

Genetik der nichtsyndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

Die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKG, „cleft lip with or without cleft palate“) zählt zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und stellt zugleich die häufigste Variante einer orofazialen Spalte dar. Die zweithäufigste orofaziale Spalte und ätiologisch von der LKG abzugrenzen ist die isolierte Gaumenspalte. Mediane, schräge oder horizontale Gesichtsspalten sind selten.

Orofaziale Spalten können im Rahmen einer Vielzahl komplexer Fehlbildungssyndrome auftreten, sie kommen aber auch als isolierte Fehlbildung vor und haben dann häufig einen genetisch komplexen Hintergrund. Nach heutiger Schätzung sind wahrscheinlich 50–60% der LKG-Fälle als nichtsyndromal zu betrachten.

Therapie und Betreuung eines Patienten mit einer orofazialen Spalte erfordern Expertise in mehreren medizinischen Fächern und verlangen deren aktive Zusammenarbeit im Sinne einer interdisziplinären Betreuung. Nicht nur Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen, Kieferorthopäden und Zahnärzte, auch Logopäden, HNO-Ärzte, Kinderärzte und Psychologen sind hier beteiligt. Mit der Frage nach den Ursachen einer orofazialen Spalte oder ihrem Wiederholungsrisiko wenden sich die Betroffenen bzw. deren Eltern häufig auch an die Humangenetik.

Der folgende Beitrag konzentriert sich auf die häufigste Form der orofazialen Spalte, die nichtsyndromale LKG, und geht auf die genetischen Hintergründe sowie auf wichtige Aspekte der humangenetischen Beratung ein.

Phänotyp

Nichtsyndromale LKG sind stets laterale Spalten. Eine mediane Lippenspalte sollte immer Anlass zur Suche nach einem übergeordneten Syndrom geben. Häufig betrifft die Spaltbildung nur die Lippe und kann dann bis ins Nasenloch reichen. In den meisten Fällen ist die Lippenspalte einseitig ausgeprägt und betrifft dann häufiger die linke Seite (Verhältnis links: rechts: beidseitig etwa 6: 3: 1). Kiefer und Gaumen können, müssen aber nicht betroffen sein. Sind außer der Lippe auch Kiefer bzw. Kiefer und harter Gaumen betroffen, liegt die Spalte dort typischerweise auf der gleichen Seite wie die Lippenspalte [14].

Minimalformen einer LKG stellen eine Kieferkerbe, eine laterale Oberlippenkerbe bzw. ein verzogenes Lippenrot, ein bindegewebiger Strang zwischen Oberlippe und Nasenloch oder eine Asymmetrie des lateralen Nasenflügelknorpels (verzogenes Nasenloch) dar. Eine Kieferspalte bzw. -kerbe kann zur Spaltung einer Zahnanlage und damit zu deren Verlust oder zur Verdopplung eines lateralen Schneidezahns führen. Das Fehlen eines lateralen oberen Schneidezahns *ohne* weitere Merkmale einer LKG beim Betroffenen oder in seiner Familie stellt allerdings in der Mehrzahl der Fälle wohl keine Minimalform einer LKG, sondern vielmehr eine Form der (insgesamt häufigen) Hypodontie dar.

Die Diagnose einer nichtsyndromalen LKG ist letztlich eine Ausschlussdiagnose. Bei der Anamneseerhebung und körperlichen Untersuchung im Rahmen der humangenetischen Beratung muss stets

größtmögliche Sorgfalt angewandt werden. Exogene Risikofaktoren während der Schwangerschaft und jegliche zusätzliche Auffälligkeit sollten dokumentiert werden und ggf. eine gezielte Abklärung eines hierzu passenden Syndroms nach sich ziehen (■ Tab. 1).

Auf das Van-der-Woude-Syndrom soll an dieser Stelle näher eingegangen werden, da es aufgrund seiner Symptome und der inkompletten Penetranz leicht zu übersehen ist. Bei Auftreten von LKG und Gaumenspalte in einer Familie muss an dieses Syndrom gedacht werden. Auch bei einer

Tab. 1 Übergeordnete Syndrome/ Krankheitsbilder mit LKG als häufigem Symptom

Aarskog-Syndrom
Amniogene Schnürfurchen
Branchio-okulo-faziales Syndrom (BOF-Syndrom)
Edwards-Syndrom (Trisomie 18)
EEC-Syndrom
Embryopathia diabetica
Fryns-Syndrom
Dysostosis acrofacialis Nager
Hydantoin-Barbiturat-Carbamazepin-Embryofetopathie (Antiepileptikaembryofetopathie)
Kabuki-Syndrom
Larsen-Syndrom
Opitz-G/BBB-Syndrom
Patau-Syndrom (Trisomie 13)
Popliteales Pterygiumsyndrom (allelische Variante des Van-der-Woude-Syndroms)
Roberts-Syndrom
Embryofetales Valproinsäuresyndrom
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (4p ⁻ -Syndrom)
Van-der-Woude-Syndrom

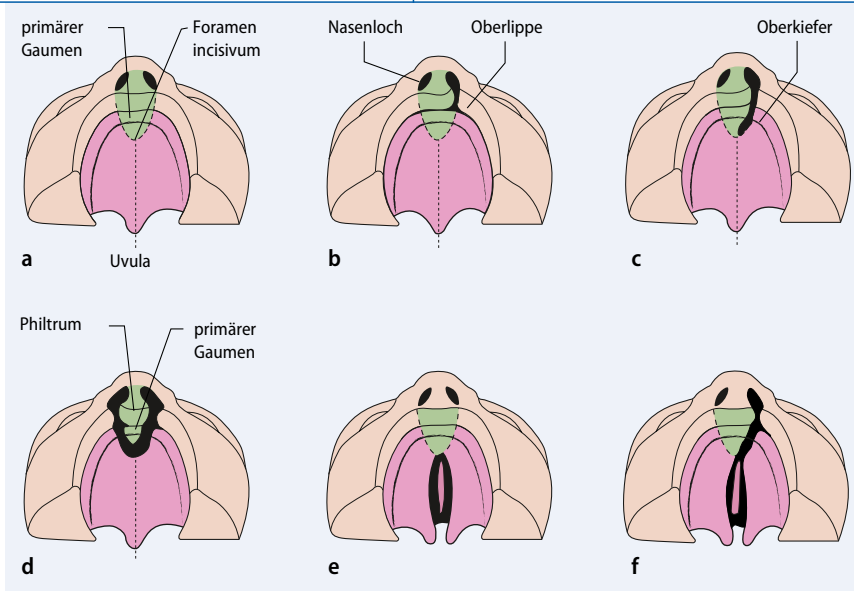


Abb. 1 ▲ Ventralansicht von Gaumen, Gingiva, Lippe und Nase, **a** normale Verhältnisse, **b** einseitige, bis in die Nase reichende Lippenspalte, **c** einseitige, bis zum Foramen incisivum reichende Spaltbildung der Lippe und des Oberkiefers, **d** beidseitige Lippen-Oberkiefer-Spalte, **e** isolierte Gaumenspalte, **f** Gaumenspalte in Kombination mit einer einseitigen Lippen-Oberkiefer-Spalte. (Aus [15], mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

im Stammbaum autosomal-dominant imponierendes LKG (oder Gaumenspalte) sollte diese Differenzialdiagnose erwogen werden. Pathognomonisch für das Van-der-Woude-Syndrom sind Unterlippengrübchen („lip pits“), die in der Regel ein eher kosmetisches Problem darstellen und häufig im Zug der ersten Spaltoperation entfernt werden. Nicht nur von den Betroffenen, sondern auch von den behandelnden Ärzten werden die Grübchen häufig übersehen oder geraten über die Jahre in Vergessenheit. Es sollte insofern ganz gezielt hiernach gefragt werden. Im Zweifelsfall sollten Bilder der Betroffenen aus der Zeit vor der ersten Spaltoperation gesichtet werden. Macht es die Fragestellung erforderlich, kann dieser Verdachtsdiagnose molekulargenetisch nachgegangen werden. Ein dem Van-der-Woude-Syndrom zugrunde liegendes Gen ist bekannt (*IRF6*-Gen, „interferon regulatory factor 6“). Bei etwa 70% der Patienten, welche die klinischen Kriterien des Van-der-Woude-Syndroms erfüllen, wird mit der gegenwärtig zur Mutationssuche angewandten Direktsequenzierung genomischer DNA eine pathogene *IRF6*-Mutation identifiziert (<http://www.genetests.org/>).

Bezüglich der Details zu den anderen Syndromen und weiteren syndromalen

Formen einer LKG muss an dieser Stelle auf die entsprechenden Lehrbücher und Syndromsuchprogramme verwiesen werden.

Isolierte Gaumenspalten sind median lokalisiert und häufiger als LKG mit Syndromen assoziiert. Isolierte submuköse Spalten des harten Gaumens oder isolierte Weichgaumenspalten sowie eine gespaltene Uvula werden gegenwärtig von den meisten Autoren als Minimalformen einer isolierten Gaumenspalte interpretiert.

Embryologie

An der Entwicklung des Mittelgesichts sind 3 vom ersten Kiemenbogen abstammende Gewebefortsätze beteiligt. Das Philtrum, der Mittelteil der Maxilla und der primäre Gaumen bilden sich durch Verschmelzung des mittleren Anteils des nasalen Wulstes mit dem Oberkieferwulst während der 6. und 7. Woche der Embryogenese. Die lateralen Anteile der Oberlippe und des sekundären Gaumens werden in der 8.–9. Embryonalwoche durch den Oberkieferwulst gebildet – die ersten 60 Tage nach der Konzeption sind somit die „vulnerable Phase“ bezüglich der Entstehung orofazialer Spalten. Der primäre Gaumen bildet nur einen kleinen, et-

wa dreieckigen vorderen Teil des späteren harten Gaumens und trifft am Foramen incisivum mit dem sekundären Gaumen zusammen (Abb. 1).

Eine unzureichende Fusion einzelner Gewebefortsätze kann zu einer fehlerhaften Verschmelzung im Bereich des Mittelgesichts und somit zur Ausbildung verschiedenster Formen orofazialer Spalten führen. Eine gestörte Entwicklung des primären Gaumens kann laterale Lippen- und Oberkieferspalten sowie laterale Spalten des kürzeren vorderen Hartgaumenabschnitts zur Folge haben. Der sekundäre Gaumen kann hierbei im Sinne einer zusätzlichen medianen Spalte des längeren hinteren Hartgaumenteils und (selten oder) des weichen Gaumens ebenfalls betroffen sein. Die Summe der auf diese Weise entstandenen Spalten wird als Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte („cleft lip with or without cleft palate“) bezeichnet. Eine gestörte Entwicklung des sekundären Gaumens kann zu medianen Spalten des hinteren Hartgaumenanteils und/oder des weichen Gaumens führen (isolierte Gaumenspalte).

Epidemiologie

Schon in den 1940er Jahren ergaben in Dänemark durchgeführte epidemiologische Studien, dass an der Ausbildung nichtsyndromaler LKG in erheblichem Umfang genetische Faktoren beteiligt sein müssen. Deren Einfluss spiegelt sich in erhöhten Wiederholungsrisiken bei nahen Verwandten, insbesondere Geschwistern von Betroffenen wider. Bei Geschwistern von Betroffenen besteht ein Wiederholungsrisiko von 4%, d. h. das Risiko ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung ca. 50-fach erhöht. Das Wiederholungsrisiko hängt vom Schweregrad bzw. der Ausprägung der Spalte sowie von der Anzahl der betroffenen Verwandten und deren Verwandtschaftsgrad ab [1, 8, 9] Auch die höhere Konkordanz des Phänotyps von 60% bei monozygoten gegenüber 10% bei dizygoten Zwillingen weist auf genetische Hintergründe hin [2].

Die Häufigkeit der nichtsyndromalen LKG variiert zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen. Am höchsten ist ihre Prävalenz bei den Ureinwohnern Amerikas, am zweithöchsten bei Asiaten, ge-

folgt von Europäern und am geringsten unter Afrikanern. Daten zur Prävalenz in Deutschland liegen nicht vor. In einem großen tschechischen (also ethnisch verhältnismäßig ähnlichen) Kollektiv wurde eine Prävalenz von etwa 1:820 beschrieben [17]. Interessanterweise treten nichtsyndromale LKG häufiger im männlichen Geschlecht auf (männliche: weibliche Betroffene unter Europäern etwa 2:1). Isolierte Gaumenspalten hingegen betreffen etwas häufiger das weibliche Geschlecht [11].

Bei Verwandten von Patienten mit nichtsyndromalen LKG treten in der Regel keine isolierten Gaumenspalten auf (und umgekehrt). Es wird daher davon ausgegangen, dass die einer nichtsyndromalen LKG und einer isolierten Gaumenspalte zugrunde liegenden genetischen Faktoren allenfalls geringfügig überlappen. Eine Ausnahme bilden z. B. Familien mit dem oben erwähnten Van-der-Woude-Syndrom, bei denen dominante Mutationen im *IRF6*-Gen sowohl zu LKG als auch zu isolierten Gaumenspalten führen können.

Genetische Studien

Es ist wahrscheinlich, dass ursächliche Gene an verschiedenen Stellen eines komplexen Zusammenspiels von Zell-Zell-Interaktionen, interzellulärer Matrix, Apoptoseprozessen und regulatorischen Proteinen über eine abweichende Funktion zur Spaltbildung beitragen.

Kandidatenregionen und -gene

Die bisherigen Assoziations- und Kopplungsanalysen bei nichtsyndromalen LKG sind zahlreich, allerdings sind die untersuchten Kollektive in den allermeisten Fällen von geringer bis mittlerer Größe und häufig ethnisch uneinheitlich. Eine Reihe von Kandidatenregionen und -genen wurde in den bisherigen Studien postuliert, nur wenige Befunde konnten jedoch in unabhängigen Stichproben unterstützt werden. Es wird allgemein angenommen, dass mit den bisher identifizierten Kandidatengenomen bestenfalls ein kleiner Teil des genetischen Beitrags zum Auftreten von orofazialen Spalten erklärt ist.

Nach einigen negativen Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen wur-

de im Jahr 1987 als erster positiver Kopplungsbefund eine Kopplung zum F13 A-Locus auf Chromosom 6p beschrieben. 1989 folgte die erste Beschreibung einer Assoziation zwischen einem TaqI-RFLP am *TGFA* („transforming growth factor α “)-Locus und nichtsyndromalen LKG. Die nachfolgenden Untersuchungen von *TGFA* in unabhängigen Stichproben zeigten allerdings keine konsistenten Befunde. Ein kürzlich durchgeführter Huger-Review fasste die bisher durchgeführten Untersuchungen zusammen und hält einen Effekt von *TGFA* weiterhin für möglich [19].

In der jüngeren Literatur findet sich eine Vielzahl von Kandidatenregionen bzw. -genen, auf die an dieser Stelle nur auszugsweise eingegangen werden kann (■ **Tab. 2**).

Für die Beteiligung des *MSX1*-Gens („msh *Drosophila* homeobox homolog 1“) an der Genese isolierter LKG sprechen Daten aus Assoziationsuntersuchungen sowie Mutationsbefunde.

Aufgrund ihrer Funktion wurde die Beteiligung der 5,10-Methyltetrahydrofolat-Reduktase (*MTHFR*) an der Entstehung isolierter LKG vermutet. *MTHFR* kommt eine zentrale Rolle im Folsäuremetabolismus zu. An der Basenposition c.677 im *MTHFR*-Gen steht häufig die Base Cytosin (C). Diejenige Isoform des Enzyms, welche durch ein Thymin (T) an dieser Position (Variante c.677T) kodiert wird, besitzt eine deutlich reduzierte Aktivität. In zahlreichen Studien wurde eine mögliche ursächliche Beteiligung der Variante c.677T im *MTHFR*-Gen an der Entstehung von LKG in heterozygoter oder homozygoter Form untersucht. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind allerdings widersprüchlich, eine jüngst veröffentlichte Metaanalyse fand – wie auch eine eigene Studie an einem mitteleuropäischen Kollektiv – keinen Hinweis auf eine Beteiligung [13, 18].

Für *IRF6* („interferon regulatory factor 6“), das dem Van-der-Woude-Syndrom zugrunde liegt, fand sich in Kopplungsuntersuchungen kein Hinweis auf eine ursächliche Beteiligung an der Genese nichtsyndromaler Spalten. Ein Zusammenhang wird jedoch durch eine familienbasierte Assoziationsuntersuchung unterstützt. Eine bei Asiaten und Südameri-

medgen 2007 · 19:361–366
DOI 10.1007/s11825-007-0032-4
© Springer Medizin Verlag 2007

E. Mangold

Genetik der nichtsyndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten

Zusammenfassung

Die Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKG) stellt eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen dar. Etwa 50–60% der LKG-Fälle sind nichtsyndromal und in der Regel genetisch komplex vererbt. Assoziations- und Kopplungsanalysen ergaben eine Reihe von Kandidatengenomen bzw. -regionen, wobei bislang nur wenige Befunde in unabhängigen Stichproben unterstützt werden konnten. Zur Anwendung in der medizinischen Routine eignen sich die bisherigen Erkenntnisse über genetische Faktoren noch nicht. Die langfristig zu erwartende Identifizierung aller ursächlichen Gene und exogenen Faktoren wird ein umfassendes Verständnis der pathophysiologischen Ursachen ermöglichen und zur Entwicklung neuer Präventionsstrategien beitragen.

Schlüsselwörter

Nichtsyndromale Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG) · Orofaziale Spalten · Genetische Epidemiologie · Kandidatenregionen · Kandidatengene

Genetics of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate

Abstract

Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) represents one of the most common birth defects. Around 50–60% of all CL/P cases are nonsyndromic and have a complex genetic background. Association and linkage studies in the past have resulted in numerous candidate genes and regions. However, researchers have been able to replicate only some of these findings in independent samples, and the current knowledge of genetic risk factors cannot yet be used in the daily clinical routine. Knowledge of the genetic and exogenous factors contributing to clefting will lead to a comprehensive understanding of the underlying pathophysiology and will make development of new prevention strategies possible.

Keywords

Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) · Orofacial clefts · Genetic epidemiology · Candidate regions · Candidate genes

Tab. 2 Mit der Entstehung nichtsyndromaler LKG in Zusammenhang gebrachte genetische und exogene Faktoren (die Mehrzahl dieser Befunde wurde bislang nicht repliziert)

Genetische Faktoren	Exogene Faktoren	
	Erhöhung des LKG-Risikos	Senkung des LKG-Risikos
<i>BCL3</i> („B-cell lymphoma“ 3)	Alkohol	Eisen
<i>CBS</i> („cystathionine β-synthase“)	Carbamazepin	Folsäure
E-Cadherin	Eisenüberladung	Magnesium
<i>FGF3, FGF7, FGF8, FGF10, FGF18</i> („fibroblast growth factor“ 3, 7, 8, 10, 18)	Epilepsie der Mutter	Myoinositol
<i>FGFR1</i> („fibroblast growth factor receptor 1“)	Erhöhtes Alter der Eltern	Vitamin A (Retinol)
<i>FGFR2</i> („fibroblast growth factor receptor 2“)	Erhöhter Glukosespiegel	Vitamin B ₁ (Thiamin)
<i>GABRB3</i> („γ-aminobutyric acid receptor β-3 subunit“)	Mangelernährung der Mutter	Vitamin B ₂ (Riboflavin)
<i>IRF6</i> („interferon regulatory factor“ 6)	Nikotin	Vitamin B ₆ (Pyridoxalphosphat)
<i>JAG2</i> („jagged2“)	Phenytoin	Vitamin B ₁₂ (Kobalamin)
<i>MSX1</i> („msh <i>Drosophila</i> homeobox homolog 1“)	Retinoide	Vitamin C (Ascorbat)
<i>MSX2</i> („msh <i>Drosophila</i> homeobox homolog 2“)	Valproat	Zink
<i>MTHFR</i> (5,10-Methyltetrahydrofolat-Reduktase)		
<i>MYH9</i> („myosin heavy chain 9“)		
<i>PAX9</i> („paired box 9“)		
<i>PVRL1</i> („poliovirus receptor-related 1“)		
<i>RARA</i> („retinoic acid receptor α“)		
<i>SKI</i> („Sloan-Kettering-Institute proto-oncogene“)		
<i>SUMO1</i> („small ubiquitin-related modifier“)		
<i>TCN2</i> („transcobalamin 2“)		
<i>TGFA</i> („transforming growth factor α“)		
<i>TGFB1</i> („transforming growth factor β1“)		
<i>TGFB3</i> („transforming growth factor β3“)		

kanern häufige Variante in *IRF6* scheint mit einem erhöhten Risiko für nichtsyndromale LKG verbunden zu sein. Auch mehrere Studien in Populationen europäischer Abstammung unterstützen diese Annahme.

PVRL1 („poliovirus receptor-related 1“) ist ein weiteres Gen, das sowohl zu syndromalen als auch isolierten Spalten einen ursächlichen Beitrag leisten kann. In einer Population im Norden Venezuelas fanden sich syndromale Spalten bei Homozygotie für die Mutation *W185X* in *PVRL1*, bei heterozygoten Trägern dieser Variante fand sich eine deutlich erhöhte Prävalenz isolierter Gesichtsspalten.

Genomscans

Im genomweiten Scan an 92 betroffenen Geschwisterpaaren aus Großbritannien konnten mehrere Loci als potenzielle Kandidatenregionen identifiziert werden

(1p, 2p, 6p, 8q, 11cen, 12q, 16p und Xcen-q), keiner der beschriebenen Loci erreichte allerdings den von Lander u. Kruglyak [5] propagierten signifikanten LOD-Score von mindestens 3,3. Weitere Genomscans wurden an kleineren Kollektiven vorwiegend aus Multiplexfamilien durchgeführt, die zum Teil konsanguin waren. Die Ergebnisse unterstützen mehrere Kandidatenregionen, ergaben aber keine signifikanten Kopplungsbefunde.

Erst eine Untersuchung an einer großen Zahl von Familien führte zu signifikanten Ergebnissen. Ein Genomscan an knapp 400 Multiplexfamilien unterschiedlicher Ethnizitäten weist auf ursächliche Gene in 6 Kandidatenregionen hin, u. a. die zuvor nicht als solche bekannte Region 9q21. Eine Metaanalyse dieser Daten unter Einbeziehung knapp 200 weiterer Multiplexfamilien ergab signifikante Ergebnisse für 10 zusätzliche Regionen [7].

Tiermodelle

Tiermodelle, insbesondere Mausmodelle, können einen entscheidenden Beitrag zur Identifizierung der für die LKG-Entstehung ursächlichen Gene leisten. Bei verschiedenen Knock-out-Mausmodellen werden Spaltbildungen beobachtet, prinzipiell können die jeweils betroffenen Gene als Kandidatengene betrachtet werden. So bildete die Untersuchung eines als A/WySn bezeichneten Mausstamms, bei dessen Nachkommen gehäuft orofaziale Spalten auftreten, die Basis für die kürzlich erfolgte Identifizierung von *Wnt9b* („wingless-type MMTV integration site 9B“) als eines der verantwortlichen Gene. Mit dem gleichen Mausmodell war zuvor schon ein Genort auf dem murinen Chromosom 13 lokalisiert worden.

Exogene Faktoren

Das Rauchen in der Schwangerschaft wurde lange als exogener Auslöser orofazialer Spalten diskutiert und scheint nach Aussage einer Metaanalyse aus dem Jahr 2004 tatsächlich ein mäßig erhöhtes Risiko zu bergen [6]. Unabhängig von einem evtl. erhöhten Risiko für orofaziale Spalten wird man einer Frau mit Kinderwunsch bzw. einer Schwangeren allerdings ohnehin vom Rauchen abraten – wie auch von anderen Faktoren mit bislang nicht sicher belegtem Spaltbildungsrisiko wie Alkohol [16].

Ein protektiver Effekt einer perikonzeptionellen Folsäureeinnahme auf die Entstehung einer LKG wird – trotz zahlreicher zu diesem Thema durchgeführter Studien – weiterhin kontrovers diskutiert [12]. Die Debatte könnte insofern als akademisch betrachtet werden, als die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure im Hinblick auf Neuralrohrdefekte ohnehin empfohlen wird [4]. Andererseits drängt sich in diesem Zusammenhang die Frage auf, ob bei erhöhtem Wiederholungsrisiko bzw. Risiko für eine LKG oder Gaumenspalte die gängige Dosisempfehlung von 0,4 mg Folsäure/Tag der Spaltbildung entgegenwirken würde oder ob hier höhere Dosierungen erforderlich sind. Der genetische Epidemiologe Andrew E. Czeizel [3] propagierte angesichts seiner eigenen, an einem großen ungarischen Kol-

Hier steht eine Anzeige



ektiv gewonnenen Erkenntnisse und einer früheren Untersuchung aus Tschechien bei erhöhtem Risiko die Gabe von 6 mg Folsäure/Tag ab einem Zeitpunkt kurz nach der Konzeption. Nur mit dieser oder höheren Dosierungen ist nach seiner Aussage bisher eine Reduktion eines erhöhten Wiederholungsrisikos beobachtet worden. Seine Kritiker halten dem entgegen, dass in den zur Argumentation herangezogenen Arbeiten neben der Folsäure auch weitere Vitamine bzw. Multivitaminpräparate eingenommen wurden. In den von Czeizel [3] zitierten Studien kamen das Vitaminpräparat Spofavit® der Fa. Zentive/Tschechien sowie Elevit Prenatal® von Roche/Schweiz, ein Präparat, welches neben Folsäure weitere Vitamine und Spurenelemente enthält, zum Einsatz. Die beobachteten protektiven Effekte könnten also durchaus auf die weiteren Vitamine oder die Kombination aus Folsäure und weiteren Vitaminen zurückzuführen sein.

Je mehr günstige und je weniger ungünstige exogene Faktoren auf einen Embryo einwirken, desto geringer sollte das Risiko für eine Spaltbildung sein. Eine kürzlich von Mossey et al. [11] publizierte Studie bestätigte diese Überlegung. Nach den Erkenntnissen der Autoren ist eine geplante Schwangerschaft gegenüber einer ungeplanten mit einem etwa halb so großen Risiko für eine orofaziale Spalte (LKG oder isolierte Gaumenspalte) assoziiert (relatives Risiko 0,51, Konfidenzintervall 0,33–0,79). In einer ungeplanten Schwangerschaft einer Raucherin besteht laut dieser Arbeit verglichen mit einer geplanten Schwangerschaft einer Nichtraucherin ein nahezu 3-fach erhöhtes Spalt- risiko (relatives Risiko 2,92, Konfidenzintervall 1,50–5,65; [10]).

Studie zur Genetik der LKG in Mitteleuropa

Seit 2004 fördert die DFG am Institut für Humangenetik der Universität Bonn und an der Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie der Universität Göttingen ein Projekt, dessen langfristiges Ziel ein umfassendes Verständnis der Ätiologie der nichtsyndromalen LKG ist (<http://humangenetics.uni-bonn.de/>). Auf der Basis eines großen Kollektivs Betrof-

ener mitteleuropäischer Abstammung soll über Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen wesentlich zur Aufklärung der molekularen Grundlagen dieser häufigen Entwicklungsstörung beigetragen werden.

Fazit und Ausblick

Zwar sind – wie oben dargestellt – mittlerweile wenige genetische und exogene Faktoren identifiziert worden, die zur Bildung einer nichtsyndromalen LKG beitragen, insgesamt ist das Wissen um die Ursachen dieser häufigen angeborenen Fehlbildung jedoch noch bruchstückhaft. Ein protektiver Effekt einer hoch dosierten Folsäureeinnahme ist nicht hinreichend belegt, und aus den Erkenntnissen zu exogenen Risikofaktoren lassen sich für Schwangere mit erhöhtem Wiederholungsrisiko für eine LKG lediglich diejenigen Empfehlungen ableiten, die auch Schwangeren aus der Allgemeinbevölkerung gemacht werden. Die bisherigen Erkenntnisse über genetische Faktoren sind für die Anwendung in der medizinischen Routine – z. B. im Sinne der Abschätzung eines individuellen Risikos für eine Spalte – nicht geeignet. Die Identifizierung eines Großteils der für nichtsyndromale LKG verantwortlichen Gene und exogenen Faktoren ist die Voraussetzung für ein tief greifendes Verständnis der pathophysiologischen Ursachen der Spaltbildung. Darauf aufbauend können in Zukunft funktionelle Untersuchungen die biologischen Prozesse, die zur LKG führen, Schritt für Schritt aufklären. Die Analyse von Gen-Umwelt-Interaktionen wird schließlich die Entwicklung neuartiger Präventionsstrategien ermöglichen.

Korrespondenzadresse

Dr. E. Mangold

Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Wilhelmstraße 31, 53111 Bonn
e.mangold@uni-bonn.de

Danksagung. Die Autorin dankt der DFG und BONFOR (Forschungsförderung an der Universität Bonn).

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Carter CO, Evans K, Coffey R et al. (1982) A three generation family study of cleft lip with or without cleft palate. *J Med Genet* 19: 246–261
2. Christensen K, Fogh-Andersen P (1993) Cleft lip (\pm cleft palate) in Danish twins, 1970–1990. *Am J Med Genet* 47: 910–916
3. Czeizel AE (2002) Prevention of oral clefts through the use of folic acid and multivitamin supplements: evidence and gaps. In: Wyszynski D (eds) *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford University Press, Oxford, pp 443–457
4. Hannemann D (2006) Vitamine, Mineralien und Spurenelemente. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg) *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Urban & Fischer, München Jena, S 449–451
5. Lander E, Kruglyak L (1995) Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11: 241–247
6. Little J, Cardy A, Munger RG (2004) Tobacco smoking and orofacial clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Org* 82: 213–218
7. Marazita M, Murray JC, Lidral AC et al. (2004) Meta-analysis of 13 genome scans reveals multiple cleft lip/palate genes with novel loci on 9q21 and 2q32–35. *Am J Hum Genet* 75: 161–173
8. Mitchell LE, Christensen K (1996) Analysis of the recurrence patterns for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in the families of 3,073 Danish probands. *Am J Med Genet* 61: 371–376
9. Mitchell LE, Risch N (1992) Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet* 51: 323–332
10. Mossey PA, Little J (2002) Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski D (ed) *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford University Press, Oxford, pp 127–144
11. Mossey PA, Davies JA, Little J (2007) Prevention of orofacial clefts: does pregnancy planning have a role? *Cleft Palate-Craniofac J* 44: 244–250
12. Murray JC (2002) Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 61: 248–256
13. Reutter H, Birnbaum S, Diaz Lacava A et al. (2007) Family-based association study of the *MTHFR* polymorphism C677T in patients with non-syndromic cleft lip and palate from central Europe. *Cleft Palate Craniofac J* (in press)
14. Saal HM (2002) Classification and description of nonsyndromic clefts. In: Wyszynski D (ed) *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford University Press, Oxford, pp 47–52
15. Sadler TW (2003) *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen*. Thieme, Stuttgart New York
16. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (2006) Genussmittel und Drogen. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K (Hrsg) *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*. Urban & Fischer, München Jena, S 496–500
17. Tolarova MM (1987) Orofacial clefts in Czechoslovakia: incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19 year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 21: 19–25
18. Verkleij-Hagoort A, Blik J, Sayed-Tabatabaei F et al. (2007) Hyperhomocysteinemia and *MTHFR* polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis. *Am J Med Genet* 143A: 952–960
19. Vieira AR (2006) Association between the transforming growth factor alpha gene and nonsyndromic oral clefts: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 63: 790–810