwicklung

Ein auf den ersten Blick teilweise beträchtlicher Anteil der L(KG)-Spalten geht mit mentaler Retardierung einher.

Die Angaben in der Literatur reichen von 1% [(40) S.331], was der normalen Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung entspräche, über 10,1% [(115) S.551], 15% [(99) S.271] bis zu 28% [(109) S.588].

Dabei besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Spaltenarten: Kinder mit isolierten Lippspalten schneiden in den Entwicklungstests (MDI= Mental Scale of the Bayley Scales of Infant Development) am besten ab, Kinder mit Gaumenspalten erreichen die niedrigsten Testzahlen [(68) S.65, (107) S.185].

In unserer Untersuchung stellen sich die Verhältnisse ganz ähnlich dar wie bei Strauss: Er beobachtete bei 17% der Kinder mit Gaumenspalte und bei 7,6% derer mit L(KG)-Spalte eine mentale Verzögerung [(115) S.551].

In unserem Fall sind es 18,4% bei Gaumenspaltkindern und 4,7% bei Kindern mit L(KG)-Spalten.

Allerdings ist zu beachten, dass es sich bei den Fällen mit geistiger Behinderung in vielen Fällen, nach Strauss sind es fast 50%, um eine Mikrozephalie im Rahmen eines übergeordneten Syndroms handelt [(109) S.588, (115) S.551].

Auch in unserer Untersuchung zeigt der Anteil der Patienten mit nicht-syndromatischer Gesichtsspalte ein weitaus niedrigeres Ergebnis: 9,8% der Patienten mit isolierter Gaumenspalte und 3,0% der Patienten mit isolierter L(KG)-Spalte sind betroffen.

Weitere Ursachen, die die mentale Retardierung bei Kindern mit orofazialer Spalte möglicherweise überrepräsentiert erscheinen lassen, sind äußere Einflüsse.

Wenn ein Bildungsdefizit des Spaltpatienten vorliegt, so ist dies meist Folge einer ungenügenden und nicht zeitgerechten Rehabilitation und damit verminderter Integrationsvoraussetzungen in das soziale Umfeld.

Dabei spielt neben der Stigmatisierung des Spaltpatienten durch die äußere und für jedermann erkennbare Entstellung insbesondere das Erlernen sprachlich-intellektueller Fähigkeiten wegen der bei Gaumenspaltpatienten von frühester Kindheit an bestehenden Sprachentwicklungsstörung eine entscheidende Rolle [(6) S.43].

Außerdem mag in früheren Zeiten, als die operativen Möglichkeiten noch eingeschränkt waren, die Entstellung des Kindes zu einer mangelnden Zuwendung der Mutter und dadurch sekundär zu einer geistigen Entwicklungsverzögerung des Kindes geführt haben.

Auch häufige Ohrinfektionen und daraus folgende Schwerhörigkeit führten früher, vor der breiten Anwendung der Parazentese, zu schulischen Problemen und dadurch zu einer fehlgedeuteten geistigen Verzögerung der Kinder.

Insgesamt kann man wohl sagen, dass orofaziale Spalten nicht die Gehirnentwicklung beeinträchtigen und dass Spaltpatienten generell nicht weniger begabt sind als Gesundgeborene.

## **6 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend lässt sich Folgendes zur vorliegenden Untersuchung sagen:

13,2% (34/250) der Patienten konnten bekannten Syndromen zugeordnet werden. Davon machen mit 83,3% die isolierten Gaumenspalten den weitaus größten Anteil aus.

Lippen-Kiefer-(Gaumen-)Spalten treten im Rahmen von nicht-chromosomalen Syndromen, chromosomalen Syndromen, Sequenzen und Assoziationen auf. Die häufigsten Diagnosen waren Pierre-Robin-Sequenz (10), Franceschetti-Syndrom (3), Goldenhar-Syndrom (2), Di-George-Syndrom (2), Dubowitz-Syndrom (2), Trisomie 21 (2).

Bei den nicht-syndromatischen Spaltträgern zeigten sich in 21,3% (46/216) assoziierte Fehlbildungen.

Das Überwiegen des männlichen Geschlechts, das ein bekanntes Phänomen bei Vorliegen einer L(KG)-Spalte an sich darstellt, spiegelt sich auch hier wider (13,9% vs. 7,4%).

Gaumenspalten waren häufiger mit weiteren Anomalien assoziiert als L(KG)-Spalten (27,4% bzw. 14/51 Gaumenspalten vs. 19,4% bzw. 32/165 L(KG)-Spalten).

Die höchste Manifestationsrate ergab sich für zusätzliche Gesichtsfehlbildungen (14,7% bzw. 32/216).

Seltener waren folgende Organe bzw. Systeme beteiligt: Skelett (3,7% bzw. 8/216), ZNS (1,8% bzw. 4/216), Urogenitaltrakt (0,9% bzw. 2/216), Herz/Lunge (0,5% bzw. 1/216).

14,4% (36/250) der Kinder wiesen eine mentale Retardierung auf.

Als Zeichen einer genetischen Grundlage kann das gehäufte Auftreten von L(KG)-Spalten in einigen Familien gewertet werden.

Von insgesamt 446 aufgeführten Verwandten ersten Grades waren 12

Familienmitglieder (2,7%) vermerkt, die ebenfalls eine Gesichtsspalte aufweisen.

Das Wiederholungsrisiko liegt für Geschwister von Patienten mit L(KG)-Spalte bei 2,8%, für Geschwister von Patienten mit Gaumenspalte bei 11%.

## **7 Konsequenzen**

Aufgrund der hohen Koinzidenz von Fehlbildungen mit L(KG)-Spalten erscheint ein umfangreiches Neugeborenenenscreening bei Spaltträgern dringend notwendig.

Da das Management eines Spaltpatienten ein komplexer Prozess ist, sollte dieses Screening durch ein interdisziplinäres Spaltenteam erfolgen.

Diesem „cleft palate team“ gehört optimalerweise ein Pädiater, ein Genetiker, ein Mund-Kiefer-Gesichtschirurg und ein Kieferorthopäde sowie ein Psychologe an. So ist für den Patienten eine von Spezialisten durchgeführte umfangreiche Untersuchung zum Ausschluss eines eventuell vorliegenden Syndroms oder isolierter äußerer und innerer Fehlbildungen gewährleistet.

Insbesondere bei Vorliegen einer weiteren Auffälligkeit ist eine weitere Eskalierung der Diagnostik unausweichlich, eine Chromosomenanalyse dann oft indiziert.

Da das Wiederholungsrisiko bei zusätzlichen Merkmalsträgern in der Familie ansteigt, muss auch Eltern betroffener Kinder und deren Angehörigen eine sorgfältige klinische Untersuchung empfohlen werden, bei der auf Mikrosymptome wie gespaltene Uvula, gekerbte Oberlippe, Unterentwicklung oder Fehlen der oberen Schneidezähne, hoher spitzer Gaumen, Schleimhautspalte oder knöcherne Spalte zu achten ist.

Nur so ist eine adäquate genetische Beratung und eine genaue Beschreibung von Wiederholungsrisiko und Prognose möglich.

Als Präventivmaßnahme sollte bei den werdenden Müttern in der Schwangerschaft jede medikamentöse Behandlung unterbleiben, wo sie nicht dringend indiziert ist. Zumindest die sicher und fraglich teratogenen Präparate müssen vermieden werden und auf Alternativpräparate zurückgegriffen werden.

Auch sollten röntgendiagnostische Untersuchungen des Abdomens und des Beckens bei gebärfähigen Frauen in der postovulatorischen Zyklusphase sowie jegliche röntgendiagnostische Untersuchung in der Frühschwangerschaft unterlassen werden.

Außerdem ist es natürlich dringend ratsam, andere Noxen wie Alkohol, Nikotin und andere Drogen während der Schwangerschaft strikt zu vermeiden.

Zur perikonzeptionellen Prophylaxe ist den werdenden Müttern eine Folsäuresubstitution sowie die Gabe von Polyvitaminpräparaten zu empfehlen.

## 8 Anhang

### 8.1 Erfassungsbogen

## Erfassungsbogen

Fall-Nr:

Name:

Geb.Datum:

Geschlecht:

Spalte: \_\_\_\_\_

Syndrom: \_\_\_\_\_

angeborene morphologische Defekte / Auffälligkeiten:

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

mentale Entwicklung: normal 0    verzögert 0 \_\_\_\_\_ o.A. 0

Anamnese:

**Mutter:** angeborene Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Vater:** angeborene Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 Spalte: nein 0 ...ja 0 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Geschwister:** Geschlecht: männlich 0 weiblich 0  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Geschlecht: männlich...0 weiblich 0  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Geschlecht: männlich 0 weiblich 0  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Andere Verwandte:** Verwandtschaftsbeziehung: \_\_\_\_\_  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Verwandtschaftsbeziehung: \_\_\_\_\_  
 Spalte: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_  
 Fehlbildungen: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Schwangerschaft:** unauffällig 0 o.A. 0

Krankheiten in der SS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medikamente: nein 0 ja 0 \_\_\_\_\_ nicht bekannt...0

Rauchen: nein 0...ja...0 nicht bekannt 0

Alkohol: nein 0...ja...0 nicht bekannt...0

Drogen: nein 0...ja...0 nicht bekannt...0

pränatale Auffälligkeiten: nein 0...ja 0 \_\_\_\_\_ nicht bekannt...0

### Geburt:

Spontan / Manualhilfe 0 Sectio...0 Vacuum...0 Forceps...0

Gestationsalter: \_\_\_\_\_ SSW

Gewicht: \_\_\_\_\_ g Percentile: \_\_\_\_\_ %

Länge: \_\_\_\_\_ cm Percentile: \_\_\_\_\_ %

Kopfumfang: \_\_\_\_\_ cm Percentile: \_\_\_\_\_ %

Erstgeburt: ja...0 nein...0 Anzahl der früheren Geburten: \_\_\_\_\_

Erste SS: ja...0 nein...0 Anzahl der früheren Schwangerschaften: \_\_\_\_\_

Grund der nicht ausgetragenen SS: \_\_\_\_\_

Alter der Mutter bei Geburt: \_\_\_\_\_

Alter des Vaters bei Geburt: \_\_\_\_\_

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Relationen der einzelnen Spaltformen in Prozent.....	17
Tabelle 2 : Verteilung der L(KG)-Spalten und G-Spalten in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	18
Tabelle 3 : Verhältnis einseitiger zu doppelseitiger L(KG)-Spalten.....	19
Tabelle 4 : Seitenverhältnis bei einseitigen L(KG)-Spalten (links:rechts) .....	20
Tabelle 5: Übersicht über die Herzfehlbildungen .....	24
Tabelle 6: Übersicht über die Fehlbildungen des Urogenitaltrakts.....	24
Tabelle 7: Übersicht über die Fehlbildungen des ZNS/PNS .....	25
Tabelle 8: Übersicht über die Fehlbildungen im Gesichtsbereich .....	27
Tabelle 9: Übersicht über die Fehlbildungen übriger Organe und Systeme .....	29
Tabelle 10: Verteilung der Fehlbildungshäufigkeit auf das Geschlecht .....	31
Tabelle 11: assoziierte Fehlbildungen bei Verwandten von Patienten mit nicht- syndromatischen Spalten .....	33
Tabelle 12 : Häufigkeit syndromatischer Spalten.....	35
Tabelle 13 : nicht-chromosomale Syndrome .....	38
Tabelle 14 : chromosomale Syndrome .....	39
Tabelle 15 : Sequenzen.....	39
Tabelle 16 : Assoziationen .....	39
Tabelle 17 : Übersicht über die Fehlbildungen von Herz/Lunge .....	41
Tabelle 18 : Übersicht über die Fehlbildungen des Urogenitaltrakts.....	42
Tabelle 19 : Übersicht über die Fehlbildungen von ZNS/PNS .....	42
Tabelle 20 : Übersicht über die Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten...	43
Tabelle 21 : Übersicht über die Fehlbildungen im Gesichtsbereich .....	44
Tabelle 22 : Anzahl der betroffenen Verwandten 1.Grades .....	48

Tabelle 23 : betroffene Verwandte 1.Grades in Abhängigkeit vom Schweregrad der L(KG)-Spalte des Indexpatienten .....	49
Tabelle 24 :Wiederholungsrisiken für Geschwister.....	50
Tabelle 25 : Anzahl der betroffenen Verwandten 1.Grades.....	51
Tabelle 26 : Wiederholungsrisiken für Geschwister.....	51
Tabelle 27: Vergleich der Begleitfehlbildungsraten in der Literatur.....	94

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschmelzung der Gesichtswülste.....	[(14) S.343]	7
Abbildung 2: Bildung des primären Gaumens .....	[(14) S.344]	8
Abbildung 3: Entwicklung des sekundären Gaumens: 6 1/2 Wochen alter Embryo .....	[(14) S.344]	9
Abbildung 4: Entwicklung des sekundären Gaumens: 10 Wochen alter Embryo .....	[(14) S.345]	10
Abbildung 5: Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten.....	[(14) S.347]	11
Abbildung 6: Häufigkeiten der verschiedenen Spaltentypen .....		14
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung der verschiedenen Spaltentypen (in Prozent)..		15
Abbildung 8 : Aufteilung des Spaltentyps auf syndromatische und nichtsindromatische Patienten.....		16
Abbildung 9 : Monatliche Häufigkeit der Geburten bei Patienten mit isolierten Spalten .....		21
Abbildung 10 : Fehlbildungsrate der verschiedenen Organe/Systeme (Patienten insgesamt).....		23
Abbildung 11 : Fehlbildungshäufigkeiten (nicht-syndromatisch) in den Organsystemen .....		30
Abbildung 12 : Verteilung der nicht-syndromatischen Fehlbildungen auf die Spaltenklassen .....		31
Abbildung 13 : Anteil syndromatischer Spalten in den einzelnen Spaltenklassen ....		34
Abbildung 14 : Geschlechts- und Seitenverteilung der syndromatischen Spalten in den Spaltenklassen .....		37
Abbildung 15 : Fehlbildungshäufigkeiten (syndromatisch) in den Organsystemen...		40
Abbildung 16 : Schwangerschaftsdauer .....		55
Abbildung 17 : Geburtsrang unter Berücksichtigung des Spaltentyps .....		56
Abbildung 18 : Geburtsmodus .....		57
Abbildung 19 :Percentilenverteilung der Geburtslänge.....		58
Abbildung 20 : Percentilenverteilung des Geburtsgewichts.....		59

Abbildung 21 : Percentilerverteilung des Geburtskopfumfangs .....	59
Abbildung 22 : Altersverteilung der Mütter bei Geburt (%) .....	60
Abbildung 23 : Altersverteilung der Väter bei Geburt (%) .....	61
Abbildung 24 : Prozentuale Häufigkeit retardierter Kinder in den Spaltenklassen ....	62

## 8.4 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Septumdefekt	Atrioventrikulär-Septum-Defekt
BCL-3	B-cell leukaemia/lymphoma 3
bds.	beidseits
CHARGE-Assoziation	<b>C</b> oloboma, <b>h</b> earth anomaly, <b>c</b> hoanal atresia, <b>r</b> etardation, <b>g</b> enital- and <b>e</b> ar-anomalies
CMV	Zytomegalievirus
CTG	Kardiotokogramm
GG	Geburtsgewicht
GS	Gaumenspalte
HELLP-Syndrom	<b>H</b> ämolysis, <b>e</b> levated liver enzymes, <b>l</b> ow <b>p</b> latelets
KU	Kopfumfang
L	Länge
LKG-Spalte	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
LK-Spalte	Lippen-Kiefer-Spalte
M.	Morbus bzw. Musculus
MDI	Mental Scale of the Bayley Scales of Infant Development
MFT	multifactorial threshold model
N.	Nervus
Proc.	Processus
RARA	retinoic acid receptor alpha
SS	Schwangerschaft

SSW	Schwangerschaftswoche
TCDD	Tetrachlordibenzo-p-dioxin
TGFA-Gen	transforming growth-factor alpha-Gen
TORCH	<b>T</b> oxoplasma, „ <b>o</b> ther infectious microorganisms“, <b>R</b> ubella-Viren, <b>C</b> ytomegalieviren, <b>H</b> erpes-simplex-Viren
Trunc. art. comm.	Truncus arteriosus communis
V.	Vena
VACTERL-Assoziation	<b>v</b> ertebral defects, <b>a</b> nal atresia, <b>c</b> ardiac anomalies, <b>t</b> racheo- <b>e</b> sophageal fistula, <b>r</b> adial and renal anomalies, <b>l</b> imb anomalies
VSD	Ventrikelseptumdefekt

## 9 Literaturverzeichnis

### 9.1 Monographien

- (1) Andrä A, Neumann H-J:  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Ätiologie, Morphologie, Klinik, komplexe Rehabilitation  
VEB Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1989
- (2) Derichsweiler H-P:  
Untersuchung über Lippen-Kiefer-Gaumenspalten von 1950-1964 aus der v`Hauerschen Kinderklinik München.  
Dissertation der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-Universität München, München, 1969
- (3) Gorlin RJ, Cohen jr MM, Levin LS:  
Orofacial Clefting Syndromes- General Aspects.  
In Syndromes of the head and neck, ed 3, New York, Oxford University Press, 1990
- (4) Harrisons Innere Medizin,  
McGraw-Hill, London-NewYork-San Francisco, 1999, Übersetzung der 14. Auflage
- (5) Horch H-H:  
Die Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.  
Eine Informationsbroschüre aus dem Behandlungszentrum für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten am Klinikum rechts der Isar der TU München, München, 1999
- (6) Horch H-H:  
Praxis der Zahnheilkunde. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.  
3.Auflage, Band 10/II. Urban-Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore, 1998
- (7) König R:  
Genetik, Syndrome und assoziierte Fehlbildungen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen- und Gaumenspalten.  
Habilitationsschrift für das Fachgebiet Humangenetik, Frankfurt am Main, 1993
- (8) Langmann J:  
Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.  
8. Auflage, Thieme, Stuttgart-New-York, 1989
- (9) Leiber B:  
Die klinischen Syndrome. Syndrome, Sequenzen und Symptomenkomplexe.  
Band 1: Krankheitsbilder, Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1997, 8. Auflage

- (10) Mehes K:  
Informative morphogenetic variants in the newborn infant.  
Akademia Kiado Budapest, 1992
- (11) Moore KL:  
Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen.  
Schattauer, Stuttgart-New York, 1990
- (12) Queißer-Luft A, Schlaefer K, Hauck G, Schicketanz KH, Spranger J:  
Einrichtung eines Erfassungsprogramms für angeborene Fehlbildungen bei  
Neugeborenen: Mainzer Modell  
Mainz, 1993
- (13) Roche Lexikon Medizin,  
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien-Baltimore, 1984/87, 2. Auflage
- (14) Sadler TW:  
Medizinische Embryologie. Die normale menschliche Entwicklung und ihre  
Fehlbildungen.  
9. Auflage, Thieme, Stuttgart-New-York, 1998
- (15) Schweikl C:  
Assoziierte Fehlbildungen bei Patienten mit orofazialer Spalte- eine retrospektive  
Erhebung.  
Dissertationsarbeit an der Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität  
München,  
München, 2000
- (16) Streu H:  
Zur Registrierung angeborener Fehlbildungen: vergleichende Evaluation von  
Fehlbildungsregistern.  
Dissertation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität  
München, München 1997
- (17) Von Santen F, Irl C, Grosche B, Schoetzau A:  
Untersuchung zur Häufigkeit bösartiger Neubildungen und angeborener  
Fehlbildungen in der Umgebung bayerischer kerntechnischer Anlagen.  
Institut für Strahlenhygiene, Bundesamt für Strahlenschutz im Auftrag des  
Bayerischen Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen,  
München, 1995

## 9.2 Buchbeiträge

- (18) Majewski F:  
Fehlbildungssyndrome.  
In: "Lehrbuch der Kinderheilkunde", Keller/Wiskott, Betke W, Schaub J, Georg-Thieme-Verlag Stuttgart-New York, 1991, 6. Auflage, 125-139
- (19) Grosse K-P:  
Genetik.  
In: "Pädiatrie Duale Reihe", Sitzmann FC, Hippokrates Verlag Stuttgart, 1995
- (20) Horch H-H:  
Gesicht und Mundhöhle.  
In: "Chirurgie", Siewert R, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 7. Auflage

## 9.3 Zeitschriftenartikel

- (21) Amwayi P:  
The Development of the Secondary Palate: Update on Concepts and Mechanisms.  
East African Med J 70 (9) (1993): 588-591
- (22) Ardinger HH, Buetow KH, Bell GI, Bardach J, VanDemark DR, Murray JC:  
Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate.  
Am J Hum Genet 45 (1989): 348-353
- (23) Arslan-Kirchner M:  
Genetische Aspekte bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.  
Sprache-Stimme-Gehör 25(2) (2001): 54-58
- (24) Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD:  
Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: A population-based case-control study.  
Pediatrics 85 (1) (1990): 1-9
- (25) Beckman DA, Brent RL:  
Mechanisms of Teratogenesis.  
Ann Rev Pharmacol Toxicol 24 (1984): 483-500
- (26) Biewald W, Pankrath K, Westermann U, Strunz V:  
Die Häufigkeit von Harnwegsanomalien bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.  
Zbl. Chir. 108 (1983): 790-792
- (27) Bingle G J, Niswander J D:  
Maternal Effects in Human Cleft Lip and Palate.  
Am J Hum Genet 29 (1977): 605-609

- (28) Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM:  
Incidence of cleft lip and palate in the offspring of cleft parents.  
*Clin Genet* (2) (1971): 155-159
- (29) Bixler D:  
Genetics and Clefting.  
*Cleft Palate J* 18 (1) (1981): 10-18
- (30) Bressmann T, Sader R, Merk M, Ziegler W, Busch R, Zeilhofer H-F, Horch H-H:  
Perzeptive und apparative Untersuchung der Stimmqualität bei Patienten mit Lippen-Kiefer- Gaumenspalten.  
*Laryngo-Rhino-Otol.* 77 (1998) :700-708
- (31) Bressmann T, Sader R, Ravens-Sieberer U, Zeilhofer H-F, Horch H-H:  
Lebensqualitätsforschung bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.  
*Mund Kiefer GesichtsChir* (1999) 3:134-139
- (32) Broder HL, Richman LC, Matheson PB:  
Learning disability, school achievement, and grade retention among children with cleft:  
A two-center Study.  
*Cleft Palate Craniofac J* 35(2) (1998): 127-131
- (33) Buchmann TA:  
Metabolic interactions of diabetes an pregnancy.  
*Annu Rev Med* 45 (1994): 245-260
- (34) Caliebe A:  
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in der genetischen Beratung.  
*Päd* (2) (1996)
- (35) Carey JC, Fineman RM, Ziter FA:  
The Robin sequence as a consequence of malformation, dysplasia, and neuromuscular syndromes.  
*J Pediatrics* 101(5) (1982): 858-864
- (36) Carter C, Evans K, Coffey R, Fraser Roberts J, Buck A, Fraser Roberts M:  
A family study of isolated cleft palate.  
*J Med Genet* 19 (1982): 329-331
- (37) Carter C, Evans K, Coffey R, Fraser Roberts J, Buck A, Fraser Roberts M:  
A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate.  
*J Med Genet* 19 (1982): 246-261
- (38) Cereijo AI, Martinez ML:  
Letters to the Editor: Prevalence of other birth defects among relatives of oral cleft probands.  
*J Med Genet* 29 (1992): 516-520

- (39) Chenevix-Trench G, Jones K, Green AC, Duffy DL, Martin NG:  
cleft lip with or without cleft palate: Associations with transforming growth factor alpha and retinoic acid receptor loci.  
Am J Hum Genet 51 (1992): 1377-1385
- (40) Christensen K, Fogh-Andersen P:  
Etiological subgroups in non-syndromic isolated cleft palate. A genetic-epidemiological study of 52 Danish birth cohorts.  
Clin Genet 46 (1994):329-335
- (41) Christensen K, Fogh-Andersen P:  
Etiological subgroups in non-syndromic isolated cleft palate. A genetic-epidemiological study of 52 Danish birth cohorts.  
Clin Genet 46 (1994): 329-335
- (42) Christensen K, Mitchell LE:  
Familial Recurrence-Pattern Analysis of Nonsyndromic Isolated Cleft Palate- A Danish Registry Study.  
Am J Hum Genet 58 (1996): 182-190
- (43) Chuangsuwanich A, Aofanepong C, Muangsombut S, Tongpiew P:  
Epidemiology of Cleft Lip and Palate in Thailand.  
Annals Plast Surg 41 (1) (1998): 7-10
- (44) Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR:  
Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate.  
Plast Reconstr Surg 105(2) (2000): 485-491
- (45) Cnattingius S, Haglund B, Meirik O:  
Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death.  
Brit Med J 297 (1988): 258-261
- (46) Cooper ME, Stone RA, Liu Y, Hu DN, Melnick M, Marazita ML:  
Descriptive epidemiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China, from 1980 to 1989.  
Cleft Palate Craniofac J 37(3) (2000): 274-280
- (47) Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A:  
Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts.  
Pediatrics 104(6) (1999): 66
- (48) Dempf R:  
Sekundäre chirurgische Korrekturen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.  
Sprache-Stimme-Gehör 25(2) (2001): 70-80
- (49) Duarte R, Leal MJ:  
Leque das malformacoes congénitas associadas às fissuras lábio alvéolo palatinas.  
Acta Med Port 12 (1999): 147-154

- (50) Elmendorf EN, D'Antonio LL, Hardesty RA:  
Assessment of the patient with cleft lip and palate.  
*Clin Plast Surg* 20(4) (1993): 607-621
- (51) Epidemiological and Genetic Study of 200 Cases of Oral Cleft in the Emilia Romagna Region of Northern Italy.  
*Teratology* 38 (1988) 559-564
- (52) Ericson A, Källén B:  
Pregnancy Outcome in Sweden after the Chernobyl Accident.  
*Environm. Res* 67 (1994): 149-159
- (53) Ertl D:  
Die Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten an der Kinderchirurgischen Klinik der Universitätskinderklinik München in den Jahren 1957-1975.  
Dissertation der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München, München, 1977
- (54) Farrall M, Holder S:  
Familial Recurrence-Pattern Analysis of Cleft Lip with or without Cleft Palate.  
*Am J Hum Genet* 50 (1992): 270-277
- (55) Figueroa AA, Polley JW, Cohen M:  
Orthodontic management of the cleft lip and palate patient.  
*Clin Plast Surg* 20(4) (1993): 733-753
- (56) Fraser FC:  
The Genetics of Cleft Lip and Cleft Palate.  
*Am J Hum Genet* (1970): 336-351
- (57) Fuhrmann K, Reiter H, Semmler K, Fischer F, Fischer P, Glockner E:  
Prevention of Congenital Malformations in Infants of Insulin Dependant Diabetic Mothers.  
*Diabetes Care* 6 (3) (1983): 220-223
- (58) Fujino H, Tashiro H, Sanui Y, Tanaka K:  
Empirical Genetic Risk among Offspring of Cleft Lip and Cleft Palate Patients.  
*Jap Journal Human Genet* 12 (2) (1967): 62-67
- (59) Hagberg C, Larson O, Milerad J:  
Incidence of Cleft Lip and Palate and Risks of Additional Malformations.  
*Cleft Palate Craniofac J* 35 (1) (1997): 40-45
- (60) Hibbert SA, Field JK:  
Molecular basis of familial cleft lip and palate.  
*Oral Dis.* 2(3) (1996): 238-241
- (61) Hirotsu A, Morimoto S, Koh E, Ogihara T:  
Partial DiGeorge Syndrome at the age of thirty-four.  
*Int Med* 33 (7) (1994): 418-421

- (62) Hofstee Y, Kors N, Hennekam RCM:  
Genetic survey of a Group of Children with Clefting: Implications for Genetic Counseling.  
Cleft Palate Craniofac J 30 (5) (1993): 447-451
- (63) Houdayer C, Bahau M:  
Orofacial Cleft Defects: Inference from Nature and Nurture.  
Ann Génét 41 (2) (1998): 89-117
- (64) Ibanez SE:  
Goldenhar syndrome (oculo-auriculo-vertebral dysplasia): report of two cases.  
East Afr Med J 72(5) (1995): 333-334
- (65) Jones MC:  
Facial Clefting, Etiology and Developmental Pathogenesis.  
Clin Plast Surg 20 (4) (1993): 599-606
- (66) Källén B, Harris J, Robert E:  
The epidemiology of orofacial clefts. 2. Associated malformations.  
J Craniofac Genet Dev Biol 16 (1996): 216-248
- (67) Källén K:  
Maternal Smoking and Orofacial Clefts.  
Cleft Palate Craniofac J 34 (1)(1997):11-16
- (68) Kapp Simon KA, Krueckeberg S:  
Mental development in infants with cleft lip and/or palate.  
Cleft Palate Craniofac J 37 (1) (2000): 65-70
- (69) King PB, Lie RT, Irgens LM:  
Spina Bifida and Cleft Lip among Newborns of Norwegian Woman with Epilepsy: Changes Related to the Use of Anticonvulsants.  
Am J Pub Health, 86
- (70) Koch H Grzonka M, Koch J:  
Cleft malformation of lip, alveolus, hard and soft palate, and nose (LAHSN)-a critical view of the terminology, the diagnosis and gradation as a basis for documentation and therapy.  
British J Oral Max Surg 33 (1995): 51-58
- (71) Koch H, Grzonka M, Koch J:  
Primäre Behandlung der Segel-, Gaumen- und Vomerfehlbildung als Voraussetzung für eine normale Sprachentwicklung.  
Fortschr. Kieferorthop. 55(4) (1994): 152-156
- (72) Leighton WW, Oesterle LJ:  
A case report of a complete unilateral cleft of the lip and the palate from birth to 15 years.  
Am J Orthodont 105(1) (1994): 1-9
- (73) Liang CD, Huang SC, Lai JP:  
A survey of congenital heart disease in patients with oral clefts.  
Taiwan Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih 40(6) (1999): 414-417

- (74) Lief S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, Smith J, Mitchell A:  
Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns.  
*Am J Epidemiol* 150(7) (1999):683-694
- (75) Lilius GP:  
Clefts with associated anomalies and syndromes in Finland.  
*Scand Plast Reconst Hand Surg* 26 (1992): 185-196
- (76) Lorente C, Cordier S, Bergeret A, De-Walle HE, Goujard J, Ayme S, Knill-Jones R, Calzolari E, Bianchi F:  
Maternal occupational risk factors for oral clefts. occupational exposure and congenital malformation working group.  
*Scand J Work Environ Health* 26(2) (2000): 137-145
- (77) Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, De Walle HEK, Knill-Jones R:  
Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts.  
*Am J Pub Health* 90(3) (2000): 415-419
- (78) Lynch HT, Kimberling WJ:  
Genetic Counseling in Cleft Lip and Cleft Palate.  
*Plast Reconstr Surg* 68 (5) (1981):800-815
- (79) Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH:  
Maternal Smoking during Pregnancy: No Association with Congenital Malformations in Missouri 1980-83.  
*Am J Pub Health* 79 (9) (1989): 1243-1246
- (80) Marden PM, Smith D.W, McDonald MJ:  
Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations.  
*J Pediatr* 64 (3) (1964): 357-371
- (81) Martinez-Friaz ML, Fias JL Salvador J:  
Clinical/Epidemiological Analysis of Malformations.  
*Am J Med Genet* 35 (1989): 121-125
- (82) Milerad J, Larson O, Hagberg PK, Ideberg M:  
Associated malformations in infants with cleft lip and palate.  
*Pediatrics* 100(2) (1997): 180-186
- (83) Millard DR:  
Introduction, clefts 1993.  
*Clin Plast Surg*(1993) 4:597-598
- (84) Miller E, Hare JW, Clotherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL:  
Elevated Maternal Hemoglobin A1c in Early Pregnancy and Major Congenital Anomalies in Infants of Diabetic Mothers.  
*New Eng J Med* 304 (22) (1981):1331-1334
- (85) Mitchell LE, Risch N:  
Correlates of genetic risk for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate.  
*Clin Genet* 43 (1993): 255-260

- (86) Mitchell LE, Risch N:  
Mode of Inheritance of Nonsyndromic Cleft Lip with or without Cleft Palate: A Reanalysis.  
Am J Human Genet 51 (1992) 323-332
- (87) Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, Villanueva E, Rary J, Magee K, Magee W:  
Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the philippines.  
Cleft Palate Craniofac J 34(1) (1997): 7-10
- (88) Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W:  
Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study.  
Br J Oral Maxillofac Surg 38(1) (2000):23-25
- (89) Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W:  
Maternal risk factors in cleft and palate: case control study.  
Br J Oral Maxillofac Surg 38(1) (2000): 23-25
- (90) Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ:  
Fetal Cleft Lip with and without Cleft Palate: US Classification and Correlation with Outcome.  
Radiology 195 (1995): 677-684
- (91) Opitz JM:  
Entwicklungsstörungen des Menschen.  
Monatsschr Kinderheilkd 139 (1991): 259-272
- (92) Palomino H, Guzman E, Blanco R:  
Recurrencia familiar de labio con o sin fisura velopalatina de origen no sindromico en poblaciones de Chile.  
Rev Med Chil 128(3) (2000): 286-293
- (93) Pashayan HM:  
What else To Look for In A Child Born with A Cleft of the Lip and/or Palate.  
Cleft Palate J 20 (1) (1983):54-82
- (94) Peterka M, Peterková R, Halaskova M, Tvrdek M, Fára M, Likovský Z:  
Sex differences in the incidence of orofacial clefts and the question of primary prevention in families with genetic risk.  
Acta-Chir-Plast 38 (2) (1996): 57-60
- (95) Raghavan R, Sidhu SS:  
Craniofacial patterns of parents of children having cleft lip and/or cleft palate anomaly.  
Angle Orthod 64 (2) (1994):137-143
- (96) Rajabian MH, Sherkat M:  
An epidemiologic study of orofacial clefts in Iran: analysis of 1,669 cases.  
Cleft Palate Craniofac J 37(2) (2000): 191-196

- (97) Robert E, Källén B, Harris J:  
The epidemiology of orofacial clefts.1. Some general epidemiological characteristics.  
J Craniofac Genet Dev Biol 16 (1996): 234-241
- (98) Rudé FP, Anderson L, Conley D, Gasser RF:  
Three-dimensional reconstructions of the primary palate region in normal human embryos.  
Anatom Rec 238 (1994): 108-113
- (99) Rustemeyer J, Günther L, Krause H-R, Peterson S, Thieme V, Bremerich A:  
Assoziierte Anomalien bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.  
Mund Kiefer GesichtsChir 4 (2000): 274-277
- (100) Schilgen M, Loeser H:  
Klippel-Feil anomaly combined with fetal alcohol syndrome.  
Eur Spine J 3 (1994): 289-290
- (101) Schliephake H:  
Primäre chirurgische Rehabilitation von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.  
Sprache-Stimme-Gehör 25(2) (2001): 59-69
- (102) Sever LE, Gilbert ES, Hessol NA, McIntyre JM:  
A Case-Control Study of Congenital Malformations and Occupational Exposure to Low-Level Ionizing Radiation.  
Am J Epidemiol 127 (2) (1988): 226-242
- (103) Sever LE, Hessol NA, Gilbert ES, McIntyre JM:  
The Prevalance at Birth of Congenital Malformations in Communities near the Hanford Site.  
Am J Epidemiol 127 (2) (1988): 243-254
- (104) Shapira Y, Lubit E, Kuflinec MM, Borell G:  
The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location.  
Angle Orthod 69(6) (1999): 523-528
- (105) Shields ED, Bixler D, Fogh-Anderson P:  
Cleft palate: A genetic and epidemiologic investigation.  
Clin Genet 20 (1981): 13-24
- (106) Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW:  
Congenital Malformations and Maternal Smoking during Pregnancy.  
Teratology 34 (1986): 65-71
- (107) Speltz ML, Endriga MC, Hill S, Maris CL, Jones K, Omnell ML:  
Cognitive and psychomotor development of infants with orofacial clefts.  
J Pediatr Psychol 25(3) (2000): 185-190
- (108) Speltz ML, Greenberg MT, Endriga MC, Galbreath H:  
Development approach to the psychology of craniofacial anomalies.  
Cleft Palate Craniofac J 31(1) (1994): 61-67

- (109) Sphrintzen RJ, Siegel-sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB:  
Anomalies Associated With Cleft Lip, Cleft Palate, or Both.  
Am J Genet 20 (1985): 585-595
- (110) Sphrintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB:  
Retrospective diagnoses of previously missed syndromic disorders among 1,000 patients with cleft lip, cleft palate, or both.  
Birth defects 21(2) (1985): 85-92
- (111) Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW:  
Errors of morphogenesis: Concepts and terms.  
J Pediatr 100 (1) (1982): 160-165
- (112) Steinwachs EF, Amos C, Johnston D, Mulliken J, Stal S, Hecht JT:  
Nonsyndromic cleft lip and palate is not associated with cancer or other birth defects.  
Am J Med Genet 90 (2000): 17-24
- (113) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP:  
Associated malformations in cases with oral clefts.  
Cleft Palate Craniofac J 37(1) (2000): 41-47
- (114) Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP:  
Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France.  
J Med Genet 28 (1991): 325-329
- (115) Strauss RP, Broder H:  
Children with cleft Lip/Palate and Mental Retardation: A Subpopulation of Cleft-Craniofacial Team Patients.  
Cleft Palate Craniofac J 30 (6) (1993): 548-556
- (116) Streffer C:  
Strahleneffekte nach Exposition während der pränatalen Entwicklung.  
Radiologe 35 (1995): 141-147
- (117) Stylianidou E:  
Bilaterale Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten: Veränderungen der Zwischenkieferstellung von der Geburt bis zum Zeitpunkt nach der sekundären Kieferosteoplastik bei interdisziplinärer Versorgung- Modellstudie.  
Dissertation der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilian-Universität München, München, 1999
- (118) Thornton JB, Nimer S, Howard PS:  
The incidence, classification, etiology, and embryology of oral clefts.  
Semin Orthod. 2(3) (1996): 162-168
- (119) Töndury G:  
Zur Genese der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.  
Z Kinderchir 19, Suppl. (1976): 5-22

- (120) Welch J, Hunter AGW:  
An epidemiological study of facial clefting in Manitoba.  
J Med Genet 17 (1980): 127-132
- (121) Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA:  
Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy in Relation to Oral Clefts.  
Am J Epidemiol 132 (5) (1990): 926-932
- (122) Wyszynski DF, Beaty TH:  
Review of the Role of Potential Teratogens in the Origin of Human Nonsyndromic Oral Clefts.  
Teratology 53 (1996): 309-317
- (123) Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH:  
Maternal Cigarette Smoking and Oral Clefts: A Meta-analysis.  
Cleft Palate Craniofac J 34 (3) (1997): 206-210
- (124) Wyszynski MD, Beaty TH, Maestri NE:  
Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited.  
Cleft Palate Craniofac J 33(5) (1996): 406-417
- (125) Yi NN, Yeow VK, Lee ST:  
Epidemiology of cleft lip and palate in Singapore – a 10-year hospital-based study.  
Ann Acad Med Singapore 28(5) (1999): 655-659

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. B. F. Pontz möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken für die Überlassung des Themas und die sehr freundliche und tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med Dr. dent H.-H. Horch für die Bereitstellung seiner Patientenkartei in der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. S. Wagenpfeil (Institut für medizinische Statistik) für die fachlichen Hinweise auf seinem Gebiet.

Allen Mitarbeitern der Kinderklinik und der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie gilt mein Dank, die mich bei der Suche nach Akten unterstützt haben.

## Lebenslauf

Name Regina Keindl  
 Geburtstag und –ort: 19.12.1977 in Mühldorf am Inn  
 Familienstand: ledig  
 Nationalität: deutsch

### Schulbildung:

1984-1988 Grundschule Mühldorf  
 1988-1997 Gymnasium der Englischen Fräulein Altötting

### Studium:

1997-1999 Vorklinisches Studium: Ludwig-Maximilian-Universität München  
 Physikum 08/1999

1999-2003 Klinisches Studium: Technische Universität München

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09/2000
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 09/2002

Praktisches Jahr in den Fächern:

Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Technischen Universität München)

Innere Medizin (Medical School, University of Dundee; Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München)

Chirurgie (Hôpital Archet, Université de Nice Sophia-Antipolis)

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 10/03