

Aus dem Medizinischen Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Geschäftsführender Direktor: PD Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Neff
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Heredität und Vererbungsmodus von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten -
eine Stammbaumanalyse von 59 Familien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Andreas Ziggel aus Preetz
Marburg, 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität
Marburg am 19.07.2007

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. Bernhard Maisch
Referent:	Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Walter Hochban
Korreferent:	PD Dr. med. Dr. med. dent. Andreas Neff

Meiner Mutter Nathalie Reimer gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Hintergrund der Studie	1
1.2	Grundlagen der Genetik	2
1.2.1	Einteilung genetisch bedingter Erkrankungen	2
1.2.2	Monogene Erbgänge	4
1.2.3	Polygene Erbgänge	8
1.3	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	10
1.3.1	Klinisches Erscheinungsbild	10
1.3.2	Ätiologie und Genese	11
1.3.3	Prävention	15
1.4	Zielsetzung der Untersuchung	16
2	PATIENTEN UND METHODIK	17
2.1	Patientenkollektiv	17
2.2	Erhebung der Familienanamnese	17
2.3	Auswertung der Stammbäume	20
2.3.1	Einzelauswertung	20
2.3.2	Statistische Auswertung	21
3	ERGEBNISSE	22
3.1	Heredität	22
3.2	Vererbungsmodus	23
3.2.1	Einzelauswertung der Stammbäume	23
3.2.2	Statistische Auswertung	39

4	DISKUSSION	41
4.1	Diskussion der Methode	41
4.2	Diskussion der Ergebnisse	42
4.2.1	Geschlechtsverteilung der Spaltenträger	42
4.2.2	Heredität der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	43
4.2.3	Vererbungsmodus der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten	46
4.3	Einschätzung des Wiederholungsrisikos	52
4.4	Schlussfolgerungen	55
5	ZUSAMMENFASSUNG	56
6	ANHANG	58
7	LITERATURVERZEICHNIS	61
8	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	74
9	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	75
10	DANKSAGUNG	76
11	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	77

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG-Spalten) gehören zu den kraniofazialen Fehlbildungen und stellen beim Menschen mit einem Anteil von 11-15% nach dem Klumpfuß die zweihäufigste Fehlbildung überhaupt dar (*Schliephake und Küttner 2002*).

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten treten in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von etwa 1 pro 500 Geburten auf. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz bei Asiaten 1 : 350 und bei Farbigen 1 : 3000 (*Ehrenfeld 2002, Eckelt 2006*). Statistische Angaben der letzten 100 Jahre machen deutlich, dass sich die Häufigkeit dieser kongenitalen Fehlbildung nahezu verdreifacht hat (*Horch 1998*).

Die Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ist unbekannt, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse werden gleichermaßen verantwortlich gemacht. Familienuntersuchungen zeigen, dass LKG-Spalten als monogen (autosomal oder X-chromosomal) vererbte Erkrankungen vorkommen (z.B. van der Woude-Syndrom). Vereinzelt werden sie im Zusammenhang mit chromosomalen (z.B. Trisomie 13) und nicht chromosomalen Syndromen (z.B. Waardenburg-Syndrom 1, Meckel-Syndrom) beobachtet.

Die überwiegende Zahl der LKG-Spalten kann jedoch keinem Syndrom zugeordnet werden. Etwa 55% aller orofazialen Spaltbildungen fallen in Europa in diese Kategorie (*Calzolari et al. 2004*). Für die komplexe Ätiologie dieser nicht-syndromalen Fehlbildungen werden mehrere verwandte Modelle diskutiert, denen allen eine Interaktion von Genen und Umweltfaktoren gemeinsam ist

(polygener Erbgang, Zweilocus- und Multilocusvererbung, multifaktorieller Erbgang).

Die Eltern von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltenträgern äußern zunehmend den Wunsch nach genaueren Informationen über die erbliche Bedingtheit der aufgetretenen Fehlbildung, über den Vererbungsmodus und die sich daraus ableitenden Wiederholungsrisiken. Bei Vorliegen von multifaktoriellen Erkrankungen bzw. Fehlbildungen ist man bei der Ermittlung des Wiederholungsrisikos auf empirische Risikoziffern angewiesen. Die Größe des empirischen Wiederholungsrisikos ist davon abhängig, welche Person mit welchem Verwandtschaftsgrad erkrankt ist oder ob eine oder mehrere Personen betroffen sind.

Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Patienten mit nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Universität in Marburg aus den Jahren 1996 und 1997 eine Stammbaumerhebung durchzuführen, um Rückschlüsse auf Heredität, Vererbungsmodus und Wiederholungsrisiko ziehen zu können.

1.2 Grundlagen der Genetik

1.2.1 Einteilung genetisch bedingter Erkrankungen

Genetisch bedingte Krankheiten können je nach Art der Störung in verschiedene Kategorien eingeteilt werden, wobei die Zuordnung zur richtigen Kategorie für die Wahl weiterführender Untersuchungsmethoden und die Beurteilung des familiären Risikos von großer Bedeutung ist. *Passarge und Kohlhasse (2006)* nehmen folgende Einteilung genetisch bedingter Erkrankungen vor:

- Chromosomal bedingte Krankheiten:

Chromosomal bedingte Krankheiten sind auf strukturelle oder numerische Abweichungen vom normalen Chromosomensatz zurückzuführen. Strukturelle Aberrationen bestehen entweder aus fehlenden (Deletion) oder zusätzlichen (Duplikation, Insertion) Chromosomenabschnitten. Das klinische und zytogenetische Spektrum dieser Krankheitsgruppe ist sehr breit, weil jedes Chromosom und viele verschiedene Gene beteiligt sein können. Bei den numerischen Chromosomenanomalien wird zwischen Trisomie (zusätzliches Chromosom), Monosomie (fehlendes Chromosom) und Triploidie (alle Chromosomen dreifach vorhanden) unterschieden.

- Monogen bedingte Krankheiten:

Es gibt etwa 3100 klinisch und genetisch unterscheidbare, monogen bedingte Krankheiten infolge der Mutation eines bestimmten Gens.

- Polygen bedingte Krankheiten:

Polygen bedingte Krankheiten, die auch als komplexe oder multifaktorielle Krankheiten bezeichnet werden, beruhen auf prädisponierenden Veränderungen an mehreren Genloci. Diese Veränderungen verursachen die Erkrankung nicht direkt, sondern wirken zusammen und ergeben eine Prädisposition für ihr Auftreten. Die tatsächliche Manifestation der Erkrankung resultiert aus Interaktionen zwischen verschiedenen Genloci und anderen, im Einzelfall unbekannt Faktoren. Ätiologische Heterogenität ist die Regel. Bei polygen bedingten Krankheiten besteht eine Tendenz zu einer familiären Häufung, ein Erbgang nach den Mendel-Gesetzmäßigkeiten ist jedoch nicht erkennbar.

- Mikrodeletionssyndrome:

Bei den Mikrodeletionssyndromen handelt es sich um Erkrankungen infolge des heterozygoten Verlustes einer oder mehrerer benachbarter Genloci. Mikrodeletionssyndrome entstehen häufig durch nicht-allelische homologe Rekombinationen in der Meiose.

- Mitochondrial bedingte Krankheiten:

Diese Erkrankungen sind durch einen Funktionsverlust der Mitochondrien gekennzeichnet, der sowohl durch Mutationen von Genen im nukleären Genom als auch durch Mutationen in der mtDNA verursacht sein kann. Mitochondrial bedingte Erkrankungen aufgrund nukleärer Genmutationen folgen in der Regel einem autosomal-rezessiven, selten einem X-chromosomalen Erbgang. Mitochondrial bedingte Erkrankungen durch mtDNA-Mutationen weichen hingegen von den drei klassischen Mendel-Erbgängen ab.

- Krankheiten aufgrund nicht hereditärer somatischer Mutationen:

Mutationen treten in der DNA aller Lebewesen spontan und ohne erkennbare Ursache auf und können durch chemische oder physikalische Einwirkungen induziert werden. Während Mutationen in der Keimbahn erblich sind, ist dies bei Mutationen in somatischen Zellen nicht der Fall.

Da im Zusammenhang mit der im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchzuführenden Stammbaumanalyse insbesondere der monogene und der polygene Vererbungsmodus von besonderer Bedeutung sind, soll auf diese Erbgänge in den folgenden Kapiteln noch ausführlicher eingegangen werden.

1.2.2 Monogene Erbgänge

Erbliche Merkmale monogen bedingter Krankheiten werden durch Veränderung eines einzelnen Gens verursacht. Ist nur ein Allel des Gens auf einem der beiden Chromosomen betroffen, so ist der Genotyp heterozygot. Sind beide Allele betroffen, ist der Genotyp homozygot. Wenn sich die Mutation im heterozygoten Zustand als Krankheit manifestiert, wird sie als dominant bezeichnet. Manifestiert sich die Mutation nur im homozygoten Zustand, bezeichnet man sie als rezessiv. Je nachdem, ob das Gen sich auf einem der Autosomen befindet (Chromosom 1 bis 22) oder auf dem X-Chromosom, ergeben sich nach den

Mendel-Gesetzmäßigkeiten vier mögliche Erbgänge, die im Folgenden beschrieben werden sollen.

1.2.2.1 Autosomal-dominanter Erbgang

Autosomal-dominant erbliche Erkrankungen manifestieren sich im heterozygoten Zustand, d.h. wenn nur ein abnormes Allel vorhanden ist. Eine autosomal-dominante Vererbung zeichnet sich durch folgende Merkmale aus (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004, Passarge und Kohlhasse 2006*):

- Ein erkranktes Individuum hat einen erkrankten Elternteil, wenn es sich nicht um eine neue Mutation handelt oder die Penetranz vermindert ist.
- Ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50% normale und 50% erkrankte Nachkommen, was bei kleiner Kinderzahl jedoch häufig nicht erkennbar ist.
- Nicht erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen (bei vollständiger Penetranz).
- Männliche und weibliche Individuen sind gleich häufig betroffen, was bei kleiner Kinderzahl ebenfalls häufig nicht zu erkennen ist.
- Es besteht kein Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit der Transmission.
- Eine vertikale Transmission über mehrere Generationen ist möglich und legt eine autosomal-dominante Vererbung nahe.
- Eine Vererbung von Vater zu Sohn kann nur bei autosomal-dominanter oder Y-chromosomaler Vererbung beobachtet werden. Da Letztere extrem selten ist, weist diese Transmission mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine autosomal-dominante Vererbung hin. Wenn in derselben Familie auch eine Vererbung von Vater zu Tochter beobachtet wird, ist eine autosomal-dominante Vererbung nahezu bewiesen.
- Autosomal-dominant erbliche Krankheiten sind innerhalb einer Familie in ihrer Ausprägung (Expression) meistens variabel.

- In Ausnahmefällen ist die Anwesenheit des mutanten Allels nicht erkennbar (reduzierte Penetranz).

1.2.2.2 Autosomal-rezessiver Erbgang

Autosomal-rezessiv erbliche Krankheiten manifestieren sich nur im homozygoten Zustand, d.h. wenn beide Allele mutant sind. Der Erbgang zeichnet sich durch folgende Kennzeichen aus (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004, Passarge und Kohlhase 2006*):

- Beide Eltern sind phänotypisch unauffällig, aber Allelträger.
- Nur homozygote Kinder erkranken.
- Die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind beträgt 25%.
- Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.
- Nur Geschwister sind erkrankt.
- Es gibt keine vertikale Transmission der Erkrankung.
- Nachkommen merkmalsfreier Personen können Merkmalsträger sein.
- Normalerweise wird kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousinen/Cousins oder Onkeln/Tanten beobachtet.
- Bei Eltern, die miteinander verwandt sind (elterliche Konsanguinität) erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass beide Eltern heterozygot für ein und dasselbe mutante Allel sind, das von einem gemeinsamen Vorfahren stammen kann.

1.2.2.3 X-chromosomal-rezessiver Erbgang

Ein X-chromosomal-rezessiver Erbgang zeichnet sich in der Regel durch folgende Merkmale aus (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004, Passarge und Kohlhasse 2006*):

- Es besteht keine vertikale Transmission von einem erkrankten Elternteil auf die Kinder (Ausnahme: vorwiegend das normale X-Chromosom ist inaktiviert)
- Söhne einer heterozygoten Mutter haben ein 50%iges Krankheitsrisiko.
- Alle Töchter eines erkrankten Vaters sind heterozygot.
- Es gibt keine Transmission vom Vater auf einen Sohn, d.h. eine Vater-Sohn-Transmission schließt einen X-chromosomalen Erbgang aus.
- Nicht erkrankte Söhne einer heterozygoten Mutter können die Erkrankung nicht weitergeben.

1.2.2.4 X-chromosomal-dominanter Erbgang

X-chromosomal-dominante Erbgänge sind wie folgt charakterisiert (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004, Passarge und Kohlhasse 2006*):

- Nur wenige X-chromosomale Erkrankungen sind dominant.
- Im Stammbaummuster findet man nur erkrankte weibliche Individuen, die heterozygot für das mutante Allel sind.
- Die Erkrankung tritt statistisch bei 50% der Töchter auf.
- Da diese Mutation im männlichen Geschlecht meistens pränatal letal ist, ist eine erhöhte Rate an Spontanaborten zu beobachten.

1.2.3 Polygene Erbgänge

Wenn mehrere Gene an der Ausbildung eines Merkmals beteiligt sind, spricht man von Polygenie oder - unter zusätzlicher Berücksichtigung von Umweltfaktoren - von multifaktorieller Vererbung. Polygen angelegte Merkmale sind z.B. Körpergröße, Hautfarbe, Gewicht etc. Diese Gene wirken additiv. Jedes Gen steuert einen kleinen Effekt zum Merkmal bei. Der Vererbungsmodus jedes einzelnen dieser Gene richtet sich dabei streng nach Mendel. Schon Mendel hatte die Variabilität der Merkmalsausprägung bei einer Kreuzung von weißen mit rotvioletten Pflanzen gesehen. Die F1-Generation war wie erwartet uniform. In der F2-Generation gab es jedoch viele Farbschattierungen. Mendel führte dieses Phänomen auf das Vorhandensein mehrerer Gene zurück (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004*).

Bevor man eine Krankheit oder eine Fehlbildung als multifaktoriell bezeichnen kann, muss geklärt werden, ob es sich nicht um ein bestimmtes Syndrom oder Krankheitsbild mit Mendelschem Erbgang handelt. In Einzelfällen kann es schwierig sein, monogene, multifaktorielle oder rein exogen bedingte Krankheiten voneinander zu unterscheiden (*Körner und Witkowski 1997, Buselmaier und Tariverdian 1999*). Bei einem polygenen Erbgang tritt das Merkmal zwar familiär auf, ein Mendelscher Erbgang ist aber nicht zu erkennen.

Bei einigen polygenen Merkmalen gibt es eine Abweichung von der kontinuierlichen Normalverteilung. Das trifft immer dann zu, wenn zur Manifestation des Merkmals ein gewisser Schwellenwert erreicht werden muss. Die Gene zur Merkmalsausprägung sind vorhanden, kommen aber erst zur Manifestation, wenn eine Mindestmenge von in einer Richtung additiv wirkenden Genen ausgeprägt wird. Die Krankheitsneigung (Disposition) zeigt kontinuierliche Varianz, bis nach Erreichen des Schwellenwertes die Krankheit zum Ausbruch kommt.

In Abbildung 1 ist die Weitergabe von zwei prädisponierenden Faktoren durch die Mutter und von einem Faktor durch den Vater an vier Kinder dargestellt.

Nur ein Kind ist Merkmalsträger (K1), d.h. erkrankt. Es hat von seinen Eltern drei prädisponierende Allele geerbt. Die drei anderen Geschwister sind gesund. K2 und K3 haben nur zwei prädisponierende Allele geerbt und sind somit keine Merkmalsträger, da der Schwellenwert für die Entstehung einer LKG-Spalte mit zwei prädisponierenden Faktoren nicht überschritten wird (*Kunstmann et al. 2001*).

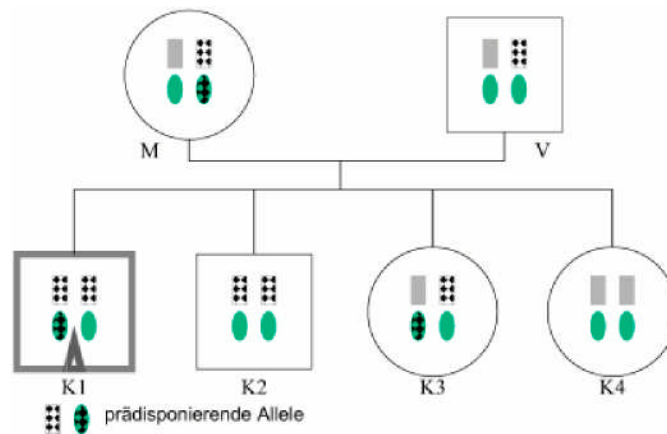


Abb. 1: Weitergabe prädisponierender Allele im Rahmen eines polygenen Erbgangs mit Schwellenwert (*aus: Kunstmann et al. 2001*)

M = Mutter, V = Vater, K = Kind, *Kreise* = weiblich, *Quadrate* = männlich, K1 = Merkmalsträger (3 prädisponierende Allele), K2 und K3 = keine Merkmalsträger (nur 2 prädisponierende Allele)

Es gibt es auch genetische Faktoren, die eine schützende Wirkung ausüben. In Abbildung 2 wurden die Genotypen der Individuen um mögliche protektive Allele erweitert. Durch Weitergabe eines protektiven Allels vom Vater an Kind K1 wird die Merkmalsausprägung (Erkrankung) verhindert. Damit ist gleichzeitig die einfache Korrelation vom Genotyp zu einem entsprechenden Phänotyp aufgehoben. Identische Phänotypen (hier gesund oder krank) können aus verschiedenen Genotypen resultieren (*Kunstmann et al. 2001*).

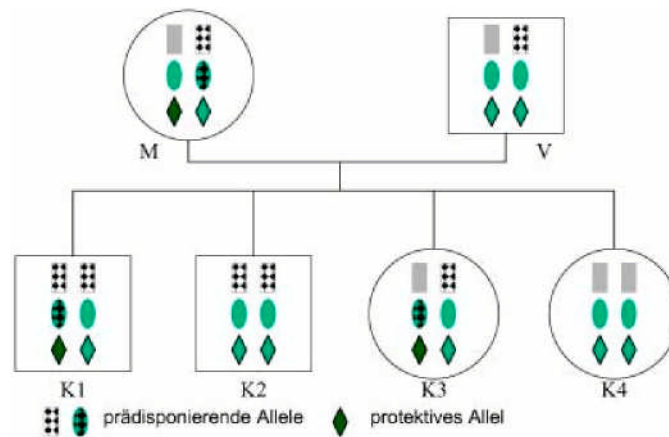


Abb. 2: Weitergabe protektiver Allele im Rahmen eines polygenen Erbgangs mit Schwellenwert (aus: *Kunstmann et al. 2001*)
 M = Mutter, V = Vater, K = Kind, Kreise = weiblich, Quadrate = männlich

1.3 Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

Zu den in Kapitel 1.2.3 beschriebenen multifaktoriell vererbten Krankheiten mit Schwellenwert zählen neben der angeborenen Hüftgelenksdysplasie, der Pylorusstenose und der Spina bifida auch die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (*Hirsch-Kaufmann und Schweiger 2004*).

1.3.1 Klinisches Erscheinungsbild

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten haben sowohl in Hinblick auf Form als auch auf Schweregrad ein vielfältiges klinisches Erscheinungsbild. Grundsätzlich unterscheidet man (*Horch 1998, Eckelt 2006*):

- Lippenspalten
- Lippen-Kiefer-Spalten
- Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- isolierte Gaumenspalten

Mit einem Anteil von 40-65% treten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten am häufigsten auf, wobei die linke Seite doppelt so häufig befallen ist wie die rechte. Lippen- und Lippen-Kiefer-Spalten werden mit einer Häufigkeit von 20-25% angegeben. Isolierte Gaumenspalten treten in 30% der Fälle auf (*Ehrenfeld 2002*).

1.3.2 Ätiologie und Genese

1.3.2.1 Formale Genese

Sämtliche Organe werden intrauterin innerhalb der ersten drei Lebensmonate gebildet, wobei die Lippe in der 5., der Gaumen zwischen der 10. und 12. intrauterinen Woche entsteht. Nur innerhalb dieser sog. teratogenen Perioden können äußere schädigende Einflüsse oder genetische Veranlagungen zu der Manifestation entsprechender Spaltbildungen führen.

Entwicklungsgeschichtlich besteht die *Oberlippe* aus drei Blastemen (zwei seitliche Oberkieferwülste, einen medialen Nasenwulst), die in der 5. Schwangerschaftswoche verschmelzen müssen, damit eine vollständige Oberlippe entsteht. Bei komplett oder teilweise ausbleibender Vereinigung können zwischen den jeweiligen seitlichen Oberkieferwülsten und dem mittleren Nasenfortsatz ein- oder beidseitig vollständige oder partielle Spaltbildungen resultieren.

Neben den Anlagen für die Lippe enthalten die seitlichen Oberkieferwülste und der mediane Nasenfortsatz neben den Anlagen für die Lippe auch die Anlagen für die korrespondierenden *Kieferabschnitte* und die darin befindlichen Zahnanlagen. Entsprechend können Spaltbildungen in der vorderen Vereinigungszone von seitlichen Oberkieferwülsten und medianem Nasenfortsatz nicht nur die Lippe, sondern auch die Nahtstellen im Bereich der Kiefer betreffen. Auch im Kieferbereich können analog zur Lippe vollständige oder unvollständige Spaltbildungen unterschieden werden.

Der *Gaumen* dorsal des Foramen incisivum entsteht durch Verschmelzung der seitlichen Oberkieferwülste, die sowohl im Bereich des späteren Hart- als auch des späteren Weichgaumens vollständig die Gaumenplatte bilden. Lediglich im Hartgaumenbereich verwachsen die seitlichen Oberkieferwülste in der Mitte und kranial auch mit dem medialen Nasenfortsatz, aus dem in diesem Abschnitt die knorpelige und die knöcherne Nasenscheidewand entstehen. Diese Vereinigung kann sowohl auf einer als auch auf beiden Seiten ausbleiben, wobei es auch im Bereich des harten Gaumens zu einseitigen und bilateralen Spaltbildungen kommen kann. Im Bereich des weichen Gaumens liegen die Spaltbildungen dagegen immer in der Mitte (*Ehrenfeld 2002*).

1.3.2.2 Kausale Genese

Die kausale Genese der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ist uneinheitlich und bis heute weitgehend ungeklärt. Jedoch kann die Tatsache, dass sowohl Fruchtschäden als auch Genschäden eine kausale Bedeutung besitzen, als gesichert angesehen werden. Da Fruchtschäden während des intrauterinen Lebens auf den Keimling einwirken, müssen sie als exogene Störungen angesehen werden, während Genschäden durch die Erbanlage auf das Individuum übertragen werden. Auf beide Aspekte soll ausführlicher eingegangen werden.

Erblichkeit

Hinweise auf die Erblichkeit der Spaltbildung finden sich schon seit Mitte des 18. Jahrhunderts. Es handelt sich hierbei jedoch ausschließlich um Mitteilungen über ein familiäres Auftreten dieser Fehlbildung, die wenig umfassend waren und gewöhnlich nur Einzelfälle betrafen (*Schröder 1935*). Erst im 20. Jahrhundert begann man mit der systematischen Familien- und Sippenuntersuchung.

Der um das Jahr 1900 vorherrschenden sog. „amniogenen Theorie“ (von *Winckel 1896, Michaelis 1900; beide zit. n. Schröder 1935*) zur kausalen Genese der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, wonach durch mechanische Einwirkung amniotischer Bänder die normale Vereinigung der das Gesicht bildenden Anlagen und Fortsätze verhindert wird, trat als erster *Haymann (1903) (zit. n. Schröder 1935)* entgegen. Er stellte bei 244 „Hasenscharten“ der Leipziger Chirurgischen Klinik in 20% der Fälle eine Heredität fest. Er forderte deshalb dazu auf, die Stammbäume der Patienten zu erforschen, um die Ätiologie der Hasenscharte untersuchen zu können.

Die Forschungsergebnisse der Familien- und Sippenuntersuchungen sind insgesamt als sehr widersprüchlich zu bewerten. Nur selten fanden sich Hinweise auf einen Erbgang, der den Mendel-Gesetzmäßigkeiten entspricht (siehe Kapitel 4.2.3, S. 48-53).

Die Beteiligung genetischer Faktoren an der Ausbildung der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ist dagegen unbestritten. Dafür sprechen:

1. die familiäre Häufung und das erhöhte Erkrankungsrisiko für Kinder betroffener Eltern oder für Geschwister
2. die höhere Konkordanz eineiiger Zwillinge gegenüber zweieiigen Zwillingen
3. die unterschiedliche Prävalenz der nicht syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in verschiedenen Populationen (*Fogh-Andersen 1982, Wyszynski et al. 1996*).

Jørgensen (1969) bzw. *Jørgensen und Gabka (1971)* gingen als erste davon aus, dass die Annahme eines multifaktoriellen genetischen Systems mit additiver Polygenie und Schwellenwerteffekt den besten Schlüssel zum Verständnis der Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten liefert. Zu den genetischen Faktoren treten also bestimmte Umweltfaktoren hinzu, damit die polygen determinierte Merkmals- oder Krankheitsbereitschaft realisiert wird. Auch bei den Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten findet sich ein komplexes Ineinandergreifen genetischer und exogener Faktoren, die in ihrer Gesamtheit für das Vorliegen

eines multifaktoriellen Systems mit additiver Genwirkung und Schwellenwerteffekt sprechen.

Der rasche Fortschritt der Molekulargenetik ermöglichte zwischenzeitlich die Identifikation von einigen für die Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit verantwortlichen Genen. Über die bereits untersuchten Genorte wurde in verschiedenen Übersichtsarbeiten ausführlich berichtet (*Schutte und Murray 1999, Carinci et al. 2000, Prescott et al. 2001, Carinci et al. 2003, Cobourne 2004, Jugessur und Murray 2005*).

Exogene Störungen

Für die überwiegende Anzahl der Spalten mit ungeklärter Ätiologie dürfte eine Vielfalt von exogenen Faktoren auf der Basis der beschriebenen genetischen Störanfälligkeit die auslösende Rolle spielen. In der Literatur finden sich Hinweise auf folgende Einflussfaktoren:

- **Mangelernährung:**

Durch Mangelernährung können vermehrt Spalten erzeugt werden, wobei in diesem Zusammenhang insbesondere ein Vitaminentzug bzw. eine Vitaminüberdosierung (*Cohlan 1954*) sowie ein Mangel an Folsäure (*Shaw et al. 1995*) von Bedeutung sind.

- **Medikamente und andere Noxen:**

Die gleiche Wirkung wurde auch im Zusammenhang mit verschiedenen Medikamenten (Kortikosteroide, Antikonvulsiva) (*Gorlin et al. 1990, Park-Wyllie et al. 2000*), Nikotin- (*Shaw et al. 1996, Wyszynski et al. 1997*) und Alkoholabusus (*Werler et al. 1991, Munger et al. 1996*) sowie ionisierenden Strahlen beobachtet (*Scherb und Weigelt 2004*).

- Stress und psychische Traumata:

Psychische Faktoren spielen im Komplex der exogenen Entstehungsursachen eher eine untergeordnete Rolle. Dennoch ist es möglich, dass Stress und psychische Traumata während der Schwangerschaft zu einer vermehrten Ausschüttung von Nebennierenhormonen (Kortikosteroide, Adrenalin) und Gewebshormonen führen, die eine schädliche Wirkung entfalten oder unterschwellige schädigende Faktoren in ihrer Wirkung verstärken können (*Andrä und Neumann 1998*).

- „Dysplastische Faktoren“

Darüber hinaus können auch sog. „dysplastische Faktoren“, wie unter anderem die Überreife des Eies, zu niedriges Alter der Mutter, zu hohes Alter der Mutter oder Störungen der Eierstockfunktion an der Entstehung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ursächlich beteiligt sein (*Bethmann 1975*).

1.3.3 Prävention

Die Einnahme von Multivitaminpräparaten und Folsäure soll nach Ergebnissen verschiedener Studien das Risiko einer LKG-Entstehung senken. *Tolarova (1982)* konnte bei Schwangeren mit bereits einem Kind mit LKG durch Vitamin-substitution das Wiederholungsrisiko für das Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von 7% auf 1% senken.

Die Wirksamkeit einer Folsäuresubstitution in den ersten Schwangerschaftsmonaten zur Vermeidung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten widersprüchlich diskutiert, wobei sich etwa genauso viele Autoren für einen positiven, spaltenprotektiven Effekt der Substitutionstherapie aussprechen (*Czeizel et al. 1996, Hartridge et al. 1999, Bienengraber et al. 2002*) wie dagegen (*Czeizel et al. 1992, Hayes et al. 1996, Shaw et al., 1998*). Der genaue Wirkmechanismus dieses spaltenprotektiven, wahrscheinlich dosisabhängigen Effekts (*Czeizel et al. 1999*) ist noch nicht ausreichend geklärt. Es könnten jedoch genetische

Varianten der Enzyme des Folsäurestoffwechsels sein, die über Erfolg oder Misserfolg einer solchen Substitutionstherapie entscheiden (*Martinelli et al. 2001, Grunert et al. 2002*).

1.4 Zielsetzung der Untersuchung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, bei Patienten mit nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Universität in Marburg aus den Jahren 1996 und 1997 eine Stammbaumerhebung durchzuführen.

Im Einzelnen sollten Antworten auf folgende Fragen gefunden werden:

- Wie häufig gibt es im Untersuchungskollektiv Hinweise auf eine Heredität der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ?
- Folgt die Vererbung den Mendel-Gesetzmäßigkeiten im Sinne eines monogenen Erbgangs ?
- Wie ist die Geschlechtsverteilung der Merkmalsträger ?
- Wie groß ist der Anteil der LKG-Spalten bei Kindern mit einem betroffenen Elternteil ?
- Wie groß ist der Anteil der LKG-Spalten bei Kindern phänotypisch gesunder Eltern ?

Die Ergebnisse sollen vor dem Hintergrund des aktuellen Kenntnisstands zur Erbllichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten diskutiert und bewertet werden. Zudem soll für die Geschwister und Nachkommen der Betroffenen eine Abschätzung des Wiederholungsrisikos einer LKG-Spalte vorgenommen werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In den Jahren 1996 und 1997 wurden im Patientengut der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Universität in Marburg 104 Neuerkrankungen mit Lippenspalten, Lippen-Kiefer-Spalten, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder isolierten Gaumenspalten (im Folgenden zusammenfassend als Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten bezeichnet) registriert. Alle Patienten wurden eingehend in Hinblick auf weitere Fehlbildungen untersucht, die auf eines der zahlreichen mit einer Spaltbildung assoziierten Syndrome hinweisen können.

Bei 59 Patienten mit einer nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte war es möglich, eine Familienanamnese in Hinblick auf das Vorkommen weiterer Merkmalsträger zu erheben, die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zur Auswertung kamen.

2.2 Erhebung der Familienanamnese

Die Familienanamnesen wurden in der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Sprechstunde der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Philipps-Universität Marburg erhoben. Dabei fand ein selbstentwickelter standardisierter Anamnesebogen (siehe Anhang) Anwendung, der das Vorkommen von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in der Familie von Mutter und Vater des betroffenen Kindes über drei Generationen (Parentalgeneration, Filialgeneration 1, Filialgeneration 2) erfasste. Auf dem Anamnesebogen konnte mit den Antwortoptionen „ja“, „nein“ oder „unbekannt“ angegeben werden, ob in den drei Generationen weitere familiäre Merkmalsträger bekannt sind.

2.2 Erstellung der Stammbäume

Bei denjenigen Patienten, bei denen die Familienanamnese mindestens einen weiteren Merkmalsträger zeigte, wurden die anamnestisch erhobenen Daten mit Hilfe des Blockdiagramm-Programmes Visio 4 (Visio International Ltd.) als Stammbäume dargestellt. Die Darstellung erfolgte in modifizierter Form auf der Basis des von der International Federation of Eugenic Organization herausgegebenen standardisierten Systems zur Darstellung von Sippentafeln. Die verwendeten Stammbaumsymbole sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

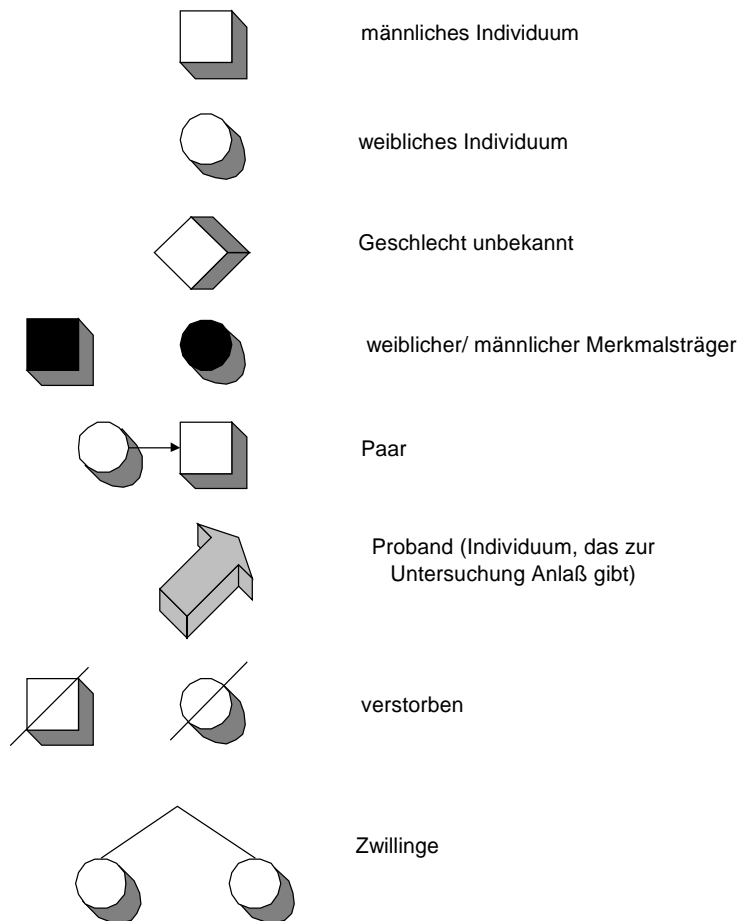


Abb. 3: Legende der verwendeten Stammbaumsymbole

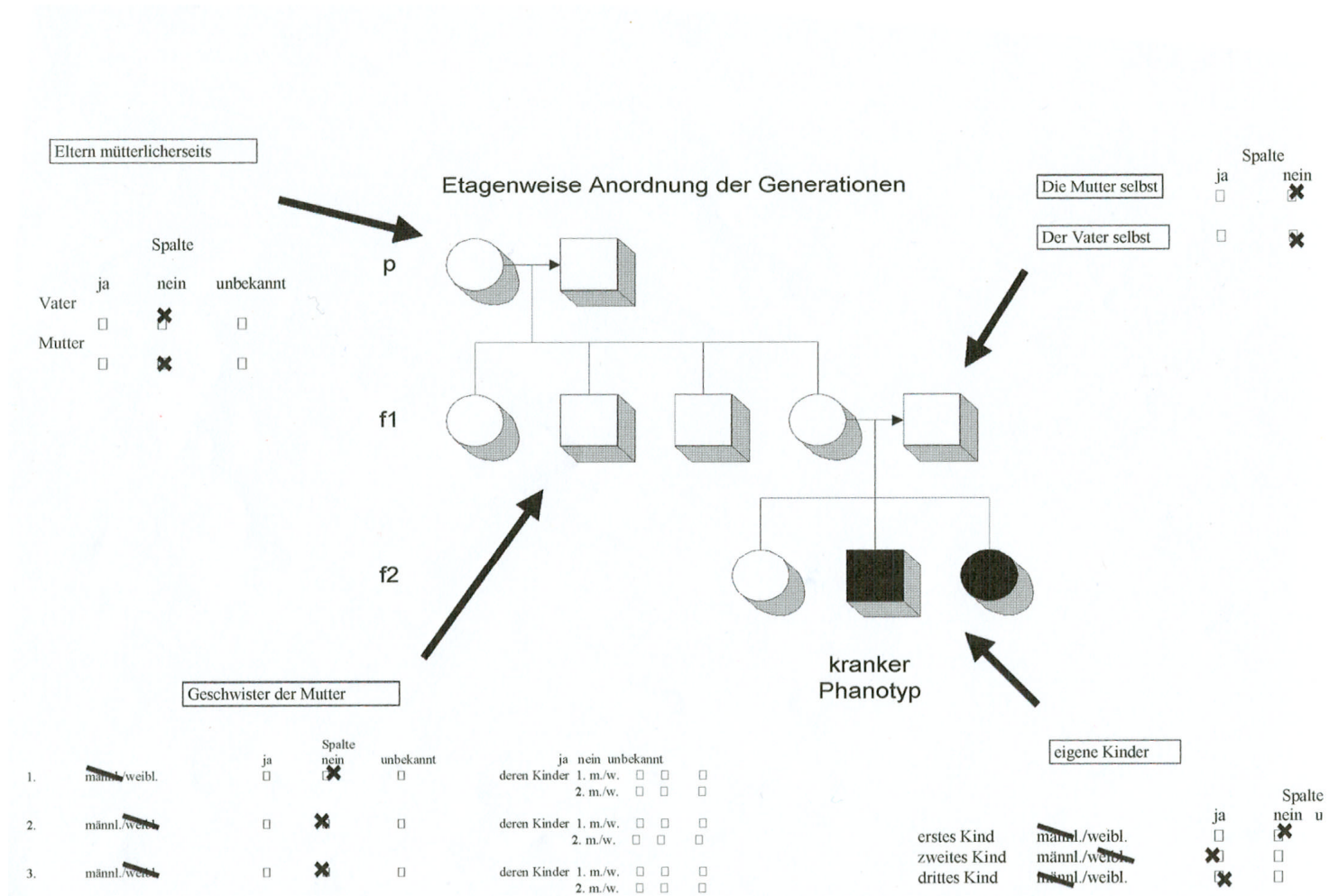


Abb. 4: Beispiel für die Umsetzung der Anamnesedaten in einem Familienstammbaum

Unter Verwendung der in Abbildung 3 dargestellten Symbole wurde eine Generationsfolge erstellt, die ausgehend vom gekennzeichneten Probanden etagenweise die Parental-, Filial 1- und Filial 2-Generation umfasste. Merkmals-träger wurden gekennzeichnet. Abbildung 4 auf S. 20 gibt ein Beispiel für die Umsetzung der Anamnesedaten in einen Familienstammbaum.

2.3 Auswertung der Stammbäume

2.3.1 Einzelauswertung

Bei der Auswertung der Familienstammbäume wurde anhand der in Tabelle 1 dargestellten, selbstentwickelten Systematik untersucht, ob sich Hinweise auf Mendel-Gesetzmäßigkeiten und damit auf einen monogenen Erbgang finden, oder ob hier eher von einem polygenen Erbgang auszugehen ist.

	ja	nein
<i>Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang</i>		
Das erkrankte Individuum hat einen erkrankten Elternteil.		
Ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50% normale und 50% erkrankte Nachkommen.		
Nicht erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen.		
Es gibt eine vertikale Transmission über mehrere Generationen.		
<i>Hinweise auf einen autosomal-rezessiven Erbgang</i>		
Beide Eltern sind phänotypisch unauffällig.		
Die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind phänotypisch unauffälliger Eltern beträgt 25%.		
Es gibt keine vertikale Transmission der Erkrankung.		
Es gibt kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousins/Cousins oder Onkel/Tanten.		

Tab. 1: Systematik zur Auswertung der Stammbäume

2.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der 24 Stammbäume erfolgte unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

- Anzahl aller in den Stammbäumen erfassten Personen
- Anzahl und Verwandtschaftsgrad der Merkmalsträger
- Geschlecht der Merkmalsträger
- Anteil der LKG-Spalten bei Kindern mit einem betroffenen Elternteil
- Anteil der LKG-Spalten bei Kindern phänotypisch gesunder Eltern.

3 Ergebnisse

3.1 Heredität

In 34 von 59 Familien (57,6%) konnte anamnestisch nur der Proband als Merkmalsträger ermittelt werden. 25 Stammbäume (42,4%) hingegen wiesen eine positive Familienanamnese auf, d.h. dass mehr als ein Familienmitglied Merkmalsträger war (Abb. 5).

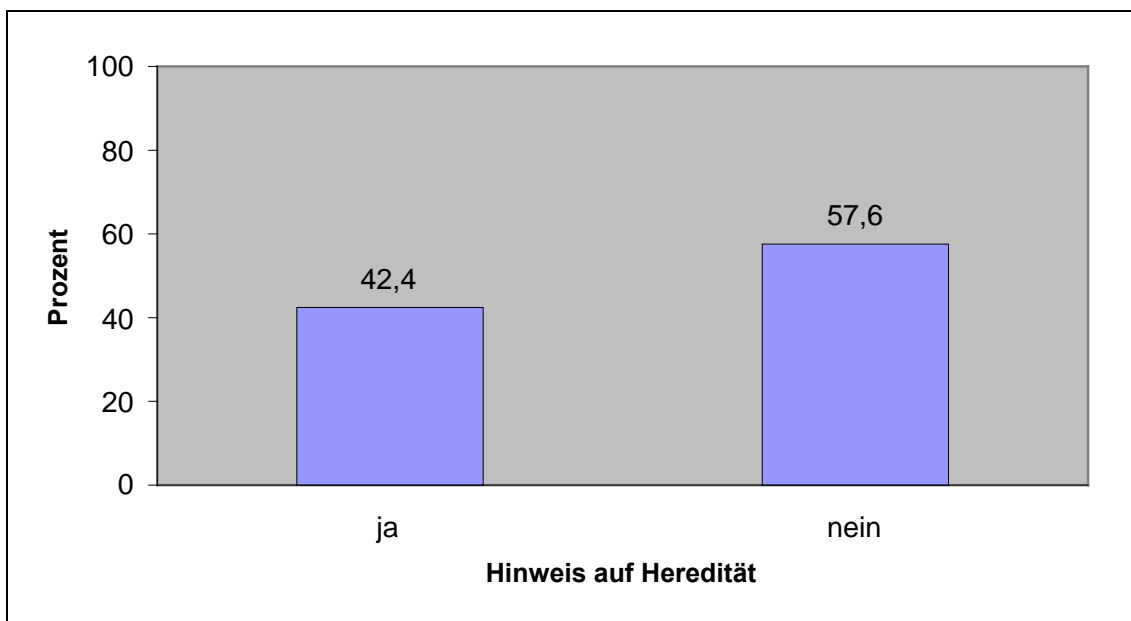


Abb. 5: Hinweis auf Heredität der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (n = 59)

Da sich herausstellte, dass zwei getrennt erfasste Probanden miteinander verwandt waren, wurden die beiden Stammbäume zusammengeführt (Stammbaum 14), so dass insgesamt nur 24 Stammbäume mit erkennbarer Heredität zur Auswertung kamen. Der zweite Betroffene innerhalb dieser Familie wurde als Angehöriger des ersten Merkmalsträgers bewertet.

Merkmalsträger nur in der f2-Generation waren in 5 Stammbäumen (20,8%) zu beobachten. Merkmalsträger in der f2- sowie in der f1-Generation gab es in 8 Familien (33,3%), während 2 Stammbäume (8,3%) in der f2- und in der p-Generation Merkmalsträger aufwiesen. Im erweiterten Verwandtschaftsgrad des Probanden konnten in 9 Fällen (37,5%) Merkmalsträger ermittelt werden (Tab. 2).

Verteilung der Merkmalsträger	Anzahl	Prozent
Merkmalsträger nur in der f2-Generation	5	20,8
Merkmalsträger in der f2- und in der f1-Generation	8	33,3
Merkmalsträger in der f2- und in der p-Generation	2	8,3
Merkmalsträger im erweiterten Verwandtschaftsgrad	9	37,5

Tab. 2: Verteilung der Merkmalsträger innerhalb der Stammbäume (n = 24)

3.2 Vererbungsmodus

3.2.1 Einzelauswertung der Stammbäume

Die Einzelauswertung der auf S. 27 bis 38 dargestellten Stammbäume nach den in Tab. 1 dargestellten Kriterien ergab keinerlei Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang. In 15 der 24 Fälle (62,5%) war das Vorliegen eines autosomal-rezessiven Erbgangs nicht auszuschließen, für eine eindeutige Beurteilung reichen die Informationen, die aus einem Stammbaum über drei Generationen gewonnen werden können, jedoch nicht aus.

Die Ergebnisse der Einzelauswertungen sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Ergebnisse

Bewertungskriterien	SB1	SB2	SB3	SB4	SB5	SB6	SB7	SB8
<i>Kriterien für einen autosomal-dominanten Erbgang</i>								
Das erkrankte Individuum hat einen erkrankten Elternteil.	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50% normale und 50% erkrankte Nachkommen.	?	ja	?	?	nein	nein	?	?
Nicht erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen.	?	?	?	?	nein	?	?	?
Es gibt eine vertikale Transmission über mehrere Generationen.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<i>Kriterien für einen autosomal-rezessiven Erbgang</i>								
Beide Eltern sind phänotypisch unauffällig.	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	ja
Die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind phänotypisch unauffälliger Eltern beträgt 25%.	--	--	--	--	?	?	?	?
Es gibt keine vertikale Transmission der Erkrankung.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Es gibt kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousinen/Cousins oder Onkel/Tanten.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Bewertung								
Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hinweise auf einen autosomal-rezessiven Erbgang	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja	nein

Tab. 3: Ergebnisse der Einzelauswertung der Stammbäume (= SB)

Ergebnisse

Bewertungskriterien	SB9	SB10	SB11	SB12	SB13	SB14	SB15	SB16
<i>Kriterien für einen autosomal-dominanten Erbgang</i>								
Das erkrankte Individuum hat einen erkrankten Elternteil.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50% normale und 50% erkrankte Nachkommen.	?	?	?	?	?	?	?	?
Nicht erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen.	?	?	?	?	?	?	?	?
Es gibt eine vertikale Transmission über mehrere Generationen.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<i>Kriterien für einen autosomal-rezessiven Erbgang</i>								
Beide Eltern sind phänotypisch unauffällig.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind phänotypisch unauffälliger Eltern beträgt 25%.	?	?	?	ja	ja	?	?	?
Es gibt keine vertikale Transmission der Erkrankung.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Es gibt kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousinen/Cousins oder Onkel/Tanten.	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Bewertung								
Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hinweise auf einen autosomal-rezessiven Erbgang	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	ja

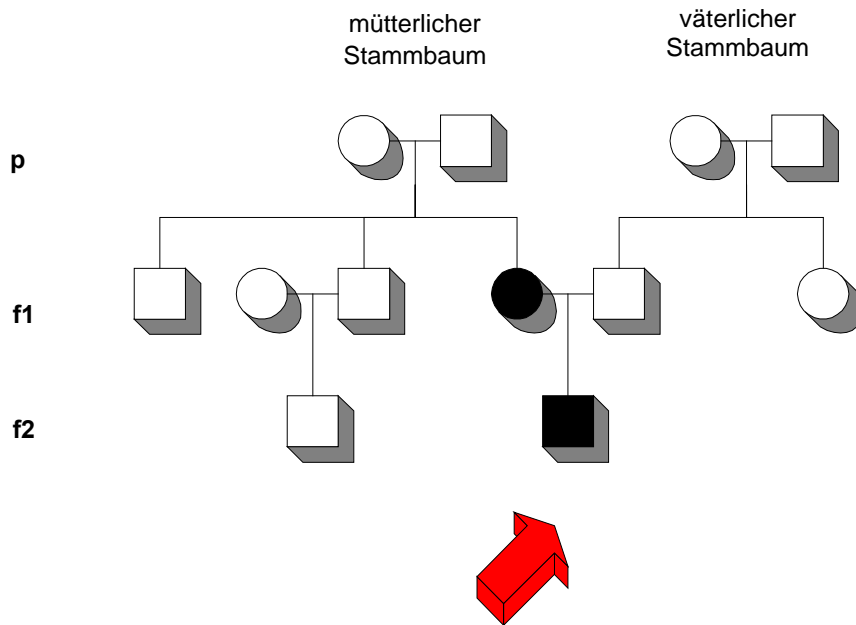
Tab. 3 (Forts.): Ergebnisse der Einzelauswertung der Stammbäume (= SB)

Ergebnisse

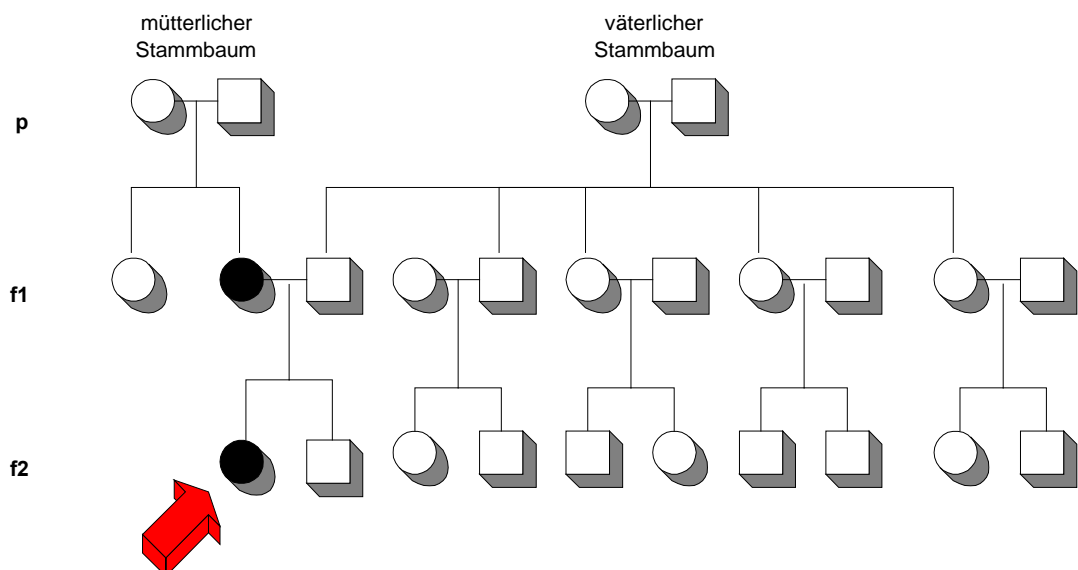
Bewertungskriterien	SB17	SB18	SB19	SB20	SB21	SB22	SB23	SB24
<i>Kriterien für einen autosomal-dominanten Erbgang</i>								
Das erkrankte Individuum hat einen erkrankten Elternteil.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Ein erkranktes Individuum hat im Durchschnitt 50% normale und 50% erkrankte Nachkommen.	?	?	?	?	?	?	?	?
Nicht erkrankte Kinder eines erkrankten Elternteils haben selber keine erkrankten Nachkommen.	?	?	?	?	?	?	?	?
Es gibt eine vertikale Transmission über mehrere Generationen.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<i>Kriterien für einen autosomal-rezessiven Erbgang</i>								
Beide Eltern sind phänotypisch unauffällig.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Die erwartete Krankheitshäufigkeit für jedes Kind phänotypisch unauffälliger Eltern beträgt 25%.	?	ja	?	ja	?	?	?	?
Es gibt keine vertikale Transmission der Erkrankung.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Es gibt kein Auftreten der Erkrankung bei kollateralen Familienmitgliedern wie Cousinen/Cousins oder Onkel/Tanten.	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Bewertung								
Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hinweise auf einen autosomal-rezessiven Erbgang	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Tab. 3 (Forts.): Ergebnisse der Einzelauswertung der Stammbäume (= SB)

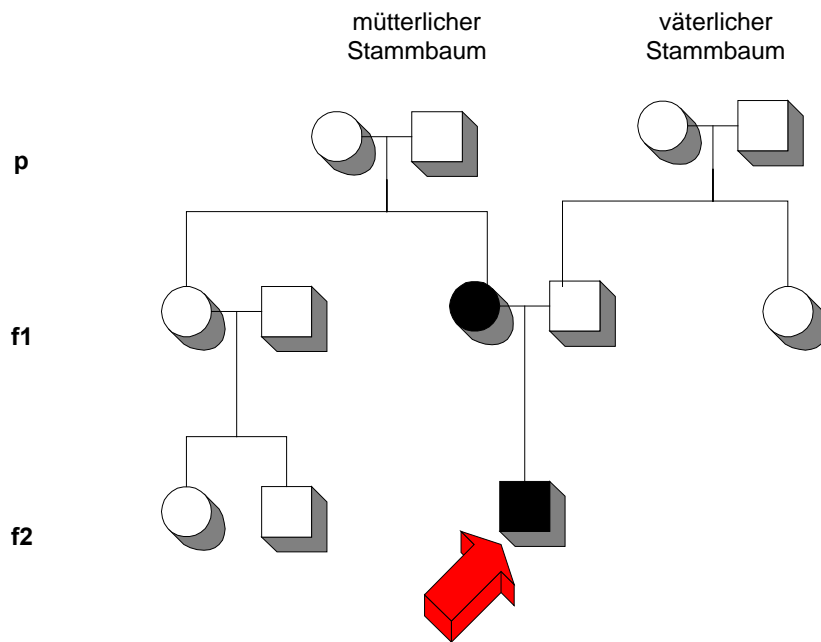
Stammbaum 1



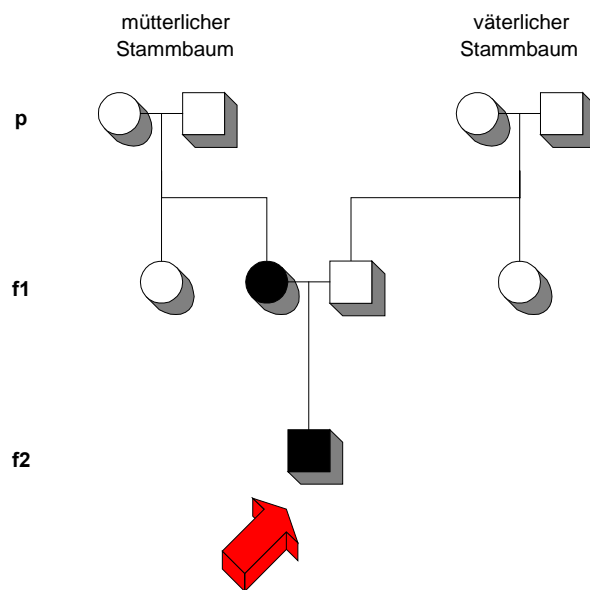
Stammbaum 2



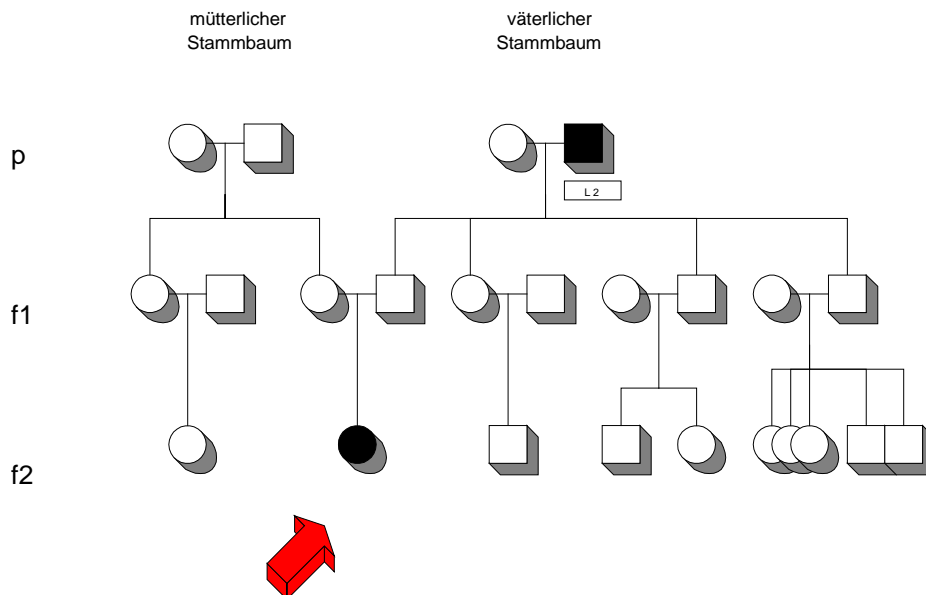
Stammbaum 3



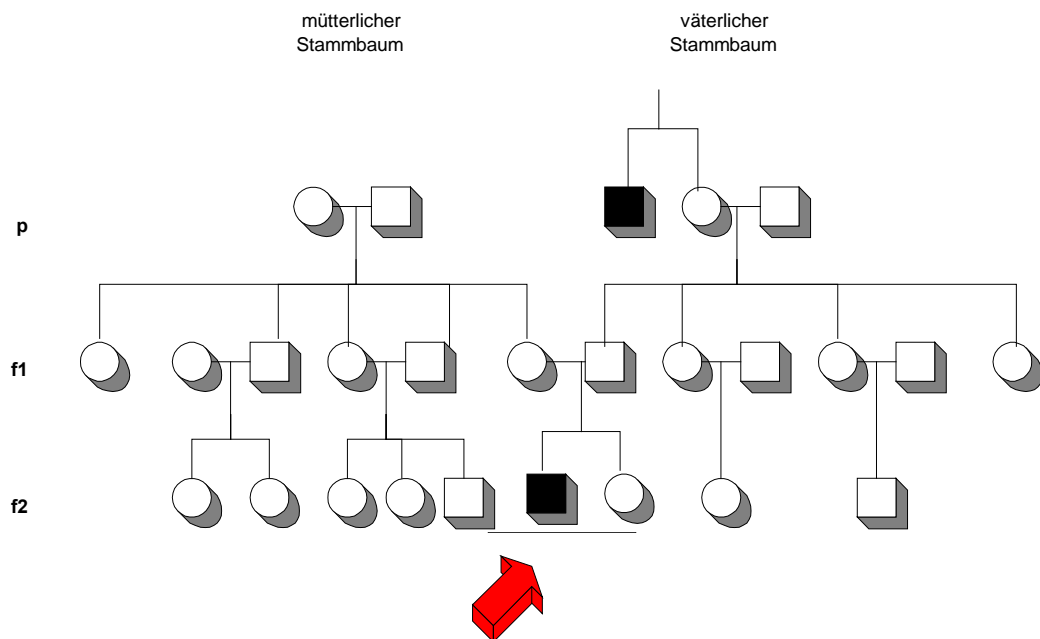
Stammbaum 4



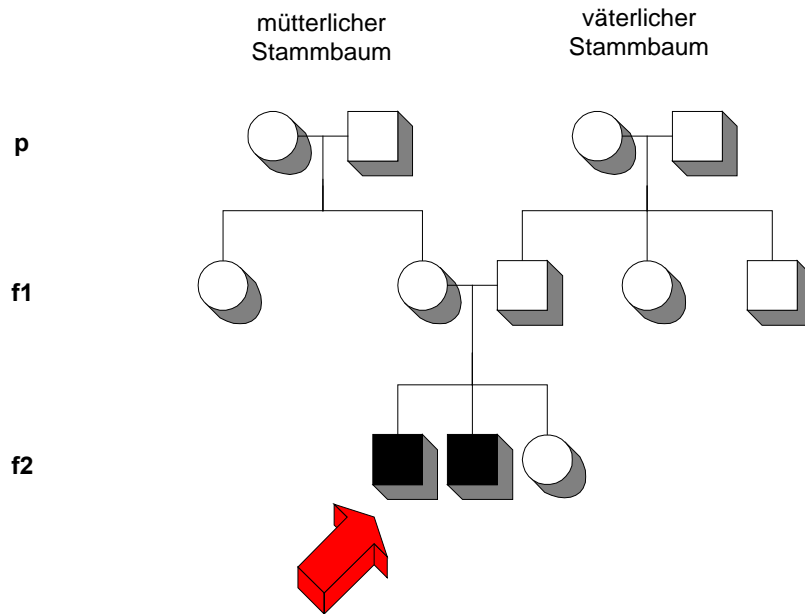
Stammbaum 5



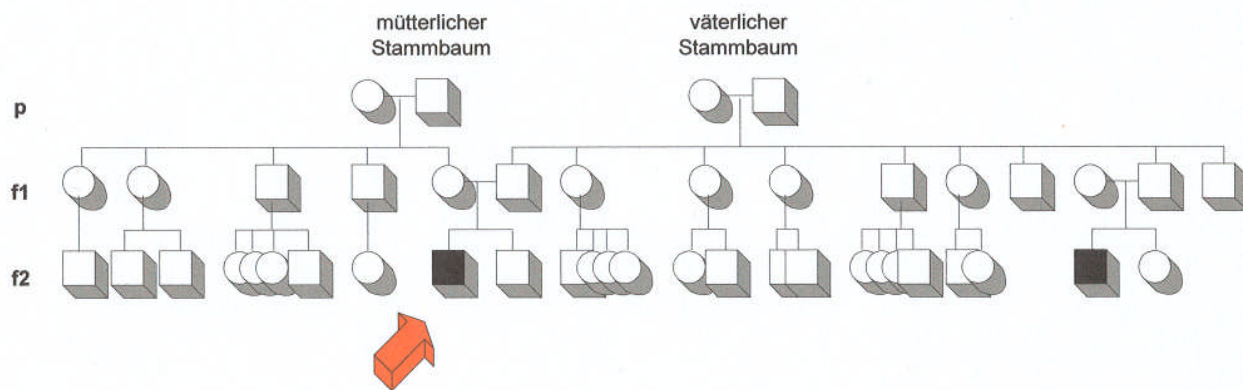
Stammbaum 6



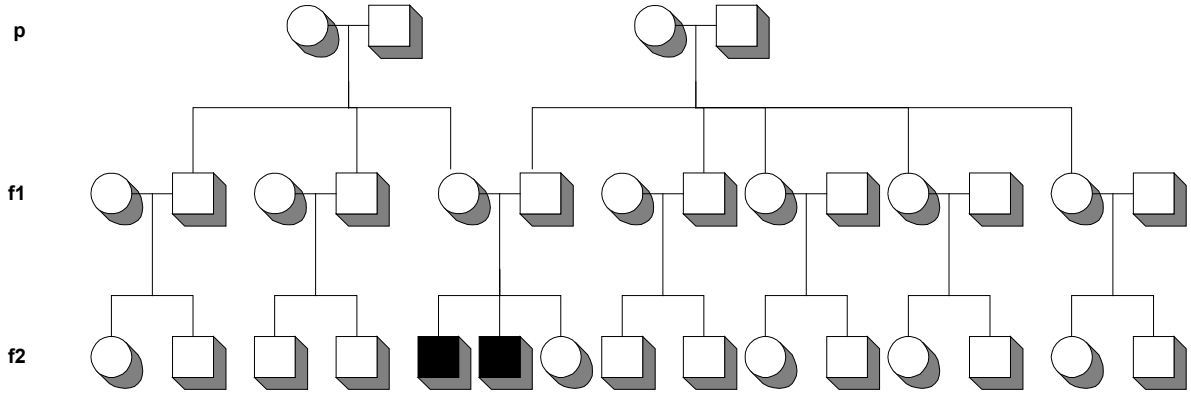
Stammbaum 7



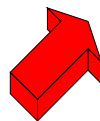
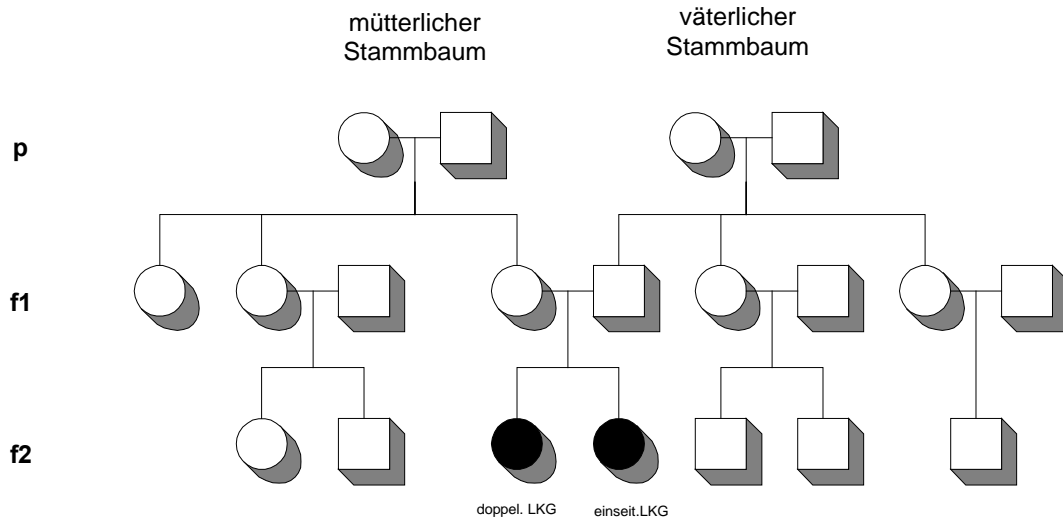
Stammbaum 8



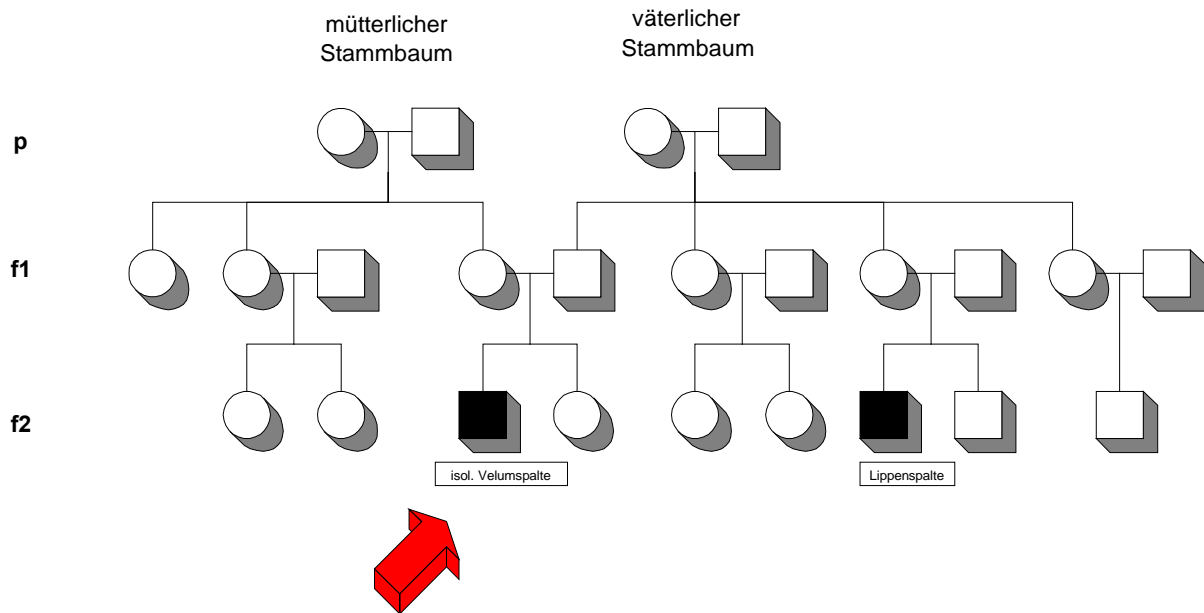
Stammbaum 9



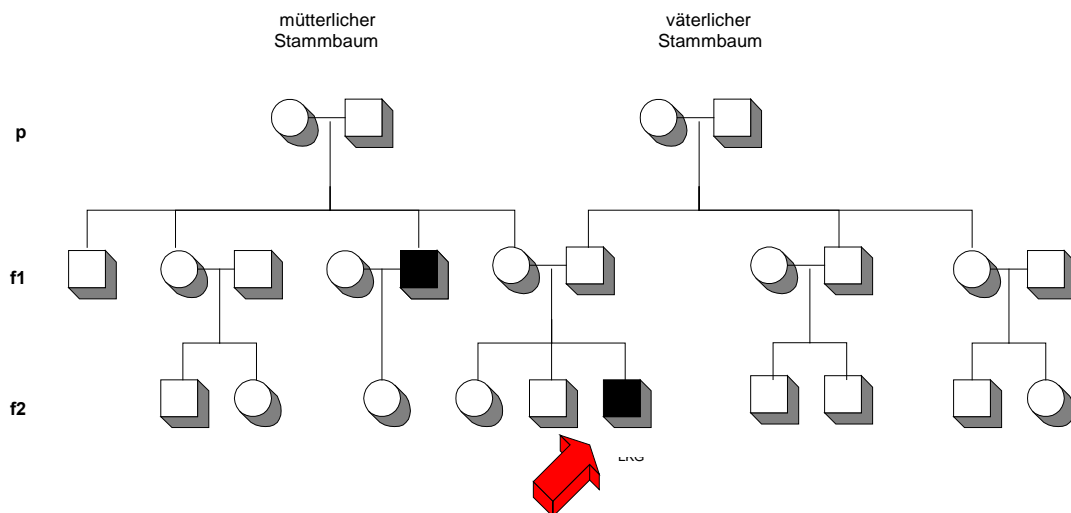
Stammbaum 10



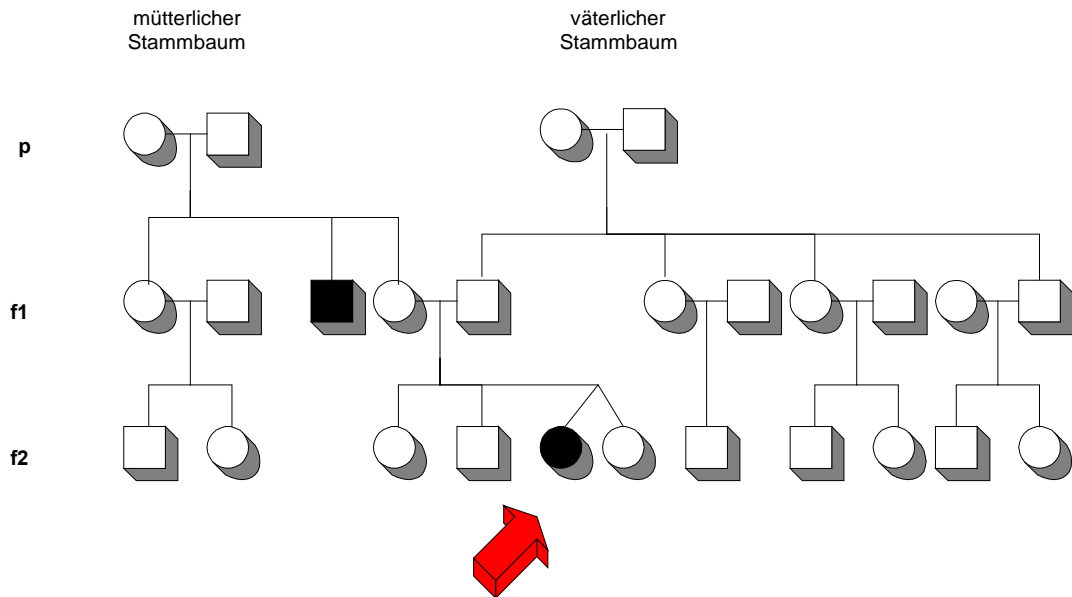
Stammbaum 11



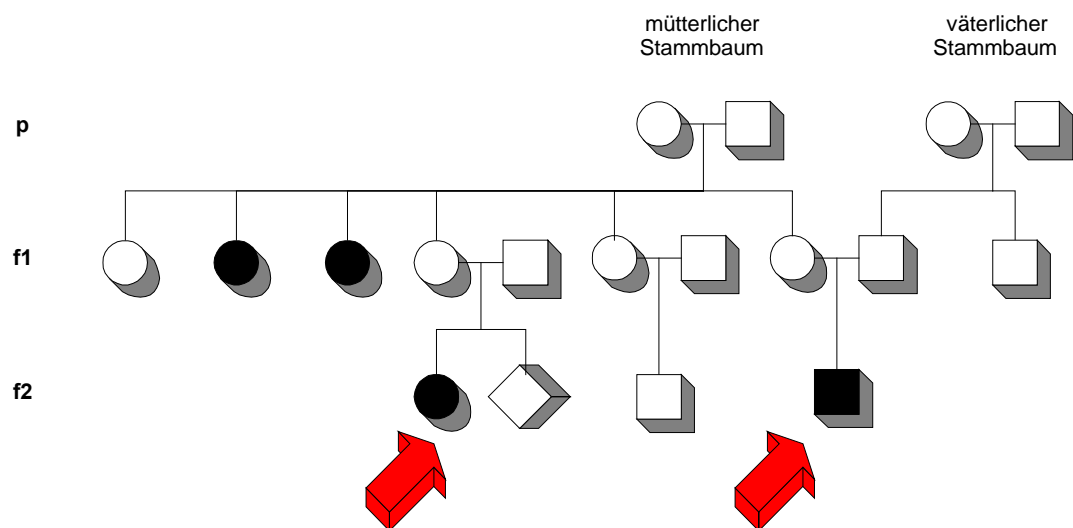
Stammbaum 12



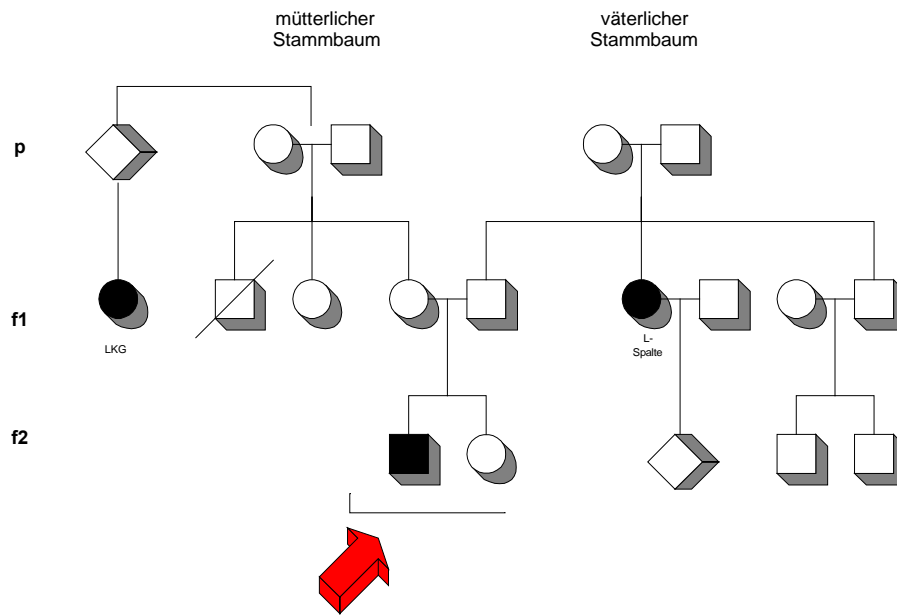
Stammbaum 13



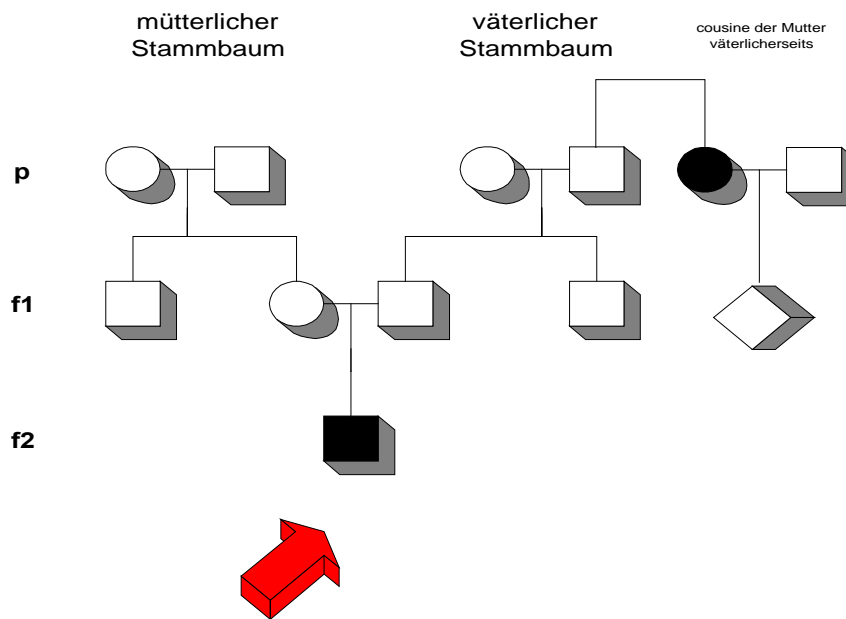
Stammbaum 14



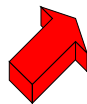
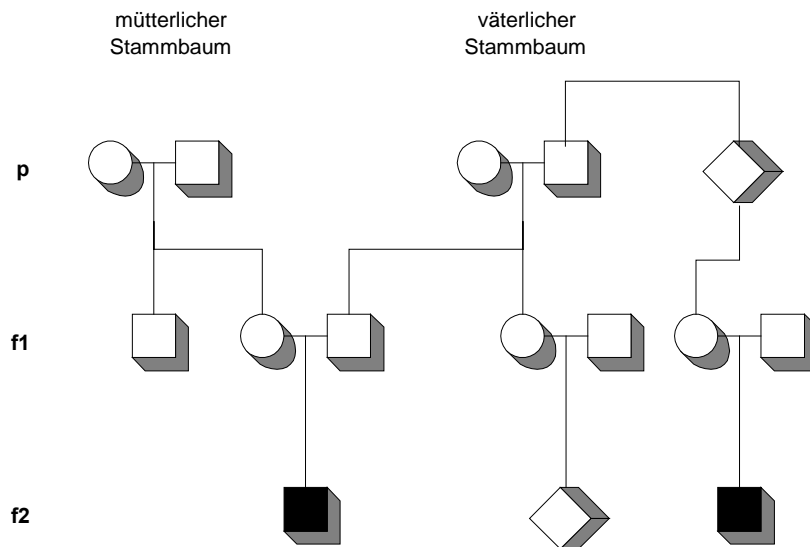
Stammbaum 15



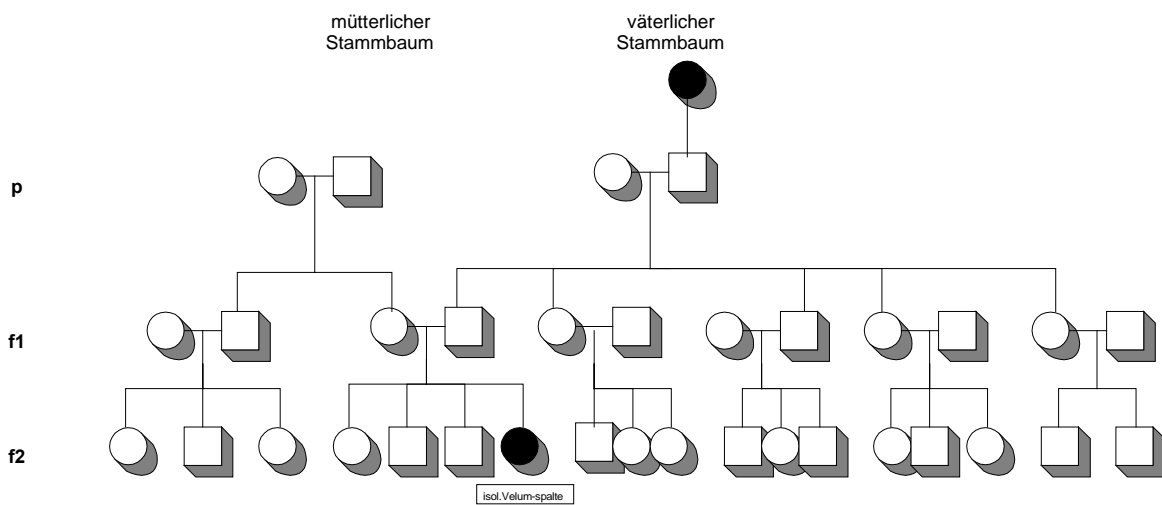
Stammbaum 16



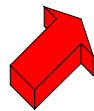
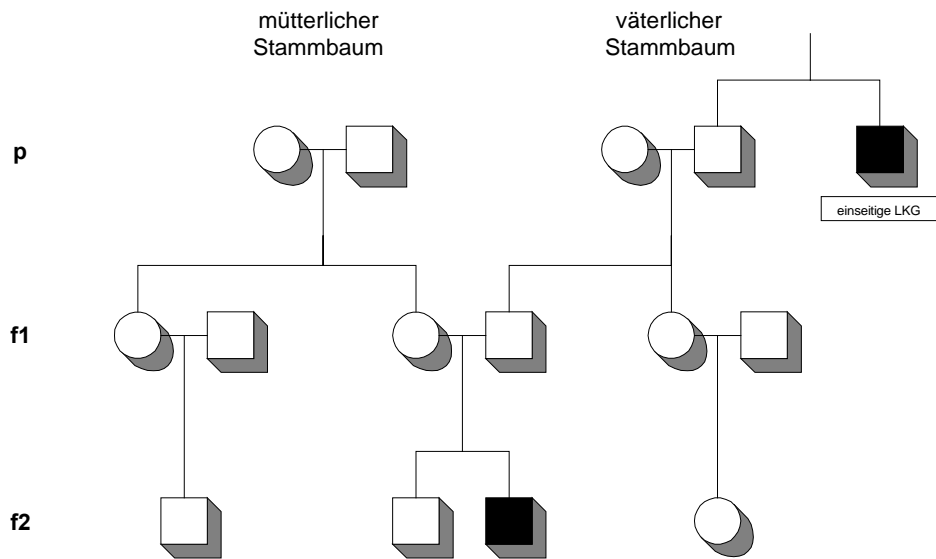
Stammbaum 17



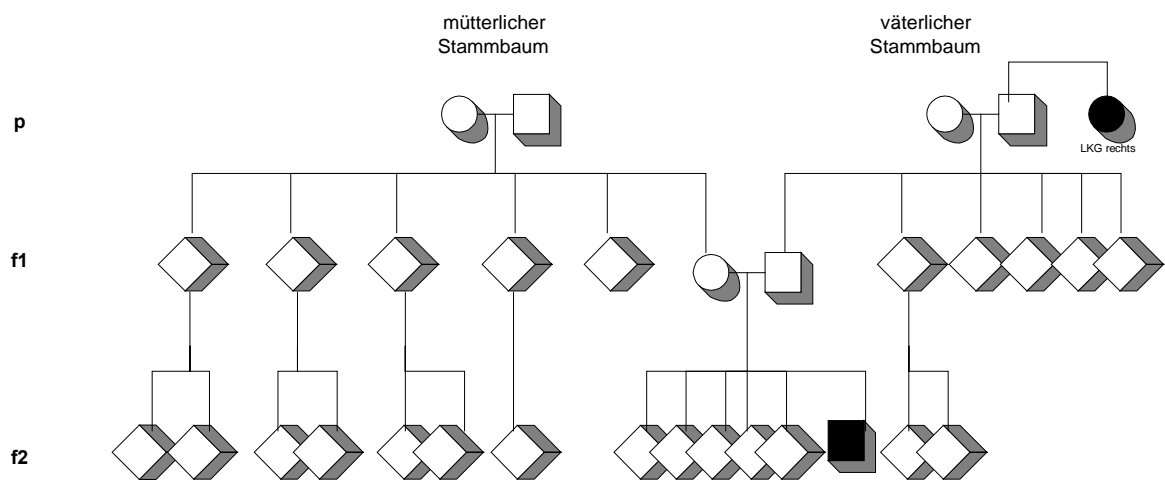
Stammbaum 18



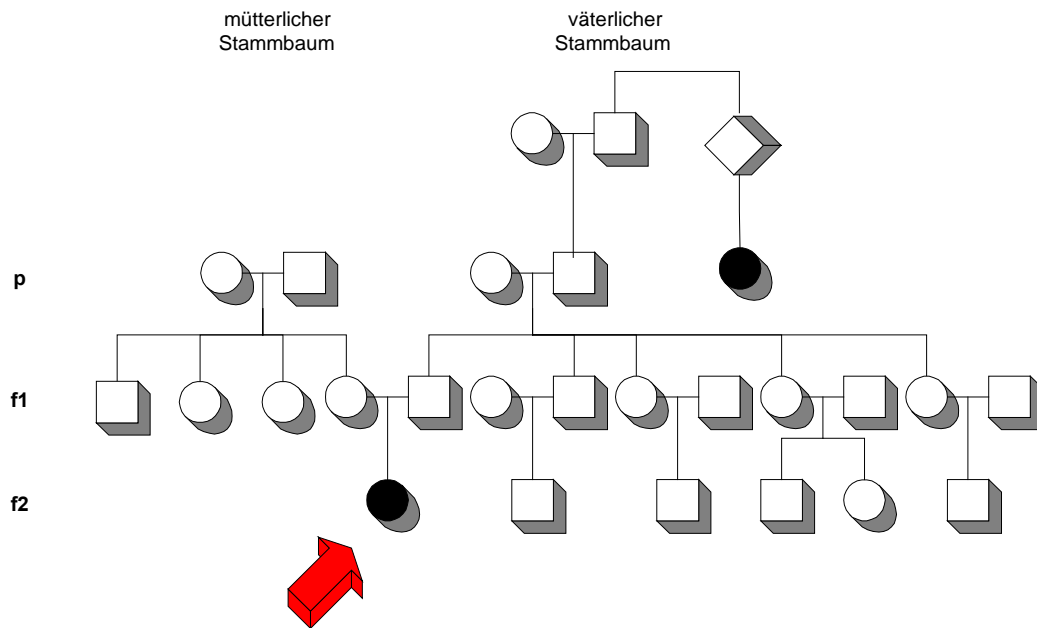
Stammbaum 19



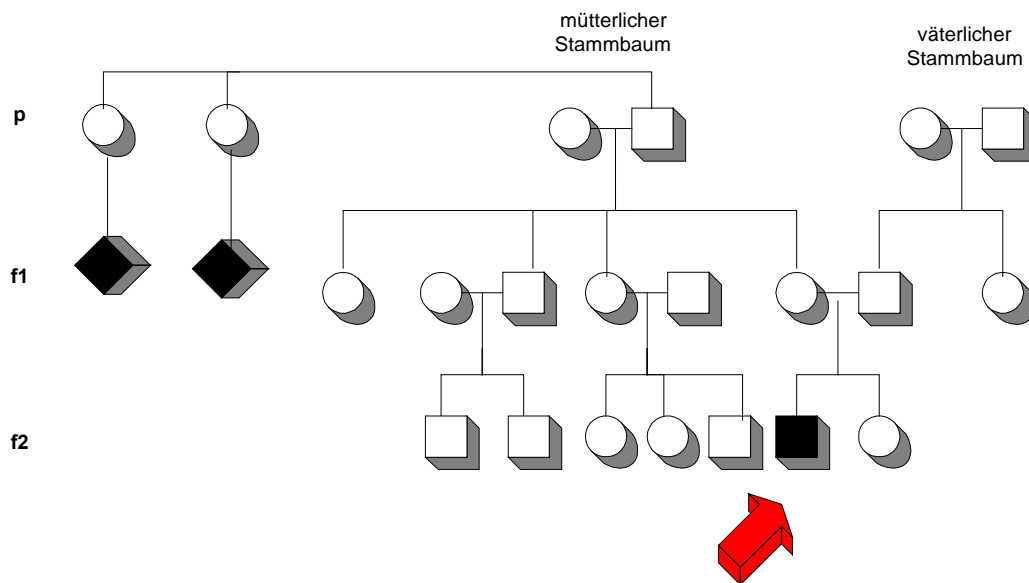
Stammbaum 20



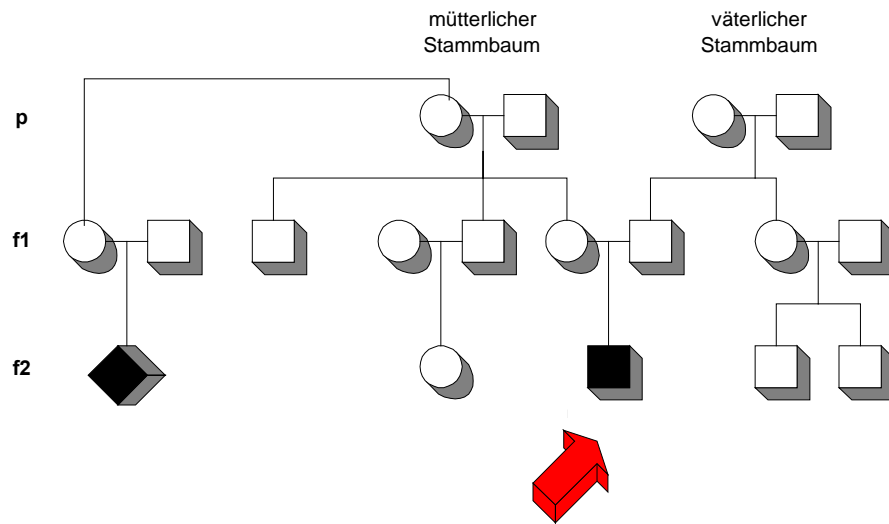
Stammbaum 21



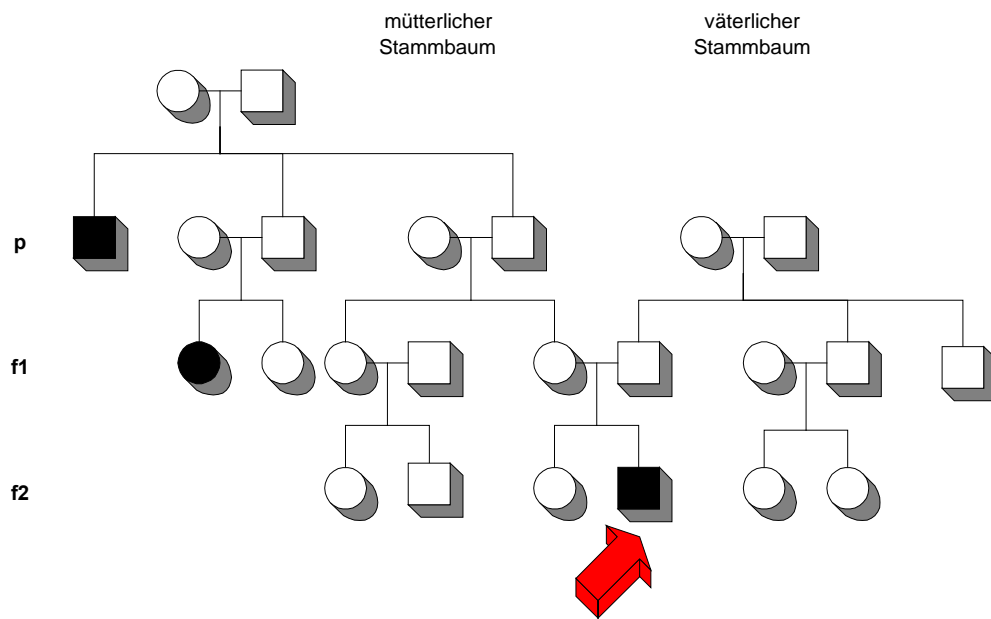
Stammbaum 22



Stammbaum 23



Stammbaum 24



3.2.2 Statistische Auswertung

3.2.2.1 Anzahl der erfassten Personen

Durch die Erhebung der Familienanamnese von 24 Probanden konnten insgesamt 531 Personen erfasst werden. Dabei entfielen 190 Personen auf die f2-Generation, 226 Personen auf die f1-Generation und 115 Personen auf die Parentalgeneration (Tab. 4).

Generation	Anzahl der Personen
f2-Generation	190
f1-Generation	226
p-Generation	115
Gesamt	531

Tab. 4: Anzahl der in den Stammbäumen erfassten Personen

3.2.2.2 Anzahl und Verwandtschaftsgrad der Merkmalsträger

In der 24 Familienstammbäumen fanden sich 53 Personen mit LKG-Spalten. Dabei handelte es sich um 24 Probanden, 3 Geschwister der Probanden, 4 Elternteile, 3 Cousins/Cousinen, 5 Onkel/Tanten, 1 Großvater/Großmutter sowie 13 Personen im erweiterten Verwandtschaftsgrad der Probanden.

Verwandtschaftsgrad	Anzahl der Personen
Probanden	24
Geschwister der Probanden	3
Elternteile der Probanden	4
Cousins/Cousinen	3
Onkel/Tanten	5
Großvater/Großmutter	1
Erweiterter Verwandtschaftsgrad	13
Gesamt	53

Tab. 5: Verwandtschaftsgrad der Merkmalsträger

3.2.2.3 Geschlecht der Merkmalsträger

Bei 50 der 53 Merkmalsträger war das Geschlecht bekannt, wobei 29 Probanden männlichen (58%) und 21 weiblichen (42%) Geschlechts waren. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von ca. 3 : 2.

3.2.2.4 Anteil der LKG-Spalten bei Kindern mit einem betroffenen Elternteil

Die vier Elternpaare mit einem betroffenen Elternteil hatten insgesamt 5 Kinder, wovon 4 Kinder an einer LKG-Spalte litten. Dies entspricht einem Verhältnis krank : gesund von 4 : 1. Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Probandenzahl von eingeschränkter Aussagekraft, insbesondere da es sich bei 3 der 4 Probanden um Einzelkinder handelte.

3.2.2.5 Anteil der LKG-Spalten bei Kindern phänotypisch gesunder Eltern

Die verbleibenden phänotypisch gesunden Elternpaare (n = 20) hatten insgesamt 45 Kinder. 23 davon hatten eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte und 22 waren gesund. Dies entspricht einem Verhältnis krank : gesund von 1 : 1.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Die vorliegende Untersuchung unterliegt folgenden methodischen Einschränkungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen:

- Erhebung der Familienanamnese durch Befragung der Eltern

Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf Daten, die durch Befragung der Eltern der betroffenen Spaltenträger gewonnen wurden. Selbst bei sorgfältiger Anamneserhebung kann diese Vorgehensweise nur zu Richtwerten führen, da eine vollständige Ermittlung aller Merkmalsträger retrospektiv nicht möglich ist. Die Angaben der Befragten brauchen nicht wesentlich falsch zu sein. Vielmehr kennt der Befragte Spaltenträger in Seitenlinien und älteren Generationen nicht, insbesondere wenn die Fehlbildung nur gering ausgeprägt war. Vor allem versteckte Spaltformen dürften in der Regel übersehen worden sein. Eine Untersuchung der Eltern und Geschwister des Merkmalsträgers auf Mikroformen (Lippen- und Kieferkerbe, Verdopplung, Fehlanlage und Formanomalie eines oberen seitlichen Schneidezahns, submuköse Gaumenspalten, Uvula bifida) wurde im Rahmen der vorliegenden Studie jedoch durchgeführt, da diese bei der Beurteilung des Wiederholungsrisikos berücksichtigt werden müssen.

Trotz dieser Mängel wird die Erhebung der Familienanamnese bis heute angewendet. Aufgrund ihrer methodischen Einschränkungen ist jedoch davon auszugehen, dass die tatsächliche Erblichkeitsquote höher zu veranschlagen ist, als das vorliegende Ergebnis vermuten lässt.

- Keine Unterscheidung zwischen Lippenspalten mit oder ohne Kiefer-Gaumen-Spalten und isolierten Gaumenspalten

Lange Zeit ging man davon aus, dass Lippenspalten mit oder ohne Kiefer-Gaumen-Spalten (Typ I) sowie isolierte Gaumenspalten (Typ II) zwei genetisch verschiedene und voneinander unabhängige Fehlbildungen sind. Dieser Unterschied ging aus typischen Stammbäumen von Fehlbildungsgruppen hervor, wobei *Fogh-Andersen (1942, 1964)* annahm, dass der Typ I überwiegend rezessiv vererbt wird und männlich geschlechtsgebunden ist, der Typ II dagegen nur zum Teil erblich ist und einem unvollständigen, einfach dominanten Erbgang unterliegt. In der Zwischenzeit wurden von verschiedenen Autoren Argumente angeführt, die gegen die Hypothese der ätiologischen Verschiedenheit von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und isolierten Gaumenspalten sprechen (*Coccia und Bixler 1967, Charbora und Horowitz 1974, Holtgrave 1983, Schulze 1986*). Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zwischen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und isolierten Gaumenspalten differenziert, sondern eine gemeinsame Auswertung der verschiedenen Spalttypen vorgenommen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Geschlechtsverteilung der Spaltenträger

Bei 50 Merkmalsträgern lagen Angaben zum Geschlecht vor, wobei 29 Probanden männlich (58%) und 21 weiblich (42%) waren. Die größere Inzidenz von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten beim männlichen Geschlecht steht in Einklang mit den Beobachtungen in der Literatur (z.B. *Fogh-Andersen 1942, Woolf et al. 1963, Saxen 1975, Bonaiti et al. 1982, Crawford und Sofaer 1987, Calzolari et al. 1988*).

Das Geschlecht stellt bei vielen multifaktoriellen Merkmalen einen die Manifestation hemmenden bzw. fördernden Faktor dar. Damit hängt nach Auffassung von *Walther (1984)* die Knabenwendigkeit bei der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte zusammen.

4.2.2 Heredität der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

In 25 der 59 Stammbäume (42%), die in der vorliegenden Untersuchung ausgewertet wurden, konnte als Hinweis auf eine Erbllichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte zusätzlich zum betroffenen Patienten noch mindestens ein weiterer Merkmalsträger ermittelt werden. Der Wert liegt im oberen Drittel der in Tab. 6 chronologisch dargestellten Literaturangaben, die zwischen 6% (*Stobwasser 1882; zit. n. Uebermuth 1938*) und 57% (*Davis 1928; zit. n. Schulze 1964*) rangieren.

Die Mehrzahl der Spalten tritt aber sporadisch auf, d.h. ohne familienanamnestische Hinweise auf eine genetische Grundlage. Dies war im vorliegenden Patientenkollektiv in 58% der Fälle gegeben. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein Solitärfall einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte noch keinen Rückschluss auf eine fehlende genetische Ursache zulässt. In derartigen Fällen kann unter anderem eine Polygenie oder Rezessivität vorliegen, in denen eine Wiederholung in der Familie – zumindest bei der geringen Kinderzahl von heute – nicht sehr wahrscheinlich ist (*Neumann 1989*). Ebenso kann wie bereits erwähnt die Erhebung der Familienanamnese unvollständig sein, was ebenfalls zur Folge hat, dass die Anzahl der sporadischen Fälle zu hoch eingeschätzt wird.

Autor	Anzahl der Probanden	Erblichkeit
Stobwasser 1882 (zit. n. Uebermuth 1938)	70	6%
Fritsche 1878 (zit. n. Uebermuth 1938)	52	20%
Gotthelf 1885 (zit. n. Uebermuth 1938)	56	12%
Müller 1886 (zit. n. Uebermuth 1938)	270	12%
Haymann 1903 (zit. n. Uebermuth 1938)	244	20%
Haug 1904 (zit. n. Uebermuth 1938)	555	12%
Birkenfeld 1926	385	20%
Davis 1928 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	57%
Perou 1929 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	6%
Beavis 1930 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	18%
Eicken 1930 (zit. n. Uebermuth 1938)	69	24%
Loffing 1930 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	11%
Coenen 1931 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	20%
Schröder 1931 (zit. n. Uebermuth 1938)	180	20%
Sanders 1933 (zit. n. Uebermuth 1938)	392	45%
Ritchie 1934 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	10%
Fuss (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	19%

Tab. 6: Literaturübersicht zur Erblichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

k.A. = keine Angabe

Autor	Anzahl der Probanden	Erblichkeit
Häntzschel 1935 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	20%
Hinrichsen 1935 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	24%
Klöpper 1935 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	40%
Schröder 1935	k.A.	43%
Gebigke 1938 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	34%
Uebermuth 1938	133	14%
Philippen 1940 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	13%
Fogh-Andersen 1942 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	33%
Gerke 1948 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	31%
Tiedemann 1949 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	20%
Haym 1950 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	17%
Callabro 1953 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	14%
Gabka 1953 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	14%
Beder et al. 1956 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	23%
Strean und Peer 1956 (zit. n. Schulze 1964)	k.A.	25%
Sommerfeld 1972	126	15%
Gabka 1981 (prospektive Studie)	338	43%
Neumann 1989	1517	19%

Tab. 6 (Forts.): Literaturübersicht zur Erblichkeit der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

k.A. = keine Angabe

4.2.3 Vererbungsmodus der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

Mit Hilfe einer Stammbaumanalyse ist es unter Umständen möglich, den Genotyp zu bestimmen und zu klären, ob zur Ausprägung im Phänotyp das Gen homozygot, heterozygot, dominant oder rezessiv vorliegen muss. Des Weiteren wird auf diese Weise offensichtlich, ob das zugehörige Gen auf den Geschlechtschromosomen (Gonosomen X bzw. Y) oder einem der übrigen Chromosomen (Autosomen) liegt. In der vorliegenden Studie kamen 24 Stammbäume zur Auswertung, die insgesamt 531 Personen umfassten.

Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang fanden sich in meinem Untersuchungskollektiv weder in der Einzelauswertung noch in der summarischen Statistik. Die vier Elternpaare mit einem betroffenen Elternteil hatten insgesamt 5 Kinder, wovon 4 Kinder an einer LKG-Spalte litten. Zählte man in den Stammbäumen jene Geschwisterschaften aus, bei denen ein Elternteil ebenfalls mit einer Spaltbildung behaftet war, betrug das Verhältnis zwischen Gesunden und Kranken in der vorliegenden Studie 1 : 4. Ein Verhältnis von 1 : 1 würde auf einen autosomal-dominanten Erbgang hinweisen. Das Ergebnis ist aufgrund der geringen Probandenzahl von eingeschränkter Aussagekraft, insbesondere da 3 der 4 Probanden keine Geschwister hatten. Unter Berücksichtigung der Resultate aus anderen Studien kann jedoch als gesichert angesehen werden, dass ein regelmäßig dominanter Erbgang bei den Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten nur selten vorkommt. Tab. 7 gibt einen Literaturüberblick über 34 Untersuchungen zum Vererbungsmodus von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sowie von isolierten Gaumenspalten, zwischen denen in unserer Studie nicht unterschieden wurde. Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang fanden sich lediglich bei *Birkenfeld (1926)* sowie *Hecht (1990)*, die 20% bzw. 13% der Erbgänge der LKG-Spalten als dominant einstufte. *De Paepe (1989)* und *Temple et al. (1989)* stellten an einem bzw. an zwei Stammbäumen einen autosomal-dominanten Erbgang mit Schwellenwert fest. *Woolf et al. (1963)* sprachen von einem dominanten Gen in einigen Familien, *Ray et al. (1993)* vermuteten eine dominante oder kodominante „major locus“-Vererbung.

Auch ein X-chromosomaler-rezessiver Erbgang mit einer Erkrankung von 50% der männlichen Nachkommen einer Konduktorin ist so selten, dass hier auch an eine zufällige Verteilung des Merkmals gedacht werden muss. Lediglich *Rollnick und Kaye (1986)* berichteten von einem X-chromosomal-rezessiven Erbgang bei zwei isolierten Gaumenspalten (Tab. 6). Als mögliche Erklärung für das Überwiegen männlicher Behafteter scheidet die Hypothese eines X-chromosomalen Erbgangs in jedem Fall aus, auch in meinem Untersuchungsgut fanden sich hierauf keine Hinweise.

Im Gegensatz dazu war in der vorliegenden Untersuchung in 62,5% der Fälle das Vorliegen eines autosomal-rezessiven Erbgangs nicht auszuschließen, für eine eindeutige Beurteilung reichen die Informationen, die aus einem Stammbaum über drei Generationen gewonnen werden können, jedoch nicht aus. Es ist denkbar, dass die Fehlbildung bei der direkten rezessiven Vererbung eine größere Reihe von Generationen überspringt, so dass auch bei sporadischen Fällen wie bereits erwähnt ein rezessiver Erbgang nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Bei einem einfachen rezessiven Erbgang wäre davon auszugehen, dass beide Eltern eines Kranken gesund sind und die Anlage zur Krankheit überdeckt enthalten. Von den Kindern solcher Eltern ist ein Viertel als krank zu erwarten, so dass sich bei der Auszählung der Kranken und Gesunden in der Geschwisterschaft das Verhältnis krank : gesund = 1 : 3 ergibt. In der vorliegenden Untersuchung hatten die 20 phänotypisch gesunden Elternpaare insgesamt 45 Kinder. 23 davon hatten eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und 22 waren gesund, was einem Verhältnis krank : gesund von 1 : 1 entspricht. Die hier angewandte Methode der summierenden Statistik konnte den Hinweis auf einen möglichen autosomal-rezessiven Erbgang in knapp zwei Drittel der analysierten Stammbäume nicht bestätigen. Allerdings muss auch hier davon ausgegangen werden, dass die geringe Anzahl der Nachkommen die Statistik sicherlich verfälscht. In der Literatur wurde vereinzelt das Vorliegen eines rezessiven Erbgangs für möglich gehalten (*Birkenfeld 1926, Chung et al. 1986, Marazita et al. 1986b, Marazita et al. 1992*), jedoch stellt auch diese Hypothese insgesamt eine Minderheit dar.

Autor	Anzahl der Familien	Vererbungsmodus
Birkenfeld 1926	385	LKG-Spalte: 80% autosomal-rezessiv, 20% autosomal-dominant
Fogh-Andersen 1942	703	LKG-Spalte: einzelnes Gen mit variabler Penetranz, rezessiv oder dominant, vom genetischen Hintergrund abhängig G-Spalte: dominanter Erbgang mit stark verminderter Pene- tranz
Woolf et al. 1963	553	LKG-Spalte: dominantes Gen in einigen Familien, Interaktion von polygenen und monogenen Faktoren in anderen Familien, Fälle von Phänokopie
Woolf et al. 1964	418	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert
Fraser 1970	805	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert
Bixler et al. 1971	704	LKG-Spalte: polygen
Czeizel und Tusnady 1972	570	LKG-Spalte: polygener Erbgang und multifaktorielle Ätiologie G-Spalte: Vererbungsmodus kann nicht ermittelt werden
Chung et al. 1974	353	LKG-Spalte: Unterscheidung zwischen „major locus“-Vererbung und multifaktoriellem Erbgang mit Schwellenwert nicht möglich
Koguchi 1975	823	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert
Bear 1976	500	LKG-Spalte: polygen G-Spalte: mono- oder polygen
Carter 1976	1140	LKG-Spalte: multifaktoriell
	1574	LKG-Spalte: multifaktoriell
	774	LKG-Spalte: multifaktoriell
	931	LKG-Spalte: multifaktoriell

Tab. 7: Literaturübersicht: Hypothesen zum Vererbungsmodus der Lippen-Kiefer-Gaumen (LKG)-Spalten und der isolierten Gaumen (G)-Spalten (modifiziert und ergänzt nach *Wyszynski et al. 1996*)

Autor	Anzahl der Familien	Vererbungsmodus
Melnick et al. 1980	1895	LKG-Spalte: kein multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert, keine „major locus“-Vererbung; evtl. monogene Suszeptibilität bzgl. verschiedener Teratogene
Carter et al. 1982	424	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert oder autosomaler Erbgang mit multifaktoriellen Einflüssen
Czeizel und Tusnady 1984	633	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert
Demenais et al. 1984	458	LKG-Spalte: Unterscheidung zwischen polygenem und monogenem Erbgang nicht möglich, hoher Anteil sporadischer Fälle
	156	G-Spalte: Unterscheidung zwischen polygenem und monogenem Erbgang nicht möglich, hoher Anteil sporadischer Fälle
Marazita et al. 1984	2532	LKG-Spalte: „major-locus“-Vererbung
Chung et al. 1986	2998	LKG-Spalte: autosomal-rezessiver Erbgang mit geringer Penetranz
	627	LKG-Spalte: multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert
Marazita et al. 1986a	424	LKG-S und G-S: autosomale „major locus“-Vererbung und multifaktorielle Einflüsse
Marazita et al. 1986b	2027	Für alle Populationen kein Hinweis auf einen multifaktoriellen Erbgang mit Schwellenwert. Hinweis auf eine „major locus“-Vererbung in einigen Fällen (autosomal rezessiv)
	424	
	163	
Melnick et al. 1986	163	LKG-Spalte und G-Spalte: kein Hinweis auf multifaktoriellen Erbgang mit Schwellenwert, eher autosomal-rezessiver Erbgang
Rollnick und Kaye 1986	3	G-Spalte: autosomal-dominanter Erbgang (n = 1) X-chromosomal-rezessiver Erbgang (n = 2)

Tab. 7 (Forts.): Literaturübersicht: Hypothesen zum Vererbungsmodus der Lippen-Kiefer-Gaumen (LKG)-Spalten und der isolierten Gaumen (G)-Spalten (modifiziert und ergänzt nach *Wyszynski et al. 1996*)

Autor	Anzahl der Familien	Vererbungsmodus
Chung et al. 1989	528	LKG-Spalte: gemischtes Modell
DePaepe 1989	1	LKG-Spalte: autosomal-dominanter Erbgang mit Schwellenwert
Temple et al. 1989	2	LKG-Spalte: autosomal-dominanter Erbgang mit Schwellenwert
Hecht 1990	82	LKG-Spalte: autosomal-dominanter Erbgang (n = 11) sporadische Fälle (n = 71)
Farrall und Holder 1992	632	LKG-Spalte: „major locus“-Vererbung mit oligogenem Hintergrund
Marazita et al. 1992	2255	LKG-Spalte: autosomal-rezessive „major locus“-Vererbung
Nemana et al. 1992	331	LKG-Spalte: kein multifaktorieller Erbgang mit Schwellenwert, eher „major locus“-Vererbung mit verminderter Penetranz
Ray et al. 1993	90	LKG-Spalte: dominante oder kodominante „major locus“-Vererbung
Clementi et al. 1995	636	LKG-Spalte: Zwei-Locus-Modell mit einem „major locus“ und mindestens einem „modifier locus“
Christensen und Mitchell 1996	1364	G-Spalte: multiplikative Interaktion zwischen den Suszeptibilitätsloci, kein Hinweis auf einen einzelnen „major locus“ oder einen multifaktoriellen Erbgang mit Schwellenwert
Scapoli et al. 1999	46	LKG-Spalte: Zwei-Locus-Modell mit einem dominanten „major locus“ und einem rezessiven „modifier locus“
Vieira et al. 2003	1792	LKG-Spalte: keine „major locus“-Vererbung

Tab. 7 (Forts.): Literaturübersicht: Hypothesen zum Vererbungsmodus der Lippen-Kiefer-Gaumen (LKG)-Spalten und der isolierten Gaumen (G)-Spalten (modifiziert und ergänzt nach *Wyszynski et al. 1996*)

Die im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Familienstammbäume ergaben ein wechselhaftes Bild. Fasst man sie - auch unter Miteinbeziehung der Ergebnisse anderer Publikationen - zusammen und berücksichtigt, dass es sich bei der Mehrheit der Spaltenträger um Solitärfälle handelt, so ist kaum noch zu bezweifeln, dass Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in der Regel durch ein multifaktorielles System mit Schwellenwert zustande kommen. Wie man von anderen Erkrankungen mit multifaktorieller genetischer Ätiologie weiß, ist das wechselhafte Erscheinungsbild der Sippentafeln charakteristisch. Vor allem Solitärfälle kommen häufig vor, weil der Einzelne seine Erkrankung vor allem der Anzahl und Wirkungsintensität der ererbten Polygene verdankt.

Ein polygener Erbgang bzw. eine multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwert wurde von einer Vielzahl von Autoren für die Vererbung der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten postuliert (*Woolf et al. 1964, Fraser 1970, Bixler et al. 1971, Czeizel und Tusnady 1972, Koguchi 1975, Bear 1976, Carter 1976, Carter et al. 1982, Czeizel und Tusnady 1984, Chung et al. 1986, Nemana et al. 1992*), nur wenige sprachen sich explizit dagegen aus (*Melnick et al. 1980, Marazita et al. 1986b, Melnick et al. 1986, Christensen und Mitchell 1996*).

Die zur Aufklärung der Ätiologie der LKG-Spalten vorgestellten Modelle (polygener Erbgang, multifaktorielle Vererbung) basieren auf der Interaktion von Genen und Umweltfaktoren. Die multifaktorielle Vererbung ist aufgrund der oben beschriebenen Beobachtungen am wahrscheinlichsten. Erst die Interaktion vieler verschiedener prädisponierender Gene und Umweltfaktoren führt zu einem unvollständigen Schluss der Lippe, des Kiefers und/oder des Gaumens. Man vermutet, dass jeder Embryo eine gewisse Anfälligkeit für die Entwicklung einer LKG-Spalte besitzt. Diese Anfälligkeit kann gering oder stark ausgeprägt sein. Erst wenn eine kritische Schwelle (Addition der genetischen und umweltbedingten Faktoren) überschritten wird, die auch vom Geschlecht des Embryos abzuhängen scheint, bildet sich eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

4.3 Einschätzung des Wiederholungsrisikos

Im Gegensatz zu Fehlbildungen innerer Organe sind Gesichtsspalten schon bei der Geburt unübersehbar und lösen ein psychisches Trauma bei den Eltern aus. So wird von den Familienangehörigen zunehmend der Wunsch nach genaueren Informationen über die erbliche Bedingtheit der aufgetretenen Fehlbildung, über den Vererbungsmodus und die sich daraus ableitenden Wiederholungsrisiken geäußert.

Eine genetische Ursache in Form von Chromosomen- und Genmutationen kann man bisher nur annehmen, wenn die Spalte im Rahmen eines komplexen Syndroms auftritt. Isolierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten entstehen dagegen offensichtlich auf der Grundlage einer Kombination genetischer und exogener Faktoren. Bei der Risikoeinschätzung stehen deshalb empirisch gewonnene Wahrscheinlichkeitswerte im Vordergrund. Diese Risikoziffern werden bestimmt, indem man eine systematische und auslesefreie Zusammenstellung von Patienten und deren Familien in einer bestimmten Population durchführt und die Erkrankungswahrscheinlichkeit errechnet. Die Größe der empirischen Risikoziffer ist davon abhängig, welche Person mit welchem Verwandtschaftsgrad erkrankt ist oder ob eine oder mehrere Personen betroffen sind. Grundsätzlich entspricht das Wiederholungsrisiko für Verwandte ersten Grades eines Patienten mit multifaktorieller Erkrankung etwa der Quadratwurzel aus der Häufigkeit in der Bevölkerung (*Buselmaier und Tariverdian 1999*).

Da die Häufigkeit nicht nur für jedes polygen bedingte Merkmal bzw. jeden Defekt und jede Krankheit unterschiedlich ist und zudem von Population zu Population variieren kann, müssen allgemeine Richtwerte jeweils noch entsprechend spezifisch präzisiert werden. Für das Wiederholungsrisiko einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte oder einer isolierten Gaumenspalte finden sich in der Literatur folgende Angaben (Tab. 8):

Eltern	Kinder	Wiederholungs- risiko [%]	Autor
gesunde Eltern	ein Kind mit Spalte	2-4	Fogh-Andersen 1942 Curtis et al. 1961 Neumann 1989
		4	Buselmaier und Tariverdian 1999
		4-5	Horch 1998
		4-6	Ehrenfeld 2002
	zwei Kinder mit Spalte	9	Curtis et al. 1961
		9	Horch 1998
		9	Buselmaier und Tariverdian 1999
		9	Ehrenfeld 2002
ein Elternteil betroffen	keine früheren Kinder mit Spalte	2-7	Fogh-Andersen 1942
		3-4	Buselmaier und Tariverdian 1999
		4-5	Horch 1998
		4-6	Curtis et al. 1961
	ein Kind mit Spalte	13-14	Horch 1998
		14-17	Fogh-Andersen 1942
		15-17	Curtis et al. 1961
		15-17	Buselmaier und Tariverdian 1999
		17	Ehrenfeld 2002
	beide Eltern betroffen		? > 35

Tab. 8: Literaturübersicht: Wiederholungsrisiko bei Familien mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und isolierten Gaumenspalten

Die in Tab. 8 dargestellten Wiederholungsrisiken lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Bei gesunden Eltern, die bereits ein Kind mit LKG-Spalte geboren haben, wird ein Wiederholungsrisiko für ein zweites LKG-Kind von 2-6% genannt.
- Haben gesunde Eltern bereits zwei Kinder mit einer Spaltbildung, dann beträgt das Risiko für ein weiteres Kind mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte 9%.
- Leidet ein Elternteil an einer LKG-Spalte, so beträgt das Risiko für die Geburt eines LKG-Kindes 2-7%, wenn bisher noch kein Kind mit Spaltbildung geboren wurde.
- In Familien mit einem betroffenen Elternteil und einem bereits geborenen Spaltkind liegt das Wiederholungsrisiko bei 13-17%.
- Sind beide Elternteile von einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte betroffen, ist von einem Erkrankungsrisiko der Kinder auszugehen, das über 35% liegt.

Bei der empirischen Erbprognose handelt es sich in der Regel um eine mittlere Erkrankungshäufigkeit, die aus einer Vielzahl von Ergebnissen verschiedener Familienstudien als Mittelwert errechnet wurde. Somit kann für die einzelne ratsuchende Familie das Wiederholungsrisiko höher oder niedriger sein als der Mittelwert.

Den beschriebenen Erkrankungsrisiken, die auf die verschiedenen genetischen Mechanismen zurückzuführen sind, stehen Formen gegenüber, die exogen bedingt sind. In einer Anzahl von Fällen kann das Auftreten einer LKG-Spalte durch intrauterine Störungen während der Embryogenese erklärt werden. Für weitere Schwangerschaften besteht in diesen Fällen gegenüber der Durchschnittsbevölkerung kein erhöhtes Risiko, wenn das Einwirken der teratogenen Noxe ausgeschlossen werden kann (*Schwanitz und Zschesche 1989*).

4.4 Schlussfolgerungen

Trotz der Vielzahl der bislang durchgeführten Studien sind die genetischen Ursachen der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch weitgehend unklar. Eine rein genetische Ursache in Form von Chromosomen- und Genmutationen kann man bisher nur annehmen, wenn die Spalte im Rahmen eines komplexen Syndroms auftritt. Isolierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten entstehen dagegen offensichtlich auf der Grundlage einer Kombination genetischer und exogener Faktoren.

Auch die im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Familienstammbäume ergaben ein wechselhaftes Bild. In 58% der Stammbäume war das Auftreten der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte sporadisch. In 42% der Fälle konnte eine Heredität angenommen werden, monogene Erbgänge waren jedoch nicht zweifelsfrei nachweisbar. In Übereinstimmung mit der Literatur ließen die Ergebnisse auf eine multifaktorielle genetische Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten schließen.

Da es bislang nicht möglich ist, eine Risikospezifizierung durch Untersuchung bestimmter Gene vorzunehmen, stehen bei der Risikoeinschätzung derzeit empirisch gewonnene Wahrscheinlichkeitswerte im Vordergrund. Aufgabe der Humangenetik ist es, die Suche nach den molekulargenetischen Ursachen der LKG-Spalte fortzusetzen, um die Möglichkeiten der genetischen Beratung für Betroffene und deren Familienmitglieder zukünftig zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, bei Patienten mit nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie an der Philipps-Universität Marburg aus den Jahren 1996 und 1997 eine Stammbaumerhebung durchzuführen. Bei 59 Patienten mit einer nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte wurde das Vorkommen von Merkmalsträgern in der Familie von Mutter und Vater des betroffenen Kindes über drei Generationen (Parentalgeneration, Filialgeneration 1, Filialgeneration 2) erfasst.

In 34 von 59 Familien (57,6%) konnte anamnestisch nur der Proband als Merkmalsträger ermittelt werden. 25 Stammbäume (42,4%) hingegen wiesen eine positive Familienanamnese auf, d.h. dass mehr als ein Familienmitglied Merkmalsträger war. Da sich herausstellte, dass zwei getrennt erfasste Probanden miteinander verwandt waren, wurden die beiden Stammbäume zusammengeführt, so dass insgesamt nur 24 Stammbäume mit erkennbarer Heredität zur Auswertung kamen. Dabei wurden insgesamt 531 Personen erfasst, wovon 190 Personen auf die f2-Generation, 226 Personen auf die f1-Generation und 115 Personen auf die Parentalgeneration entfielen. In der 24 Familienstammbäumen fanden sich 53 Personen mit LKG-Spalten, wovon 58% männlich und 42% weiblich waren. Bei den Merkmalsträgern handelte es sich um die 24 analysierten Probanden, 3 Geschwister der Probanden, 4 Elternteile, 3 Cousins/Cousinen, 5 Onkel/Tanten, 1 Großvater/Großmutter sowie 13 Personen im erweiterten Verwandtschaftsgrad der Probanden. Merkmalsträger nur in der f2-Generation waren in 5 Stammbäumen (20,8%) zu beobachten. Merkmalsträger in der f2- sowie in der f1-Generation gab es in 8 Familien (33,3%), während 2 Stammbäume (8,3%) in der f2- und in der p-Generation Merkmalsträger aufwiesen. Im erweiterten Verwandtschaftsgrad der Probanden konnten in 9 Fällen (37,5%) Merkmalsträger ermittelt werden

Die Einzelauswertung der Stammbäume ergab keinerlei Hinweise auf einen autosomal-dominanten Erbgang. Die vier Elternpaare mit einem betroffenen Elternteil hatten insgesamt 5 Kinder, wovon 4 Kinder an einer LKG-Spalte litten. Dies entspricht einem Verhältnis krank : gesund von 4 : 1, was ebenfalls gegen einen autosomal-dominanten Erbgang sprach.

In 15 der 24 Fälle (62,5%) war in der Einzelauswertung das Vorliegen eines autosomal-rezessiven Erbgangs nicht auszuschließen. Die Methode der summarischen Statistik konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigen. Die verbleibenden phänotypisch gesunden Elternpaare ($n = 20$) hatten insgesamt 45 Kinder. 23 davon hatten eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte und 22 waren gesund. Dies entspricht einem Verhältnis krank : gesund von 1 : 1 bei einem erwarteten Verhältnis von 1 : 3.

Zusammenfassend ergaben die im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewerteten Familienstammbäume ein wechselhaftes Bild. In 58% der Stammbäume war das Auftreten der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte sporadisch. In 42% der Fälle konnte eine Heredität angenommen werden, monogene Erbgänge waren jedoch nicht zweifelsfrei nachweisbar. In Übereinstimmung mit der Literatur ließen die Ergebnisse auf eine multifaktorielle genetische Ätiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten schließen.

Da es bislang nicht möglich ist, eine Risikospezifizierung durch Untersuchung bestimmter Gene vorzunehmen, stehen bei der Risikoeinschätzung derzeit empirisch gewonnene Wahrscheinlichkeitswerte im Vordergrund. Aufgabe der Humangenetik ist es, die Suche nach den molekulargenetischen Ursachen der LKG-Spalte fortzusetzen, um die Möglichkeiten der genetischen Beratung für Betroffene und deren Familienmitglieder zukünftig zu verbessern.

6 Anhang

- Fragebogen zur Ursachenforschung der Spaltbildung für die Mutter
- Fragebogen zur Ursachenforschung der Spaltbildung für den Vater

Philipps-Universität Marburg

-Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie-

**Fragebogen zur Ursachenforschung der Spaltbildung
für die Mutter**

Wir möchten Sie bitten, in Ruhe über unsere Fragen nachzudenken. Je genauer Ihre Angaben sind, desto genauer können wir die Ursachen erforschen. Es ist selbstverständlich, daß alle Ihre Angaben, die Sie machen, der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Vorschriften des Datenschutzes unterliegen. Wir sind natürlich gerne bereit, aufkommende Fragen zu beantworten.

Die Mutter selbst

Spalte
ja nein

eigene Kinder

		ja	Spalte nein	unbekannt
erstes Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zweites Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drittes Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Geschwister der Mutter

		ja	Spalte nein	unbekannt			
					ja	nein	unbekannt
1.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Eltern mütterlicherseits

	ja	Spalte nein	unbekannt
Vater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Bitte senden Sie den Fragebogen an die auf dem Briefumschlag angegebene Adresse oder geben Sie den Fragebogen im Umschlag in der Klinik ab.
Wir bedanken uns für Ihre Mühen!

Philipps-Universität Marburg

-Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie-

Fragebogen zur Ursachenforschung der Spaltbildung

für den Vater

Wir möchten Sie bitten, in Ruhe über unsere Fragen nachzudenken. Je genauer Ihre Angaben sind, desto genauer können wir die Ursachen erforschen. Es ist selbstverständlich, daß alle Ihre Angaben, die Sie machen, der ärztlichen Schweigepflicht und den gesetzlichen Vorschriften des Datenschutzes unterliegen. Wir sind natürlich gerne bereit, aufkommende Fragen zu beantworten.

Der Vater selbst

Spalte
ja nein

eigene Kinder

		Spalte		
		ja	nein	unbekannt
erstes Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
zweites Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
drittes Kind	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Geschwister des Vaters

		Spalte					
		ja	nein	unbekannt	ja	nein	unbekannt
1.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	männl./weibl.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	deren Kinder	1. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
						2. m./w.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Eltern väterlicherseits

		Spalte		
		ja	nein	unbekannt
Vater		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mutter		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bemerkungen: _____

Bitte senden Sie den Fragebogen an die auf dem Briefumschlag angegebene Adresse oder geben Sie den Fragebogen im Umschlag in der Klinik ab.
Wir bedanken uns für Ihre Mühen!

7 Literaturverzeichnis

1. Andrä A, Neumann H-J (1989)
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Ätiologie, Morphologie, Klinik, komplexe
Rehabilitationen.
Barth, Leipzig
2. Bear JC (1976)
A genetic study of facial clefting in northern England.
Clin Genet 9: 277-284
3. Bethmann W (1975)
Einige humangenetische Aspekte bei Mißbildungen und Syndromen im
Kiefer-Gesichtsbereich.
Stomatol 25: 107-118
4. Bienengraber V, Malek FA, Moritz KU, Fanghänel J, Gundlach KK,
Weingartner J (2001)
Is it possible to prevent cleft palate by prenatal administration of folic
acid? An experimental study.
Cleft Palate Craniofac J 38: 393-398
5. Birkenfeld W (1926).
Über die Erbllichkeit der Lippenspalte und Gaumenspalte.
Arch Klin Chir 141: 729-753
6. Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM (1971)
Incidence of cleft lip and palate in the offspring of cleft lip parents.
Clin Genet 2: 155-159

7. Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, Pavy B, Psaume J, Migne-Tufferaud G, Kaplan J (1982)
An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives.
J Med Genet 19: 8-15
8. Buselmaier W, Tariverdian G (1999)
Humangenetik.
Springer, Berlin - Heidelberg
9. Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ; EUROCAT Working Group (2004)
Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research.
Cleft Palate Craniofac J 41: 244-249
10. Calzolari E, Milan M, Cavazzuti GB, Cocchi G, Gandini E, Magnani C, Moretti M, Garani GP, Salvioli GP, Volpato S (1988)
Epidemiological and genetic study of 200 cases of oral cleft in the Emilia Romagna region of northern Italy.
Teratology 38: 559-564
11. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Carinci P, Tognon M (2000)
Genetics of nonsyndromic cleft lip and palate: a review of international studies and data regarding the Italian population.
Cleft Palate Craniofac J 37: 33-40
12. Carinci F, Pezzetti F, Scapoli L, Martinelli M, Avantaggiato A, Carinci P, Padula E, Baciliero U, Gombos F, Laino G, Rullo R, Cenzi R, Carls F, Tognon M (2003)
Recent developments in orofacial cleft genetics.
J Craniofac Surg 14: 130-143
13. Carter CO (1976)
Genetics of common single malformations.
Br Med Bull 32: 21-26

14. Carter CO, Evans K, Coffey R, Roberts JA, Buck A, Roberts MF (1982)
A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate.
J Med Genet 19: 246-261
15. Chabora AJ, Horowitz SL (1974)
Cleft lip and cleft palate: One genetic system. A new hypothesis.
Oral Surg 38: 181-186
16. Christensen K, Mitchell L (1996)
Familial recurrence pattern analysis of non-syndromic isolated cleft palate
– a Danish registry study.
Am J Hum Genet 58: 182-190
17. Chung CS, Beechert AM, Lew RE (1989)
Test of genetic heterogeneity of cleft lip with or without cleft palate as re-
lated to race and severity.
Genet Epidemiol 6: 625-631
18. Chung CS, Bixler D, Watanabe T, Koguchi H, Fogh-Andersen P (1986)
Segregation analysis of cleft lip with or without cleft palate: a comparison
of Danish and Japanese data.
Am J Hum Genet 39: 603-611
19. Chung CS, Ching GHS, Morton NE (1974)
A genetic study of cleft lip and palate in Hawaii. II. Complex segregation
analysis and genetic risks.
Am J Hum Genet 26: 177-188
20. Clementi M, Tenconi R, Collins A, Calzolari E, Milan M (1995)
Complex segregation analysis in a sample of consecutive newborns with
cleft lip with or without cleft palate in Italy.
Hum Hered 45: 157-164
21. Cobourne MT (2004)
The complex genetics of cleft lip and palate.
Eur J Orthod 26: 7-16

22. Coccia ChT, Bixler D (1967)
Cleft lip, cleft palate and congenital fistulas of the lower lip.
Oral Surg 24: 246-249
23. Cohan SQ (1954)
Congenital anomalies in the rat produced by excessive intake of vitamin A during pregnancy.
Pediatrics 13: 556-567
24. Crawford FC, Sofaer JA (1987)
Cleft lip with or without cleft palate: identification of sporadic cases with a high level of genetic predisposition.
J Med Genet 24: 163-169
25. Curtis EJ, Fraser FC, Warburton D (1961)
Congenital cleft lip and palate. Risk figures for counseling.
Am J Dis Child 102: 853-857
26. Czeizel AE, Dudas I (1992)
Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation.
N Engl Med 327:1832-1835
27. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M (1996)
Population-based case control study of folic acid supplementation during pregnancy.
Teratology 53: 345-351
28. Czeizel AE, Timar L, Sarkozi A (1999)
Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts.
Pediatrics 104: e66
29. Czeizel A, Tusnady G (1972)
A family study on cleft lip with or without cleft palate and posterior cleft palate in Hungary.
Hum Hered 22: 405-416

30. Czeizel A, Tusnady G (1984)
Aetiological studies of isolated common congenital abnormalities in Hungary.
Akademiai Kiado, Budapest
31. De Paepe A (1989)
Dominantly inherited cleft lip and palate.
J Med Genet 26: 794
32. Demenais F, Bonaiti-Pellie C, Briard ML, Feingold J (1984)
An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. II. Segregation analysis.
J Med Genet 21: 436-440
33. Eckelt U (2006)
Entwicklungsstörungen im Kopfbereich.
In: Reitemeier B, Schwenger N, Ehrenfeld M (Hrsg): Einführung in die Zahnmedizin.
Thieme, Stuttgart - New York, 92-94
34. Ehrenfeld M, Schwenger N, Bacher M (2002)
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.
In: Schwenger N, Ehrenfeld M (Hrsg) Spezielle Chirurgie.
Thieme, Stuttgart - New York, 195-233.
35. Farrall M, Holder S (1992)
Familial recurrence-pattern analysis of cleft lip with or without cleft palate.
Am J Hum Genet 50: 270-277
36. Fogh-Andersen P (1942)
Inheritance of harelip and cleft palate.
Munksgaard, Kopenhagen
37. Fogh-Andersen P (1964)
Recent statistics of facial clefts; frequency, hereditiy, mortality. International Symposion.
Huber, Bern

38. Fogh-Andersen P (1982)
Ätiologie und Epidemiologie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.
In: Pfeifer G (Hrsg): Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.
Thieme, Stuttgart - New York, 13-18
39. Fraser FC (1970)
Review: the genetics of cleft lip and palate.
Am J Hum Genet 22: 336-352
40. Gabka J (1981)
Genetische Prävention.
Münch Med Wochenschr 123: 1138
41. Gorlin R, Cohen M, Levin S (1990)
Syndromes of the head and neck.
Oxford University Press, Oxford
42. Grunert R-R, Braune A, Schnackenberg E, Schloot W, Krause HR (2002)
Genetische Unterschiede von Enzymen des Folsäurestoffwechsels bei
Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und ihren Angehörigen.
Mund Kiefer Gesichtschir 6: 131-133
43. Hartridge T, Illing HM, Sandy JR (1999)
The role of folic acid in oral clefting.
Br J Orthod 26: 115-120
44. Hayes C, Werler MM, Willett WC, Mitchell AA (1996)
Case-control study of periconceptional folic acid supplementation and oral
clefts.
Am J Epidemiol 143:1229-1234
45. Hecht JT (1990)
Dominantly inherited cleft lip and palate (letter).
J Med Genet 27: 597-598
46. Hirsch-Kauffmann M (2004)
Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler.
Thieme, Stuttgart - New York

47. Holtgrave EA (1983)
Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Osteoplastik für die kieferorthopädische Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.
Medizinische Habilitationsschrift, Bonn
48. Horch H-H (1998)
Kraniofaziale Fehlbildungen (Teil II). Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
In: Horch H-H (Hrsg): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie II.
Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore, 19-128
49. Jörgensen G (1969)
Zur Ätiologie der Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten.
Medizin heute 18: 293-298
50. Jörgensen G, Gabka J (1971)
Zwillingsuntersuchungen bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten.
Med Monatsschr 25: 447-449
51. Jugessur A, Murray JC (2005)
Orofacial clefting: recent insights into a complex trait.
Curr Opin Genet Dev 15: 270-278
52. Körner H, Witkowski R (1997)
Humangenetik systematisch.
UNI-MED Verlag AG, Bremen – Lorch/Württemberg
53. Koguchi H (1975)
Recurrence rate in offspring and siblings of patients with cleft lip and/or cleft palate.
Jpn J Hum Genet 20: 207-221
54. Kunstmann E, Radtke J, Epplen JT (2001)
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Heterogene Krankheitsbilder.
Mund Kiefer Gesichtschir 5: 305-311

55. Marazita ML, Goldstein AM, Smalley SL, Spence MA (1986a)
Cleft lip with or without cleft palate: reanalysis of a three generation family study from England.
Genet Epidemiol 3: 335-342
56. Marazita ML, Hu DN, Spence MA, Liu YE, Melnick M (1992)
Cleft lip with or without cleft palate in Shanghai, China: evidence for an autosomal major locus.
Am J Hum Genet 51: 648-653
57. Marazita ML, Spence MA, Melnick M (1984)
Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds.
Am J Med Genet 19: 9-18
58. Marazita ML, Spence MA, Melnick M (1986b)
Major gene determination of liability to cleft lip with or without cleft palate: a multiracial view.
J Craniofac Genet Dev Biol 2 (Suppl): 89-97
59. Martinelli M, Scapoli L, Pezzetti F, Carinci F, Cainci P, Stabellini G, Bisceglia L, Gombos F, Tognon M (2001)
C677T variant form at the MTHFR gene and CLP. A risk factor for mothers?
Am J Med Genet 98: 357-360
60. Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM (1980)
Cleft lip \pm cleft palate: An overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968.
Am J Med Genet 6: 83-97
61. Melnick M, Marazita ML, Hu DN (1986)
Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Chinese kindreds.
Am J Med Genet 2 (Suppl): 183-190

62. Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J (1996)
Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects.
Teratology 54: 27-33.
63. Nemana LJ, Marazita ML, Melnick M (1992)
Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Madras, India.
Am J Med Genet 42: 5-9.
64. Neumann HJ (1989)
Untersuchungen und Ergebnisse zur Ätiologie und Prävention von Lippen-
Kiefer-Gaumenspalten.
Z Ärztl Fortbild (Jena) 83: 155-158
65. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett
L, Friesen MH, Jacobson S, Kasapinovic S, Chang D, Diav-Citrin O, Chi-
tayay D, Nulman I, Einarson TR, Koren G (2000)
Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective co-
hort study and meta-analysis of epidemiological studies.
Teratology 62: 385-392
66. Passarge E, Kohlhase J (2006)
Genetik.
In: Siegenthaler W, Blum HE (Hrsg): Klinische Pathophysiologie.
Thieme, Stuttgart / New York, 1-38
67. Prescott NJ, Lees MM, Winter RM, Malcolm S (2000)
Identification of susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without
cleft palate in a two stage genome scan of affected sib-pairs.
Hum Genet 106: 345-350
68. Ray AK, Field LL, Marazita ML (1993)
Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in west Bengal, India:
evidence for an autosomal major locus.
Am J Hum Genet 52: 1006-1011

69. Rollnick BR, Kaye CI (1986)
Mendelian inheritance of isolated nonsyndromic cleft palate.
Am J Med Genet 24: 465-473
70. Saxen I (1975)
Epidemiology of cleft lip and palate. An attempt to rule out chance correlation.
Br J Prev Soc Med 29: 103-110
71. Scapoli C, Collins A, Martinelli M, Pezzetti F, Scapoli L, Tognon M (1999)
Combined segregation and linkage analysis of nonsyndromic orofacial cleft in two candidate regions.
Ann Hum Genet 63: 17-25
72. Scherb H, Weigelt E (2004)
Spaltgeburtenrate in Bayern vor und nach dem Reaktorunfall in Tschernobyl.
Mund Kiefer Gesichtschir 8: 106-110.
73. Schliephake H, Küttner Ch (2002)
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
In: Hausamen J-E, Becker J, Neukam FW, Reichart, PA, Schliephake H, Schmelzeisen R (Hrsg): Curriculum Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Chirurgie Band III.
Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 295-312
74. Schröder CH (1931)
Die Vererbung der Hasenscharte und Gaumenspalte.
Archiv Rassen- u Ges-Biol 25: 369-394
75. Schröder CH (1935)
Untersuchungen über die Vererbung der Hasenscharte und Gaumenspalte mit besonderer Berücksichtigung des Erbgangs.
Arch Klin Chir 182: 299-330

76. Schulze Ch (1964)
Anomalien, Mißbildungen und Krankheiten der Zähne, des Mundes und der Kiefer.
In: Becker PE (Hrsg): Humangenetik. Ein kurzes Handbuch in 5 Bänden, Bd. 11.
Thieme, Stuttgart, 344-488
77. Schulze C (1986)
Über genetische Faktoren bei der Ätiologie von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.
Fortschr Kieferorthop 47: 346-355
78. Schutte BC, Murray JC (1999)
The many faces and factors of orofacial clefts.
Hum Mol Genet 8: 1853-1859
79. Schwanitz G, Zschiesche S (1989)
Die Beratung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und ihren Familienangehörigen.
Fortschr Kieferorthop 50: 118-126
80. Shaw GM, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM (1995)
Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally.
Lancet 346: 393-396
81. Shaw GM, Rozen R, Finnell RH, Todoroff K, Lammer EJ (1998)
Infant C677 T mutation in MTHFR, maternal preconceptional vitamin use, and cleft lip.
Am J Med Genet 80: 196-198
82. Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EJ, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, Tolarova MM (1996)
Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth-factor alpha gene variants.
Am J Hum Genet 58: 551-561

83. Sommerfeld A (1972)
Beitrag zur Ätiologie der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte.
Zeitschrift für Allgemeinmedizin / Der Landarzt 22: 1046-1048
84. Temple K, Calvert M, Plint D, Thompson E, Pembrey M (1989)
Dominantly inherited cleft lip and palate in two families.
J Med Genet 26: 386-389
85. Tolarova M (1982)
Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip.
Lancet 2: 217
86. Uebermuth H (1938)
IV. Über die erbbiologische Bewertung der Lippen- und Gaumenspalten.
Arch Klin Chir 193: 224-229
87. Vieira AR, Romitti PA, Orioli IM, Castilla EE (2003)
Complex segregation analysis of 1792 cleft lip and palate families in South America: 1967-1997.
Pesqui Odontol Bras 17: 161-165
88. Walther JU (1984)
Zur Prävention der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.
Geburtsh Frauenheilkd 44: 595-598
89. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA (1991)
Maternal alcohol use in relation to select birth defects.
Am J Epidemiol 134: 691-698
90. Woolf CM, Woolf RM, Broadbent TR (1963)
A genetic study of cleft lip and palate in Utah.
Am J Hum Genet 15: 209-215
91. Woolf CM, Woolf RM, Broadbent TR (1964)
Cleft lip and heredity.
Plast Reconstr Surg 34: 11-14

92. Wyszynski DF, Beaty TH, Maestri NE (1996)
Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited.
Cleft Palate Craniofac J 33: 406-417
93. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH (1997)
Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis.
Cleft Palate Craniofac J 34: 206-210

8 Tabellarischer Lebenslauf

FRANZSTRASSE 3 • 53111 BONN
ANDREAS ZIGGEL

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
geboren: 03.03.1969
Geburtsort: Preetz
Eltern: Peter Ziggel, Maschinenbaumeister
Nathalie Reimer, geb. Geest, Kauffrau

SCHULEN

1975 - 1979 Grundschule Norderstedt, Malente, Eutin
1979 - 1984 Hauptschule Eutin, Plön, Hauptschulabschluss
1984 - 1986 Handelsschule Plön, Mittlere Reife
1988 - 1991 Fachgymnasium Preetz, Allgemeine Hochschulreife

AUSBILDUNG

1986 - 1988 Berufsausbildung zum Großhandelskaufmann, Kiel
1992 - 1993 Bundeswehr
1993 - 1998 Studium der Zahnmedizin, Philipps-Universität Marburg
2000 - 2003 Fachzahnarztausbildung Parodontologie, Universität Münster

BERUFSERFAHRUNG

1998 - 2000 Ausbildungsassistent Arzt/Zahnarzt K. Jacobs, Marburg
2004 - 2005 Praxisgemeinschaft in Untereschbach
seit 2005 Gemeinschaftspraxis in Brühl

9 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die nachfolgenden Damen und Herren:

Aumüller	Hardy	Salomon
Austermann	Hasilik	Schachtschabel
Barth	Hochban	Schnabel
Beato	Holzheidt	Schürmann
Berger	Jungclas	Schulte
Brilla	Katschinsky	Schumacher
Cetin	Kern	Seifart
Coca	Klötzer	Siegel
Czubayko	Koch	Stachniss
Daut	Koolmann	Stiletto
Dibbets	Lehmann	Stoll
Feuser	Lippert	Suske
Flores de Jacoby	Löffler	Umstadt
Folz	Lotzmann	Vogel
Fruhstorfer	Mengel	Voigt
Gente	Mittag	Weihe
Geus	Neumüller	Wenz
Gloerfeld	Pieper	Werner
Göbel	Radsak	Westermann
Gotzen	Ramaswamy	Wisser
Habermehl	Röhm	Wolf

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. Hochban bin ich für die Überlassung des Themas und für seine geduldige Betreuung zu großem Dank verpflichtet.

Mein herzlicher Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Koch, Insitut für Humangenetik, für ihre freundliche Unterstützung.

11 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Heredität und Vererbungsmodus von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten - eine Stammbaumanalyse von 59 Familien“ in der Klinik für Mund-Kiefer und Gesichtschirurgie unter Leitung von Prof. Dr. Dr. K.-H. Austermann mit Unterstützung durch Prof. Dr. Dr. W. Hochban ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Brühl, den 24.04.2007

Andreas Ziggel

