

## 3 Ätiologie

### 3.1 Ein komplexer Prozess

Die Genese der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist sehr komplex. Das wechselhafte Bild der epidemiologischen Daten lässt sich weder durch Vererbungsmuster nach typisch Mendelschen Gesetzmäßigkeiten noch durch die alleinige Wirkung exogener Teratogene erklären. Familiäres Auftreten in ca. 20 % der LK(G) und ca. 10 % der G (91) und Häufung von Mikrosymptomen innerhalb der Verwandtschaft sprechen für den Einfluss erblicher und somit genetischer Faktoren. Dass aber auch exogene Kräfte an der Verursachung teilhaben, wird indirekt deutlich an dem relativ geringen Wiederholungsrisiko und dem hohen Anteil sporadischer Fälle. Direkt ließ sich der Einfluss von Umweltfaktoren durch teratogene Effekte einiger Medikamente und Fluktuation der Inzidenz über die Jahre nachweisen (94).

Noch eindrücklicher lassen sich genetische und exogene Faktoren anhand von Zwillingsstudien veranschaulichen. Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Konkordanzrate bezüglich des Merkmals LK(G) etwa 60 %, zweieiige Zwillinge mit LK(G) sind nur in 10 % der Fälle oder seltener konkordant (27). Die wesentlich höheren Konkordanzraten bei den genetisch identischen eineiigen Zwillingen sprechen für einen starken Einfluss der Genominformation. Konkordanz unter 100 % bei eineiigen Zwillingen mit identischem Erbgut bedeutet allerdings, dass nicht allein genetische Faktoren den Phänotyp bestimmen, sondern dass dieser zusätzlich durch äußere Einflüsse modifiziert wird.

Genetischen und exogenen Einflüssen liegt möglicherweise ein und derselbe pathogenetische Mechanismus zugrunde (100, 120). Ob dabei möglicherweise die von *Kreybig* (71) in die Diskussion eingebrachten Hydroxamsäuren eine Rolle spielen, bleibt weiterhin offen. Ein Erklärungsmodell für die LK(G) muss genetische und exogene Komponenten schlüssig verbinden. Dies gelang mit dem multifaktoriellen Schwellenmodell (MfSm), auf das im folgenden näher eingegangen wird.

### 3.2 Multifaktorielles Schwellenmodell

#### 3.2.1 Inhalt und Entwicklung

Das multifaktorielle Schwellenmodell zählt zu den anerkanntesten ätiologischen Modellen für die Entstehung der LK(G) und anderer Fehlbildungen.

Grundidee dieses Modells ist die additive Wirkung von Erbmasse und Umwelt, die durch den Begriff „multifaktoriell“ ausgedrückt wird. Dabei kann die sich summierende Wirkung einiger geringfügig mutierter Gene und vielfältig Einfluss nehmender exogener Faktoren nur bis zu einer bestimmten Schwelle toleriert werden. Beim Überschreiten der Schwelle kommt es zur Manifestation einer Fehlbildung.

Die Neigung zur Ausbildung der LK(G) ist eine gleichmäßig in der Bevölkerung verteilte Variable, die auf genetischen und Umwelteinflüssen basiert. Grafisch kann diese Neigung mittels einer Gaußschen Glockenkurve dargestellt werden, die von einer Senkrechten geschnitten wird. Die Senkrechte entspricht der Schwelle zur Ausbildung der Fehlbildung. Die Gesamtfläche unter der Gaußschen Kurve veranschaulicht die Gesamtpopulation, die Fläche unter der Gaußschen Kurve hinter der Schwelle entspricht dem Anteil der Merkmalsträger in der Gesamtpopulation und damit der Inzidenz des Merkmals. Die Glockenkurve, bzw. die Schwelle, kann verschiedene Positionen annehmen. Je nach Spalttyp, Rasse, Geschlecht, erblicher Vorbelastung und mehr oder minder teratogener Umwelt ist sie nach links oder rechts verschoben.

Der Effekt eines Teratogens reflektiert sich in der Verschiebung der Verteilung in Richtung Schwelle. Protektive Kräfte hingegen verschieben die Kurve in die entgegengesetzte Richtung. Abbildung 1 spiegelt diese Charakteristika wider.

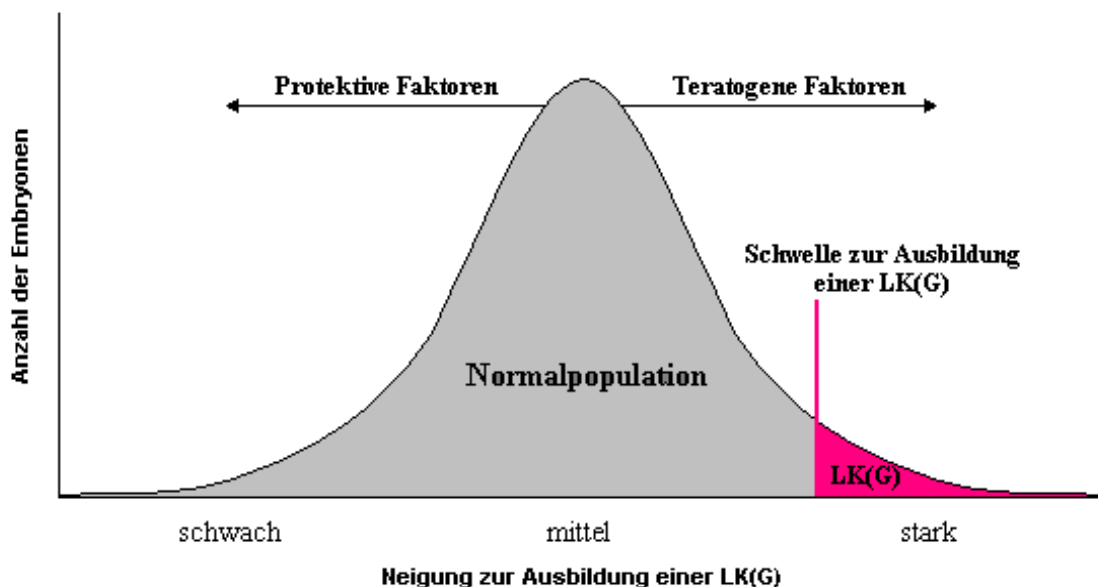


Abb. 1: Das multifaktorielle Schwellenmodell mit dem Einfluss protektiver und teratogener Faktoren

In seiner noch heute anerkannten Form wurde das Modell 1965 von *Falconer* etabliert (40). Erste Ansätze reichen jedoch bis ins Jahr 1906 zurück, als *Yule* (143) kontinuierliche, quantitativ schwankende Merkmale durch die Wirkung vieler Gene erklärte, wobei jedes Gen einen geringen Einfluss auf das gemessene Merkmal hat.

Den Begriff „Polygenie“ für die Beteiligung mehrerer Gene an der Ausbildung eines Merkmals führte *Mather* erst einige Jahre später ein (81). Nach Untersuchungen zu Polydaktylie beim Meerschwein äußerte *Wright* (142) erstmals die Vermutung, dass Polygene auch für die Ausbildung diskontinuierlicher Merkmale verantwortlich sind. Die Trennung zwischen der zugrunde liegenden polygenen, kontinuierlichen Verteilung und der oberflächlichen, phänotypischen, diskontinuierlichen Verteilung erfolgt durch eine Schwelle. Die Adaptation des Schwellenmodells auf die LKG verdanken wir *Fraser*, der 1951 gemeinsam mit *Fainstat* das Schwellenmodell auf Cortison-induzierte Spaltbildungen des sekundären Gaumens (51) anwandte. *Carter* erbrachte den Nachweis für die Gültigkeit dieses Modells beim Menschen, speziell bei der hypertrophen Pylorusstenose (15). Im Gegensatz zu *Falconer* ging er von einer gleichmäßig verteilten Neigung zur Ausbildung der Malformation aus, die lediglich vom Genotyp bestimmt war. Danach würden Individuen hinter der Schwelle nur dann die Fehlbildung aufweisen, wenn sie bestimmten Umwelt-, „Triggern“ ausgesetzt waren.

Erst *Falconer* integrierte diese exogenen Faktoren so, dass die Neigung zur Malformation sowohl von genetischen als auch von Umweltfaktoren beeinflusst wurde. Er entwickelte ein mathematisches Modell der multifaktoriellen Vererbung diskontinuierlicher phänotypischer Merkmale mit Schwellenwerteffekt, das er jedoch nicht speziell auf die LK(G) anwandte. Dies geschah erst 1969 durch *Carter* (16).

In den folgenden Jahren erfuhr das multifaktorielle Schwellenmodell mehrere Modifikationen, die aber alle am Grundgedanken der exogen und genetisch determinierten Fehlbildungsneigung festhielten.

*Niswander et al.* führten 1972 den Begriff des multifaktoriellen 2-Schwellen-Modells ein (93). Danach reagiert ein Organismus mit einer Missbildung, wenn die auf eine stark oder leicht anfällige Erbmasse wirkenden Umweltreize eine bestimmte Schwelle überschreiten. Sind diese Reize sehr stark, kann eine zweite Schwelle überschritten werden, wodurch es zur Fehlgeburt kommt. Entsprechend ihren Untersuchungen zum Wiederholungsrisiko orofazialer Spalten schlug *Tolarova* 1987 für LKG ein 4-Schwellen-Modell vor. Darin spiegeln sich unterschiedliche Risiken je nach Geschlecht und Schwere der Spalte (unilateral versus bilateral)

wider (135). Eine eher embryologische Modifikation des multifaktoriellen Schwellenmodells stellt das multifaktorielle Mehrschwellenwertmodell nach *Schubert et al.* (121) dar. Dieses Modell berücksichtigt die unterschiedlichen Schweregrade von Mikroform über Anomalie, Spalte bis zum Abort einschließlich ihrer mit zunehmendem Schweregrad abnehmenden Inzidenz. In Abbildung 2 sind die Prinzipien der drei Modifikationen einander gegenübergestellt.

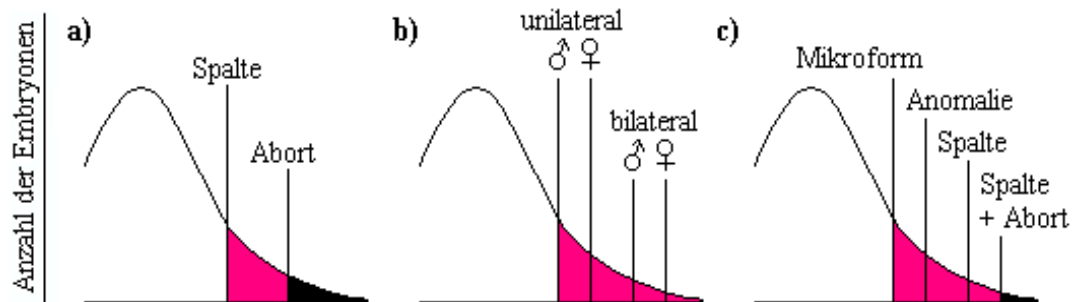


Abb. 2: Modifikationen des multifaktoriellen Schwellenmodells:

- a) multifaktorielles 2-Schwellenmodell nach *Niswander*
- b) 4-Schwellenmodell nach *Tolarova*
- c) multifaktorielles Mehrschwellenwertmodell nach *Schubert*

### 3.2.2 Genetische Faktoren

Ein genetischer Einfluss in der Ätiologie der LK(G) ist durch zahlreiche epidemiologische Studien und Zwillingsuntersuchungen belegt worden. Die Natur der genetischen Komponente ist bislang noch ungeklärt. Konkurrierend zum multifaktoriellen Schwellenmodell gibt es andere Modelle, die sich mit den epidemiologischen Daten decken, z.B. Polygenie oder ein Hauptgen mit verminderter Penetranz (47).

Die ätiologische Heterogenität der LK(G) macht eine definitive, allgemein gültige Aussage zum Charakter des genetischen Einflusses unmöglich. Es handelt es sich beim Phänotyp LK(G) um ein Konglomerat verschiedener Entwicklungsstörungen, die jede für sich genommen ganz unterschiedliche Familiencharakteristika aufweisen können und die deshalb so differenziert wie möglich untersucht werden müssen.

*Fogh-Andersens* (43) Untergliederung der Spaltbildungen in LK und LKG einerseits und G andererseits war ein erster Schritt in diese Richtung. Entsprechend seinen Untersuchungsergebnissen sah er die zwei Spalttypen als ätiologisch heterogen an mit unterschiedlicher genetischer Basis. Für die Spalten des primären Gaumens schlug er einen bedingt dominanten Erbgang mit Begrenzung auf das männliche Geschlecht vor, für die Spalten des sekundären

Gaumens einen einfach dominanten Erbgang mit mangelhafter Manifestation und Begrenzung auf das weibliche Geschlecht.

Obwohl diese Einteilung von den meisten Wissenschaftlern anerkannt und bestätigt wurde, befürworten andere, z.B. *Schulze* (123), *Charbora* und *Horowitz* (22), die ätiologische Einheitlichkeit der zwei Spalten.

Nach ursächlichen genetischen Gesichtspunkten ist eine Untergliederung der Spalten möglich in: chromosomal, monogenetisch (Vererbung nach Mendelschen Gesetzen), unbekannt verursacht und exogen verursachte Spalten (Umwelt, Medikamente) (10).

#### **1. Chromosomenaberrationen:**

Es liegt eine Anomalie vor, die die Zahl oder Struktur der Chromosomen betrifft. Das Spektrum des hervorgerufenen Syndroms ist sehr komplex. Beispiele für Spaltbildungen im Rahmen einer numerischen autosomalen Aberration sind das Edwards-Syndrom (Trisomie 18) und das Patau-Syndrom (Trisomie 13). Bei beiden kann neben einer Vielzahl anderer Symptome eine LKG vorkommen. Eine strukturelle chromosomale Aberration mit partieller Monosomie des kurzen Armes von Chromosom 4 liegt dem Wolf-Syndrom zugrunde, das meist mit einer Gaumenspalte vergesellschaftet ist.

#### **2. Monogen erbliche Erkrankungen:**

Monogen erbliche Erkrankungen werden durch pathologische Genveränderungen an einem Genort hervorgerufen. Ihr Erbgang unterliegt den Mendelschen Gesetzen und kann dominant oder rezessiv sein. Die Manifestation des Phänotyps ist zusätzlich von Penetranz und Expressivität des Gens abhängig. Familiäre Häufung mit hohem Wiederholungsrisiko in der Nachkommenschaft sind typisch für monogene Erbkrankheiten.

Beispiele für monogen bedingte Erkrankungen, deren Symptomenkreis primäre oder/und sekundäre Spaltbildungen einschließt, sind EEC- und Van-der-Woude-Syndrom.

Dem autosomal-dominanten EEC-Syndrom mit fast in allen Fällen vorkommender doppelseitiger LKG liegt ein Gen mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität mit Lokalisation auf 7q11-q21 zugrunde (115). Das autosomal-dominante Van-der-Woude-Syndrom ist gekennzeichnet durch Unterlippenfisteln, die in ca. 50 % der Genträger mit Spalten kombiniert sind. In einem Drittel der Fälle treten Gaumenspalten auf und in zwei Dritteln (ein- oder beidseitige) LK oder LKG. Ein ätiologisch bedeutsamer Genlocus ist z.B. 1q32 - q41 (116). Für eine Vielzahl der monogenen Erbkrankheiten konnte der genaue Genlocus allerdings noch nicht identifiziert werden.

#### **3. Polygene Erblichkeit:**

Unter Polygenie versteht man die Beteiligung mehrerer Gene an der Ausprägung eines Merkmals. Polygene, die früher als spezielle Klasse von Genen angesehen wurden, sind gewöhnlich mendelnde Gene. Jedes hat nur geringen Einfluss auf das gemessene Merkmal, so dass sich Polygene besonders gut zur Erklärung stufenloser, variabler, quantitativer Merkmale wie IQ-Wert, Körpergröße und -gewicht eignen. In der Bevölkerung kommt ein variables Merkmal in einer Normalverteilung (Gauß-Kurve) vor, wenn es von der additiven Wirkung einer großen Zahl unabhängiger Ursachen abhängt.

Diskontinuierliche, dichotome Merkmale wie LK(G), die entweder vorliegen (ohne ihren Ausprägungsgrad zu berücksichtigen) oder nicht vorliegen, können durch Einführung einer Schwelle ebenfalls auf die Wirkung von Polygenen zurückgeführt werden. Dazu wird eine kontinuierlich in der Bevölkerung verteilte und polygen determinierte Variable, wie die Neigung zur Ausprägung einer Spaltbildung, zur Grundlage genommen. Erst wenn die Variable eine bestimmte Schwelle überschreitet, kommt es zur Expression des Merkmals.

#### **4. Multifaktorielle Vererbung:**

Wenn neben diesen polygenen erblichen Faktoren auch noch Umwelteinflüsse für die Manifestation eine Rolle spielen, wie im Fall der LK(G), spricht man von multifaktorieller Vererbung.

Nach Ausschluss der chromosomal und monogen bedingten LK(G), die meist im Rahmen eines komplexen Syndroms auftreten, wird für die Mehrheit der Fälle eine polygene, wahrscheinlich additive, genetische Natur angenommen (10). Der Einfluss von zwei, drei oder vielen genetischen Loci und gleichzeitig von Umweltfaktoren erklärt Familienmuster, die nicht den Mendelschen Gesetzmäßigkeiten folgen.

Die Zusammenfassung vieler hundert Einzelfälle ergibt eine ätiologisch heterogene Untersuchungsgruppe, die rein äußerlich den gleichen Phänotyp aufweist. Die heterogene Ätiologie und die Individualität jeder Spaltbildung erschwert den Nachweis genetischer oder exogener Einflüsse. Eine separate Betrachtung der hauptsächlich genetisch bedingten (familiären) Spalten einerseits und der hauptsächlich exogen verursachten (nicht familiären) Spalten andererseits wird von *Bixler* vorgeschlagen (10). Diese Trennung würde die Chance erhöhen, die verantwortlichen Faktoren offen zu legen.

#### **3.2.3 Exogene Faktoren**

Der Anteil der rein exogen verursachten Spalten wird auf 10 % geschätzt (91). Häufiger pflöpfen sich auf eine vorgegebene endogene genetische Prädisposition determinierende exogene Umwelteinflüsse zur Krankheitsrealisation auf.

Die kritische Periode in der Entwicklung des Embryos oder eines seiner Organe ist jeweils die Zeit des schnellsten Wachstums durch Zellteilung. Während dieser Zeit sind der Embryo bzw. das jeweilige Organ besonders sensibel für Entwicklungsstörungen.

Die kritische Entwicklungsphase des primären Gaumens liegt in der 6. Embryonalwoche (36. - 42. Tag), die des sekundären in der 8. Woche (49. - 56./58. Tag) (98).

Die auf den Embryo einwirkenden Umwelteinflüsse können unterteilt werden in dysplastische, mechanische, physikalische, chemische, infektiöse, Ernährungs- und andere Faktoren.

Trotz intensiver Forschung gelingt selten der definitive, zweifelsfreie Nachweis von Teratogenität eines bestimmten Faktors.

#### **1. Dysplastische Faktoren**

Die Rolle dysplastischer Faktoren, wie das Alter der Eltern, Häufung von Aborten, Fehlgeburten und Mehrlingsschwangerschaften, wird von den meisten Autoren unterschiedlich bewertet. *Woolf et al.* (141), *Donahue* (34) und *Gabka* (56) deckten einen signifikanten Einfluss höheren mütterlichen Alters auf die Genese der LK(G) auf. Demgegenüber sehen *Fraser* und *Calnan* (53) im erhöhten väterlichen Alter einen ätiologisch wichtigen Faktor. *Tiedemann* (134) stellte allerdings eine Beziehung zu jüngerem mütterlichen Alter fest, die er auf ein unausgeglichenes Hormongefüge zurückführt. Andere Autoren lehnen einen Einfluss des mütterlichen Alters gänzlich ab (2, 63).

#### **2. Physikalische Faktoren**

Zu möglichen mechanischen Einflussfaktoren zählen Uterusveränderungen, Oligohydramnie und amniotische Stränge. Im Rahmen der Robin-Sequenz wird durch Hypoplasie der embryonalen Mandibula die Zunge nach cranial verlagert, daraus resultiert durch eine mechanisch behinderte Fusion der Gaumenfortsätze eine mediane Gaumenspalte (72). Auch *Fraser* (45) unterstreicht die Rolle der Zunge als mechanische Kraft. Eine zu große Zunge kann durch Steigerung des Zungenwiderstandes die Bewegung der Gaumenplatten verzögern, während eine zu kleine Zunge sich möglicherweise zwischen die Platten klemmt. In beiden Fällen resultiert eine Gaumenspalte.

Einigkeit herrscht in der Literatur bezüglich der teratogenen Einstufung der ionisierenden Strahlung (78). Es kann zu Zelltod, Chromosomenveränderungen, Wachstumsstörungen und Missbildungen wie Mikrozephalie, Spina bifida cystica und Gaumenspalten kommen (90).

Uneinigkeit besteht allerdings darüber, ab welcher Stärke eine schädigende Wirkung auftritt. Laut *Lefebvre* (75) sollte zu Beginn der Schwangerschaft jegliche Bestrahlung unterbleiben. Nach Auffassung von *Brent* (13) und *Holmes* (62) gibt es jedoch keinen Hinweis dafür, dass die bei diagnostischen Maßnahmen auftretenden Strahlendosen Missbildungen hervorrufen.

#### **3. Chemische Faktoren**

Unter den chemischen Einflussfaktoren steht der Medikamentenkonsum der Mutter an erster Stelle. Bei Untersuchungen in Edinburgh ist festgestellt worden, dass 82% der schwangeren Frauen verschriebene Medikamente eingenommen hatten, außerdem hatten 65% nicht verschriebene Medikamente zu sich genommen, die von Multivitaminen bis zu Appetitzüglern reichten (33). Bei Bewertung des embryonalen Schädigungspotenzials eines Medikamentes spielt nicht nur dessen Toxizität eine wichtige Rolle, sondern ebenso die Fähigkeit des mütterlichen Organismus zur Ausscheidung und Entgiftung. Da detaillierte Ausführungen zur Pränataltoxikologie den Rahmen dieser Arbeit bei weitem sprengen würde, wird auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen. Nur eine begrenzte, beispielhafte Auswahl an Medikamenten ohne jeden Anspruch auf Vollständigkeit sei an dieser Stelle aufgeführt.

Die Antiepileptika-Embryofetopathie umfasst je nach Typ des Antikonvulsivums eine variable Kombination akrofazialer Anomalien, Wachstumsstörungen und mentaler Defizite. Besonders die Einnahme von Hydantoin-Derivaten (z.B. Phenytoin) und Phenobarbital wird dabei mit dem Auftreten von LK(G) assoziiert. Der Wirkungsmechanismus scheint dabei auf gebildeten Epoxiden und einem antagonistischen Effekt gegenüber Folsäure zu beruhen (70). Neuere Auffassungen sehen die Missbildungen eher durch den Schweregrad des Anfallsleidens bedingt, wobei die verabreichten Antiepileptika das embryotoxische Risiko bei Epilepsie nur noch verstärken (65). Auch dem Sedativum, Hypnotikum, Antikonvulsivum und Tranquillizer Diazepam wird in der Literatur eine Einflussnahme bei der Entstehung der LKG zugeschrieben (57). Der teratogene Effekt der Zytostatika liegt aufgrund ihrer Toxizität gegenüber sich schnell teilenden Zellen auf der Hand. Die Antikanzerogene 6-Aminonikotinamid (106) und Cytosinarabinosid (105) wirken teratogen, indem sie die Protein- und Nukleinsäuresynthese blockieren. Nicht gesichert ist die Rolle der Salicylate bei der Spaltentstehung. *Saxen* (113) wies eine stark signifikante Assoziation zwischen der Einnahme



von Salicylaten und dem Auftreten von Spaltbildungen nach, die möglicherweise mit einer in vitro bei Mäusen nachgewiesenen prolongierten Gaumenentwicklung im Zusammenhang stand. Ebenso umstritten ist das embryotoxische Potenzial von Kortison beim Menschen.

Kontroversität besteht hinsichtlich der Einordnung des Rauchens als teratogen oder nicht teratogen. *Moore* (90) lehnt Kaffee- und Nikotingenuss als Ursache für Missbildungen ab. Nach *Spielmann* und *Steinhoff* (130) bewirkt der embryotoxische Effekt des Rauchens zwar vermindertes Geburtsgewicht und gehäuft Frühgeburten, aber keine Missbildungen. Demgegenüber fanden *Christensen et al.* im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie ein moderat erhöhtes Risiko für Spaltbildungen des primären Gaumens bei Kindern rauchender Mütter, wohingegen das Risiko für eine Spaltbildung des sekundären Gaumens nicht erhöht war (28). Im Widerspruch dazu stehen die Studienergebnisse von *Romitti et al.*, wonach mütterliches Rauchen signifikant mit Gaumenspalten bei den Nachkommen assoziiert war (108). *Khoury et al.* (67) kamen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Rauchen das mütterliche Serum-Folat senkt und das LKG-Risiko steigert. Auch der Anteil an Carboxyhämoglobin ist bei Mutter und Fetus höher als bei nicht rauchenden Müttern (77). Dies senkt die O<sub>2</sub>-Transportkapazität des Blutes und bedingt dadurch eine Minderoxygenierung der Gewebe. In den kritischen Entwicklungsperioden ist die Zellteilungsrate und damit der O<sub>2</sub>-Bedarf sehr hoch. Hypoxie kann somit beim Fetus nachhaltige Effekte haben. Auch dem Nikotin per se wird eine schädigende Wirkung auf das sich entwickelnde Leben zugesprochen (92). Faziale Spaltbildungen sind zwar nicht Bestandteil des fetalen Alkoholsyndroms, dennoch fanden *Romitti et al.* bei Alkohol konsumierenden Müttern ein signifikant erhöhtes Risiko für Spalten des primären Gaumens (108).

#### **4. Infektionen**

Es gestaltet sich in der Praxis schwierig, retrospektiv zu eruieren, ob eine Malformation des Kindes durch eine in der Frühschwangerschaft durchgemachte Infektion der Mutter verursacht wurde oder durch daraufhin durchgeführte therapeutische Maßnahmen. Aus diesem Grund sind die Angaben in der Literatur zum ätiologischen Zusammenhang von Infektionen und dem Auftreten von LKG uneinheitlich, ja widersprüchlich.

Einige Autoren beobachteten das gehäufte Auftreten von Spaltbildungen nach Röteln- (101, 136), Toxoplasmose- (55) sowie Treponema-pallidum-Infektionen (90). Die Rolle des Influenza-Virus ist umstritten. *Leck* (74) beobachtete ein dreimal so häufiges Vorkommen kombinierter Fehlbildungen (u.a. LKG) nach Grippe-Epidemien. *Abramowitz* (1) hingegen

kam bei Untersuchungen nach der Grippe-Epidemie in Kapstadt zu dem Ergebnis, dass weder die Missbildungsfrequenz, noch die Abort-, Totgeburt- und Frühgeburtenrate von der Epidemie beeinträchtigt waren. *Rintala et al.* (104) stellten die monatliche Anzahl der Spaltgeburten der Zahl serologisch verifizierter Infektionen gegenüber: weder für Influenza A, das Respiratory-syncytial-Virus, Mumps, Masern, Röteln, Parainfluenza- und Adenovirus noch für Mycoplasma pneumoniae zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation.

#### **5. Ernährungsfaktoren**

Im Tierexperiment konnten LKG durch Hypervitaminose A, Mangel an Vitamin A, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> und D, Nicotinsäure, Folat, Zink und Protein sowie allgemeinen Nahrungsmangel erzeugt werden (33). Untersuchungen am Menschen gestalten sich insofern schwierig, da keine genauen Kenntnisse über die Ernährung während der Schwangerschaft und über die teratogenen Eigenschaften der menschlichen Nahrung vorliegen. *Coupland et al.* (29) halten es für möglich, dass die jahreszeitlich schwankende Verfügbarkeit von frischem Obst und Gemüse eine Rolle bei der multifaktoriellen Genese der Spalten spielt.

Folsäure-Mangel steigert laut *Elshove* (38) das Risiko zur Geburt eines Kindes mit LKG. Dies wird unterstützt von *Shaw et al.*(126), die feststellten, dass der tägliche Konsum von Folsäure enthaltendem Getreide assoziiert war mit einem reduzierten Risiko für orofaziale Spalten. Der nachgewiesene protektive Effekt hoher supplementärer Vitamindosen weist indirekt ebenfalls auf die teratogene Potenz latenter Vitamindefizite. *Peer et al.* (95) verabreichten Müttern, die schon ein missgebildetes Kind zur Welt gebracht hatten, Vitamin-B-Komplex, Nikotinsäureamid, Panthothensäure und Vitamin C und senkten so das allgemeine Missbildungsrisiko von 7,9% in der Kontrollgruppe auf 3,4%. Die LKG traten dabei bei den behandelten Müttern zu 2,2% auf, bei den Kontrollen jedoch zu 4,7%. Ähnliche Beobachtungen machte auch *Tolarova* (135). Sie stellte fest, dass bei Frauen, die schon ein Kind mit orofazialer Spalte geboren hatten, das Wiederholungsrisiko 6-fach geringer war, wenn sie Multivitamin-Tabletten und Folsäure eingenommen hatten. Die präventive Verabreichung von Vitaminen der B-Gruppe wird nach breit gefächerten experimentellen und klinischen Untersuchungen und Erfahrungen auch von *Schubert* befürwortet (119, 122).

*Amwayi* (5) hält es für möglich, dass einige Konservierungsmittel teratogen wirken, wenn sie in großen Mengen von empfänglichen Personen aufgenommen werden. Eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der fetalen Gewebe kommen der Substratverfügbarkeit und -utilisation bzw. dem Mangel an Energie zu (32). Eine Gefährdung all dessen könnte dadurch eintreten,

dass infektiöse Prozesse, Umwelttemperatur und die Anforderungen der Schwangerschaft per se den Nahrungsbedarf steigern und die Energiespeicher der unterernährten Mutter leeren (33).

#### **6. Andere Faktoren**

Psychische Traumen und Stress sollen vor allem über hormonelle Regulationsstörungen im NNR-System teratogenetisch bedeutsam sein (56). Auch für die im Tierexperiment durch Lärm und Hunger erzeugten Spalten machen *Peters* und *Strassburg* (96) eine vermehrte Ausschüttung von NNR- Hormonen im Sinne einer Stresssituation verantwortlich. *Longo* (76) spricht von der Umweltverschmutzung als möglichem ursächlichen Faktor. Trotz zunehmender Chemisierung der Umwelt und steigender atmosphärischer Radioaktivität ist bis jetzt noch keine Substanz einwandfrei als teratogen erkannt wurden (90).

#### **3.2.4 Eigenschaften von Merkmalen mit multifaktoriellem Schwellencharakter**

Merkmale mit multifaktoriellem Schwellencharakter haben Gemeinsamkeiten, die verschiedene, allgemein gültige Vorhersagen zulassen bezüglich der Beziehungen zwischen Wiederholungsrisiko und Geschlecht des Betroffenen, Schwere des Defekts, Anzahl betroffener Verwandter, Grad der Verwandtschaft zum Indexpatient und Frequenz des Merkmals in der Bevölkerung. Alle diese Eigenschaften hängen damit zusammen, dass sich die Frequenz eines Merkmals so ändert wie sich die Position der Neigung entsprechend zur Schwelle verändert. Insgesamt acht Charakteristika, durch die sich der multifaktorielle Schwellencharakter einer Eigenschaft nachweisen lässt, wurden 1969 von *Carter* (16) und 1998 von *Fraser* (49) vorgeschlagen:

(1) Tritt ein Merkmal bevorzugt bei einem Geschlecht auf, dann hat das Geschlecht mit der niedrigeren Prävalenz das größere Risiko, den Phänotyp an seine Nachkommen weiter zu geben (16).

Es wird angenommen, dass sich die Kurve der Neigung zu dem entsprechenden Merkmal bei Patienten des seltener betroffenen Geschlechts weiter links, entfernt von der Schwelle, befindet. Die dennoch Betroffenen stellen somit extremere Varianten vom Bevölkerungsdurchschnitt dar, bei denen ziemlich starke kausale Ursachen gewirkt haben mussten, um sie über die Schwelle zu stoßen. Die Anzahl bzw. Kraft ihrer prädisponierenden Gene muss also ziemlich groß sein, was sich in der größeren Zahl der dann betroffenen Nachkommen dieser Individuen widerspiegelt. Während *Carter* (17) das Überwiegen des

männlichen Geschlechts bei LK(G) für zu gering hält für eine Veränderung des Wiederholungsrisikos, beobachtete *Fraser* (46) das erwartete erhöhte Wiederholungsrisiko bei Frauen mit LK(G) und bei Männern mit G.

(2) Mit zunehmender Schwere des Phänotyps steigt das Fehlbildungsrisiko für die Nachkommen (16).

Auch die schwereren Fehlbildungen werden als stärkere Abweichungen vom Bevölkerungsdurchschnitt angesehen mit einem entsprechend starken Genotyp. Das Wiederholungsrisiko ist demzufolge für bilaterale Spalten höher als für unilaterale (46).

(3) Unter den Eltern der Betroffenen ist die Blutsverwandschaftsrate erhöht (16).

Allerdings ist die Rate meist nur geringfügig erhöht, so dass nicht zwangsläufig ein signifikanter Anteil an Mischehen erwartet werden kann (18). Auch *Fraser* (47) sieht eine erhöhte Blutverwandschaftsrate nicht als überzeugend erwiesen an.

(4) Je mehr Betroffene es in einer Familie gibt, um so größer ist das Fehlbildungsrisiko für weitere Familienangehörige (16).

Das Wiederholungsrisiko nach Geburt eines Kindes mit LK betrug bei Untersuchungen von *Fogh-Andersen* (43) 3-4 %, wenn zusätzlich ein Elternteil betroffen war jedoch über 10 %.

(5) Je niedriger die Frequenz der Fehlbildung in der Bevölkerung ist, d.h. je weiter die Schwelle vom Mittel der Bevölkerung entfernt ist, um so höher ist das relative Risiko der Verwandten und um so größer die Risikounterschiede zwischen Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades (16).

(6) Die Frequenz betroffener Verwandter nimmt logarithmisch mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad ab (16).

D.h. die Frequenz fällt steil ab zwischen Verwandten ersten und zweiten Grades und weniger steil zwischen Verwandten zweiten und dritten Grades.

(7) Veränderungen im Geschlechtsverhältnis können Veränderungen in der Neigung aufdecken (49).

LK(G) treten häufiger bei Männern auf als bei Frauen. Das bedeutet, dass die Kurve der Neigung zur LK(G) bei Männern weiter rechts liegt als bei Frauen. Kommt es nun beispielsweise durch exogene Einflüsse zu einer Vergrößerung der Neigung zur Fehlbildung bei beiden Geschlechtern, verschieben sich beide Kurven nach rechts in Richtung Schwelle. Somit wird bei beiden Geschlechtern der Anteil der Merkmalsträger, der als Fläche unter der Gaußschen Glockenkurve hinter der Schwelle dargestellt wird, größer. Bei einem Vergleich männliche :

weibliche Merkmalsträger vor Vergrößerung der Fehlbildungsneigung und männliche : weibliche Merkmalsträger danach, zeigt sich, dass der relative Unterschied der männlichen und weiblichen Flächen unter der Kurve immer geringer wird. War das Verhältnis vor dem Ereignis beispielsweise 1:3, ist es danach möglicherweise nur noch 1:2. Wenn die Frequenz zunimmt, verschiebt sich das Geschlechterverhältnis in Richtung Gleichheit, also 1:1. Es lässt sich daraus der Umkehrschluss ziehen, dass eine Veränderung des Geschlechtsverhältnisses eine Veränderung der Neigung aufzeigt.

Auch für Fälle mit assoziierten Malformationen wird eine sehr weit rechts verschobene Neigungsverteilung angenommen, so dass sich ihr Geschlechtsverhältnis eher in Richtung 1:1 bewegt als in Fällen ohne weitere Fehlbildungen.

(8) **Epidemiologische Variationen manifestieren sich häufiger in dem Geschlecht mit der höheren Frequenz (49).**

Dies führt *Fraser* darauf zurück, dass bei Zunahme der Frequenz durch epidemiologische Einflüsse die Schwelle weiter nach links verschoben wird und somit der Anstieg der Kurve an der Schwelle steiler wird. Dieses Gefälle ist bei dem häufiger betroffenen Geschlecht größer als bei dem seltener betroffenen.

Bis zum heutigen Zeitpunkt wird die Gültigkeit der Vorhersagen teilweise in Frage gestellt. Einige Autoren, unter ihnen *Melnick et al.* und *Bixler*, sahen die Vorhersagen in ihren Untersuchungen nicht bestätigt. Während *Melnick et al.* (86) daraus folgerten, dass das multifaktorielle Schwellenmodell ungeeignet sei zur Beschreibung kongenitaler Fehlbildungen und sich alternativen Erklärungsmodellen zuwandten, sprach *Bixler* (10) den Vorhersagen lediglich ihren allgemein gültigen Charakter ab, ohne die Gültigkeit des Modells in Frage zu stellen. Die empirischen Risikodaten *Tolarovas* bestätigen jedoch eindrucksvoll die Punkte 1, 2, 4, 5 und 6 (135).

In einer relativierten Betrachtungsweise sieht auch *Fraser* (47) die Kriterien von mehreren Fehlbildungen, wie hypertrophe Pylorusstenose, LK(G), kongenitale Hüftdysplasie und Spina bifida, nur mehr oder weniger vollständig erfüllt.

#### **3.2.5 Saisonale Abhängigkeit**

Der Gedanke einer saisonalen Abhängigkeit der LKG fußt auf dem multifaktoriellen Schwellenmodell. Jahreszeiten sind einerseits verbunden mit einer Variation natürlicher und

andererseits biologischer Merkmale des Organismus. Dazu zählen u.a. Infektionen, Allergien, Ernährung, klimatische Faktoren, wie die Intensität des UV- Lichts, und das soziale Verhalten.

Es ist vorstellbar, dass einzelne dieser variablen Umweltfaktoren oder eine Kombination mehrerer vor einem genetischen Hintergrund den komplexen Prozess der Morphogenese von primärem und sekundärem Gaumen in Richtung Schwelle der Abnormität schieben.

Die einfachste Erklärung einer jahreszeitlichen Variation einer Missbildung wäre ein exogenes Teratogen mit klarem saisonalen Verhalten. Ein Beispiel aus der Tierwelt dafür ist die Pflanze *Veratrum californicum*. *Babbot et al.* (8) zeigten, dass diese Pflanze Zyklopie bei Schafen hervorruft, wenn sie vom Muttertier während der zweiten bis dritten Schwangerschaftswoche gefressen wird. Somit tritt diese Missbildung bei den neugeborenen Lämmern im südlichen Idaho saisonal gehäuft auf.

Zu äußeren Faktoren, die eine jahreszeitliche Schwankung aufweisen, zählt die Intensität des UV-Lichts. Ihr wird von *Record* (103) und *Jablonski* (64) ätiologische Bedeutung bei der Entstehung von Neuralrohrdefekten beigemessen. Einer der zwei diskutierten pathogenetischen Mechanismen ist das Vorhandensein eines Gens bei der Mutter, das Sensibilität gegenüber UV- Strahlung verursacht (109). Dabei mindert das UV-Licht die Immunantwort, was zur Reaktivierung von Infektionen führen kann. *Jablonski* (64) favorisiert einen zweiten Mechanismus, bei dem UV-Licht-induzierte Photolyse von Folsäure zu Folsäuremangel führt. Dies stützt sich:

- 1.) auf die von *Branda* und *Eaton* (12) in vitro nachgewiesene Photolyse von Folsäure durch starkes Sonnenlicht,
- 2.) auf dem ebenfalls durch diese Autoren in vitro beobachteten Absinken des Folsäure-Spiegels um 30 bis 50% in menschlichem Blutplasma, das eine Stunde starkem Sonnenlicht ausgesetzt war (12) und,
- 3.) auf dem Nachweis eines abnorm niedrigen Serum-Folsäure-Spiegel bei Patienten, die dermatologisch mit langwelligem UV-Licht behandelt worden waren (12).

Auch *Lapunzina* (73) eruierte bei drei seiner Patientinnen hohe UV-Expositionen im ersten Trimenon infolge extensiven Sonnenbadens und Solariumbesuchen. Alle drei Patientinnen waren gesund, nicht verwandt und hatten keine Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen, aber je ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt geboren.

Nach *Sever et al.* (124) könnte eine saisonale Häufung direkt durch klimatische Faktoren bedingt sein, es sei aber wahrscheinlicher, dass sie mit anderen Faktoren wie Ernährung oder Infektionskrankheiten verbunden ist. So wird als weitere exogene Ursache der Vitaminmangel im Winter diskutiert (95), Hauptrolle bei der Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten spielt dabei die Folsäure (128).

Eine saisonale Häufung könnte auch landwirtschaftliche Ursachen haben aufgrund der Verwendung von Pestiziden und chemischen Düngemitteln (59).

Aber auch endogene Faktoren scheinen von Bedeutung zu sein. So sprechen *Valadez* und *Meltzer* (137) vom zunehmenden Beweis, dass eine Variabilität endogener Faktoren vorliegt, die in Wechselwirkung mit schon bekannten exogenen Faktoren stehen. Die verantwortlichen endogenen Komponenten, wie etwa chronobiologische Beeinflussung immunologischer und genetischer Faktoren, werden dabei von den Autoren nicht näher beschrieben.

Grundsätzlich müsste eine saisonale Abhängigkeit zwei geografische Merkmale aufweisen:

- sie müsste hauptsächlich in nicht tropischen Gebieten zu beobachten sein, da dort die Jahreszeiten durch unterschiedliche klimatische Verhältnisse klar definiert sind und
- die Zyklen der Nord- und Südhalbkugel müssten um 6 Monate verschoben sein.

Mehrere Autoren kamen zu der Feststellung, dass besonders im Frühjahr gehäuft Spaltbildungen auftreten, auch wenn bislang noch nicht bekannt ist, welche exogenen Faktoren dafür verantwortlich sind. Das Untersuchungsgut von *Fujino et al.* (54) bestand aus 2828 Spaltpatienten in Japan. Die Spalten des primären Gaumens zeigten eine maximale Inzidenz im Frühling in den Monaten März bis Mai und ein Minimum im Winter in den Monaten Dezember bis Februar. Für die Spalten des sekundären Gaumens stellten sie keine jahreszeitliche Häufung fest. Beobachtungen von *Roberts et al.* (107) in Wales und von *Wehrung* und *Hey* (139) in den USA deuten ebenfalls auf ein gesteigertes Vorkommen der LKG im März.

*Henriksson* (61) in Schweden machte die Beobachtung, dass eine signifikante saisonale Häufung nur bei zusammengefasster Untersuchung der Spalten des primären und sekundären Gaumens auftrat. Er beschreibt dabei ein Maximum im März und November sowie ein Minimum im September. Bei getrennter Betrachtung der zwei Spaltformen verschwanden diese Abweichungen vom Bevölkerungsdurchschnitt.

*Charlton* (23) gibt zwar ebenso ein März-Maximum für diese Missbildung an, es muss dabei aber berücksichtigt werden, dass seine Studie auf der Südhalbkugel durchgeführt wurde und

das so gefundene Maximum einer Häufung im September der Nordhalbkugel entspricht. Tabelle 2 fasst die Untersuchungsergebnisse innerhalb der einzelnen Populationen zusammen.

**Tabelle 2:** Darstellung des Monats der wahrscheinlichen Schädigung<sup>1</sup> (=kritische Phase in der 6. Entwicklungswoche) in verschiedenen Populationen für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Quelle	LAND/ Autor	SPALT- TYP	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
<i>Roberts</i> (107)	Wales.	LKG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Wehrung</i> (139)	USA	LKG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Fujino</i> (54)	Japan	LK(G)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Henriksson</i> (61)	Schweden	LKG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
<i>Charlton</i>	Australien	LKG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Maximum
  Minimum

Bei Betrachtung von Tabelle 2 zeigt sich eine Häufung der wahrscheinlichen Schädigungszeitpunkte im Sommer. Auch für andere multifaktoriell bedingte kongenitale Fehlbildungen, speziell die Neuralrohrdefekte, gibt es Hinweise auf eine saisonale Abhängigkeit. *Chatkupt et al.* (24) wiesen in den USA ein Maximum der Spina-bifida-Geburten im März und April nach, ein Minimum war im Januar und Mai zu beobachten. Untersuchungen von *Angerpointer et al.* (6) deckten in Deutschland ebenfalls eine saisonale Häufung der Geburtstermine bei Kindern mit Spina bifida auf: es zeigte sich ein signifikantes Maximum im Januar und ein signifikantes Minimum im Juli bei 257 Fällen. *Fraser et al.* (52) beziehen sich in ihrer Studie zur saisonalen Abhängigkeit der Neuralrohrdefekte in Neufundland auf den anhand der letzten Menstruationsperiode geschätzten Konzeptionstermin, um Fehler durch variierende Schwan-

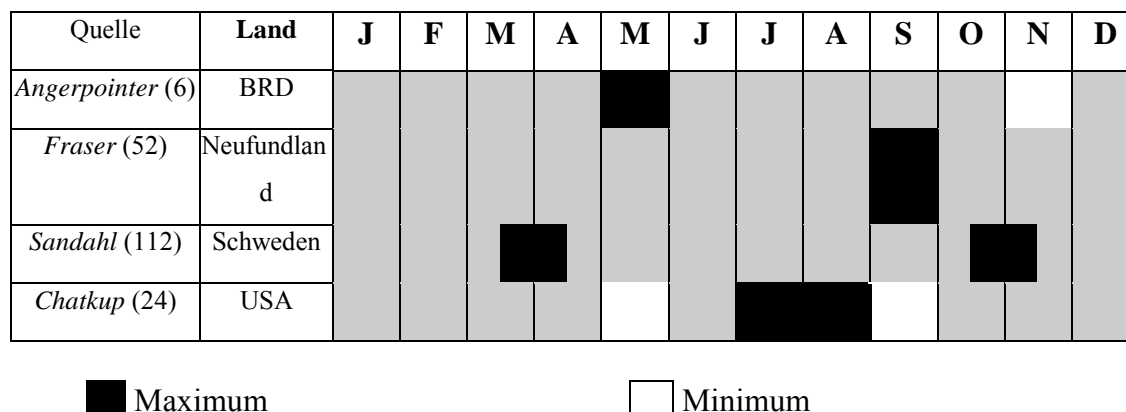
<sup>1</sup> Zum besseren Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungseinheiten (Konzeptions- und Geburtstermin) wird der wahrscheinliche Zeitpunkt der Schädigung bestimmt. Die vulnerable Entwicklungsphase ist für die LK(G) die 6. Entwicklungswoche (36. bis 42. Tag) (113). Demnach beginnt bei Studien, die sich dabei auf den Geburtstermin beziehen, der Zeitraum der wahrscheinlichen Schädigung 33 Wochen vor dem ersten Tag des bestimmten Maximums und endet 32 Wochen vor dem letzten Tag des in der Studie aufgedeckten Maximums. Voraussetzung dafür ist eine reguläre durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 38 Wochen post conceptionem (p.c.), wie sie für LK(G) und G nachgewiesen wurde (44). Für Studien mit der Untersuchungseinheit Konzeptionstermin läßt sich der wahrscheinliche Schädigungszeitpunkt durch Zugabe von 6 Wochen kalkulieren. Weiterhin werden die Ergebnisse der Süd- an die Nordhalbkugel angepaßt, d.h. die südlich des Äquators erhobenen Daten werden um 6 Monate versetzt betrachtet.



gerschaftslängen auszuschließen. Für Anencephalie zeigte sich ein signifikantes Maximum im Januar, während das Maximum für Spina bifida im August lag, aber nicht signifikant war. Da das Verhalten der Konzeptionstermine über das Jahr nachweislich entgegengesetzt war, schlussfolgerte Fraser, dass die Ursachen für eine saisonale Variation für beide Fehlbildungen verschieden sind.

Zum besseren Vergleich der Daten wird in der folgenden Tabelle 3 der Zeitpunkt der mutmaßlichen Schädigung für Spina bifida dargestellt. Die vulnerable Phase liegt für Spina bifida am 26. bis 28. Tag (87). Es wird eine reguläre durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 38 Wochen p.c. angenommen (39).

**Tabelle 3 :** Darstellung des Monats der wahrscheinlichen Schädigung in verschiedenen Populationen für Spina bifida



Der Zeitraum der wahrscheinlichen Schädigung liegt somit 6 Wochen nach dem ersten Tag der letzten Periode, 4 Wochen nach dem Konzeptionstermin und 34 Wochen vor dem Tag der Geburt. Tabelle 3 zeigt eine Häufung der mutmaßlichen Zeitpunkte der Schädigung im Frühjahr bis Herbst, der Winter erscheint weniger teratogen.

Eine Vielzahl von Autoren spricht sich gegen eine saisonale Abhängigkeit der LKG aus.

*Amidei et al.* (4) führten in Colorado eine Studie über potentielle Risikofaktoren der orofazialen Spaltbildungen durch. Unter den 307 Fällen ließ sich keine Abhängigkeit vom Monat der Geburt feststellen. Zum gleichen Resultat kamen *Fraser* und *Calnan* (53). Ihre Nachforschungen basierten auf 456 Spaltpatienten einer Station für plastische Chirurgie in Oxford. Auch Studien in den USA, z.B. die von *Ingalls et al.* (63), verneinen eine jahreszeitliche Abhängigkeit für die LK(G). Die Geburtsmonate der von ihnen untersuchten Patienten waren

relativ gleichmäßig über das Jahr verteilt. Keiner der drei Spalttypen zeigte augenscheinliche saisonale Fluktuationen.

*Woolf et al.* (141) bestimmten aus der Lebendgeburtenstatistik innerhalb der Bevölkerung die erwartete Anzahl der Spaltfälle pro Monat. Es gab weder für die Spalten des primären noch für die des sekundären Gaumens eine signifikante Abweichung der beobachteten Fälle von den erwarteten.

Auch Untersuchungen, die sich nicht auf den Monat der Geburt stützten, sondern sich auf den Monat der letzten Menstruationsperiode bezogen, zeigten teilweise keine signifikanten Häufungen. In einer prospektiven Begutachtung (11) von 88449 Kindern wurde für verschiedene kongenitale Missbildungen die jahreszeitliche Häufung nach Monat der letzten Periode und Monat der Geburt untersucht. Keine der beiden Methoden konnte ein saisonales Auftreten nachweisen, weder für Spaltbildungen des primären noch des sekundären Gaumens.

Von einigen Autoren wird auch das saisonale Vorkommen der Neuralrohrdefekte in Frage gestellt. Dazu gehören u.a. *McMahon et al.* (82), die bei ihren Untersuchungen in Rhode Island weder für Anenzephalie noch für Spina bifida Hinweise auf Saisonalität fanden. Dies steht in Übereinstimmung mit den Forschungsergebnissen von *Sever* (125) in Los Angeles und von *Bormann et al.* (11) in Neuseeland.

### 3.3 Alternative Modelle

Neben dem multifaktoriellen Schwellenmodell existieren weitere Ansätze zur Erklärung der Ätiologie der LK(G). Ausgangspunkt dieser alternativen Modelle sind u.a. die folgenden Kritikpunkte am Schwellenmodell:

- Es gibt keine testbare Hypothese und aufgrund dessen keine experimentelle Stütze, beanstanden *Melnick* und *Shields* (83).
- Die angenommene Normalverteilung liegt in praxi nicht vor (47).
- Es gibt kein Maß für die dargestellte Neigung oder Anfälligkeit zu einer Missbildung, es ist lediglich ein statistisches Konzept. Es kann nur der Anteil der Betroffenen innerhalb der Gesamtbevölkerung bestimmt werden (47).

- Die testbaren Vorhersagen fanden zum Teil keine Bestätigung in den epidemiologischen Untersuchungen einiger Autoren, wie *Melnick et al.* (85), *Bixler* (10) und *Marazita et al.* (79).

Die dem multifaktoriellen Schwellenmodell alternativ gegenübergestellten Modelle reichen von einem Hauptlocus über ätiologische Heterogenität bis hin zu speziellen Vererbungsmodi. Hauptfokus der ätiologischen Diskussion ist: monogenetischer Einfluss versus Polygenie, obwohl einige Autoren zu bedenken geben, dass sich Modelle mit multifaktorieller, monogenetischer und exogener Ätiologie so stark ähneln, dass es schwierig sei, sie zu unterscheiden (129). Identifizierten Genloci stehen Argumente der Verfechter der polygenen Lehrmeinung gegenüber. Genetische Untersuchungen *Eibergs et al.* zeigten beispielsweise 6p in die Genese der LK(G) involviert (37). Ihre Untersuchungen wurden 1995 durch *Davies et al.* (30) bestätigt. *Ardinger et al.* (7) hingegen wiesen eine Verbindung zwischen LK(G) und transforming-growth-factor-alpha-Locus nach.

*Carter* (17) wiederum sieht den Prozess der embryonalen Entwicklung des primären und sekundären Gaumens als so komplex an, weil er in so vielen Einzelschritten abläuft, von denen jeder durch bestimmte Genprodukte beeinflusst wird, dass mit großer Sicherheit mehrere Genloci involviert sind.

Auch *Schulze* (123) führt eine Reihe von Argumenten für ein multifaktorielles genetisches System auf:

- Es ist unwahrscheinlich, dass ein Gen mit so gravierenden Folgen wie LK(G) in solchen Größenordnungen im Genbestand einer Population vorhanden ist, die die hohe Frequenz dieser Fehlbildung erklärt.
- Während der Ausbildungsgrad der Spalten quantitativ variiert, findet sich bei monogenen Leiden meist eine alternative Verteilung.
- Unterschiede im Konkordanz-Diskordanz-Verhalten zwischen eineiigen und zweieiigen Zwillingen von 6,4 : 1 sprechen für Polygenie.
- Das wechselhafte Erscheinungsbild der Sippentafeln mit einer großen Anzahl solitärer Fälle charakterisiert ein multifaktorielles genetisches System.

Auch der Einfluss von Geschlecht, Schwere der Malformation und Existenz eines betroffenen Verwandten auf das Wiederholungsrisiko werden durch ein monogenetisches Modell nicht zufriedenstellend erklärt, wohl aber durch ein multifaktorielles Schwellenmodell (18).

Inzwischen sind die Grenzen zwischen einzelnen Modifikationen des monogenetischen Systems und dem multifaktoriellen Schwellenmodell so fließend, dass die Frage einer Trennung rein akademischer Natur wäre (48).

Ob sich eins der zwei extremen Modelle als zutreffend herausstellt oder ob die Wahrheit dazwischen liegt (18), werden zukünftige Forschungsergebnisse zeigen.