



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf **CME.SpringerMedizin.de**

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

Elisabeth Mangold · Martina Kreiß · Markus M. Nöthen

Institut für Humangenetik, Biomedizinisches Zentrum, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Syndromale und nichtsyndromale orofaziale Spalten

Zusammenfassung

Orofaziale Spalten sind die zweithäufigste angeborene Fehlbildung. Die beiden häufigen Untergruppen sind die Formen der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKGS) und der reinen Gaumenspalte (GS). Beide können im Zuge zahlreicher Syndrome auftreten, LKGS sind häufiger nichtsyndromal (ca. 70 %) als GS (ca. 50 %). Nichtsyndromale Spalten sind multifaktoriell und bergen relativ geringe Wiederholungsrisiken für Angehörige. Manche syndromalen Spaltformen beruhen auf Chromosomenaberrationen, die meisten sind jedoch monogen. Das autosomal-dominante Van-der-Woude-Syndrom ist eine wichtige Differenzialdiagnose zu nichtsyndromalen Spaltformen, die sich nur durch Unterlippengrübchen von diesen unterscheidet, aber höhere Risiken für eine Spaltbildung bei Nachkommen birgt. Die Pränataldiagnostik orofazialer Spalten erfolgt sonographisch. Erfahrene Untersucher können LKGS in der 20. Schwangerschaftswoche diagnostizieren; die Detektion von GS ist schwieriger.

Schlüsselwörter

Maxillofaziale Fehlbildungen · Lippenspalte · Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte · Gaumenspalte, isoliert · Van-der-Woude-Syndrom

Orofaziale Spalten sind nach den Herzfehlern die häufigsten angeborenen Fehlbildungen

Bei vorliegender GS kann Nahrung oder Flüssigkeit in die Nasenhöhle gelangen und durch die Nase austreten

Lippe-Kiefer-Spalten gehen oft mit Malokklusionen und Dysgnathien einher

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Sie über die epidemiologischen Grundlagen orofazialer Spalten informiert.
- sind Sie mit der embryonalen Entstehung orofazialer Spalten vertraut.
- haben Sie einen Überblick über die Unterformen orofazialer Spalten gewonnen und sind in der Lage, eine orofaziale Spalte zu klassifizieren.
- kennen Sie häufige syndromale Formen orofazialer Spalten.
- sind Sie über den aktuellen Kenntnisstand zu den genetischen Hintergründen orofazialer Spalten informiert.

Einführung

Orofaziale Spalten umfassen Lippenspalten, Lippen-Kiefer-Spalten, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKGS) und reine Gaumenspalten (GS), horizontale und schräge Gesichtsspalten und andere seltene Spaltformen. Sie sind nach den Herzfehlern die häufigsten angeborenen Fehlbildungen, phänotypisch sehr variabel (■ **Abb. 1**) und genetisch heterogen. Wenn die Frage nach der Ursache, einem Syndrom oder der Wiederholungswahrscheinlichkeit für Geschwister oder Kinder Betroffener gestellt wird, wenden sich die Familien oftmals an die **Humangenetik**.

Komorbiditäten und Behandlungskonzepte

Orofaziale Spalten können eine wesentliche Beeinträchtigung darstellen. Der Gesetzgeber hat über den Weg der Anerkennung des „Grades der Behinderung“ eine Möglichkeit zur finanziellen Hilfe geschaffen [1].

Betrifft die Spalte den Gaumen, kann Nahrung oder Flüssigkeit in die Nasenhöhle gelangen und durch die Nase austreten; der zum Saugen nötige Unterdruck kann schlechter erzeugt oder unzureichend gehalten werden. Ohne Zugang zu medizinischer Versorgung kann dies zu Unterernährung und stark eingeschränkter Lebenserwartung führen. Gaumenspalten können mit einer Beeinträchtigung der Laut-/Stimmbildung, des Stimmklangs (Näseln) und der Sprachentwicklung sowie einer Dysfunktion der Eustachi-Röhre mit in der Folge entzündlichen Mittelohrerkrankungen und Hörminderung einhergehen.

Sind Lippe und Kiefer betroffen, bestehen oft Malokklusionen und Dysgnathien sowie eine Beeinträchtigung der Mimik und Ästhetik. Die Spaltbildung nach außen sichtbarer Strukturen wird im Vergleich zur rein intraoralen Spalte als belastender empfunden [2].

Syndromic and non-syndromic orofacial clefts

Abstract

Orofacial clefts are the second most common congenital malformation. The two frequent subgroups are the cleft lip with or without cleft palate and the isolated cleft palate. Both can be part of a wide variety of syndromes. Cleft lip with or without cleft palate is more often non-syndromic (70%) compared to cleft palate (50%). Non-syndromic clefts are multifactorial and recurrence risks for relatives are relatively low. Some of the syndromic clefts result from chromosomal abnormalities but the vast majority are monogenic. The autosomal dominant Van der Woude syndrome is an important differential diagnosis for non-syndromic clefts. It can only be distinguished from non-syndromic clefts by lower lip pits and carries a higher risk for clefts in subsequent generations. The prenatal diagnostics of orofacial clefts are performed by ultrasound. Experienced examiners are able to identify cleft lip with or without cleft palate from the 20th week of pregnancy. Prenatal detection of a cleft palate, however, remains a challenge.

Keywords

Maxillofacial malformations · Cleft lip · Cleft lip with or without cleft palate · Cleft palate, isolated · Van der Woude syndrome



Abb. 1 ◀ Formen orofazialer Spalten. **a** Inkomplette Lippenpalte rechts. **b** Lippenpalte links. **c** Lippen-Kiefer-Spalte rechts (keine Aussage zum Gaumen möglich). **d** Beidseitige Lippen-Kiefer-Spalte mit hervortretendem „Zwischenkiefersegment“. **e** Weichgaumenspalte. **f** Spalte in Hart- und Weichgaumen. **g, h** Horizontale Gesichtsspalten im Bereich des Mundwinkels bei Goldenhar-Sequenz. (Mit freundl. Genehmigung der Patienten bzw. ihrer Eltern)

Die Therapie erfordert Expertise und eine aktive Zusammenarbeit mehrerer medizinischer Fächer und konzentriert sich in Deutschland zunehmend auf Spaltzentren. Das Kernstück der Behandlung ist der **chirurgische Spaltverschluss**. Kieferorthopäde, Pädaudiologie, Logopädie, Zahnheilkunde, Pädiatrie, Psychologie und Humangenetik begleiten die Patienten. Ein allgemein anerkanntes Behandlungskonzept im Sinne von Stellungnahmen, Leit- oder Richtlinien gibt es nicht. Sowohl in den Behandlungsmethoden als auch der zeitlichen Koordination der Behandlungsschritte unterscheiden sich die Strategien der einzelnen Zentren teils ganz wesentlich.

Embryogenese des Mittelgesichts, Entstehung orofazialer Spalten

Das Mittelgesicht bildet sich aus ektodermalen Epithel- und mesodermalen Neuralleistenzellen. Zum Verständnis der Klassifizierung orofazialer Spalten ist das Verständnis der embryonalen Abläufe hilfreich [3, 4].

Lippe, Alveolarkamm und vorderer (primärer) Gaumen

Embryonalentwicklung

Das Philtrum, der mediane Teil der Oberlippe und des Alveolus sowie ein kleiner anteriorer Teil des Gaumens („primärer“ Gaumen), bilden sich von der 5. bis 7. Woche *post conceptionem* aus den paarig angelegten Processus frontonasales mediales (▣ **Abb. 2 und 3**). Diese verschmelzen in der Mittellinie miteinander. Mitunter ist diese Verschmelzungslinie in der Mitte des Philtrums als feine Raphe sichtbar (▣ **Abb. 4**). Nach lateral verschmelzen die Processus frontonasales mediales mit den Processus maxillares. Die Processus maxillares wiederum verschmelzen kaudal-lateral mit dem Processus mandibularis.

Die Verschmelzungslinie in der Mitte des Philtrums kann als feine Raphe sichtbar sein

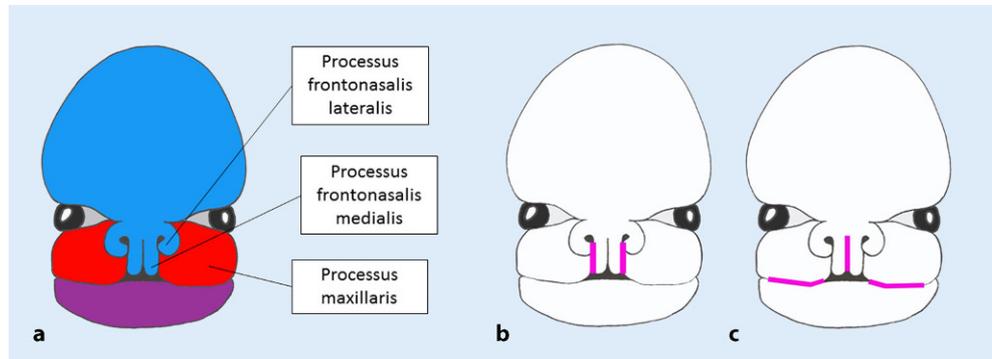


Abb. 2 ▲ Embryonale Fazies (ca. 7. Woche post conceptionem). **a** Blau Processus frontalis; rot Processus maxillaris; violett Processus mandibularis. **b** Pink Verlaufslinien von häufigen Lippenspalten. **c** Pink Verlaufslinien zweier seltener Spaltformen: mediane Lippenspalte, horizontale Spalten im Bereich der Mundwinkel

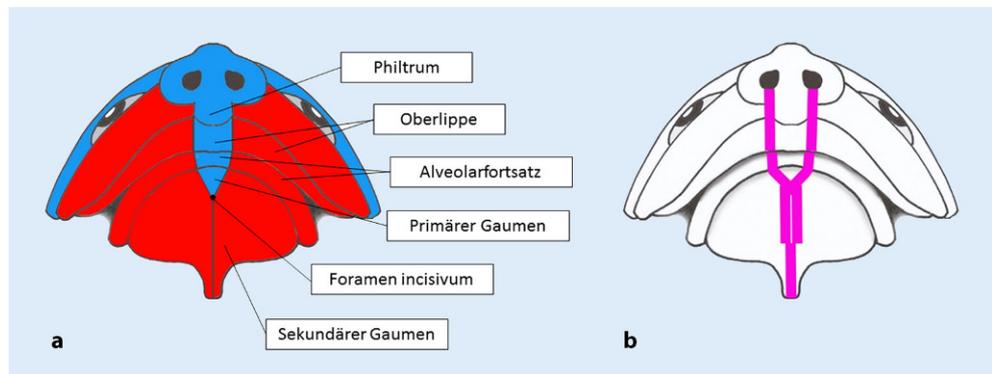


Abb. 3 ▲ An häufigen orofazialen Spalten beteiligte Strukturen, dargestellt am „Homunkulus“. **a** Blau Derivate des Processus frontalis; rot Derivate des Processus maxillaris. **b** Häufige Verlaufslinien von Spalten: Philtrum, Lippe, Alveolarfortsatz, primärer Gaumen und Hartgaumen stets lateral, hingegen Weichgaumen und Uvula median

Bei gestörter Fusion der Processus frontonasales mediales mit den Processus maxillares ist die Lippe immer betroffen

Eine mediane Lippenspalte kann sich aufgrund der gestörten Fusion der Processus frontonasales mediales bilden

Die Gaumenplatten fusionieren anterior mit dem primären Gaumen und in der Mittellinie miteinander

Entstehung der Spalten

Ist die Fusion der Processus frontonasales mediales mit den Processus maxillares gestört, ist die Lippe praktisch immer betroffen; die Spalte in Alveolarfortsatz und primärem Gaumen ist variabel (▣ Abb. 5; [4, 5]). Es handelt sich stets um eine links und/oder rechts des Philtrums, also lateral verlaufende Spalte. **Mikroformen** derartiger Spalten sind z. B. bindegewebige Stränge am lateralen Rand des Philtrums, ein nach oben verzogenes Lippenrot, Kerben im Alveolarfortsatz oder ein gespaltenes laterales Schneidezahn [6].

Ist die Fusion der Processus frontonasales mediales miteinander, d. h. in der Mittellinie, gestört, kann es zur Bildung einer medianen Lippenspalte kommen (▣ Abb. 2). Bei dieser Form der Lippenspalte erscheint das Mittelgesicht symmetrisch; sie zählt zu den seltenen Spaltformen und ist in aller Regel Bestandteil eines übergeordneten Syndroms (z. B. Ellis-van-Crevelde-Syndrom, frontonasale Dysplasie, Holoprosenzephalie, orofaziodigitales Syndrom). Ist die Fusion der Processus maxillares mit dem Processus mandibularis gestört, kann es zu **horizontalen Gesichtsspalten** wie z. B. bei der Goldenhar-Sequenz kommen.

Harter und weicher Gaumen (sekundärer Gaumen)

Entwicklung

Der sekundäre Gaumen bildet sich in der 8. bis 9. Embryonalwoche aus 2 Fortsätzen der Processus maxillares („Gaumenplatten“). Die Gaumenplatten fusionieren anterior mit dem primären Gaumen und in der Mittellinie miteinander; Mund- und Nasenhöhle sind damit voneinander getrennt. Im vorderen Abschnitt der Gaumenplatten bilden sich knöcherne Strukturen („**harter Gaumen**“). Von dorsal verschmilzt der Vomer nasalis in der Mittellinie mit dem harten Gaumen; hier stoßen somit 3 Strukturen aneinander. Der knöcherne Gaumen endet posterior in einem tastbaren, als

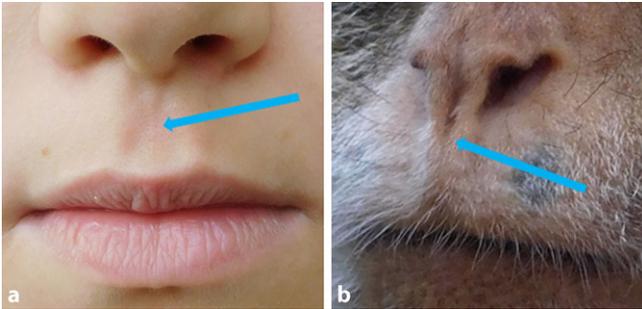


Abb. 4 ◀ Zeichen der Fusion der beiden Processus frontonasales mediales untereinander. **a** Pfeil Diskrete mediane Raphe im Bereich des Philtrums. (Mit freundl. Genehmigung der Patientin bzw. ihrer Eltern). **b** Bei vielen Tieren, z. B. hier beim Berberaffen (*Macaca sylvanus*), ist diese Fusionslinie deutlich besser zu erkennen

Spina nasalis posterior bezeichneten Sporn. Der noch weiter posterior gelegene Teil des Gaumens ist der weiche Gaumen (**Velum**), der in der **Uvula** endet. Es besteht aus mit Schleimhautschicht überzogenen Muskeln [3, 4].

Spaltbildung

Das Verschmelzen der beiden Gaumenplatten verläuft „reißverschlussartig“ von anterior nach posterior. Ist diese Fusion gestört, kommt es zur **Gaumenspalte** (GS). Betrifft diese den Hartgaumen, so sind im Sinne des Verschlussvorgangs auch Weichgaumen und Uvula gespalten. Im Bereich der Hartgaumenspalte kann der **Vomer nasalis** mit einer der Gaumenplatten verbunden (rechts-/linksseitige *Hartgaumenspalte*) oder unverbunden sein (beidseitige Hartgaumenspalte; **Abb. 6**).

Die Spaltbildung kann nur den weichen Gaumen („**Velumspalte**“) betreffen; diese ist immer median. Ist die Spaltbildung auf die Uvula beschränkt, spricht man von einer **Uvula bifida**. Diese Minimalform einer GS ist mit ca. 2–3 % verhältnismäßig häufig und funktionell bedeutungslos.

Schließt sich zwar die Schleimhautschicht in der Mitte des Weichgaumens, nicht aber die Muskelschicht, bildet sich die sog. **submuköse GS**. Anatomisches Korrelat sind eine fehlende Spina nasalis posterior und/oder knöcherner Kerbe im hinteren Bereich des Hartgaumens, eine Uvula bifida sowie eine durchscheinende „Zona pellucida“ in der Mitte des Velums [7]. Submuköse GS werden oft erst im Alter von 4 bis 5 Jahren diagnostiziert; ein Näseln und eine Hörminderung bei rezidivierenden Otitiden sind Verdachtsmomente.

Kombinierte Spaltbildung in Lippe, Alveolus, primärem und sekundärem Gaumen

Die Spalte anteriorer Strukturen (Spalte der Lippe mit oder ohne Spalte des Alveolus und des primären Gaumens) tritt oft gemeinsam mit einer Spalte der posterior gelegenen Strukturen, d. h. des sekundären Gaumens, auf. Meist ist die Spalte dann komplett durchgehend (**Abb. 7**; [5]). Basierend auf epidemiologischen Daten, die einen starken gemeinsamen genetischen Hintergrund erkennen lassen, werden diese „kombinierten“ Spalten gerne zusammen mit den auf die anterioren Strukturen begrenzten Spalten unter dem Oberbegriff „**Lippen-Kiefer-Gaumenspalte**“ zusammengefasst [8, 9]. Demgemäß ist bei Formen der LKGS die Lippe immer betroffen, die Spalte im Alveolarfortsatz, im primären und im sekundären Gaumen hingegen variabel. Im angloamerikanischen Schrifttum wird die Variabilität dieser Gruppe durch die Bezeichnung „cleft lip with or without cleft palate“ hervorgehoben, dabei bleiben Spalten des Alveolarfortsatzes allerdings unberücksichtigt.

Einteilung in Unterformen und deren Prävalenz

Basierend auf der Embryogenese und epidemiologischen Daten werden orofaziale Spalten „grob“ in die verschiedenen Formen der 1) LKGS, 2) GS und in 3) *seltene orofaziale Spaltformen* eingeteilt. Die Prävalenz der LKGS unter Lebendgeborenen beträgt in Europa etwa 1:700, die der GS etwa 1:1200 [2]. Zu den seltenen Spaltformen zählen schräge, horizontale und mediane Gesichtsspalten.

Orofaziale Spalten können im Rahmen einer Vielzahl komplexer **Fehlbildungssyndrome** auftreten; insgesamt sind „nichtsyndromale“ Spaltbildungen aber häufiger. Naturgemäß sind die Grenzen zwischen „syndromal“ und „nichtsyndromal“ fließend. Es wird geschätzt, dass etwa 30 %

Eine Spaltbildung im Hartgaumen bezieht die Spaltung von Weichgaumen und Uvula ein

Bei der submukösen GS schließt sich die Schleimhaut-, nicht aber die Muskelschicht in der Mitte des Weichgaumens

Der angloamerikanische Begriff „cleft lip with or without cleft palate“ drückt die Variabilität dieser Gruppe aus

Die Prävalenzen unter Lebendgeborenen in Europa betragen für LKGS etwa 1:700 und für GS etwa 1:1200

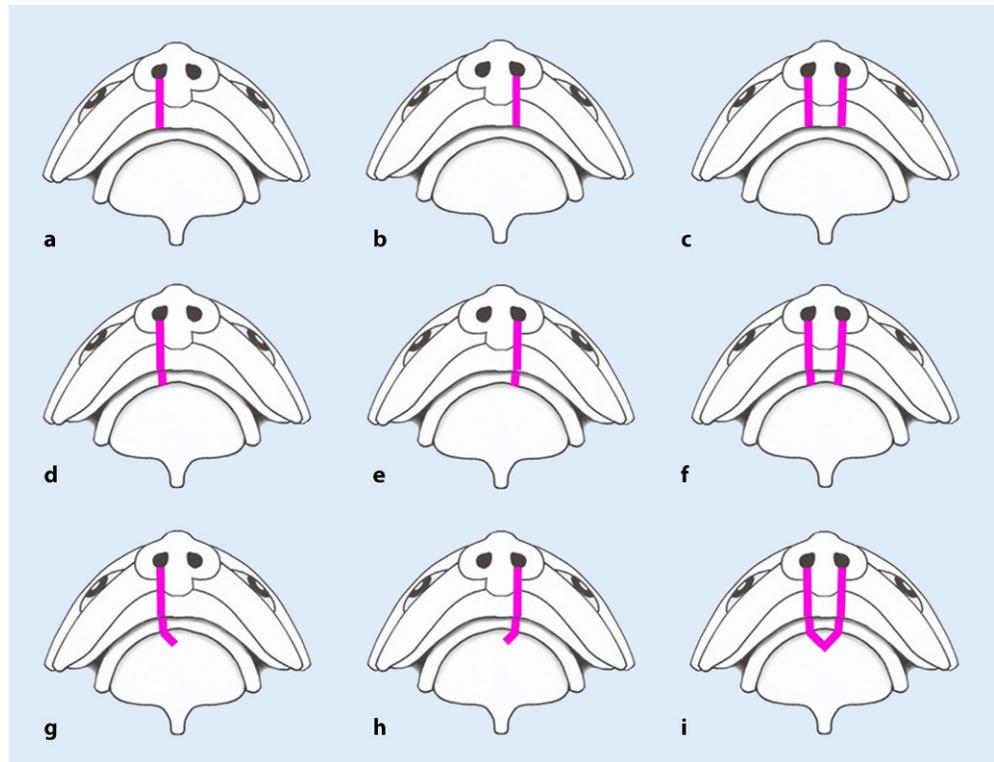


Abb. 5 ▲ Pink Verlaufslinien der häufigen, in den Wochen 5–7 *post conceptionem* in anterioren Strukturen entstehenden Spalten. a–c Auf die Oberlippe beschränkt. d–f Oberlippe und Alveolarfortsatz betroffen. g–i Oberlippe, Alveolarfortsatz und primärer Gaumen betroffen

der Patienten mit LKGS und bis zu 50 % der Patienten mit GS ein übergeordnetes Syndrom haben [3]. Basierend auf den oben genannten Prävalenzen und diesen Schätzungen ist die Prävalenz der nichtsyndromalen LKGS in der europäischen Bevölkerung etwa 1:1000, die der nichtsyndromalen GS etwa 1:2400 [6]. Die seltenen Spaltformen sind typischerweise syndromal.

Nichtsyndromale orofaziale Spalten

Nichtsyndromale LKGS und GS unterscheiden sich in der **Geschlechtspräferenz** (Verhältnis Jungen zu Mädchen etwa 1,7:1 bei der nichtsyndromalen LKGS und etwa 1:2 bei der GS). Nur sehr selten finden sich sowohl nichtsyndromale LKGS als auch GS in einer Familie. Diese und weitere epidemiologische Beobachtungen wie z. B. die Wiederholungsrisiken (s. unten) sowie die bisherigen molekulargenetischen Daten legen nahe, dass hinsichtlich der genetischen Ätiologie zwischen nichtsyndromalen LKGS und nichtsyndromalen GS wenig Gemeinsamkeit besteht [9].

Etwa 90 % der nichtsyndromalen Lippenspalten und etwa 70 % der durchgehenden Spalten von Lippe, Kiefer und Gaumen zeigen sich in **einseitiger Ausprägung**; dabei ist die linke Seite deutlich häufiger betroffen. Der Grund hierfür ist nicht endgültig geklärt; eine schlechtere Durchblutung der linken Gesichtshälfte in der Embryonalphase wird als Ursache postuliert [2, 5].

Genetische Hintergründe der nichtsyndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen- und Gaumenspalten

Die verschiedenen Formen der nichtsyndromalen LKGS sind *multifaktoriell und genetisch komplex* bedingt. Diese Erkenntnis beruhte zunächst auf umfangreichen epidemiologischen Arbeiten, u. a. aus über mehrere Generationen geführten Fehlbildungsregistern in Dänemark und Norwegen [8, 9, 10]. Die Heritabilität wird mit über 90 % angegeben [11].

Die genetisch komplexe Ätiologie wird zunehmend durch molekulargenetische Daten gestützt. Seit knapp 30 Jahren wird versucht, mithilfe genetischer Studien die Ursachen nichtsyndromaler LKGS zu identifizieren. Im Jahr 2008 konnte ein Kandidatengenansatz die erste überzeugende kau-

Nur sehr selten finden sich sowohl nichtsyndromale LKGS als auch GS in einer Familie

Die linke Seite ist deutlich häufiger betroffen

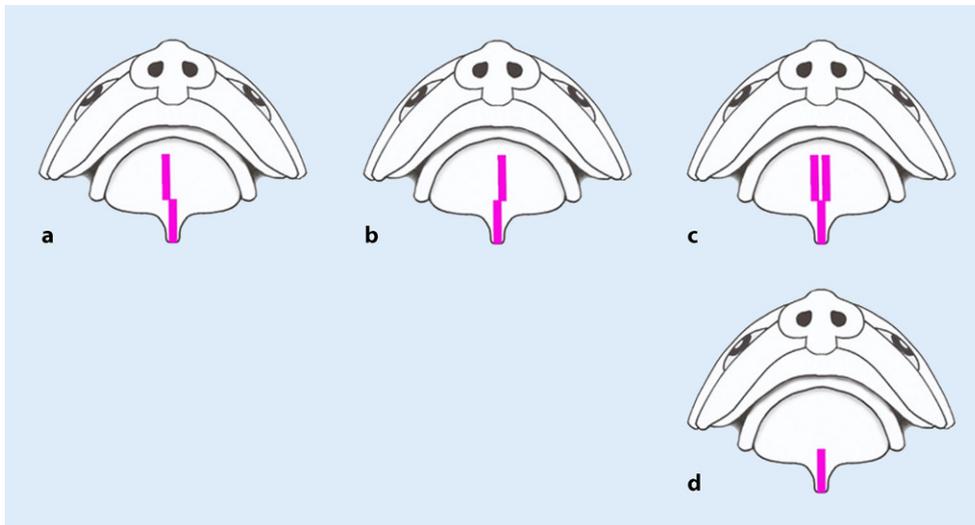


Abb. 6 ▲ Pink Verlaufslinien der häufigen, in den Wochen 8 und 9 *post conceptionem* in posterioren Strukturen entstehenden Spalten. **a** Hartgaumenspalte rechts und Velumspalte. **b** Hartgaumenspalte links und Velumspalte. **c** Hartgaumenspalte beidseits und Velumspalte. **d** Reine Velumspalte

sale Variante im *Interferon-regulatory-factor-6* (*IRF6*)-Gen identifizieren. Ein definitiv ursächlicher Locus auf 9q21 wurde mithilfe einer Metaanalyse von Kopplungsdaten identifiziert [6]. Die mit Abstand meisten als sicher ursächlich anzusehenden Loci wurden jedoch im Zuge **genomweiter Assoziationsstudien** und Folgestudien identifiziert, darunter ein Hauptlocus für nichtsyndromale LKGS auf 8q24 [12, 13, 14, 15].

Insgesamt sind mittlerweile 40 ursächliche Loci bekannt; nahezu alle liegen außerhalb der kodierenden Sequenz. An 4 dieser Loci sind bereits Pathomechanismen aufgeklärt worden. Für mit LKGS assoziierte Varianten an diesen 4 Loci wurde eine Beeinträchtigung der Aktivität von Enhancern bzw. der Bindung von Transkriptionsfaktoren gezeigt, d. h., es werden jeweils regulatorische Mechanismen beeinflusst. Die genannten 40 Loci erklären allerdings nur etwa ein Drittel der Heritabilität und sind weder zur Diagnostik noch zur Prädiktion geeignet [14]. Die Einschätzung einer LKGS als „nichtsyndromal“ ist klinisch-anamnestisch vorzunehmen.

Auch die nichtsyndromale GS hat eine multifaktorielle Ätiologie mit genetisch komplexem Hintergrund. Verglichen mit der LKGS wurden zur nichtsyndromalen GS bislang deutlich weniger molekulargenetische Arbeiten publiziert, und die untersuchten Kollektive sind wesentlich kleiner. Kürzlich konnte eine Missense-Mutation im *Grainy-head-like-3* (*GRHL3*)-Gen als ursächlicher Risikofaktor gesichert werden [16, 17]. Auch bei der GS sind aber Anamnese und klinisches Bild ausschlaggebend für die Einordnung als nichtsyndromal oder syndromal.

Wiederholungswahrscheinlichkeiten bei nichtsyndromaler orofazialer Spalte

Angaben zu Wiederholungswahrscheinlichkeiten für nichtsyndromale Spalten, die seitens der Ratsuchenden in der humangenetischen Beratung erfragt werden, liegen meist im einstelligen Prozentbereich und können z. B. den bereits erwähnten epidemiologischen Studien aus Dänemark, Norwegen und England entnommen werden [8, 9, 10]. Für Mitteleuropäer existieren keine spezifischen Risikoziffern.

Für erstgradig Verwandte eines Patienten mit nichtsyndromaler LKGS besteht ein Risiko von 3–5 % für eine nichtsyndromale LKGS, hingegen ist das Risiko für eine nichtsyndromale GS nur minimal gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Ähnliches gilt umgekehrt für Angehörige eines Patienten mit nichtsyndromaler GS. Mit zunehmender verwandtschaftlicher Distanz nehmen die Risiken für die Angehörigen rasch ab. Je mehr Familienmitglieder betroffen sind, desto höher sind die Risiken. Wenn ein Elternteil und bereits ein Kind eine LKGS haben, beträgt das LKGS-Risiko für ein weiteres Kind z. B. ca. 10 %.

Einige familiäre Konstellationen mit mehreren Betroffenen sind nicht in der Literatur abgebildet. In diesen Fällen kann lediglich eine grobe Abschätzung auf der Basis der Familienanamnese getroffen werden.

Insgesamt sind 40 ursächliche Loci bekannt

Für nichtsyndromale GS wurde eine „Missense“-Mutation im GRHL3-Gen als ursächlicher Risikofaktor gesichert

Erstgradig Verwandte eines Patienten mit nichtsyndromaler LKGS tragen ein Risiko von 3–5 % für eine nichtsyndromale LKGS

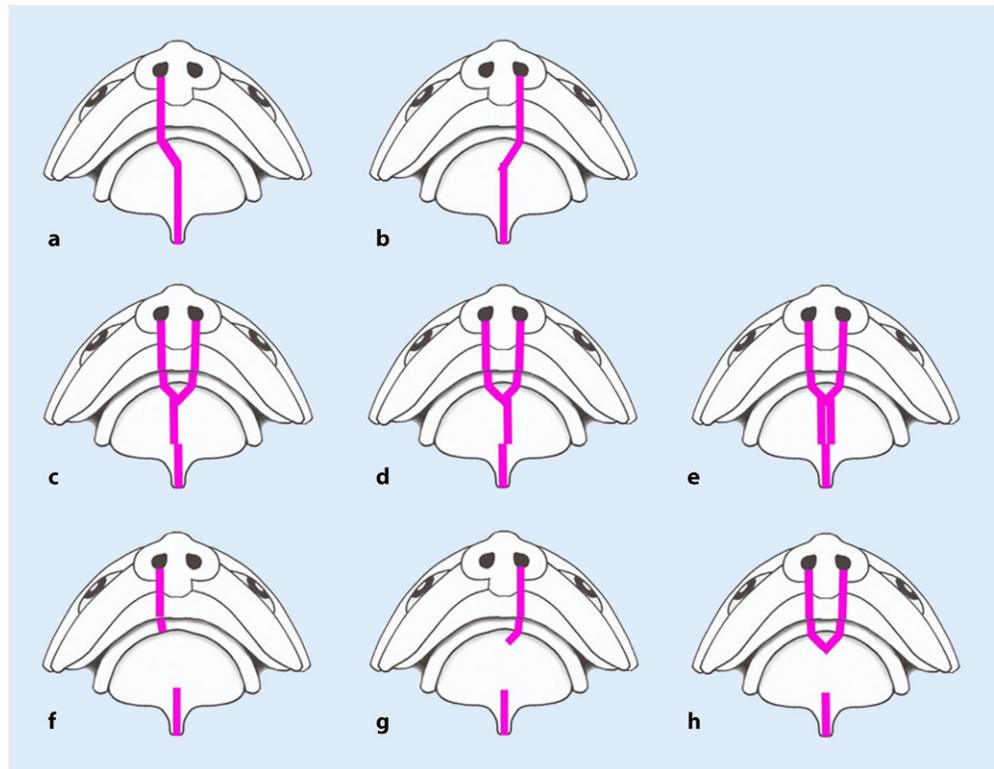


Abb. 7 ▲ Pink Verlaufslinien von „kombinierten“ Spalten in anterioren und posterioren Strukturen. **a–e** Häufige Formen durchgehender Spalten; der Hartgaumen kann einseitig oder beidseitig gespalten sein. **f–h** Kombinierte Spalte bei intaktem Hartgaumen, kommt insgesamt selten vor

Umweltfaktoren

Trotz umfangreicher Studien sind exogene Risiko- oder protektive Faktoren bei nichtsyndromalen Gesichtsspalten bislang weitgehend ungeklärt.

Das aktive **Rauchen** in der Frühschwangerschaft ist als Risikofaktor für nichtsyndromale LKGS und GS anerkannt. Kinder von Raucherinnen haben ein etwa 1,3-mal höheres Risiko für eine nichtsyndromale LKGS und ein etwa 1,2-fach erhöhtes Risiko für eine nichtsyndromale GS [18]. Auch das **Passivrauchen** erscheint als Risikofaktor [19].

Ein **Folsäuremangel** könnte, ähnlich wie bei Spina bifida, ein Risiko für die Bildung einer Gesichtsspalte darstellen. Entsprechend wurde eine Risikosenkung durch eine Folsäuresupplementierung vor und in der Frühschwangerschaft oder die Anreicherung von Lebensmitteln mit Folsäure postuliert. Die Ergebnisse der hierzu durchgeführten Untersuchungen sind uneinheitlich, immerhin zeigen Metaanalysen protektive Effekte für die nichtsyndromalen Formen von LKGS, nicht aber GS [20, 21]. Ob bei Planung oder in einer Schwangerschaft aufgrund eines erhöhten Risikos für eine orofaziale Spalte die Folsäureeinnahme zu empfehlen ist, ist allerdings eine gewissermaßen akademische Fragestellung, da dies in Deutschland seitens der Fachgesellschaften ohnehin empfohlen wird, um Neuralrohrdefekten vorzubeugen. Ob eine deutlich höhere Folsäuredosis, wie sie z. B. Frauen empfohlen wird, die schon ein Kind mit Neuralrohrdefekt haben, das Risiko für eine orofaziale Spalte stärker verringert, wurde in den bisherigen Studien kaum untersucht und ist ungeklärt.

Nicht endgültig geklärt ist auch der Effekt von Alkohol, Multivitaminpräparaten, spezifischen Vitaminen wie z. B. Vitamin B₆ und Vitamin A, Spurenelementen wie z. B. Zink und Medikamenten wie Kortikosteroiden, Antiepileptika und Folsäureantagonisten [3].

Syndromale Formen orofazialer Spalten, Van-der-Woude-Syndrom

Formen der LKGS und GS wurden im Zuge von über 600 Syndromen beschrieben. Bei vielen Syndromen können sowohl LKGS als auch GS auftreten, oft aber nicht gleich häufig. Mitunter ist

Tab. 1 Häufigere Syndrome (>1:100.000), im Zuge derer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKGS) und/oder Gaumenspalten (GS) auftreten können

Syndrom	Gen(e)/chromosomale Aberration	Häufigkeit LKGS	Häufigkeit GS	Weitere klinische Merkmale (Erbgang)
Chromosomale Aberrationen				
Patau	Trisomie 13	60–70 %		Herzfehler, IUGR, Kleinwuchs, Holoprosenzephalie, Mikro-/Anophthalmie, Polydaktylie, schwere MR [i. d. R. <i>de novo</i>]
Edwards	Trisomie 18	10–50 %		IUGR, Kleinwuchs, schwere MR, Herzfehler, Kontrakturen und Überlappen der Finger, Tintenlöscherfüße [i. d. R. <i>de novo</i>]
Down	Trisomie 21	0,8 % (GS > LKGS)		IUGR, Kleinwuchs, MR, charakteristische Fazies, Mikrozephalie, Herzfehler, Duodenalatresie [i. d. R. <i>de novo</i>]
DiGeorge	Mikrodeletion 22q11.2	2 %	11 % GS 16 % subm. GS 5 % Uvula bifida	Herzfehler (konotrunkal), velopharyngeale Insuffizienz (bis 35 %), charakteristische Fazies, Immundefizienz, LB, Hypokalzämie (90 % <i>de novo</i>)
Smith-Magenis	Mikrodeletion 17p11.2 <i>RAI1</i>	<25 %		Hypotone Fazies, LB/MR, spezifische Verhaltensauffälligkeiten, Stereotypien, Schlaf-Wach-Rhythmus gestört [i. d. R. <i>de novo</i>]
Wolf-Hirschhorn	Mikrodeletion 4p16.3	25–50 %		Charakteristische Fazies, IUGR, sehr niedriges Geburtsgewicht, Kleinwuchs, MR, Epilepsie, Hörstörung, Herzfehler, Hämangiome, Haut marmoriert, urogenitale Anomalien, ZNS-Fehlbildungen [i. d. R. <i>de novo</i>]
Monogene Syndrome				
Apert	<i>FGFR2</i>	n. b.	+ (30 % Velum)	Kraniosynostose, „turribrachycephaly“, Syndaktylien (Finger, Zehen), MR (AD, oft <i>de novo</i>)
CHARGE	<i>CHD7</i>	15–20 %		Herzfehler, Kolobome, Hörstörung, Kleinwuchs, LB, Anfallsleiden, Hypogenitalismus, Dysfunktion der Hirnnerven, Choanalstenose [AD, oft <i>de novo</i>]
Cornelia de Lange	<i>NIPBL</i> <i>SMC1A</i> <i>HDAC8</i> <i>SMC3</i> <i>RAD21</i>	n. b.	30 %	Charakteristische Fazies, MR, Kleinwuchs, Reduktionsdefekte der Extremitäten (AD, X-chromosomal, beides oft <i>de novo</i>)
Crouzon	<i>FGFR2</i>	n. b.	+	Kraniosynostose, Proptosis (AD, oft <i>de novo</i>)
Diastrophe Dysplasie	<i>SLC26A2</i>	n. b.	30 %	Kleinwuchs, kurze Extremitäten, Kyphoskoliose, Gelenkkontrakturen, Daumen breit, Klumpfuß, zystische Tumoren des Ohrknorpels bei Neonaten (AR)
EEC	<i>P63</i>	40 % (meist durchgehende Spalten)	Selten	Spalthände/-füße, Syndaktylie, kleine spitze Zähne, Schmelzdefekt, Onychodystrophie, schütteres Haar (AD)
Kabuki	<i>KMT2D</i> <i>KDM6A</i>	30 %		Charakteristische Fazies, Kleinwuchs, MR, Mikrozephalie, Herzfehler, Aortenisthmusstenose, Epilepsie, Wirbelkörperfehlbildungen, „finger pads“ [AD]
Kallmann	<i>KAL1</i> <i>FGFR1</i> <i>PROKR2</i> <i>PROK2</i> <i>CHD7</i> u. a.	+	+	Hypogonadotroper Hypogonadismus, Anosmie (AR, AD, X-chromosomal)
Larsen	<i>FLNB</i>	n. b.	15 %	Dislokationen/Subluxationen großer Gelenke, Klumpfuß, Dysplasie der Halswirbelkörper, zervikale Kyphose, Größe unterer Normbereich, Hörminderung (AD)

Tab. 1 Häufigere Syndrome (>1:100.000), im Zuge derer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKGS) und/oder Gaumenspalten (GS) auftreten können (Fortsetzung)

Syndrom	Gen(e)/chromosomale Aberration	Häufigkeit LKGS	Häufigkeit GS	Weitere klinische Merkmale (Erbgang)
Loeys-Dietz	<i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>TGFBR2</i>	n. b.	+ (meist Uvula bifida)	Gefäßdissektionen/Aneurysmata, Skoliose, Gelenküberbeweglichkeit, Arachnodaktylie, Klumpfuß, Kraniosynostose, Hypertelorismus (AD, 75 % <i>de novo</i>)
Opitz-G/BBB	<i>MID1</i>	50 %		Hypertelorismus, urogenitale Fehlbildungen (Hypospadie, Kryptorchismus, hypoplastisches/bifides Skrotum), LB/MR [X-chromosomal]
Orofaziodigital (OFD1-14)	<i>OFD1</i>	Mediane Lippenpalte (OFD9 auch laterale LKGS)	+	Lobulierte Zunge mit Hamartomen/Lipomen, Ankyloglossie, Syn-/Brachy-/Klinodaktylie der Finger/Zehen, Duplikation der Großzehe, LB, ZNS-Anomalien (u. a. Zysten, Balkenmangel) (OFD1: X-chromosomal dominant, letal im männl. Geschlecht)
Saethre-Chatzen	<i>TWIST</i> -Mikrodeletion 7p21	n. b.	+	Kraniosynostose, LB (AD)
Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	n. b.	+	Charakteristische Fazies, 2-3-Syndaktylie der Zehen, Mikrozephalie, Kleinwuchs, MR, Hypospadie, postaxiale Polydaktylie (AR)
Stickler	<i>COL2A1</i> <i>COL11A1</i> <i>COL11A2</i> <i>COL9A1</i> <i>COL9A2</i> <i>COL9A3</i>	n. b.	+ (teils auch mit Pierre-Robin-Sequenz)	Myopie, Katarakt, Vitreoretinopathie, Hörminderung, spondyloepiphyseäre Dysplasie, Arthrose (AD, selten AR)
Treacher Collins	<i>TCOF1</i> <i>POLR1C</i> <i>POLR1D</i>	Selten	+	Charakteristische Fazies, mandibuläre Hypoplasie, Unterlidkolobome, Ohrmuscheldysplasie, Schallleitungsschwerhörigkeit (AD, ca. 60 % <i>de novo</i>)
Van der Woude	<i>IRF6</i> <i>GRHL3</i>	Bis 46 % (Tab. 2)	Bis 70 % (Tab. 2)	„Lip pits“, Sulci der Unterlippe, Hypodontie (AD)
Mitunter chromosomal, meist aber genetisch komplex				
Pierre-Robin-Sequenz	(Regulatorischer Mechanismus für <i>SOX9</i> wird beeinträchtigt)	n. b.	+ (GS sekundär als Folge der mandibulären Hypoplasie)	Mikrognathie, Glossoptose (Bei syndromalen Fällen aufgrund von Mikrodeletionen beschrieben; nichtsyndromale Form allerdings meist genetisch komplex)

+ Charakteristisch bei fehlender Häufigkeitsangabe, *AD* autosomal-dominant, *AR* autosomal-rezessiv, *CHARGE*: *C* Kolobom des Auges, *H* Herzfehler, *A* Atresie der Choanen, *R* retardiertes Längenwachstum und Entwicklungsverzögerung, *G* Genitalfehlbildung, *E* Ohrfehlbildungen, *EEC* „Ectrodactyly Ectodermal Dysplasia Cleft lip/palate“, *IUGR* „intrauterine growth retardation“, *LB* Lernbehinderung, *MR* mentale Retardierung, *n. b.* bislang nicht als typisches Symptom beschrieben, *subm.* submukös, *Opitz G/BBB* die Buchstaben G/BBB stehen für die Initialen der zuerst mit diesem Syndrom beschriebenen Patienten, *ZNS* Zentralnervensystem

Unter Patienten mit syndromaler LKGS ist das autosomal-dominante Van-der-Woude-Syndrom am häufigsten

nur eine der beiden Spaltformen als charakteristisch beschrieben, teils wird in der Literatur aber auch nicht zwischen LKGS und GS differenziert ([Tab. 1](#)). Vorsicht ist beim Begriff „cleft lip and palate“ geboten; dieser fasst Formen der LKGS und GS zusammen und ist sehr unspezifisch.

Chromosomal bedingte Syndrome werden im Zuge einer **Array-Diagnostik** oder *Chromosomenanalyse* identifiziert. Die Diagnosestellung eines monogenen Syndroms basiert nach wie vor auf der Anamnese und Untersuchung des Patienten. Die klinische Symptomatik und korrekte Einordnung der Spalte führen zur Verdachtsdiagnose, die dann mittels Labordiagnostik weiter abgeklärt werden kann.

Unter Patienten mit syndromaler LKGS ist das autosomal-dominante **Van-der-Woude-Syndrom** am häufigsten. Für alle dabei möglichen Symptome besteht eine **inkomplette Penetranz**; es ist mitunter schwer von der nichtsyndromalen orofazialen Spalte abzugrenzen. Die Diagnose wird nach Erfahrung der Autoren seitens der anderen behandelnden Fachrichtungen oft nicht gestellt, da sie für die Therapie nicht von Belang ist. Sie ist angesichts der damit einhergehenden verhältnismäßig hohen Risiken für orofaziale Spalten aus humangenetischer Sicht aber sehr relevant.

Beim Van-der-Woude-Syndrom können sowohl Formen der LKGS als auch der GS auftreten. Das charakteristische Merkmal sind als „**lip pits**“ bezeichnete kleine Grübchen/Dellen der Unterlippe.

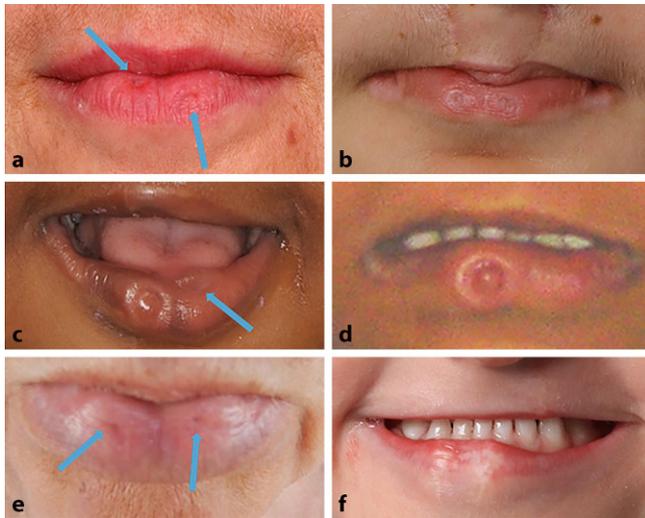


Abb. 8 ◀ Unterlippen von Patienten mit Van-der-Woude-Syndrom. **a** Pfeile kleine Lip pits. **b** Z. n. Operation bei beidseitiger Spalte. **c** Lip pit rechtsseitig, Pfeil linksseitig ausgeprägter Sulcus. (Mit freundl. Genehmigung von N. Daratsianos, Poliklinik für Kieferorthopädie, Universitätsklinikum Bonn). **d** Großes singuläres Grübchen mit zentraler Erhabenheit. **e** Pfeile Diese Lip pits konnte man nur sehen, wenn die Patientin die Lippe bewusst vorwölbte. Über die Jahre hat sie gelernt, die früher sichtbaren Lip pits zu „verstecken“. **f** Narben bei Z. n. Entfernung von Lip pits, meist sind diese aber nicht so deutlich zu erkennen. (Alle Abbildungen mit freundl. Genehmigung der Patienten bzw. ihrer Eltern)

Diese sind meist paramedian am sichtbaren Unterlippenrot lokalisiert, oft bilateral, können aber auch knapp unterhalb der Unterlippe oder im der Mundhöhle zugewandten Teil der Unterlippe vorkommen. Meist liegen die Lip pits als rundliche Vertiefungen vor, können aber auch als quer- oder schrägverlaufende **Sulci** imponieren; teils erscheint das Unterlippenrot aufgeworfen (▣ **Abb. 8**). Lip pits stellen ein in erster Linie kosmetisches Problem dar und werden oft im Zuge der Spaltoperationen entfernt. Häufig werden sie nicht wahrgenommen oder geraten nach der Entfernung in Vergessenheit. Es sollten daher möglichst alle Betroffenen und Angehörigen nach Lip pits befragt oder daraufhin untersucht werden. Fotos aus der Zeit vor der ersten Operation können hilfreich sein. Es ist zu beachten, dass beim Van-der-Woude-Syndrom-Patienten Lip pits auch ohne LKGS oder GS auftreten können.

Ein Van-der-Woude-Syndrom ist grundsätzlich zu erwägen bei Lip pits und/oder mehreren von einer LKGS und/oder GS Betroffenen in einer Familie, insbesondere in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen. Macht es die Fragestellung erforderlich, kann der Diagnose molekulargenetisch nachgegangen werden. Bei ca. 70 % der Patienten findet sich eine Mutation im *IRF6*-Gen, deutlich seltener (ca. 5 % der Patienten) im *GRHL3*-Gen [22].

Oft wird die Frage gestellt, ob bei nichtsyndromal erscheinender Spalte ein Van-der-Woude-Syndrom mithilfe der Mutationssuche in *IRF6* und *GRHL3* abgeklärt werden soll. In dieser Situation sind neben der Anamnese und Familienanamnese die in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Penetranzen und das unterschiedliche phänotypische Spektrum von *IRF6*- und *GRHL3*-Mutationen zu berücksichtigen (▣ **Tab. 2, 3**). In Familien, in denen mehrere Betroffene eine LKGS haben, aber bei keinem Familienmitglied Lip pits bestehen, wurden bislang keine sicher pathogenen Mutationen berichtet. Hingegen sind Familien mit trunkierenden *GRHL3*-Mutationen beschrieben, in denen (meist mehrere) Betroffene reine GS haben, aber bei keinem Familienmitglied Lip pits bestehen [17]. Eine scheinbar nichtsyndromale GS bei 2 oder mehr eng miteinander Verwandten sollte somit immer auch an ein *GRHL3*-basiertes Van-der-Woude-Syndrom denken lassen. Für eine solche Familie bedeutet die Diagnose „Van-der-Woude-Syndrom“, dass neben dem erhöhten Risiko für eine GS auch ein erhöhtes Risiko für eine LKGS besteht. Dies kann für die **Familienplanung** relevant sein. Umgekehrt erscheint die Diagnostik bei einem einzelnen Patienten mit LKGS ohne Lip pits als wenig zielführend. Nach Literaturlage ist es in dieser Konstellation sehr unwahrscheinlich, eine pathogene *IRF6*- oder *GRHL3*-Mutation zu identifizieren [17, 23, 24].

Pränataldiagnostik

Viele Eltern möchten pränatal über die Spalte und deren Ausdehnung informiert sein; nur die **Sonographie** hat eine entsprechende Aussagekraft. Die meisten LKGS werden von erfahrenen Untersuchern im Ultraschall in der 20., mitunter auch schon in der 13. Schwangerschaftswoche diagnostiziert. Die reine GS hingegen wird selten erkannt, obwohl sonographische Zeichen

Alle von LKGS oder GS Betroffenen und Angehörigen sollen nach Lip pits befragt oder daraufhin untersucht werden

Bei ca. 70 % der Patienten mit Van-der-Woude-Syndrom findet sich eine Mutation im *IRF6*-Gen

Eine nichtsyndromal erscheinende GS bei mindestens 2 miteinander Verwandten könnte auch ein *GRHL3*-basiertes Van-der-Woude-Syndrom sein

Tab. 2 Van-der-Woude-Syndrom: Risiken für Mutationsträger

Risiko für ...	IRF6-Mutation (%)	GRHL3-Mutation ^a (%)
GS	~27	~70
LKGS	~46	~11
„Lip pits“	~76	~50

GS Gaumenspalte, LKGS Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

^aDiese Risikoziffern basieren auf 27 Mutationsträgern aus 8 publizierten Familien [8, 22]. Rechnet man die 9 Mutationsträger aus [17] hinzu, ist das Risiko für eine LKGS und Lip pits noch etwas geringer.

Tab. 3 A-priori-Risiken für Kinder bei Van-der-Woude-Syndrom und nichtsyndromaler Spalte. (Peyrard-Janvid et al. [22])

Risiko für ...	IRF6-Mutation bei einem Elternteil ^a (%)	GRHL3-Mutation bei einem Elternteil ^a (%)	Nichtsyndromale LKGS bei einem Elternteil ^b (%)	Nichtsyndromale GS bei einem Elternteil ^b (%)
GS	~13–14	~35	~0,1	~2
LKGS	~23	~5–6	~4	~0,2
„Lip pits“	~38	~25	–	–

GS Gaumenspalte, LKGS Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

^aKinder eines Mutationsträgers erben die Mutation nur mit 50%iger Wahrscheinlichkeit, daher sind die A-priori-Risiken (Spalten 2 und 3) nur halb so hoch wie die in **Tab. 2** angegebenen Risiken eines gesicherten Mutationsträgers.

^bund keinen weiteren Betroffenen in der Familie

Mithilfe des NIPT kann in Deutschland neben Trisomie 13 und 18 unter anderem das DiGeorge-Syndrom untersucht werden

Für einen möglichen Mehraufwand an Pflege kann bei der Krankenkasse Pflegegeld beantragt werden

publiziert wurden [25]. Findet sich keine weitere Fehlbildung, sind Schwangerschaftsabbrüche selten (ca. 5 %, [3]). Häufig wird jedoch eine invasive Pränataldiagnostik auf chromosomale Aberrationen angeboten. Diese (meist Trisomie 13, oft Trisomie 18) wurden fast immer nur dann nachgewiesen, wenn im Ultraschall noch weitere Auffälligkeiten bestanden [26].

Pränatale Array-Diagnostik, **Gen-Panels** sowie *Diagnostik an fetaler DNA aus mütterlichem Blut* („non-invasive prenatal testing“, NIPT) eröffnen neue Möglichkeiten der Abklärung bei auffälligem Ultraschall. Mit NIPT kann in Deutschland neben Trisomie 13 und 18 neuerdings auch das DiGeorge-Syndrom untersucht werden. Es ist zu erwarten, dass sich das Angebot zügig auf weitere häufige Mikrodeletionssyndrome ausdehnen wird, in deren Zuge orofaziale Spalten auftreten. In weiterer Zukunft könnten auch gezielte Einzelgenanalysen möglich werden.

Soziale Hilfen

Anträge auf Anerkennung des „Grades der Behinderung“ sind bei regional unterschiedlichen zuständigen Ämtern (Landratsamt oder Amt für Familie und Soziales des Heimatorts) einzureichen. Für einen möglichen Mehraufwand an Pflege kann bei der Krankenkasse Pflegegeld beantragt werden. In der bundesweit aktiven **Selbsthilfevereinigung** für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e. V. Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft haben sich Eltern und Betroffene zusammengeschlossen, die v. a. die psychosoziale Unterstützung pflegen (www.lkg-selbsthilfe.de).

Fazit für die Praxis

- Orofaziale Spalten werden nach absteigender Häufigkeit in Formen der LKGS, der GS und seltenen orofazialen Spaltformen eingeteilt.
- Etwa 30 % der Patienten mit LKGS und bis zu 50 % der Patienten mit GS haben ein übergeordnetes Syndrom.
- Nichtsyndromale Spalten sind multifaktoriell; ihre genetische Ätiologie ist bislang nur bruchstückhaft aufgeklärt. Die bislang bekannten genetischen Faktoren sind nicht für diagnostische Zwecke oder zur Risikoprädiktion geeignet.
- Die Einschätzung „syndromal“ oder „nichtsyndromal“ ist anhand der klinischen Symptomatik zu treffen.

- Bei nichtsyndromaler Spalte können die Wiederholungsrisiken für Angehörige epidemiologischen Arbeiten entnommen werden.
- Auf Chromosomenaberrationen beruhende Spaltformen werden mithilfe der Screeningdiagnostik (Array, Chromosomenanalyse) abgeklärt.
- Die meisten übergeordneten Syndrome sind monogen. Die klinische Symptomatik und korrekte Einordnung der Spalte führen zur Verdachtsdiagnose.
- Rauchen in der Schwangerschaft birgt ein erhöhtes Risiko für orofaziale Spalten.
- Andere Umweltfaktoren sind nicht endgültig gesichert, die Hinweise auf einen protektiven Effekt der Folsäure verdichten sich aber.
- Die pränatale Diagnosestellung erfolgt sonographisch und erfordert viel Erfahrung.
- Spaltsyndrome mit zahlenmäßigen chromosomalen Aberrationen äußern sich pränatal fast immer durch weitere Fehlbildungen.
- Panel-Diagnostik und NIPT werden in der Pränataldiagnostik bei Feten mit orofazialer Spalte zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Korrespondenzadresse



Dr. med. E. Mangold

Institut für Humangenetik, Biomedizinisches Zentrum, Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Deutschland
e.mangold@uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. E. Mangold, M. Kreiß und M.M. Nöthen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Fall von nichtmündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/kraniofaziale Anomalien (2017) http://www.ak-lkg.de/info_soziale_hilfe.html. Zugegriffen: 10. Juni 2017
2. Mossey PA, Modell B (2012) Epidemiology of oral clefts 2012: an international perspective. *Front Oral Biol* 16:1–18
3. Mossey PA et al (2009) Cleft lip and palate. *Lancet* 374:1773–1785
4. Wirtz N et al (2016) Clefting of the alveolus: emphasizing the distinction from cleft palate. *Am J Perinatol* 33:531–534
5. Sivertsen A et al (2008) Prevalence of major anatomic variations in oral clefts. *Plast Reconstr Surg* 121:587–595
6. Mangold E et al (2011) Breakthroughs in the genetics of orofacial clefting. *Trends Mol Med* 17:725–733
7. Reiter Ret al (2012) The submucous cleft palate: diagnosis and therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75:85–88
8. Sivertsen A et al (2008) Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 336:432–434
9. Grosen D et al (2010) A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet* 47:162–168
10. Carter CO et al (1982) A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 19:246–261
11. Grosen D et al (2011) Risk of oral clefts in twins. *Epidemiology* 22:313–319
12. Birnbaum S et al (2009) Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24. *Nat Genet* 41:473–477
13. Mangold E et al (2010) Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet* 42:24–26
14. Ludwig KU et al (2017) Imputation of orofacial clefting data identifies novel risk loci and sheds light on the genetic background of cleft lip ± cleft palate and cleft palate only. *Hum Mol Genet* 26:829–842
15. Yu Y et al (2017) Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity. *Nat Commun.* <https://doi.org/10.1038/ncomms14364>
16. Leslie E J et al (2016) A genome-wide association study of nonsyndromic

- cleft palate identifies an etiologic missense variant in GRHL3. *Am J Hum Genet* 98:744–754
17. Mangold E et al (2016) Sequencing the GRHL3 coding region reveals rare truncating mutations and a common susceptibility variant for nonsyndromic cleft palate. *Am J Hum Genet* 98:755–762
 18. Little J et al (2004) Tobacco smoking and orofacial clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 82:213–218
 19. Sabbagh HJ et al (2015) Passive smoking in the etiology of nonsyndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116963>
 20. Badovinac RL et al (2007) Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 79:8–15
 21. Millacura N et al (2017) Effects of folic acid fortification on orofacial clefts prevalence: a meta-analysis. *Public Health Nutr*. <https://doi.org/10.1017/s1368980017000878>
 22. Peyrard-Janvid M et al (2014) Dominant mutations in GRHL3 cause Van der Woude syndrome and disrupt oral periderm development. *Am J Hum Genet* 94:23–32
 23. Birnbaum S et al (2008) Mutation screening in the IRF6-gene in patients with apparently nonsyndromic orofacial clefts and a positive family history suggestive of autosomal-dominant inheritance. *Am J Med Genet A* 146:787–790
 24. Leslie EJ et al (2016) IRF6 mutation screening in nonsyndromic orofacial clefting: analysis of 1521 families. *Clin Genet* 90:28–34
 25. Wilhelm L, Borgers H (2010) The 'equals sign': a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:439–444
 26. Maarse W et al (2012) A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analyses indicated? *J Med Genet* 49:490–498



CME-Punkte sammeln in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen unter CME.SpringerMedizin.de alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift zur Verfügung.

So einfach sammeln Sie CME-Punkte:

> Registrieren

Um CME-Fortbildungen bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig unter www.springermedizin.de/register registrieren. Bitte geben Sie bei der Registrierung die Lieferadresse Ihrer abonnierten Zeitschrift an, damit die Angaben Ihres Online-Accounts mit den Angaben Ihres Zeitschriften-Abonnements übereinstimmen. Die CME-Beiträge werden anschließend automatisch freigeschaltet.

> Beitrag auswählen

Sobald Sie sich mit Ihren Zugangsdaten angemeldet haben, können Sie auf CME.SpringerMedizin.de die gewünschten CME-Kurse Ihrer Zeitschrift nutzen. Die Kurse können jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

> CME-Punkte sammeln

Zu jedem Fortbildungskurs gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
CME.SpringerMedizin.de

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bieten die e.Med-Kombi-Abos. Hier stehen Ihnen die CME-Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin in elektronischer Form zur Verfügung. Auf Wunsch erhalten sie mit den e.Med-Kombi-Abos außerdem eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

Testen Sie e.Med 30 Tage kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter www.springermedizin.de ⇒ „Abo-Shop“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)



CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Wie hoch ist die Häufigkeit der LKGS unter Lebendgeborenen in Mitteleuropa?

- Ca. 1:500
- Ca. 1:700
- Ca. 1:1000
- Ca. 1:1200
- Ca. 1:2400

? Welches wissenschaftliche Studiendesign hat zur Identifikation der meisten gesicherten Risikoloci bei nichtsyndromalen LKGS beigetragen?

- Kopplungsuntersuchung an betroffenen Geschwisterpaaren
- Kopplungsuntersuchungen in einzelnen großen Familien mit mehreren Betroffenen
- Genomweite Assoziationsstudie
- Kandidatengenanalyse
- Exomweite Sequenzierung

? Ein Elternpaar hat ein Kind mit LKGS. Weitere Informationen stehen nicht zur Verfügung. Welche der folgenden Ursachen kommt am ehesten infrage?

- Trisomie 13
- DiGeorge-Syndrom
- CHARGE-Syndrom
- Treacher-Collins-Syndrom
- Nichtsyndromale LKGS

? Bei welcher der folgenden chromosomalen Aberrationen ist am ehesten mit einer LKGS zu rechnen?

- Trisomie 13
- Trisomie 21
- del22q11.2 (DiGeorge-Syndrom)
- 47,XXX (Triple-X-Syndrom)
- Williams-Beuren-Syndrom

? Welche der folgenden monogen erblichen, syndromalen Formen einer LKGS tritt am häufigsten auf?

- Kabuki-Syndrom
- Van-der-Woude-Syndrom
- DiGeorge-Syndrom
- CHARGE-Syndrom
- Opitz-G/BBB-Syndrom

? Eine 25-jährige Frau mit Z. n. GS (harter und weicher Gaumen) und mentaler Retardierung wird Ihnen vorgestellt. Die Mutter berichtet über ein Geburtsgewicht von nur 2000 g in der 39. Woche (<3. Perzentile), multiple „Storchenbisse“, eine Epilepsie in der Kindheit und verzögerte motorische Meilensteine (u. a. freies Laufen mit 4 Jahren). Die junge Frau hat einen Kleinwuchs (134 cm groß) und eine auffällige Fazies (u. a. Ptosis, nach unten gebogene Nasenspitze). Welches der folgenden Syndrome kommt am ehesten infrage?

- DiGeorge-Syndrom
- Wolf-Hirschhorn-Syndrom
- Smith-Magenis-Syndrom
- EEC-Syndrom
- Opitz-G/BBB-Syndrom

? Im Indienurlaub sehen Sie auf der Straße einen 2- bis 3-jährigen Jungen mit folgender Fehlbildung. Welche der folgenden Bezeichnungen beschreibt den Befund am treffendsten?



- Mediane Lippenspalte
- Rechts Spalte in Lippe und Alveolarfortsatz, links nur Spalte der Lippe
- Spalte von Lippe, Kiefer, hartem und weichem Gaumen
- Syndromale Spalte
- Beidseitige Spalte von Lippe, Alveolarfortsatz, primärem Gaumen

- ?** Ein junges ratsuchendes Paar kommt mit der gemeinsamen Tochter zu Ihnen, der Ratsuchende und die Tochter haben eine GS, sonst keine Auffälligkeiten. Die Ratsuchende ist in der 13. Woche schwanger; das Paar fragt nach dem Risiko für eine orofaziale Spalte. Der Ratsuchende berichtet: Sein Vater näselte stark und habe Auffälligkeiten der Unterlippe. Sein Vater erzähle außerdem, dass es in der weit entfernten Verwandtschaft noch einen Angehörigen mit einer „Spalte“ gäbe. Der Ratsuchende und die Tochter haben keine Lip pits. Sie sehen ein Bild des Vaters des Ratsuchenden auf dem Smartphone – eine LKGS ist darauf nicht zu sehen, auch keine Lip pits. Welche der folgenden Einschätzungen/Empfehlungen ist falsch?
- Beim Vater des Ratsuchenden ist eine submuköse GS denkbar.
 - In der Familie könnte ein Van-der-Woude-Syndrom vorliegen.
 - Wenn ein Van-der-Woude-Syndrom vorliegt, könnte ein Risiko für eine LKGS von 50 % bestehen.
 - Der Vater des Ratsuchenden soll einen Termin bei Ihnen vereinbaren (persönliche Untersuchung auf Lip pits, sowie die erneute Erhebung der Familienanamnese inklusive Fotos).
 - Eine Mutationssuche im *GRHL3*-Gen und im *IRF6*-Gen beim Ratsuchenden sollte durchgeführt werden.
- ?** Eine junge Frau, die an einer GS operiert wurde, möchte schwanger werden. Weitere Auffälligkeiten hat sie nicht; die Familienanamnese ist unauffällig. Welche der folgenden Aussagen ist nicht richtig bzw. nicht sinnvoll?
- Bei der jungen Frau liegt am ehesten eine nichtsyndromale Spalte vor.
 - Das Risiko für eine Form der LKGS beim Kind beträgt 3–5 %.
 - Die Einnahme von Folsäure sollte, wie seitens der Fachgesellschaften empfohlen, erfolgen. Ob hierdurch das Risiko für eine Form der LKGS beim Kind wesentlich reduziert wird, ist aber nicht endgültig geklärt.
 - Aktives Rauchen in der Schwangerschaft erhöht das Risiko für eine LKGS beim Ungeborenen.
 - In der 20. Schwangerschaftswoche kann im Ultraschall von einem erfahrenen Untersucher eine LKGS detektiert werden.
- ?** Welche der folgenden Spaltformen gehört nicht zum Formenkreis der LKGS?
- Linksseitige Spalte von Lippe, Alveolarfortsatz und weichem Gaumen, Hartgaumen intakt.
 - Beidseitige Spalte von Lippe, Alveolarfortsatz, hartem und weichem Gaumen.
 - Einseitige Spalte von Lippe, Alveolarfortsatz, hartem und weichem Gaumen.
 - Linksseitige Spalte von Lippe und Alveolarfortsatz.
 - Spalte der Uvula und submuköse Spalte.