

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor : Prof. Dr. Dr. Schubert)



Saisonale Einflüsse bei der Entstehung von Lippen- Kiefer- Gaumenspalten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Birgit Krost
geboren am 26.06.1973 in Merseburg

Gutachter :

1. Prof. Dr. Dr. Schubert
2. Prof. Dr. Haerting
3. Prof. Dr. Gundlach (Rostock)

eingereicht am: 04.04.2001

verteidigt am: 06.12.2001

urn:nbn:de:gbv:3-000003138

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003138>]

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Referat

Anhand von 966 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle wurde von 1946 bis 1995 die saisonale Abhängigkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten untersucht, um eine Gruppe exogener Faktoren aufzudecken, die einer zukünftigen Prävention und Prophylaxe zugänglich ist.

Die Kontrollgruppe bestand aus allen Lebendgeburtenszahlen im Gebiet der neuen Bundesländer. Die Konzeptionstermine der Untersuchungs- und Kontrollgruppe wurden mittels χ^2 -Test auf Unabhängigkeit verglichen. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Die Konzeptionstermine von Spaltbildungen des primären Gaumens lagen bei *weiblichen* Patienten signifikant häufiger im Frühjahr, Sommer und Herbst und seltener im Winter.

Die getrennte Untersuchung der weiblichen Spalten vom Typ I und Typ III zeigte, dass die saisonale Häufung der Spalten des primären Gaumens durch den Einfluss der Typ-I-Spalten zustande kam, während die Spalten vom Typ III für sich genommen keine saisonalen Schwankungen aufwiesen.

Die Konzeptionstermine von männlichen Patienten mit Spaltbildungen des primären Gaumens zeigten keine saisonalen Einflüsse.

Die Spalten des sekundären Gaumens wiesen weder bei weiblichen noch bei männlichen Patienten saisonale Abhängigkeit auf.

Der Nachweis einer epidemiologischen Variation bei weiblichen Patienten mit einer Spaltbildung des primären Gaumens und damit bei dem von dieser Fehlbildung seltener betroffenen Geschlecht widerspricht der Interpretation des multifaktoriellen Schwellenmodells durch *Fraser*, der eine solche Variation eher bei dem Geschlecht erwartet, bei dem diese Fehlbildung bevorzugt auftritt. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass epidemiologische Variationen eher bei dem seltener betroffenen Geschlecht zu beobachten sind, weil statistische Testverfahren relative und nicht absolute Frequenzsteigerung vergleichen.

Die Suche nach kausalen Faktoren für die beobachteten saisonalen Einflüsse zielt auf den Zeitpunkt der wahrscheinlichen Schädigung (kritische Entwicklungsphase), der im Fall der LK fünf Wochen nach der Konzeption liegt. Demnach herrschen in den Monaten Januar, Februar und März weniger teratogene oder mehr protektive Einflüsse vor als im übrigen Jahr. Mögliche ursächliche Faktoren könnten Vitaminmangel (speziell Folsäure), der Gebrauch von Düngemitteln und Pestiziden in der Landwirtschaft, eine Diät der Mutter und intensives UV-Licht sein.

Die Ergebnisse stimmen mit der Mehrzahl mit anderer Autoren überein, die ebenfalls eine saisonale Abhängigkeit der Spalten des primären Gaumens befürworten und eine solche für die Spalten des sekundären Gaumens ablehnen. Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der gefundenen Schädigungszeitpunkte.

Bibliographische Beschreibung

Krost, Birgit: Saisonale Einflüsse bei der Entstehung von Lippen- Kiefer- Gaumenspalten. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 79 Seiten, 2001

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Klassifikation	3
2.1	Klassifikation auf embryologischer und morphologischer Basis	3
2.2	Klassifikation nach Art des Auftretens	5
3	Ätiologie	6
3.1	Ein komplexer Prozeß	6
3.2.	Multifaktorielles Schwellenmodell	6
3.2.1	Inhalt und Entwicklung	6
3.2.2	Genetische Faktoren	9
3.2.3	Exogene Faktoren	12
3.2.4	Eigenschaften von Merkmalen mit multifaktoriellem Schwellencharakter	16
3.2.5	Saisonale Abhängigkeit	18
3.3	Alternative Modelle	23
4	Material und Methodik	26
4.1	Untersuchungsgruppe	26
4.1.1	Definition, Ausschlusskriterien	26
4.1.2	Klassifikation	26
4.1.3	Konzeptionstermin	27
4.2	Kontrollgruppe	28
4.2.1	Definition, Anforderung	28
4.2.2	Konzeptionstermin	28
4.3	Statistische Methodik	29
4.3.1	Vorgehensweise	29
4.3.2	Statistische Testverfahren	30

5	Ergebnisse	31
5.1	Analyse der Kontrollgruppe	31
5.1.1	Bestimmung des Konzeptionstermins	31
5.1.2	Verteilung der Konzeptionen über das Jahr	32
5.2	Analyse der Spaltgeburten	35
5.2.1	Bestimmung des Konzeptionstermins	35
5.2.2	Übersicht über die Spaltgeburten	36
5.3	Auswertung der Statistik	36
5.3.1	Vergleich nach Monat der Konzeption	36
5.3.2	Vergleich nach Jahreszeit der Konzeption	40
5.3.3	Zusammenfassung	46
6	Diskussion	47
6.1	Interpretation und Hypothesen	47
6.2	Fehlerbetrachtung	60
7	Zusammenfassung	63
	Literaturverzeichnis	66
	Thesen	77

Nicht die Wahrheit, in deren Besitz irgendein Mensch ist,
oder zu sein vermeinet,
sondern die aufrichtige Mühe, die er angewandt hat,
hinter die Wahrheit zu kommen, macht den Wert des Menschen.
Denn nicht durch den Besitz, sondern durch die Nachforschung
der Wahrheit erweitern sich seine Kräfte.
(G. E. Lessing)

1 Einleitung

Die Suche nach der Wahrheit ist untrennbar mit der Geschichte des Menschen verbunden. Sie stellt eine mächtige Triebkraft seiner Entwicklung dar.

Besonders Abweichungen vom Natürlichen, wie sie beim Menschen die angeborenen Fehlbildungen darstellen, weckten den Erklärungswunsch in unseren Vorfahren und in uns. So entwickelte sich im Laufe der Jahre eine immer genauere Vorstellung über deren Entwicklungsursachen.

Zu den Malformationen, die das Leben der Betroffenen erheblich beeinträchtigen, gehören die Lippen-Kieferspalten mit oder ohne Gaumenspalten [LK(G)].

Sie entstehen multifaktoriell, das heißt durch das Zusammenspiel genetischer und exogener Faktoren. Während noch Unklarheit über das Vererbungsmuster der LK(G) besteht, gelang es, für eine mannigfaltige Auswahl äußerer Faktoren eine Einflussnahme nachzuweisen. Dazu gehören u.a. ionisierende Strahlen (90), verschiedene Medikamente, darunter Phenylhydantoin (84) und Diazepam (144), Infektionen, aber auch Vitamin-, Protein- und allgemeiner Nahrungsmangel (33) und Alkoholgenuss (88).

Verschiedene exogene Faktoren treten nicht gleichmäßig über das Jahr verteilt auf. Es stellt sich also die Frage, ob eine unterschiedliche Konstellation der Faktoren während der einzelnen Jahreszeiten eine Änderung der Inzidenz der LK(G) bewirkt. Wie groß die diesbezügliche Unsicherheit ist, demonstriert die große Anzahl widersprüchlichster Forschungsergebnisse weltweit.

Unter Einbeziehung eigener Untersuchungsergebnisse mit neuwertigen Auswertungsansätzen und umfangreicher Literaturrecherchen wird die saisonale Abhängigkeit der Spaltbildungen des primären und sekundären Gaumens in der vorliegenden Arbeit sorgfältig untersucht.

Das Untersuchungsgut formiert sich aus Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle in den Jahren 1946 bis 1995.

Innerhalb dieses Zeitraums liegt die Wiedervereinigung der beiden deutschen Staaten 1990 und somit ein gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Umschwung. Die damit verbundenen

Veränderungen z.B. hinsichtlich Ernährung und Umweltbelastung könnten sich auf die Inzidenz und saisonale Abhängigkeit der LK(G) ausgewirkt haben. Um dies zu untersuchen, werden die zwei Zeiträume 1946 bis 1989 und 1990 bis 1995 zusätzlich noch separat betrachtet und verglichen.

Ziel der Untersuchung ist es, den Einfluss *der* exogenen Faktoren zu bestimmen, die einer Saisonalität zugrunde liegen. Die genaue Definition dieser extragenetischen ätiologischen Komponente bildet unter anderem die Grundlage für die Prävention der Fehlbildungen.

2 Klassifikation

2.1 Klassifikation auf embryologischer und morphologischer Basis

An die systematische Klassifikation der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten werden von mehreren Seiten hohe Ansprüche gestellt.

Zum einen fordern Grundlagenforscher eine entwicklungsgeschichtlich fundierte Einteilung. Der Kliniker hingegen besteht auf einer übersichtlichen und therapieorientierten Klassifikation. Entsprechend diesen Anforderungen können die Spaltbildungen unter zwei Gesichtspunkten klassifiziert werden.

Es gibt 1. eine embryologische und
2. eine anatomisch-morphologische Untergliederung.

Die ersten Versuche, den Komplex der fazialen Spaltbildungen zu systematisieren, basieren im wesentlichen auf rein morphologischen Aspekten.

Die von *Davis* und *Ritchi* (31) 1922 vorgeschlagene Klassifikation wurde deshalb auch später als die „anatomische“ Nomenklatur bekannt. Sie teilten die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in präalveoläre, postalveoläre und alveoläre Spalten ein. Anatomische Trennmarke zwischen Lippen- und Gaumenspalten bildete der *Processus alveolaris*.

Im Jahre 1931 empfahl *Veau* (138) eine neue Gliederung. Er nahm eine Unterteilung der LK(G) in 4 Formen vor:

- I) Spalten des weichen Gaumens
- II) Spalten des harten Gaumens
- III) durchgehende Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [LKG], einseitig
- IV) durchgehende LKG, beidseitig.

Die Lippen-Kieferspalten [LK] blieben unberücksichtigt.

Bahnbrechend in der Geschichte der LK(G) waren die Forschungsergebnisse *Fogh-Andersens*. Er hatte erkannt, dass es sich bei isolierten Gaumenspalten nicht nur entwicklungsgeschichtlich, sondern auch erblich um einen besonderen Spalttyp handelte (43). Das bedeutet, dass LK und durchgehende LKG auf der einen Seite und die isolierten Gaumenspalten auf der anderen Seite zwei separate, voneinander unabhängige Fehlbildungen darstellen.

So plädierte er für das erste, auf embryologischen Grundlagen basierende Klassifikationssystem mit nur zwei Kategorien, auf das im folgenden näher eingegangen wird.

Zu den primären Spalten (Typ I) gehören Spaltbildungen an Oberlippe und Kiefer (Alveolus). Sie entwickeln sich zwischen Stirn-Nasen-Fortsatz einerseits und Oberkieferfortsatz andererseits, wenn es in der sensiblen Periode von 5. bis 7. Embryonalwoche zu Störungen der Embryonalentwicklung kommt. Die sekundären Spalten (Typ II) umfassen Spaltbildungen am harten und weichen Gaumen. Sie entstehen, wenn die Verbindung der paarig angelegten Gaumenplatten der Oberkieferfortsätze ausbleibt. Kritische Entwicklungsphase für ihre Entstehung ist die 8. Embryonalwoche. Der Schweregrad der Spalte bleibt in dieser Klassifikation unberücksichtigt.

Da sich diese Klassifikation zunächst nicht durchsetzte, wurde von den Amerikanern *Kernahan* und *Stark* 1958 erneut ein Klassifikationssystem mit embryologischer Grundlage vorgeschlagen (66). Es beruht ebenfalls auf der Erkenntnis, dass Lippenspalten und Gaumenspalten voneinander unabhängige Fehlbildungen sind, die sich zu unterschiedlichen Zeiten der Embryonalentwicklung herausbilden. Die anatomische Grenzmarke zwischen beiden stellt das Foramen incisivum dar. Im Gegensatz zu *Fogh-Andersen* nahmen sie zusätzlich unter morphologischem Aspekt noch eine Unterteilung der Spalten des primären Gaumens vor. Daraus ergaben sich folgende Untergruppen:

Typ I: Spalten des primären Gaumens,

Typ II: Spalten des sekundären Gaumens,

Typ III: Spalten des primären und sekundären Gaumens.

Im Hinblick auf die klinische Behandlung der Spaltträger erschien *Koch* (68) diese Klassifikation nicht differenziert genug. Er schlug 1963 unter der Bezeichnung „Thallwitzer Nomenklatur“ eine Unterteilung des Spaltverlaufs in vier topographische Bereiche vor. Für den weichen Gaumen führte er die Bezeichnung „Segel“ ein und für alle Regionen die entsprechenden Kürzel: Lippen-(L) Kiefer-(K) Gaumen-(G) Segel-(S) Spalten. Den Schweregrad der Spaltbildung widerspiegelnd wurde ab 1964 jeder Abschnitt mit einer Gradzahl von 1 bis 3 versehen (9).

Auf dem vierten Internationalen Kongress für plastische und Wiederherstellungschirurgie in Rom 1967 einigten sich Chirurgen aus über 50 Ländern auf eine einheitliche Klassifikation der LK(G), die in Tabelle 1 dargestellt ist (133). Sie basiert auf Richtlinien von *Fogh-Andersen* und *Kernahan* und *Stark*. Auch die von *Koch* vorgeschlagene Unterteilung in harten und weichen Gaumen findet sich in der Klassifikation wieder, ohne allerdings die von ihm vorgeschlagene graduelle Abstufung zu berücksichtigen (69). Embryologische Hauptgliede-

nung und anatomische Untergliederung des einheitlichen Klassifizierungssystems werden klinischen und wissenschaftlichen Anforderungen gerecht.

Tabelle 1: Internationale Klassifikation der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (133)

<u>Gruppe 1</u>	<i>Spaltformen des vorderen (primären) embryonalen Gaumens</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Lippe uni- und bilateral • Kiefer uni- und bilateral
<u>Gruppe 2</u>	<i>Spaltformen des vorderen und hinteren (primären und sekundären) embryonalen Gaumens</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Lippe uni- und bilateral • Kiefer uni- und bilateral • harter Gaumen uni- und bilateral • weicher Gaumen median
<u>Gruppe 3</u>	<i>Spaltformen des hinteren (sekundären) embryonalen Gaumens</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • harter Gaumen uni- und bilateral • weicher Gaumen median
<u>Gruppe 4</u>	<i>seltene Gesichtsspalten</i>

Neuland stellte schließlich die von Pfeifer (99) vorgeschlagene embryonale Einteilung dar, die die LKG im Kontext mit allen denkbaren menschlichen Fehlbildungen sieht und deren ätiopathogenetischen Gemeinsamkeiten berücksichtigt. Diese so genannte Hamburger Klassifikation ermöglicht die Darstellung aller Fehlbildungen innerhalb eines Gesamtbildes, das die unterschiedliche Betrachtungsweise von Klinikern und Entwicklungsforschern überwindet.

2.2 Klassifikation nach Art des Auftretens

Die fazialen Spaltbildungen können sowohl isoliert als auch kombiniert auftreten.

Die isolierte Form ist am häufigsten, entsprechende Angaben schwanken zwischen 63% (132) und 90% (91). Die primären und sekundären Spalten treten dabei ohne weitere, egal wie geartete Entwicklungsstörung auf. Sie werden vielerorts auch als einfache Spalten bezeichnet.

Mit 10% (91) bis 34% (132) sind die kombinierten oder auch komplizierten Formen wesentlich seltener. Sie kommen im Zusammenhang mit einer oder mehreren weiteren Fehlbildungen in Form von Syndromen, Sequenzen oder Assoziationen vor. Etwa 250 Syndrome sind bekannt, in denen primäre und / oder sekundäre Spalten als obligates oder fakultatives Begleitsymptom auftreten (127). Dazu zählen z.B. EEC-Syndrom und die bekanntere Pierre-Robin-Sequenz.

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.

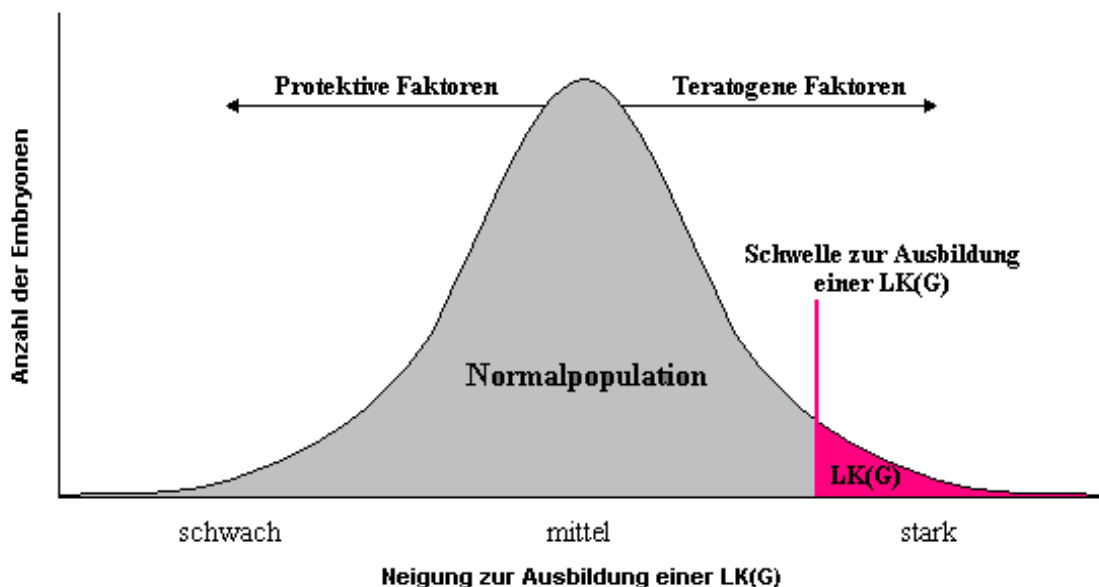


Abb. 1: Das multifaktorielle Schwellenmodell mit dem Einfluss protektiver und teratogener Faktoren

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.

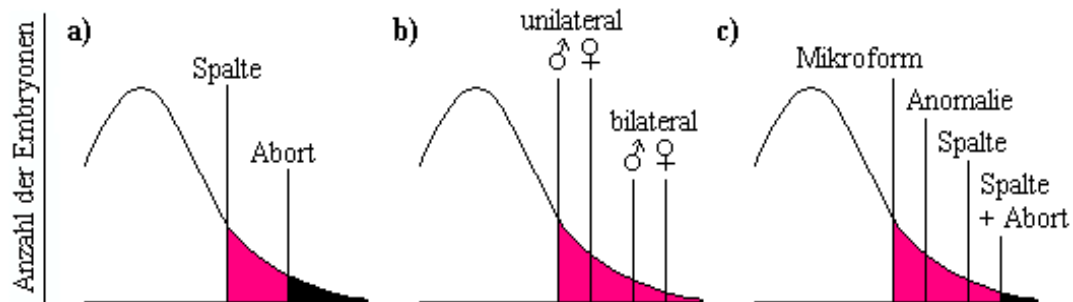


Abb. 2: Modifikationen des multifaktoriellen Schwellenmodells:

- 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 O₂-Transportkapazität des Blutes und bedingt dadurch eine Minderoxygenierung der Gewebe. In den kritischen Entwicklungsperioden ist die Zellteilungsrate und damit der O₂-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, B₂, B₃ 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.

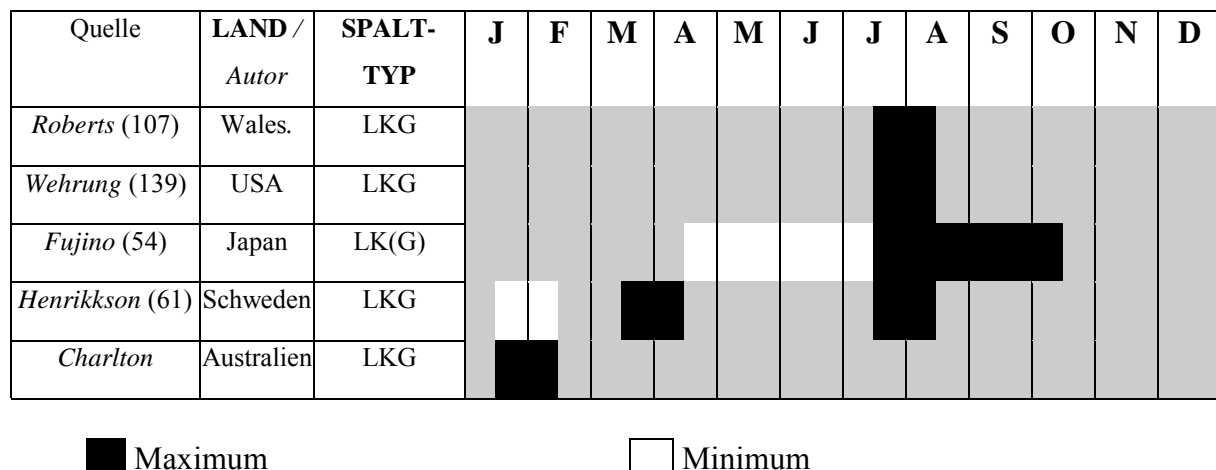
Mehrere Autoren kamen zu der Feststellung, dass besonders im Frühjahr gehäuft Spaltbildungen auftreten, auch wenn bislang noch nicht bekannt ist, welche exogenen Faktoren dafür verantwortlich sind. Das Untersuchungsgut von *Fujino et al.* (54) bestand aus 2828 Spaltpatienten in Japan. Die Spalten des 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 Schädigung¹ (=kritische Phase in der 6. Entwicklungswoche) in verschiedenen Populationen für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten



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-

¹ 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

Quelle	Land	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
<i>Angerpointer</i> (6)	BRD					■							
<i>Fraser</i> (52)	Neufundland									■			
<i>Sandahl</i> (112)	Schweden			■								■	
<i>Chatkup</i> (24)	USA					□		■	■				

Maximum
 Minimum

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.

4 Material und Methodik

4.1 Untersuchungsgruppe

4.1.1 Definition, Ausschlusskriterien

Das Untersuchungsmaterial dieser Studie bildeten Unterlagen von 1158 Spaltpatienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in den Jahren 1939 bis 1995. Aus dieser Gesamtheit wurden 45 Fälle unbekanntes Spalttyps ausgeschlossen. Zwei weitere Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

1.) 15 Fälle der Jahrgänge 1939 bis 1945,

da davon ausgegangen werden musste, dass während der Kriegszeit die zu untersuchende jahreszeitliche Schwankung von einer Vielzahl wahrscheinlich stärkerer Einflussfaktoren überlagert und überdeckt worden war (z.B. Nahrungs- und Vitaminmangel, psychische Belastung, Tod, Heimkehr der Männer),

2.) 132 Spalten mit assoziierten Missbildungen bzw. im Rahmen von Syndromen,

diese Spalten haben häufig entweder eine genetische Ursache oder sie unterliegen einem extremen Umwelteinfluss, der so stark ist, dass er neben der Spaltbildung noch andere typische Fehlbildungen nach sich zieht. Es liegt somit in beiden Fällen eine Ursache-Wirkungs-Beziehung zu Grunde, die keiner weiteren schwachen Faktoren, wie etwa jahreszeitlich schwankende Vitaminaufnahme, bedarf, um den Phänotyp „Spalte“ zu manifestieren. Somit resultierte eine Untersuchungsgruppe von 966 Spaltpatienten der Jahre 1946 - 1995.

4.1.2 Klassifikation

Gemäß der ätiologischen Fragestellung der Studie erfolgte die Klassifizierung der Spaltbildungen unter embryologischen Gesichtspunkten. Das Patientengut wurde in einem ersten Schritt nach Richtlinien von *Kernahan* und *Stark* (66) in 3 Typen eingeteilt. In einem zweiten Schritt wurden die Spalten Typ I und III zusammengefasst. Daraus ergaben sich zwei Gruppen entsprechend der Klassifikation nach *Fogh-Andersen* (43), der 1942 erstmalig die ätiologische Heterogenität der Spalten des primären und der Spalten des sekundären Gaumens erkannt hatte:

Typ I : - Spalten des primären Gaumens (LK für Lippen-Kiefer-Spalten),

- Lippenspalten mit oder ohne Spalten den Alveolarfortsatzes,
- das Foramen incisivum bildet die hintere anatomische Grenzmarke,

Typ II : - Spalten des sekundären Gaumens (G für Gaumen-Spalten),

- alle Grade inklusive Mikroformen wie Uvula bifida,

Typ III : - Spalten des primären und sekundären Gaumens (LKG für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten),

- alle Kombinationen der Typen I und II.

Spalten des primären Gaumens: - auch vordere Spalten genannt,

- alle Spalten an Lippe und Alveolus mit oder ohne Spalten des Gaumens,

Spalten des sekundären Gaumens: - auch hintere Spalten genannt,

- alle Spalten des harten oder weichen Gaumens ohne Spalten der Lippe und des Kiefers.

Die vorgenommene Einteilung wird gleichzeitig embryologischen Anforderungen gerecht. Außerdem gestattet sie durch Untergliederung der Spalten des primären Gaumens eine differenziertere Betrachtung hinsichtlich Schwere dieses Spalttyps.

4.1.3 Konzeptionstermin

Um dem Zeitpunkt der wahrscheinlichen Schädigung möglichst nahe zu kommen, diente als Vergleichsgröße zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe der Konzeptionstermin. Die Bestimmung dieses meist nur indirekt zugänglichen Zeitpunktes erfolgte kalkulatorisch.

Zunächst wurde in der Krankengeschichte nach Hinweisen auf diesen Zeitpunkt gefahndet. Fand sich also eine Angabe zur Schwangerschaftsdauer, so wurde durch Subtraktion vom Geburtstermin der Konzeptionstermin bestimmt.

Fehlten derlei Angaben, wurde eine normale Schwangerschaftsdauer von 267 Tagen post conceptionem (p.c.) (80) angenommen. Aus Geburtsdatum minus 267 Tage ergab sich der Konzeptionstermin.

4.2 Kontrollgruppe

4.2.1 Definition, Anforderung

Um die Geburtenverteilung in der Gesamtbevölkerung in der Kontrollgruppe realitätsgetreu widerzuspiegeln, wurden umfangreiche Lebendgeburtenzahlen mit Hilfe des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden zusammengestellt. Die Kontrollgruppe umfasste alle Lebendgeburten im Gebiet der neuen Bundesländer in den Jahre 1945 bis 1995. Sie war aufgeschlüsselt nach Monat und Jahr der Geburt sowie nach Geschlecht.

4.2.2 Konzeptionstermin

Da von der Kontrollgruppe nur der Monat der Geburt, nicht aber der exakte Tag bekannt war, konnte der Termin der Konzeption nicht durch die Formel:

Konzeptionsdatum = Geburtsdatum - 267 Tage statistisch berechnet werden.

Es käme zu Ungenauigkeiten durch die Subtraktion von rund 9 Monaten und einer Verfälschung durch die unterschiedliche Anzahl der Tage pro Monat.

Deshalb wurde die durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Monatstag berechnet. Auf dieser Grundlage konnte durch Division der Gesamtgeburten des Monats durch Anzahl der Tage des jeweiligen Monats für die einzelnen Tage die Anzahl der Geburten bestimmt werden.

a) Zunächst wurde durch Summierung aller Jahrgänge die Anzahl der Geburten pro Monat bestimmt:

z.B.: Geburten Januar = Geburten Januar 1946 + Geburten Januar 1947 + . . . 1995.

b) Die Anzahl der Geburten pro Tag in dem jeweiligen Monat ergab sich durch Division durch die Anzahl der Tage des Monats:

z.B.: durchschnittliche Geburten pro Januartag = Geburten im Januar / 31.

c) Die so erhaltenen Geburten pro Tag wurden auf die einzelnen Tage des Monats verteilt. Von jedem Tag wurden 267 Tage subtrahiert:

z.B.: Geburten am 22. Januar - 267 = Konzeptionen am 30. April

Geburten am 23. Januar - 267 = Konzeptionen am 1. Mai.

d) Den so erhaltenen Konzeptionstagen wurde die entsprechende Anzahl Konzeptionen zugeordnet. Sie wurden zu Monaten zusammengefasst:

z.B.: Konzeptionen Januar = Konzeptionen Januar 1946 + Konzeptionen Januar 1947 + ...1995.

4.3 Statistische Methodik

4.3.1 Vorgehensweise

Die statistische Untersuchung verlief in zwei Schritten:

- 1.) Zunächst wurde die Verteilung der Konzeptionen der Kontrollen, d.h. der gesunden Lebendgeburten, über das Jahr untersucht. Dies geschah anhand der durchschnittlichen Konzeptionen pro Tag des jeweiligen Monats bestimmt (z.B. Zahl der Konzeptionen im Januar / 31, im Juni / 30), um Fehler durch unterschiedliche Monatslängen auszuschließen.
- 2.) Danach wurde die Verteilung der Konzeptionen über das Jahr von Spaltbildungen und Normalbevölkerung gegenübergestellt.

Folgende Reihen wurden untersucht:

- Gesamtpatienten,
- Spalten vom Typ I,
- Spalten vom Typ II,
- Spalten vom Typ III,
- Spalten vom Typ I und III gemeinsam,
- männliche Probanden im Vergleich zu männlichen Kontrollen und
- weibliche Patienten im Vergleich zu weiblichen Kontrollen.

Die ersten fünf Untersuchungsreihen wurden zusätzlich noch für die zwei Zeiträume 1946 bis 89 und 1990 bis 95 getrennt betrachtet. Den Hintergrund dieses Vorgehens stellte die Überlegung dar, dass der gesellschaftliche Umschwung zwischen diesen beiden Perioden möglicherweise mit Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten und der Umweltbelastung verbunden war. Deren Auswirkung auf die saisonale Abhängigkeit der LKG sollte untersucht werden.

Alle Tests wurden nach zwei Zeiteinheiten untersucht:

- 1.) den zwölf Monaten des Jahres und
- 2.) den vier Jahreszeiten, die drei zusammengefassten Monaten entsprachen:
 - Frühling = März, April, Mai
 - Sommer = Juni, Juli, August
 - Herbst = September, Oktober, November
 - Winter = Dezember, Januar, Februar.

4.3.2 Statistische Testverfahren

Es kamen zwei statistische Testverfahren zur Anwendung, die beide die Anpassung einer beobachteten an eine theoretisch erwartete Verteilung untersuchen (110).

- 1.) Der nonparametrische Ein-Proben-Kolmogorov-Smirnov-Test wurde angewandt, um die Kontrollen auf Gleichverteilung innerhalb des Jahres zu prüfen.

- 2.) Der χ^2 -Test auf Unabhängigkeit wurde angewandt, um die Verteilung der Untersuchungsgruppe mit der Verteilung der Kontrollgruppe zu vergleichen.

Als Signifikanzniveau wurde für alle Tests $\alpha = 0.05$ gewählt.

5 Ergebnisse

5.1 Analyse der Kontrollgruppe

5.1.1 Bestimmung des Konzeptionstermins

Entsprechend dem unter 4.2.2 geschilderten Verfahren wurden aus den Ausgangsdaten, d.h. der Aufschlüsselung der Lebendgeburten pro Monat der Jahre 1946 bis 1995, die mutmaßlichen Konzeptionstermine berechnet. In Tabelle 4 ist der Weg von Geburten pro Monat bis Konzeptionen pro Monat übersichtlich dargestellt.

Tabelle 4: Berechnete Konzeptionen pro Monat aus den Ausgangsdaten Lebendgeburten pro Monat am Beispiel der gesamten Kontrollen

	Anzahl der Geburten	durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Tag	Anzahl der Konzeptionen	durchschnittliche Anzahl der Konzeptionen pro Tag
Januar	1005080	32421,9355	948695	30603
Februar	943445	33694,4643	837377	29906
März	1049113	33842,3548	923004	29774
April	990333	33011,1000	951177	31706
Mai	1013484	32693,0323	1033076	33325
Juni	953377	31779,2333	1014383	33813
Juli	984880	31770,3226	1029163	33199
August	959257	30943,7742	1015392	32755
September	994107	33136,9000	958860	31962
Oktober	929843	29994,9355	984933	31772
November	896465	29882,1667	933273	31109
Dezember	921841	29736,8065	1011892	32642
	11641225		11641225	

Bei den gebildeten Untergruppen (weibliche Kontrollen, männliche Kontrollen, Kontrollen des Zeitraumes 1946 bis 1989 und des Zeitraumes 1990 bis 1995) wurde analog vorgegangen.

Tabelle 5 stellt die berechneten Konzeptionen pro Monat für alle Untergruppen dar.

Tabelle 5: Berechnete Konzeptionen pro Monat aller Untergruppen

	Konzeptionen der weiblichen Kontrollen	Konzeptionen der männlichen Kontrollen	Konzeptionen im Zeitraum 1946 - 89	Konzeptionen im Zeitraum 1990 - 95
Januar	461154	487541	898677	50018
Februar	405945	431433	794218	43160
März	446953	476051	876623	46380
April	461413	489764	899550	51627
Mai	500921	532155	977184	55892
Juni	491686	522697	960885	53498
Juli	498129	531034	975984	53179
August	492102	523290	963255	52137
September	464356	494504	907308	51552
Oktober	477177	507756	930347	54587
November	451963	481309	881600	51672
Dezember	490901	520991	957952	53940
	5642700	5998525	11023583	617642
	11641225		11641225	

5.1.2 Verteilung der Konzeptionen über das Jahr

Vor der Durchführung eines Vergleichs zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe wurde geprüft, ob es in der Normalbevölkerung überhaupt Schwankungen in der Verteilung der Konzeptionen über das Jahr gibt.

Die grafische Darstellung der Anzahl der Konzeptionen in den einzelnen Monaten (zugehörige Daten in Tabelle 4) in Abbildung 3 zeigt eine vielgipfelige, scheinbar willkürliche Verteilung.

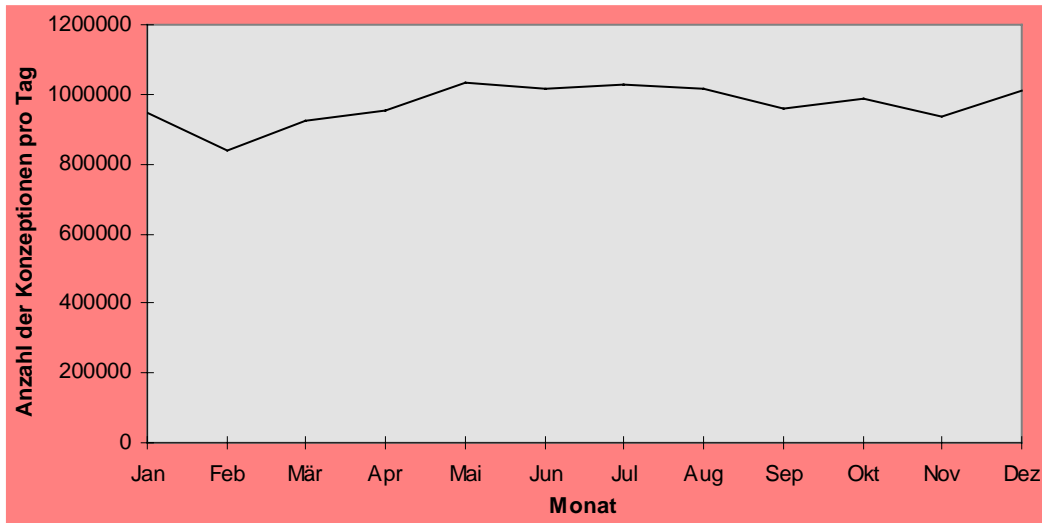


Abb.3 : Konzeptionen pro Monat in der Normalbevölkerung

Die Anzahl der Tage pro Monat ist allerdings unterschiedlich. Dies wurde berücksichtigt, indem die Konzeptionen pro Monat durch die Anzahl der Tage pro Monat dividiert wurden und somit die durchschnittliche Anzahl der Konzeptionen pro Tag des jeweiligen Monats bestimmt wurde (zugehörige Daten in Tabelle 4).

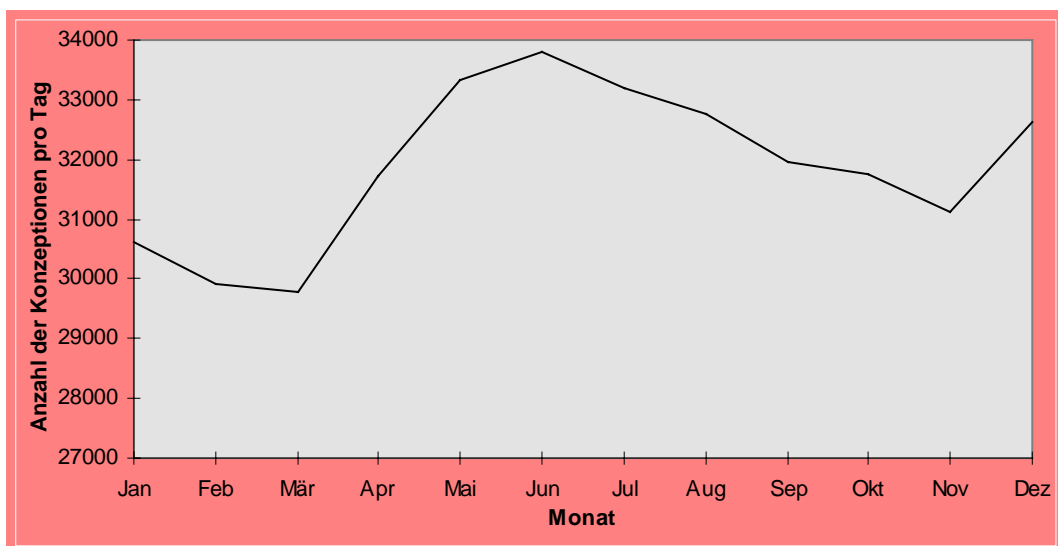


Abb. 4 : Durchschnittliche Anzahl der Konzeptionen pro Tag in den einzelnen Monaten

Die resultierende Kurve in Abbildung 4 zeigt eindrucksvoll den Einfluss der Weihnachtsfeiertage mit einem Konzeptionsmaximum im Dezember und den Einfluss der Urlaubszeit im Sommer mit einem weiteren Maximum von Mai bis August.

Dies geht konform mit einem Geburtenmaximum im September und Februar bis Mai, bezogen auf die durchschnittliche Geburtenzahl pro Tag des jeweiligen Monats, wie in Abbildung 5 dargestellt (zugehörige Daten in Tabelle 4).

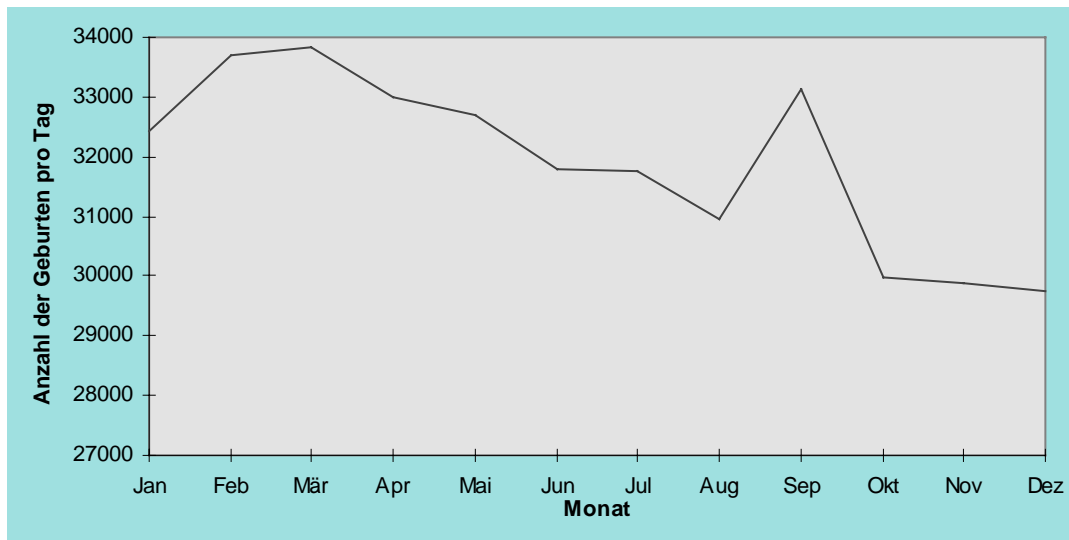


Abb. 5 : Durchschnittliche Anzahl der Geburten pro Tag in den einzelnen Monaten

Tabelle 6: Kolmogorov-Smirnov-Test auf Gleichverteilung der durchschnittlichen Konzeptionen pro Tag: deskriptive Statistiken

N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
12	31880,5	1331,99	29774	33813
N				12
Parameter der Gleichverteilung		Minimum		29774
		Maximum		33813
Extremste Differenz		Absolut		0,145
		Positiv		0,134
		Negativ		-0,145
Kolmogorov-Smirnov-Z				0,502
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)				0,962

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (Tab. 6) wurde die Nullhypothese H_0 , die beobachteten Fallzahlen entstammen einer gleich verteilten Grundgesamtheit, geprüft. Bei einem p-Wert von 96,2 % konnte H_0 nicht abgelehnt werden.

Das heißt, die Anzahl der Konzeptionen pro Tag über das Jahr zeigte im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest keine signifikanten Schwankungen ($\alpha = 0,962$). Die Geburtenraten beschreiben real die Grundgesamtheit, der die Patienten mit LKG entstammen, deshalb wird in den Testreihen nicht auf Gleichverteilung getestet, sondern auf Unterschiede zur Grundgesamtheit.

5.2 Analyse der Spaltgeburten

5.2.1 Bestimmung des Konzeptionstermins

Von 155 Patienten konnte der Konzeptionstermin anhand von Vermerken in der Krankenakte bestimmt werden, dies entspricht 16 % der Patienten.

Die Gruppe dieser Patienten setzte sich zusammen aus :

51	Frühgeburten	$\cong 33 \%$,
99	Normgeborenen	$\cong 64 \%$,
5	Übertragungen	$\cong 3 \%$.

155

Gemäß der in Deutschland üblichen Definition der Frühgeburt wurden dazu alle Schwangerschaftsbeendigungen von der 29. bis zur 38. Schwangerschaftswoche post menstruationem (p.m.) gezählt (80). Schwangerschaftsbeendigungen nach der 42. Woche p.m. galten als Übertragungen (80).

Von den restlichen Patienten war der Zeitpunkt der Konzeption nicht aus den Akten ersichtlich. Er wurde mathematisch bestimmt, indem vom Tag der Geburt die statistische Schwangerschaftsdauer von 267 Tagen abgezogen wurde.

5.2.2 Übersicht über die Spaltgeburten

Das untersuchte Kollektiv von 966 Spaltpatienten war zu 57 % männlich und zu 43 % weiblich. Davon lagen bei 30 % eine Spaltbildung vom Typ I (LK), bei 31 % eine vom Typ II (G) und bei 39 % eine des Typs III (LKG) vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Verteilung des Patientenguts bezüglich Spalttyp, Geschlecht und Untergliederung in 2 Betrachtungszeiträume

	Typ I LK		Typ II G		Typ III LKG			
Gesamtpatienten	291	30%	298	31%	377	39%	966	
Weiblich	121	42%	170	57%	120	32%	411	43%
Männlich	170	58%	128	43%	257	68%	555	57%
1946 - 1989	267		280		350		897	
1990 - 1995	24		18		27		69	

Die Geschlechtsverteilung von Typ I und III war ähnlich, wobei das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei Typ III stärker hervortrat.

Im Gegensatz dazu war beim Typ II eine stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts zu beobachten.

5.3 Auswertung der Statistik

5.3.1 Vergleich nach Monat der Konzeption

Anhand von insgesamt 17 Vergleichsreihen wurden die Verteilungen von Spaltpatienten und Normalbevölkerung nach Monat ihrer Konzeption gegenübergestellt.

Die statistische Prüfung erfolgte mittels χ^2 -Test. Das Ergebnis der Untersuchungen ist in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnis der Testreihen zum Vergleich Spaltpatienten nach Monat der Konzeption mit der Normalbevölkerung

Untersuchungsgruppe		Kontrollgruppe	χ^2 -Test	Signifikanz p
gesamt		gesamt	6,163	0,862
	1946 - 1989	1946 - 1989	4,582	0,950
	1990 - 1995	1990 - 1995	8,432	0,674
weiblich		weiblich	4,681	0,946
männlich		männlich	5,523	0,903
LK (Typ I)		gesamt	18,159	0,078
	weiblich	weiblich	21,064	0,033
	männlich	männlich	9,590	0,568
G (Typ II)		gesamt	4,964	0,933
	weiblich	weiblich	8,184	0,697
	männlich	männlich	14,317	0,216
LKG (Typ III)		gesamt	10,574	0,480
	weiblich	weiblich	5,975	0,875
	männlich	männlich	10,692	0,469
LK(G) (Typ I u. III)		gesamt	12,551	0,324
	weiblich	weiblich	14,974	0,184
	männlich	männlich	10,128	0,519

Lediglich die Konzeptionen der weiblichen Patienten mit Lippen-Kieferspalte (Spalttyp I) zeigten eine signifikante Abweichung zur Verteilung der Konzeptionen in der Normalbevölkerung.

Die Auswertung des χ^2 -Tests für diese Untersuchungsreihe ist in den Tab. 9 und 10 ausführlich dargestellt.

Tabelle 9: χ^2 -Test: Vergleich weibliche Patienten mit LK gegenüber weiblicher Normalbevölkerung

			Patienten	Kontrollen	Gesamt
Monat	Jan	Anzahl	7	461154	461161
		Erwartete Anzahl	9,9	461151,1	461161
		Standardisierte Residuen	-0,9	0	
	Feb	Anzahl	3	405945	405948
		Erwartete Anzahl	8,7	405939,3	405948
		Standardisierte Residuen	-1,9	0	
	Mär	Anzahl	8	446953	446961
		Erwartete Anzahl	9,6	446951,4	446961
		Standardisierte Residuen	-0,5	0	
	Apr	Anzahl	16	461413	461429
		Erwartete Anzahl	9,9	461419,1	461429
		Standardisierte Residuen	1,9	0	
	Mai	Anzahl	11	500921	500932
		Erwartete Anzahl	10,7	500921,3	500932
		Standardisierte Residuen	0,1	0	
	Jun	Anzahl	16	491686	491702
		Erwartete Anzahl	10,5	491691,5	491702
		Standardisierte Residuen	1,7	0	
	Jul	Anzahl	15	498129	498144
		Erwartete Anzahl	10,7	498133,3	498144
		Standardisierte Residuen	1,3	0	
	Aug	Anzahl	7	492102	492109
		Erwartete Anzahl	10,6	492098,4	492109
		Standardisierte Residuen	-1,1	0	
	Sep	Anzahl	10	464356	464366
		Erwartete Anzahl	10,0	464356,0	464366
		Standardisierte Residuen	0	0	
	Okt	Anzahl	13	477177	477190
		Erwartete Anzahl	10,2	477179,8	477190
		Standardisierte Residuen	0,9	0	
	Nov	Anzahl	12	451963	451975
		Erwartete Anzahl	9,7	451965,3	451975
		Standardisierte Residuen	0,7	0	
	Dez	Anzahl	3	490901	490904
		Erwartete Anzahl	10,5	490893,5	490904
		Standardisierte Residuen	-2,3	0	
Gesamt		Anzahl	121	5642700	5642821
		Erwartete Anzahl	121	5642700	5642821

Tabelle 10: Auswertung des χ^2 -Tests zum Vergleich weibliche Patienten mit LK gegenüber weiblicher Normalbevölkerung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	21,064	11	0,033
Likelihood-Quotient	23,473	11	0,015
Zusammenhang linear-mit-linear	0,013	1	0,908
Anzahl der gültigen Fälle	5642821		

Signifikanz von 0,033 bedeutet, dass die Nullhypothese abgelehnt werden muss, d.h. signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen der zwei verglichenen Zahlenreihen bestehen. Die grafische Darstellung in Abbildung 6 zeigt vielgipflige Abweichungen vom weiblichen Bevölkerungsdurchschnitt. Die Abweichungen erscheinen willkürlich und ohne Regelmäßigkeit verteilt zu sein.

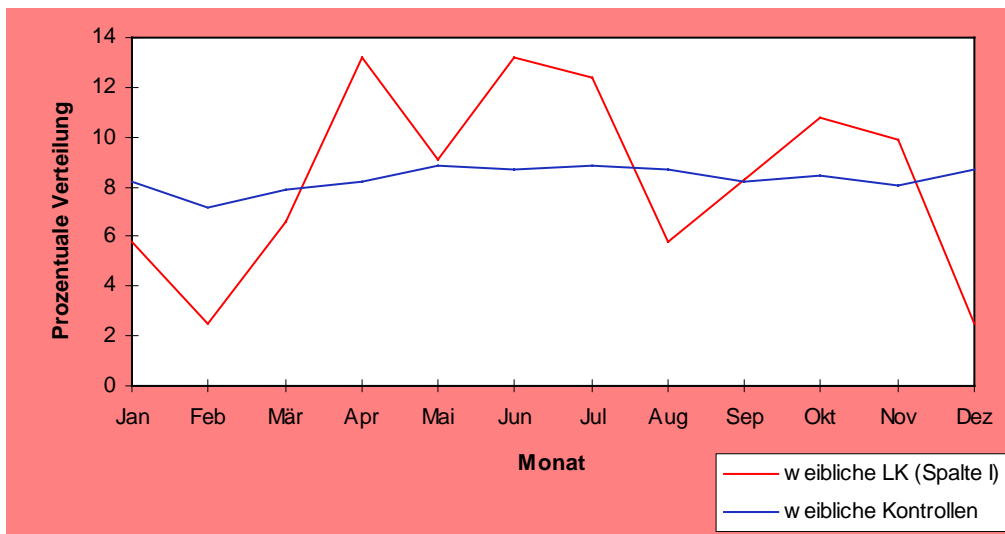


Abb. 6: Prozentualer Vergleich der weiblichen LK mit weiblichen Kontrollen nach Monat der Konzeption

Ein differenzierteres Bild ergibt sich bei Betrachtung des Residuendiagramms in Abbildung 7. Standardisierte Residuen sind ein Maß zum Vergleich der Differenz zwischen erwarteten und beobachteten Werten. Je näher also der Wert eines Residuums in einem Monat an Null liegt, um so ähnlicher sind in diesem Monat die Konzeptionsverteilungen von Fällen und

Normalbevölkerung. Ist der Wert positiv, so ist der beobachtete Wert größer als der erwartete. Umgekehrtes gilt bei einem negativen Wert des Residuums.

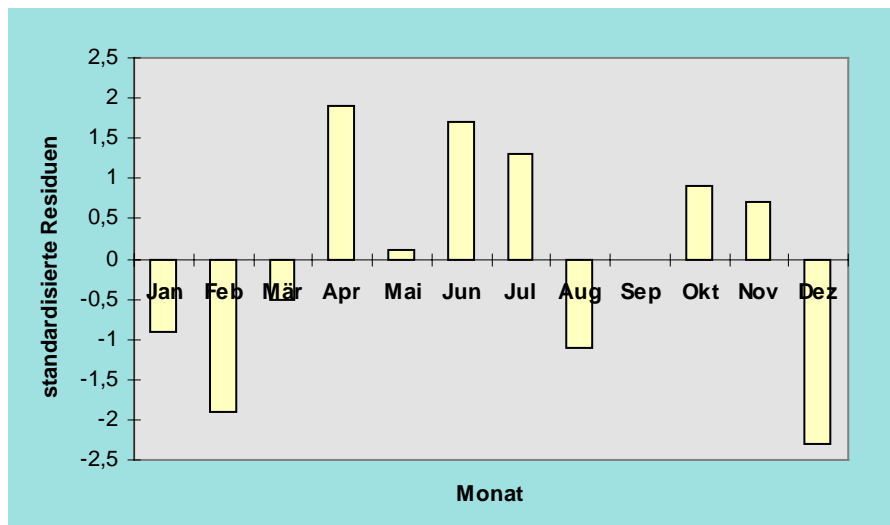


Abb. 7: Standardisierte Residuen im Vergleich der weiblichen LK mit den weiblichen Kontrollen nach Monat der Konzeption

Das Residuendiagramm zeigt gehäufte Konzeptionen bei den weiblichen LK in den Monaten April bis Juli, Oktober und November (positive Residuen) und ein vermindertes Auftreten in den Monaten Dezember bis März und August (negative Residuen). Dies entspricht einem positiven Trend im Frühling, Sommer und Herbst (mit Ausnahme August) und einem negativen Trend im Winter.

Zur Verifizierung dieses Ergebnisses wurde im folgenden als Untersuchungseinheit die Jahreszeit der Konzeption gewählt.

Weder bei der Betrachtung des gesamten Patientenguts, der Aufschlüsselung nach Geschlecht und unterschiedlichen Zeiträumen noch bei der Betrachtung der zwei anderen Spalttypen waren Unterschiede zur Normalbevölkerung zu eruieren.

5.3.2 Vergleich nach Jahreszeit der Konzeption

In einem zweiten Untersuchungsabschnitt wurde die Verteilung der Spaltpatienten nach Konzeptionsjahreszeit im Vergleich zur Standardverteilung der Konzeptionen in der Normalbevölkerung untersucht. Die statistische Prüfung erfolgte ebenfalls mittels χ^2 -Test. Das Ergebnis der Untersuchungen ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Ergebnis der Testreihen zum Vergleich Spaltpatienten nach Jahreszeit der Konzeption mit der Normalbevölkerung

Untersuchungsgruppe		Kontrollgruppe	χ^2 -Test	Signifikanz p
Gesamt		gesamt	1,493	0,684
	1946 - 1989	1946 - 1989	1,127	0,771
	1990 - 1995	1990 - 1995	1,051	0,789
Weiblich		weiblich	1,425	0,700
Männlich		männlich	1,275	0,735
Spalttyp I		gesamt	6,521	0,089
	weiblich	weiblich	11,775	0,008
	männlich	männlich	3,371	0,338
Spalttyp II		gesamt	1,467	0,690
	weiblich	weiblich	3,346	0,341
	männlich	männlich	4,197	0,241
Spalttyp III		gesamt	2,559	0,465
	weiblich	weiblich	1,723	0,632
	männlich	männlich	1,423	0,700
Spalttyp I u. III		gesamt	4,212	0,239
	weiblich	weiblich	8,987	0,029
	männlich	männlich	1,963	0,580

Es fallen zwei statistisch signifikante Testergebnisse auf: die Verteilung der weiblichen Patienten mit LK weicht wiederum von der Verteilung der Konzeptionen in der weiblichen Normalbevölkerung ab. Dies gilt ebenfalls für die gemeinsame Betrachtung der weiblichen Spalten vom Typ I und III, also für alle Spalten mit Einbeziehung des primären Gaumens.

Keiner der anderen Vergleiche des gesamten Patientenguts, der Aufschlüsselung nach Geschlecht und unterschiedlichen Zeiträumen und der zwei anderen Spalttypen ergab einen Widerspruch zur Nullhypothese, d.h. die Verteilung der Konzeptionstermine entsprach der Gesamtbevölkerung. Auf die zwei statistisch signifikanten Testergebnisse wird im weiteren näher eingegangen.

1.) Vergleich weibliche LK (Spalttyp I) mit weiblichen Kontrollen

Das Ergebnis des χ^2 -Tests mit Gegenüberstellung der beobachteten und erwarteten Fälle ist in den Tabellen 12 und 13 ablesbar.

Tabelle 12: χ^2 -Test: Vergleich weibliche Patienten mit LK gegenüber weiblicher Normalbevölkerung

			Patienten	Kontrollen	Gesamt
Jahreszeit	Frühling	Anzahl	35	1409287	1409322
		Erwartete Anzahl	30,2	1409291,8	1409322
		Standardisierte Residuen	0,9	0	
	Sommer	Anzahl	38	1481917	1481955
		Erwartete Anzahl	31,8	1481923,2	1481955
		Standardisierte Residuen	1,1	0	
	Herbst	Anzahl	35	1393496	1393531
		Erwartete Anzahl	29,9	1393501,1	1393531
		Standardisierte Residuen	0,9	0	
	Winter	Anzahl	13	1358000	1358013
		Erwartete Anzahl	29,1	1357983,9	1358013
		Standardisierte Residuen	-3	0	
Gesamt	Anzahl		121	5642700	5642821
	Erwartete Anzahl		121	5642700	5642821

Tabelle 13: Auswertung des χ^2 -Tests zum Vergleich weibliche Patienten mit LK gegenüber weiblicher Normalbevölkerung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	11,775	3	0,008
Likelihood-Quotient	13,967	3	0,003
Zusammenhang linear-mit-linear	6,836	1	0,009
Anzahl der gültigen Fälle	5642821		

Mit 0,8%-iger Signifikanz wird die Nullhypothese abgelehnt: die Verteilungen der zwei verglichenen Zahlenreihen weichen signifikant voneinander ab. Die grafische Gegenüberstellung von Fall- und Kontrollgruppe in Abbildung 8 spiegelt das Ergebnis der Untersuchung nach Jahreszeit der Konzeption wider.

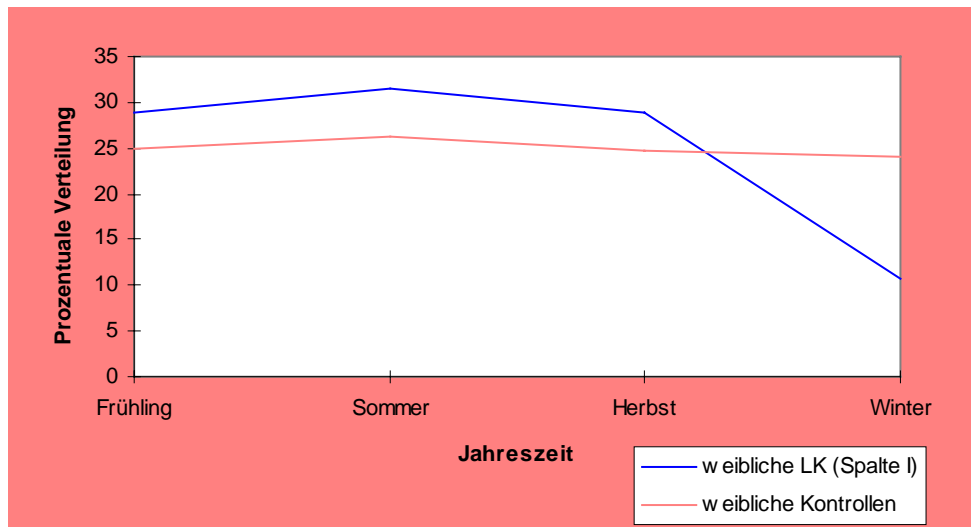


Abb. 8: Prozentualer Vergleich der weiblichen LK mit weiblichen Kontrollen nach Jahreszeit der Konzeption

Im Frühling, Sommer und Herbst treten gehäuft Konzeptionen weiblicher Patienten mit LK auf. Im Winter hingegen ist deren Zahl verglichen mit den Konzeptionen der weiblichen Normalbevölkerung vermindert.

Verdeutlicht wird dieser Trend noch im Residuendiagramm in Abbildung 9.

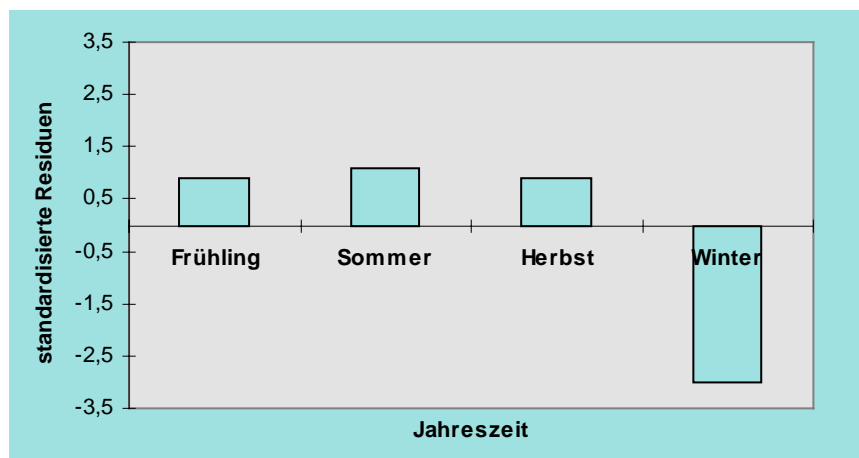


Abb. 9: Standardisierte Residuen im Vergleich der weiblichen LK mit den weiblichen Kontrollen nach Jahreszeit der Konzeption

2.) Vergleich weibliche LK(G) (Spalttyp I und III) mit weiblichen Kontrollen

Das Ergebnis des χ^2 -Tests ist in den Tabellen 14 und 15 ablesbar.

Tabelle 14: χ^2 -Test: Vergleich weibliche Patienten mit LK(G) gegenüber weiblicher Normalbevölkerung

			Patienten	Kontrollen	Gesamt
Jahreszeit	Frühling	Anzahl	66	1409287	1409353
		Erwartete Anzahl	60,2	1409292,8	1409353
		Standardisierte Residuen	0,7	0,0	
	Sommer	Anzahl	75	1481917	1481992
		Erwartete Anzahl	63,3	1481928,7	1481992
		Standardisierte Residuen	1,5	0,0	
	Herbst	Anzahl	61	1393496	1393557
		Erwartete Anzahl	59,5	1393497,5	1393557
		Standardisierte Residuen	0,2	0,0	
	Winter	Anzahl	39	1358000	1358039
		Erwartete Anzahl	58	1357981	1358039
		Standardisierte Residuen	-2,5	0,0	
Gesamt		Anzahl	241	5642700	5642941
		Erwartete Anzahl	241	5642700	5642941

Tabelle 15: Auswertung des χ^2 -Tests zum Vergleich weiblicher Patienten mit LK(G) mit weiblicher Normalbevölkerung

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,987	3	0,029
Likelihood-Quotient	9,666	3	0,022
Zusammenhang linear-mit-linear	6,041	1	0,014
Anzahl der gültigen Fälle	5642941		

Das gewählte Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wird unterschritten und damit die Nullhypothese abgelehnt.

Vergleicht man den Kurvenverlauf der prozentualen Verteilung der Konzeptionen auf die einzelnen Jahreszeiten wie in Abbildung 10, so lässt sich ein ähnlicher Trend beobachten wie für die weiblichen Patienten mit LK:

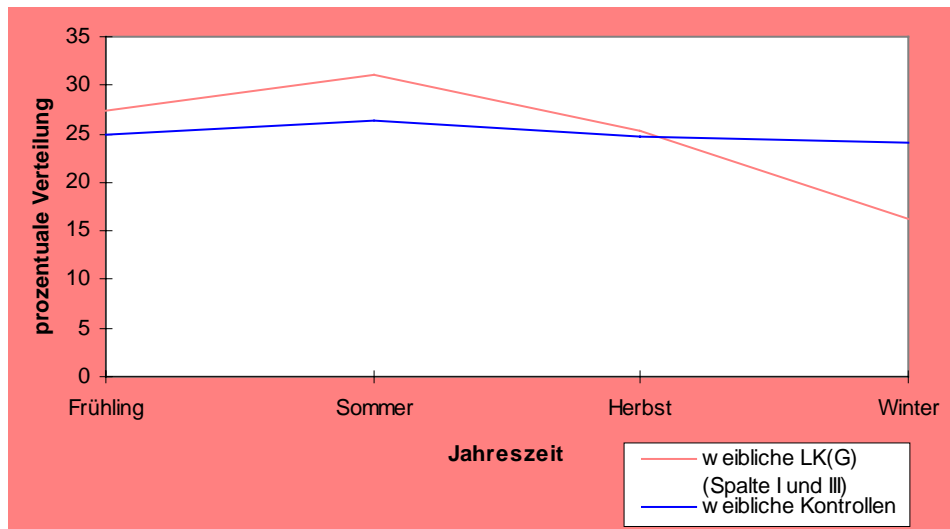


Abb.10: Prozentualer Vergleich der weiblichen LK(G) mit weiblichen Kontrollen nach Jahreszeit der Konzeption

Im Vergleich zur weiblichen Normalbevölkerung ist der Anteil der weiblichen Patienten mit einer Spaltbildung des primären Gaumens im Frühling und Sommer erhöht und im Winter vermindert. Die Situation im Herbst stellt sich deutlicher im Residuendiagramm dar (Abbildung 11).

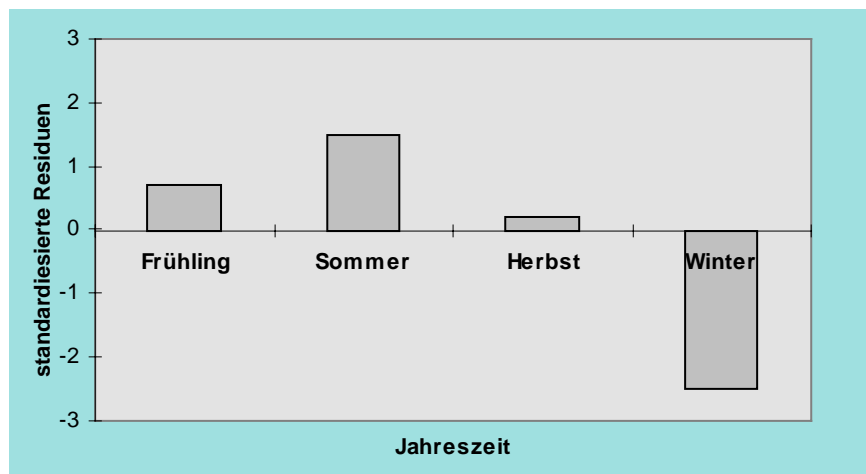


Abb. 11: Standardisierte Residuen im Vergleich der weiblichen LK(G) mit den weiblichen Kontrollen nach Jahreszeit der Konzeption

Hier zeigt sich im Herbst ein allenfalls geringes Überwiegen über den entsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt, der zur Trendumkehr überleitet.

5.3.3 Zusammenfassung

Von allen untersuchten Testreihen zeigten nur drei eine signifikante Abweichung zur Verteilung der Konzeptionen in der Normalbevölkerung:

- die weiblichen LK (Spalttyp I) nach Monat der Konzeption
- die weiblichen LK (Spalttyp I) nach Jahreszeit der Konzeption
- die weiblichen LK(G) (Spalttyp I + III) nach Jahreszeit der Konzeption.

Es war in allen drei Testreihen eine Häufung der Konzeptionen im Frühjahr, Sommer und Herbst und eine Minderung im Winter zu beobachten.

Dieser saisonale Trend wird besonders anhand des Vergleichs der standardisierten Residuen offensichtlich (Abbildung 12).

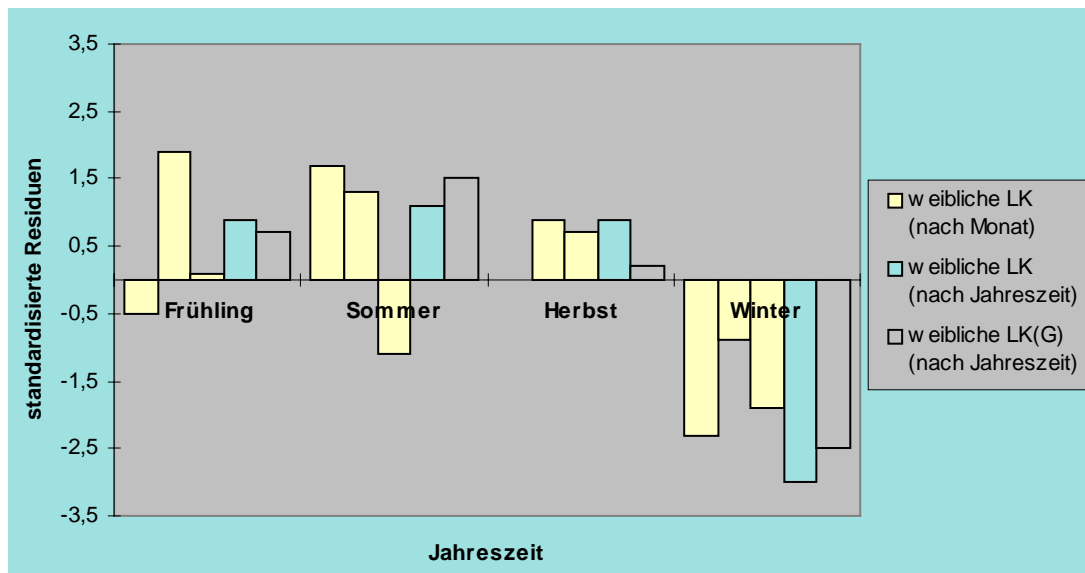


Abb. 12: Standardisierte Residuen der drei signifikant abweichenden Testreihen nach Monat und Jahreszeit der Konzeption

6 Diskussion

6.1 Interpretation und Hypothesen

In dieser Studie wurde die saisonale Abhängigkeit der Lippen-Kiefer-Spalten mit oder ohne Gaumenspalten und der isolierten Gaumenspalten untersucht. Die Untersuchung erfolgte in Abhängigkeit vom Konzeptionstermin, um von diesem Ausgangspunkt genauer auf den wahrscheinlichen Zeitpunkt der Schädigung zu schließen als es vom Geburtstermin aus möglich gewesen wäre. Es ergaben sich dabei folgende Ergebnisse:

1.) Die Spalten des primären Gaumens (Typ I und III gemeinsam) bei weiblichen Patienten zeigten ein Minimum ihrer Konzeptionstermine im Winter. Hingegen war eine Häufung im Frühling, Sommer und Herbst zu beobachten.

Die Separierung in leichte (Typ I = LK) und komplexe (Typ III = LKG) primäre Spalten zeigte, dass die beobachtete saisonale Schwankung auf den Einfluss der LK zurückzuführen war. Isoliert betrachtet wichen die Konzeptionen weiblicher Spalten vom Typ III nicht signifikant von der Standardverteilung innerhalb der Bevölkerung ab, während Typ I ein signifikantes Tief im Winter und Hoch im Frühling, Sommer bis Herbst aufwies. Es gibt zwei Erklärungsmöglichkeiten für dieses Phänomen.

a) Auch die weiblichen Typ III-Spalten weisen eine saisonale Abhängigkeit auf. Entsprechend des von *Niswander et al.* (93) entworfenen multifaktoriellen 2-Schwellenmodells ist es möglich, dass jahreszeitlich schwankende Umweltreize aber zur Überschreitung der zweiten Schwelle und somit zum Fruchttod führen. Es müsste also eine saisonale Abhängigkeit der Abortrate zu beobachten sein. Die kombinierten Spalten des primären und sekundären Gaumens sind die schwerste Form der LK(G). Stellt man sich die grafische Darstellung des Schwellenmodells vor, so befinden sie sich wahrscheinlich ziemlich weit rechts von der ersten Schwelle der gestörten Gaumenbildung, und es bedarf nur noch eines schwachen Reizes, um sie hinter die Abortschwelle zu stoßen. Die Spalten vom Typ I befinden sich hingegen eher kurz hinter der ersten Schwelle, die sie, bei entsprechender genetischer Basis, durch eine ungünstige Konstellation der Umweltfaktoren überschritten haben (siehe Abb. 13). Für diese Theorie spricht, dass von allen Spalttypen der Typ III die höchste Abortrate hat (42). Um die saisonale Abhängigkeit des Typ III nachweisen zu können, wäre eine Einbeziehung von Obduktionsberichten notwendig.

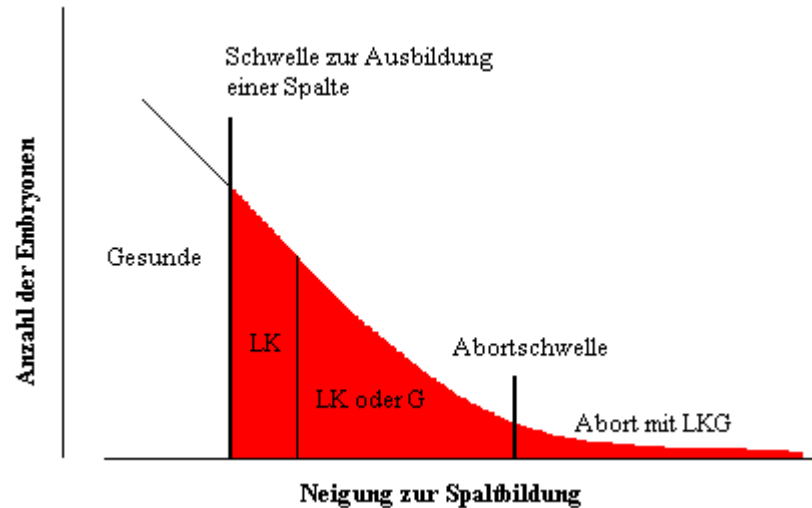


Abb.13: Stellung der leichten und schweren Formen der LK(G) im multifaktoriellen Schwellenmodell (Ausschnitt aus der Gaußschen Glockenkurve)

b) Das Auftreten der Spalten vom Typ III wird tatsächlich nicht wesentlich von Faktoren beeinflusst, die eine saisonale Periodizität aufweisen. Das spricht für eine starke genetische Komponente, die nur eine geringe Modifikation des Phänotyps durch exogene Faktoren zulässt. Der bestimmende Einfluss des Genoms spiegelt sich auch in der Beobachtung wider, dass beim Typ III der Anteil an Spaltbildungen innerhalb der Verwandtschaft am höchsten ist (89, 43, 102).

2.) Die Konzeptionstermine der männlichen Patienten aller Spalttypen zeigten keine signifikante Abweichung von der männlichen Normalbevölkerung.

3.) Die Verteilung der Konzeptionstermine der Spalten des sekundären Gaumens ergab keine Unterschiede zur Normalbevölkerung: weder bei männlichen noch bei weiblichen Patienten oder bei zusammengefasster Betrachtung. Diese Beobachtung darf ebenfalls nicht als absolut angesehen werden. Auch hier gibt es zwei mögliche Erklärungen:

a) Die Spalten vom Typ II weisen tatsächlich keine saisonale Abhängigkeit auf. Dies unterstreicht die ätiologische Heterogenität der zwei Spaltarten. Die in die Entstehung der Gaumenspalten involvierten Faktoren sind sehr komplex. Einige pathogenetische Faktoren wie unzureichendes Wachstum der Mandibula und Störungen beim Zurückweichen der Zunge unterliegen möglicherweise nicht dem Einfluss jahreszeitlicher Periodizität.

b) Es gibt eine saisonale Häufung der Spalten des Typs II. Sie ist allerdings nicht in Studien, die auf chirurgischen Krankenakten basieren, nachweisbar. Ursächlich dafür könnte sein, dass nur 60% aller Spalten des sekundären Gaumens einer chirurgischen Behandlung unterzogen werden (26). Analog zu den Spalten des primären Gaumens ist vorstellbar, dass leichtere Formen, wie Uvula bifida und submuköse Gaumenspalte, kurz hinter der Schwelle liegen und ihr Auftreten wahrscheinlich eher von Umweltfaktoren bestimmt wird als das der schwereren Formen. Gerade die leichten Formen sind aber in chirurgischen Akten unterrepräsentiert, wodurch ein saisonaler Effekt verborgen bleiben kann.

4.) Der Vergleich der saisonalen Verteilung der Spaltbildungen vor und nach der Wiedervereinigung Deutschlands erbrachte keinen wesentlichen Unterschied.

5.) Bei der zusammengefassten Untersuchung der Spalten des primären u. sekundären Gaumens waren keine signifikanten Abweichungen von der Verteilung der Gesamtbevölkerung über das Jahr zu beobachten. Die über das Jahr gleichverteilten Gaumenspalten führten zu einer Glättung der Minima und Maxima in der Verteilung der L(K).

Die aufgedeckte saisonale Abhängigkeit der Konzeptionstermine und damit der Schädigungszeitpunkte nur beim weiblichen Geschlecht widerspricht der neuesten Interpretation des multifaktoriellen Schwellenmodells durch *Fraser*.

Zusätzlich zu *Carters* 1969 publizierten, testbaren Hypothesen des MFS (16) veröffentlichte er 1998 zwei weitere von diesem Modell ableitbare Aussagen (49):

1. Veränderungen der Verhältnisse der Geschlechter zueinander können Änderungen in der Missbildungsneigung aufdecken. Verschiebt sich also die normal verteilte Kurve durch exo- oder endogene Einflüsse nach rechts, verschiebt sich das Geschlechtsverhältnis in Richtung 1:1, d.h. Geschlechtsunterschiede werden aufgehoben,
2. epidemiologische Variationen sind häufiger bei dem Geschlecht, bei dem die Missbildung bevorzugt auftritt.

Danach müsste die bei den LK beobachtete Saisonalität eher bei den häufiger betroffenen Männern auftreten und nicht, wie beobachtet, bei Frauen.

Fraser begründet seine Aussage damit, dass es bei Verschiebung der Kurve nach rechts, bzw. der Schwelle nach links, zu einer Zunahme des Gefälles an der Schwelle kommt. Dieses Gefälle ist bei dem Geschlecht mit der höheren Frequenz steiler als bei dem seltener betroffenen Geschlecht. Demnach führt alles, was mit einer Änderung der Missbildungsneigung einher geht, zu einer stärkeren Frequenzänderung des häufiger betroffenen Geschlechts.

Die Änderung der absoluten Fallzahl ist aber nicht das Untersuchungskriterium epidemiologischer Analysen. Maßstab ist dabei vielmehr die relative Frequenzänderung.

Am Beispiel der Saisonalität lässt sich das folgendermaßen erklären. Die statistischen Testverfahren vergleichen Monate mit dem beeinflussenden saisonalen Faktor und somit höherer Fallzahl mit Monaten ohne einen solchen Faktor und damit geringerer Fallzahl. Es werden dabei also nicht die absoluten Frequenzen einander gegenübergestellt, sondern es werden die Flächen unter der Kurve - einmal mit und einmal ohne saisonalen Faktor - ins Verhältnis gesetzt. Stark vereinfacht ein kleines Rechenbeispiel

(vergleiche grafische Darstellung in Abbildung 14):

Es wird ein saisonaler Faktor angenommen, der sowohl die männliche als auch die weibliche Schwelle um den gleichen Betrag nach links verschiebt:

- angenommen: - der Faktor bewirkt eine Verschiebung um σ ,
- die männliche Schwelle wird so von $\mu+2\sigma$ nach $\mu+\sigma$ verschoben
(der Anteil der betroffenen Personen steigt demzufolge von 2,275 % auf 15,865 %)
 - die weibliche Schwelle wird durch den Faktor - da Frauen ja seltener betroffen sind - von $\mu+3\sigma$ nach $\mu+2\sigma$ verschoben
(der Anteil betroffener Personen steigt so von 0,135 % auf 2,275%)

Setzt man nun diese Flächen unter der Kurve zueinander in Beziehung, zeigt sich, dass bei den Männern: $15,865 / 2,275 = 6,97$ eine kleinere relative Änderung auftrat als bei den Frauen: $2,275 / 0,135 = 16,85$.

Somit ist zu erwarten, dass bei Frauen schon kleinere Beträge saisonaler Faktoren eine signifikante Änderung der Häufigkeit im statistischen Test bewirken können.

Epidemiologische Variationen müssten demzufolge häufiger bei dem seltener betroffenen Geschlecht zu beobachten sein.

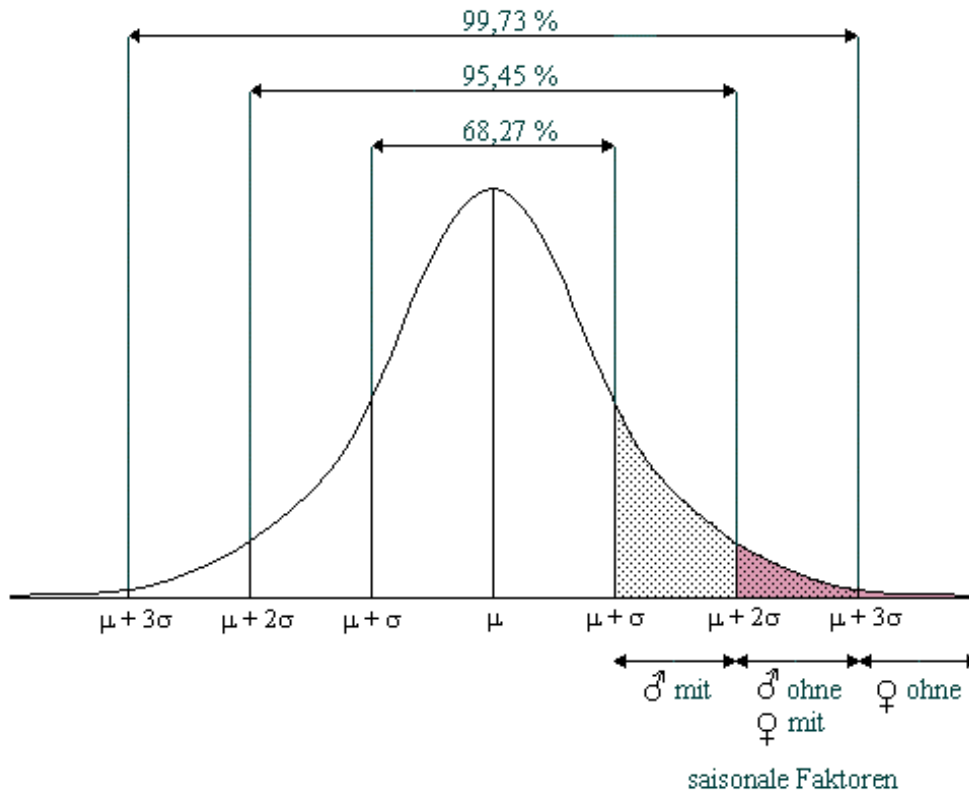


Abb. 14: Vergleich der Flächenverhältnisse mit und ohne saisonalen Faktor

Eine Steigerung der Missbildungsneigung führt also zu einer größeren relativen Frequenzänderung beim weiblichen Geschlecht (obwohl die absolute Frequenzänderung beim männlichen Geschlecht größer ist). Die von *Fraser* beobachtete Annäherung des Geschlechtsverhältnisses an 1:1 bei Zunahme der Missbildungsneigung beruht also auf einer relativen Veränderung. Bei steigender Missbildungsfrequenz in beiden Geschlechtern nimmt die Frequenz des seltener betroffenen Geschlechts relativ stärker zu, so dass sie sich schrittweise dem Wert des häufiger betroffenen Geschlechts nähert.

Neben diesem Erklärungsmodell wäre eine höhere Anfälligkeit des weiblichen Geschlechts gegenüber Umwelteinflüssen zu diskutieren. Dies würde die Forschungsergebnisse von *Owens et al.* (94) in England erklären. Sie wiesen eine signifikante Häufung der Konzeptionstermine der isolierten Spalten des sekundären Gaumens nach und zwar nur für weibliche Patienten. Die Spalten des primären Gaumens (LK und LKG) zeigten jedoch weder geschlechtsspezifische noch -unspezifische Abweichungen von der Normalbevölkerung. Im Widerspruch zu der hier vorliegenden Studie steht der von *Owens et al.* nachgewiesene saiso-

nale Trend bei den Spalten des sekundären Gaumens. Indes sind Frauen das häufiger betroffene Geschlecht bei Spalten des sekundären Gaumens, gleichwohl das von *Owens et al.* beobachtete Geschlechtsverhältnis in diesem Falle ausgeglichen war.

Die Fragen einer saisonalen Abhängigkeit der LKG sind also lange noch nicht geklärt. Unterschiedliche, z.T. widersprüchliche Ergebnisse einzelner Forschungsgruppen erschweren eindeutige Antworten und werden an dieser Stelle einander gegenübergestellt.

1. Gibt es tatsächlich eine saisonale Abhängigkeit der fazialen Spaltbildungen und wenn ja, bei welchem Spalttyp tritt sie auf?
2. Welche Monate bzw. welche Zeit des Jahres sind dabei besonders häufig oder selten involviert?
3. Worin unterscheiden sich die gefundenen Maxima oder Minima von den übrigen Monaten des Jahres?

1.) Generell abgelehnt wird eine saisonale Abhängigkeit sowohl für die Spalten des primären als auch des sekundären Gaumens von *Amidei et al.* (4), *Ingalls et al.* (63), *Stark et al.* (131) und *Wolf et al.* (141) in den USA, *Bound et al.* (11), *Heath* (60) und *Fraser und Calnan* (53) in England, *Chapman* (21) in Neuseeland, *Chi* (25) in Wales und *Christensen* (27) in Dänemark.

Auch die Ergebnisse von *Saxen* und *Lathi* sprechen prinzipiell gegen eine Einflussnahme saisonal schwankender Faktoren. In einer 1974 veröffentlichten Studie mit fast 600 finnischen Patienten wiesen sie noch signifikante Häufungen für Spalten des primären und des sekundären Gaumens nach (114). Als sich dieses Resultat in einer Kontrollstudie 1975 nicht bestätigte, revidierte *Saxen* ihr Ergebnis als zufällige Korrelation (113).

Mehrere Autoren wiesen in ihren Studien jedoch saisonale Einflüsse nach. Trotz unterschiedlichster Ergebnisse im einzelnen lassen sich mehrfach nachgewiesene Trends von Einzelbeobachtungen abgrenzen.

So deckte die Mehrzahl eine saisonale Häufung nur für die Spalten des primären Gaumens auf. Zu diesen Autoren zählen *Cervenka et al.* (19) in Tschechien, *Edwards* (36) in England, *Wehrung* und *Hay* (139) in den USA, *Fujino et al.* (54) in Japan und *Amaratunga* (2) auf Sri Lanka.

In Übereinstimmung mit unserer Studie machte auch *Edwards* (36) in England die Beobachtung, dass die saisonale Abhängigkeit aber lediglich bei der LK zu beobachten war. Sie verschwand bei der gemeinsamen Betrachtung mit den kompletten Spalten.

Dem gegenüber stehen Ergebnisse der Studien von *Cervenka et al.* (19) und *Wehrung und Hay* (139). Sie zeigten zwar auch eine saisonale Abhängigkeit der primären Spalten auf, die aber bei isolierter Betrachtung der LK nicht nachzuweisen war.

Ähnliche Ergebnisse stammen von *Henriksson* in Schweden, der signifikante Abweichungen der Geburtstermine nur bei gemeinsamer Untersuchung der Spalten des primären und sekundären Gaumens aufdeckte, nicht jedoch bei Trennung der zwei Spalttypen (61). Es scheint demnach keine saisonale Abhängigkeit der isolierten Gaumenspalten zu bestehen.

2.) Die in der Literatur beschriebenen Maxima für die Spalten des primären Gaumens variieren erheblich. Beinahe jede Verteilung lässt sich mit einer Quelle belegen.

Die innerhalb einzelner Populationen gefundenen Maxima und Minima sind in Tabelle 16 den Untersuchungsergebnissen dieser Studie gegenübergestellt.

Dazu wurde der wahrscheinliche Zeitpunkt der Schädigung bestimmt, der der sensiblen Entwicklungsphase für die LK(G) entspricht und der Grundlage für die Erforschung der Ursachen ist. Die vulnerable Entwicklungsphase für die LKG entspricht der 6. Entwicklungswoche (36. bis 42. Tag) (98). Bei Studien, die sich dabei auf den Geburtstermin beziehen, beginnt der Zeitraum der wahrscheinlichen Schädigung folglich 33 Wochen vor dem ersten Tag des bestimmten Maximums und endet 32 Wochen vor dem letzten Tag des aufgedeckten Maximums. Diese Kalkulation basiert auf der Annahme einer regulären durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer von 38 Wochen p.c., wie für LK(G) und G nachgewiesen wurde (39). Für Studien mit der Untersuchungseinheit Konzeptionstermin ergibt sich der wahrscheinliche Schädigungszeitpunkt durch Zugabe von 6 Wochen. Südlich des Äquators erhobene Daten werden um 6 Monate versetzt betrachtet, um den Jahresrhythmus der nördlichen Hemisphäre nachzuempfinden.

Tabelle 16 : Darstellung des Monats der wahrscheinlichen Schädigung in verschiedenen Populationen für die Spalten des primären Gaumens

Quelle	LAND	SPALT-TYP	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
<i>Edwards</i> (36)	<i>England</i>	LK								■				
<i>Coupland</i> (29)		LK (G)				■	■	■				□	□	
<i>Roberts</i> (107)	Wales	LKG								■				
<i>Wehrung</i> (139)	USA	LK(G)								■				
<i>Fujino</i> (54)	Japan	LK (G)				□	□	□		■	■	■	■	
<i>Cervenka</i> (19)	Tschechien	LKG								■				
<i>Farkas</i> (41)		LKG								■	■	■	■	
<i>Henriksson</i> (61)	Schweden	LK(G)	□		■					■				
<i>Sandahl</i> (111)		LK (G)			■	■	■							
<i>Amaratunga</i> (2)	Sri Lanka	LK (G)								■				
<i>Charlton</i> (23)	Australien	LKG	■	■										
<i>Moller</i> (89)	Island	LKG		■	■	■	■						□	□
eigene Studie	BRD	LK				■	■	■	■	■	■	■	■	■

■ Maximum

□ Minimum

Der tabellarische Vergleich zeigt, dass das Gros der von anderen Autoren aufgedeckten Schädigungszeitpunkte im zweiten bis dritten Quartal liegt. Dies deckt sich fast mit dem in unserer Studie ermittelten Schädigungszeitpunkt, der sich vom zweiten bis vierten Quartal erstreckt.

Die recherchierten Minima kumulieren zu keiner Jahreszeit, sondern sind scheinbar zufällig über das Jahr verteilt. In der vorliegenden Studie zeigte sich hingegen ein ausgeprägtes Minimum im ersten Quartal.

Ursachen für die Schwierigkeiten bei der Gegenüberstellung einzelner Studien liegen einerseits in unterschiedlicher Methodik der Studien begründet und andererseits in der rassischen Verschiedenheit der untersuchten Bevölkerung. Einige Studien lassen den Vergleich mit der Normalbevölkerung vermissen. So meinen *Fraser* und *Gwyn* (54) eine signifikante Häufung der Geburtstermine der LK(G) im Sommer aufgedeckt zu haben, ohne mit der Geburtenverteilung der Normalbevölkerung zu vergleichen.

Beim Vergleich mit anderen Studien können Parallelen demzufolge nur unter Vorbehalt gezogen werden. Für einen aussagekräftigen Vergleich müssten die Regionen gleiche Merkmale aufweisen oder definierte Unterschiede als Kriterien getestet werden. Dazu gehören: Durchschnittsalter der Eltern, Ernährungsgewohnheiten, Medikamentenkonsum, Vorkommen bestimmter Krankheiten, Klima, Umweltbelastung usw.

Die genetische Belastung und Empfindlichkeit, der Folsäuregehalt der Grundnahrungsmittel und einzelne Schädelmaße weisen rassische Unterschiede auf. Das unterschiedliche Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren könnte zur Folge haben, dass die Ursachen für eine nachgewiesene saisonale Abhängigkeit in jeder Region verschieden sind. Für den dieser Studie zugrunde liegenden Raum Halle lag eine etwas höhere Spaltgefährdung für LK vom zweiten bis vierten Quartal vor. Viel eindrücklicher war die niedrigste Spaltgefährdung für LK im ersten Quartal nachweisbar.

3.) Was unterscheidet die Monate Dezember-Januar- Februar von den übrigen Monaten des Jahres ?

Eine Vielzahl möglicher ursächlicher, exogener Faktoren bietet sich zur Erklärung an. Diese Faktoren lassen sich in teratogene und protektive untergliedern. Beobachtete Missbildungshäufungen können demzufolge durch Überwiegen schädigender Kräfte bewirkt worden sein, die sich auf eine genetische Disposition aufpfropfen. Ebenso kann eine Minderung schützender Kräfte zugrunde liegen, wodurch eventuelle Reparationsvorgänge nicht mehr stattfinden.

Auch wenn sich periodisch auftretende Infektionskrankheiten, wie z.B. Influenza, als mögliche Erklärung anbieten, konnte noch keine eindeutige Wechselbeziehung zu einer viralen Infektion aufgedeckt werden (104). Außerdem treten derartige Ereignisse so selten unter den Schwangeren auf, dass eine saisonale Inzidenz wohl kaum dadurch beeinflusst ist (111).

Ein jahreszeitlich schwankender Medikamentenkonsum, der natürlich auch durch Infektionskrankheiten jeglicher Art beeinflusst ist, könnte ebenfalls eine Ursache für das saisonale Auftreten der Missbildung darstellen. So stellten *Saxen* und *Lathi* (114) eine hohe Assoziation zwischen Spaltbildungen und dem Konsum von Salicylaten und anderen antipyretischen Analgetika, Penicillinen und Tertrazyklinen durch die Mütter im ersten Trimester fest. Es ist unwahrscheinlich, dass der Konsum dieser Medikamente im Winter geringer ist als in den übrigen Jahreszeiten und somit als möglicher kausaler Faktor herangezogen werden könnte.

Besonders bei der Ernährung sind zwei Gesichtspunkte zu berücksichtigen: protektive versus teratogene Faktoren. Zu den **protektiven** Faktoren zählen die Vitamine vom Vitamin-B-Komplex, für die tierexperimentell ein Schutz vor Spaltbildungen nachweisbar war (119). Dieser Schutz verstärkte sich um ein Mehrfaches, wenn statt isolierter Vitamine aus dieser Gruppe der gesamte Vitamin-B-Komplex verabreicht wurde (118). Bis zum heutigen Zeitpunkt behauptet die Vitamin-B-Komplex-Supplementation ihren festen Platz in der Fehlbildungsprävention unserer Klinik

Bei Beurteilung von Ernährungsgewohnheiten spielt besonders die Folsäure (Vitamin B₉) eine wesentliche Rolle. Da der Bedarf außer durch Milch, Leber und Niere besonders durch grünes Blattgemüse gedeckt wird (20), ist ein Mangel eher im Winter zu erwarten. Dass diese Erwartung nicht gerechtfertigt ist, zeigt eine Studie von *Wickham et al.*. Sie stellten bei einer Untersuchung von 103 Frauen fest, dass die Folsäure-Aufnahme von März bis Juni am niedrigsten bzw. von November bis Februar am höchsten war und die Monate Juli bis Oktober eine Mittelstellung einnahmen (140). Die gemessenen Serum-Folat-Konzentrationen bestätigten diesen Trend. Ursache für die unerwarteten Beobachtungen ist möglicherweise die gute Haltbarkeit von Folsäure in konservierten Nahrungsmitteln, in Dosen oder Tiefgefrorenem (117). Denkbar ist weiterhin, dass das Ernährungsverhalten im Winter gesundheitsbewusster ist und damit vitaminreichere Kost konsumiert wird.

Ein Maximum des Folsäurespiels im Winter lässt ein Minimum an Fehlbildungen bei Konzeptionen in dieser Jahreszeit erwarten. Dies entspricht den Beobachtungen der vorliegenden Studie, so dass Schwankungen des Folsäurespiegels übers Jahr möglicherweise die saisonal schwankenden Fehlbildungsrisiken beeinflussen. Die Erfolge bei der Risikoreduktion für LKG durch Prävention mit Folsäure (126) könnten u.a. diese Annahme bestätigen.

Zu den **teratogenen** Ernährungsfaktoren, die bei der Genese der LK(G) eine Rolle spielen, zählen die Vitamine A und E. Im Tierexperiment als teratogen eingestuft (35) bleibt die Frage offen, ob sie auch schädigende Wirkungen auf den Menschen haben. Es ist unwahrscheinlich, dass das hauptsächlich in Milch, Leber und Eiweiß vorkommende Vitamin A entscheidenden Einfluss auf die saisonalen Schwankungen der LK hat. Das gilt auch für Vitamin E, vorwiegend auftretend in Mais, Sojabohnen und Weizen.

DePaola und *Jordan* (33) unterstreichen die Schlüsselrolle der allgemeinen Malnutrition bei der Ätiologie der LK(G). ES stellt sich die Frage, ob Schwangere im zweiten bis vierten Jahresquartal häufiger unterernährt sind als im ersten. Dies ist vorstellbar, bedenkt man Bikini-

und Sommer-Saison im Gegensatz zum typischen „Winterspeck“. Es liegt im Bereich des Möglichen, dass durch die Diät der Mutter eine Fehlbildung des Kindes begünstigt wird, zumal die werdende Mutter im kritischen ersten Trimester oft noch nicht weiß, dass sie schwanger ist.

Trotz Fortschritten in der Kühltechnik, bei der Konservierung und im Transportsystem lassen sich Ernährungsungleichgewichte zwischen den Jahreszeiten feststellen (140). Ansonsten machen hauptsächlich klimatische Faktoren den Unterschied zwischen den einzelnen Jahreszeiten aus. *Petersen* (97) fand beispielsweise bei einer Untersuchung von Konzeptionsterminen malformierter Kinder jahreszeitliche Schwankungen der Konzeptionstermine mit den Variationen des Barometerstandes assoziiert.

Die im zweiten und dritten Quartal sehr starke UV-Strahlung könnte eine wesentliche Komponente bei der Genese der LK(G) darstellen. Abbildung 15 veranschaulicht Analysen des Bundesamtes für Strahlenschutz (14), wonach die UV-Strahlungsbelastung im deutschen Raum im Sommer am größten ist und ihr Minimum im Winter aufweist.

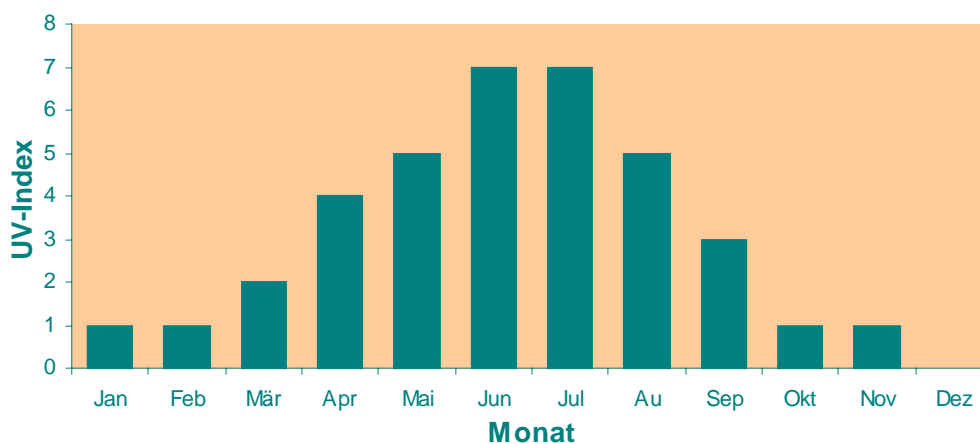


Abb. 15: Maximaler UV-Index für den 21. des jeweiligen Monats bestimmt für Berlin, berechnet mit dem Strahlungstransferprogramme STAR
[Quelle: Bundesamt für Strahlenschutz im Jahr 2000 (14)]

Es gibt einerseits Vorstellungen vom Vorhandensein eines Gens, das Sensibilität gegenüber UV-Strahlung bewirkt, der die Mutter ausgesetzt ist (109). Andererseits gibt es auch Hinweise darauf, dass UV-Licht durch Photolyse von Folsäure und dadurch Absenkung des Folsäurespiegels im Serum indirekt teratogen wirkt (64). Im Zusammenspiel mit dem im zweiten bis vierten Quartal ernährungsbedingt (140) ohnehin verminderten Folsäurespiegel,

kann dies möglicherweise zu einem so kritischen Abfall führen, dass faziale Spaltbildungen begünstigt werden.

Eine weitere mögliche Erklärung für eine häufigere Schädigung vom zweiten bis vierten Quartal ist der Gebrauch von Düngemitteln und Pestiziden in der Landwirtschaft. Untersuchungen durch *Gordon* und *Shy* (58) zeigten allerdings keine klare Assoziation. Auch die Vermutung, dass *Spina bifida* gehäuft in Regionen mit starker landwirtschaftlicher Nutzung auftritt, bestätigte sich nicht (52). *Farkas et al.* (41) stellten allerdings fest, dass Eltern von Spaltgeburten häufiger in der Landwirtschaft tätig waren als Eltern gesunder Kinder. Ob die gefundene Korrelation auf den Umgang mit Düngemitteln und anderen Chemikalien oder auf schwere körperliche Arbeit zurückzuführen ist oder ob sie nur zufällig ist, bleibt dahingestellt. Der Gebrauch von Düngemitteln und Pestiziden ist zwar eine mögliche Erklärung für seltenere Schädigungen im Winter, aufgrund fortschreitender Urbanisierung jedoch nur stark limitiert anwendbar.

Der Nachweis einer saisonalen Abhängigkeit ist ein Beweis für die Einflussnahme nicht genetischer Komponenten auf die Ätiologie der Spaltbildungen des primären Gaumens.

Auch die Ausbildung der Spalten des sekundären Gaumens wird von äußeren Faktoren beeinflusst, nach Auffassung *Fogh-Andersens* (44) sogar stärker als die Spalten des primären Gaumens. Trotzdem war keine Saisonalität nachweisbar.

Es ist möglich, dass die Sensibilität gegenüber einzelnen exogenen Faktoren für die Spalten des primären Gaumens verschieden ist von der Sensibilität für die Spalten des sekundären. Dies würde bedeuten, dass im Hinblick auf die Entwicklung des sekundären Gaumens der Betrag der von außen wirkenden teratogenen und protektiven Faktoren in allen Jahreszeiten gleich ist, d.h. höherer Medikamentenkonsum im Winter beispielsweise durch geringere UV-Strahlung ausgeglichen wird.

Zu bedenken ist ebenfalls, dass Gaumenspalten auf verschiedenen Wegen entstehen können: Wachstumshemmung der Gaumenplatten, Verzögerung der Horizontalisierung oder Störungen beim Mechanismus des eigentlichen Gaumenverschlusses. Auf jeden der einzelnen Teilschritte können verschiedene Teratogene mit individuellem Empfindlichkeitsmuster einwirken.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob es saisonale Einflüsse auf die Genese von Spaltbildungen gibt und wenn ja, Überlegungen anzustellen, welche eogenen Faktoren die

saisonale Variationen der Spaltbildungen bewirken. Aus dem aufgedeckten saisonalen Fehlbildungsmuster lassen sich folgende potentiell involvierte Faktoren ableiten, deren jahreszeitlicher Trend mit dem der Spaltbildungen des primären Gaumens übereinstimmen.:

1. Vitaminmangel (speziell Folsäure)
2. Stärkere UV-Strahlung
3. Malnutrition der Mutter
4. Gebrauch von Düngemitteln u. Pestiziden in der Landwirtschaft
5. Infektionen / Medikamente.

In Abbildung 16 sind die exogenen Faktoren dargestellt, die möglicherweise eine Häufung der Schädigungszeitpunkte für LK im Frühjahr, Sommer und Herbst bewirken.

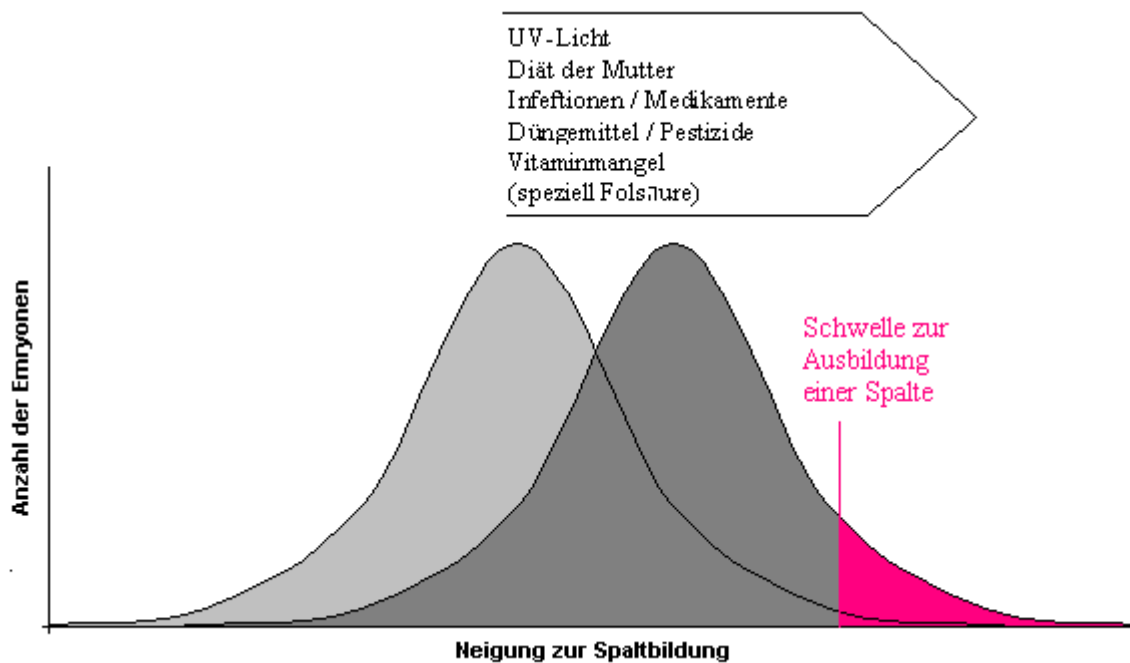


Abb.16: Mögliche Faktoren im Frühjahr, Sommer und Herbst, die verantwortlich sind für das Verschieben der Normalverteilungskurve in Richtung Schwelle der Missbildung

Eine definitive Aussage, ob und welcher der genannten Faktoren bzw. welche Kombination für die saisonalen Schwankungen tatsächlich verantwortlich ist, bedarf weiterer Studien. Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass es keine einheitliche Ätiologie der Spaltbildungen gibt, sondern vielmehr bewirkt die Interaktion zahlloser protektiver und teratogener Faktoren den gleichen Phänotyp.

Dies lässt sich vergleichen mit einer langen Kette aufeinanderfolgender Additionen und Subtraktionen, von der man nur das Ergebnis kennt. Es ist nur der Phänotyp sichtbar, während die

einzelnen Summanden im Nachhinein nicht mehr identifizierbar sind. Größte Aufmerksamkeit sollte deshalb dem regionalen Aspekt jeder Untersuchung gewidmet werden. Das heißt der Faktor, der in einer Region für saisonale Schwankungen des Fehlbildungsrisikos verantwortlich ist, ist in einer zweiten Region möglicherweise gar nicht anzutreffen bzw. so schwach ausgeprägt, dass andere Faktoren von viel größerem Einfluss sind und einen abweichenden saisonalen Trend bewirken.

Dies erklärt auch die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren bezüglich saisonaler Schwankungen von Spaltbildungen.

Statt der allgemeinen Fragestellung, gibt es eine saisonale Abhängigkeit oder nicht, sollte in weiterführenden Studien die Frage untersucht werden:

Liegt in dieser Region eine saisonale Schwankung der Spaltbildungen vor ?

Welche geographischen, klimatischen, ernährungstechnischen und sonstigen Faktoren sind in dieser Region für diese Schwankungen verantwortlich ?

Läßt sich auch nur ein Faktor genau identifizieren, so ist dies möglicherweise ein Schritt in Richtung Prävention.

6.2 Fehlerbetrachtung

Mögliche Fehlerquellen könnten entstanden sein durch :

1.) Statistische Berechnung des Konzeptionstermins in 84 % der Fälle

Durch Angaben zur Schwangerschaftslänge konnte bei 16 % der Patienten der Konzeptionstermin ziemlich genau bestimmt werden. Konnten dem Anamnesebogen keine Angaben diesbezüglich entnommen werden, wurde eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 267 Tagen p.c. angenommen.

Da Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu den Missbildungen mit relativ normaler Schwangerschaftslänge gehören, wurde durch diese Methode die Fehlerquelle so niedrig wie möglich gehalten. Abgesehen davon ist es natürlich möglich, dass die Angaben zur Schwangerschaftslänge Fehler behaftet waren. Erinnerungs-Bias der Mütter und falsche Schätzung des Schwangerschaftsalters durch den Gynäkologen spielen dabei eine Rolle.

2.) Unnatürliche Zeiteinteilung

Die Unterteilung des Jahres in Monate stellt eine artifizielle Willkür des Menschen dar. Mögliche saisonale Häufungen könnten dadurch versteckt bleiben.

Aus diesem Grund wurden in dieser Studie alle Untersuchungen auch anhand der Jahreszeiten durchgeführt, die eher den Rhythmus der Natur widerspiegeln.

3.) Datenquelle

In chirurgischen Akten sind Spalten vom Typ II unterrepräsentiert. Obwohl in dieser Studie nicht nachweisbar, ist für Spalten des sekundären Gaumens demzufolge ein saisonaler Effekt nicht ausgeschlossen. Eine eventuelle saisonale Abhängigkeit unter den Aborten blieb durch den Aufbau der Studie ebenfalls verborgen. Es wäre dazu nötig gewesen, Obduktionsberichte mit einzubeziehen. Allerdings ist kaum anzunehmen, dass Missbildungen, die vom Körper als „nicht austragenswert“ eingeordnet werden (Terathanasie), wesentlich von jahreszeitlichen Effekten beeinflusst sind. Eine starke genetische Komponente scheint hier eher wahrscheinlich.

4.) Irrtumswahrscheinlichkeit der Testverfahren

Für die durchgeführten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt. Das bedeutet, dass 5 Aussagen von 100 Tests falsch positiv sein können.

5.) Anwendung des χ^2 - Tests

Dieser Test ist der Standardtest für die Untersuchung zweier Verteilungen auf Heterogenität. Ein Nachteil seiner Anwendung ist, dass die Informationen der benachbarten Monate nicht genutzt werden. Indem drei Monate zu einer Jahreszeit zusammengefasst wurden, konnten bis dahin verborgene Trends doch noch aufgedeckt werden.

Bei der Auswahl des Testverfahrens für diese Studie schien der χ^2 - Test dennoch am geeignetsten.

6.) Unterschiedliche Einzugsbereiche von Untersuchungsgruppe und Standardbevölkerung

Die Untersuchungsgruppe entstammte größtenteils dem Raum Halle.

Um mögliche Unterschiede in der Geburtenverteilung des Raums Halle und der Gesamtheit der neuen Bundesländer aufzudecken, wurde eine zweite Kontrollgruppe aufgestellt.

Diese bestand aus allen Lebendgeborenen des Landes Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1990 bis 1995.

Es war nicht möglich, die Jahrgänge 1946 bis 1989 mit einzubeziehen, da laut Angaben des Statistischen Landesamtes Sachsen-Anhalt für diese Jahre keine Aufschlüsselung nach Monat der Geburt vorlag.

In den Jahren 1990 bis 1995 war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Geburtenverteilung in den neuen Bundesländern und der in Sachsen-Anhalt zu beobachten.

Es lagen keine erkennbaren Gründe vor, die für den Zeitraum 1946 bis 1989 im Raum Halle ein vom DDR-Durchschnitt abweichendes Geburtsverhalten vermuten ließen.

Dies schließt einen systematischen Fehler aufgrund unterschiedlicher Einzugsgebiete mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde anhand von 966 Patienten der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle von 1946 bis 1995 die saisonale Abhängigkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten untersucht, um eine Gruppe exogener Faktoren aufzudecken, die einer zukünftigen Prävention und Prophylaxe zugänglich ist.

Die Kontrollgruppe bestand aus allen Lebendgeburtenszahlen im Gebiet der neuen Bundesländer. Die Konzeptionstermine der Untersuchungs- und Kontrollgruppe wurden mittels χ^2 -Test auf Unabhängigkeit verglichen. Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

- Die Konzeptionstermine von Spaltbildungen des primären Gaumens lagen bei *weiblichen* Patienten signifikant häufiger im Frühjahr, Sommer und Herbst und seltener im Winter.
- Die getrennte Untersuchung der weiblichen Spalten vom Typ I und Typ III zeigte, dass die saisonale Häufung der Spalten des primären Gaumens durch den Einfluss der Typ-I-Spalten zustande kam, während die Spalten vom Typ III für sich genommen keine saisonalen Schwankungen aufwiesen.
- Die Konzeptionstermine von männlichen Patienten mit Spaltbildungen des primären Gaumens zeigten keine saisonalen Einflüsse.
- Die Spalten des sekundären Gaumens wiesen weder bei weiblichen noch bei männlichen Patienten saisonale Abhängigkeit auf.
- Bei der separaten Untersuchung der zwei Zeiträume vor (1946 bis 1989) und nach der Wiedervereinigung der zwei deutschen Staaten (1990 bis 1995) wurden keine Unterschiede offensichtlich.

Die Interpretation dieser Ergebnisse gestaltet sich schwierig, es wurden einige neue Ideen und Denkansätze eingebracht, die weiteren Forschungen Impulse verleihen sollen.

Der Nachweis einer epidemiologischen Variation bei weiblichen Patienten mit einer Spaltbildung des primären Gaumens und damit bei dem von dieser Fehlbildung seltener betroffenen Geschlecht widerspricht der Interpretation des multifaktoriellen Schwellenmodells durch *Fraser* (49), der eine solche Variation eher bei dem Geschlecht erwartet, bei dem diese Fehlbildung bevorzugt auftritt. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass epidemiologische Variationen eher bei dem seltener betroffenen Geschlecht zu beobachten sind, weil statistische Testverfahren relative und nicht absolute Frequenzsteigerung vergleichen. Eine

Steigerung der Missbildungsneigung führt beim seltener betroffenen weiblichen Geschlecht zu einer verhältnismäßig größeren Frequenzänderung, obwohl die absolute Frequenzänderung beim männlichen Geschlecht höher ist.

Die Suche nach kausalen Faktoren für die beobachteten saisonalen Einflüsse zielt auf den Zeitpunkt der wahrscheinlichen Schädigung (kritische Entwicklungsphase), der im Fall der LK fünf Wochen nach der Konzeption liegt. Demnach herrschen in den Monaten Januar, Februar und März weniger teratogene oder mehr protektive Einflüsse vor als im übrigen Jahr.

Mögliche ursächliche, in der Zeit April bis Dezember wirksame Faktoren könnten sein – wenn auch unerwartet - Vitaminmangel (speziell Folsäure), der Gebrauch von Düngemitteln und Pestiziden in der Landwirtschaft, eine Diät der Mutter und das um diese Zeit sehr intensive UV-Licht, dem die Mutter ausgesetzt ist. Diese Faktoren haben sich wahrscheinlich mit der Wiedervereinigung Deutschlands nicht so stark verändert, um eine Änderung der saisonalen Häufung zu bewirken.

Die separate Betrachtung der Typ-III-Spalten ergab keine jahreszeitliche Häufung. Dies könnte erklärt werden durch einen starken genetischen Einfluss, der kaum von exogenen Faktoren modifiziert wird. Es wäre aber auch möglich, dass bei dieser schweren Missbildung periodisch schwankende Umweltbedingungen zur Überschreitung der Abortschwelle führen und somit zu einer saisonalen Abhängigkeit der Abortrate führen.

Der fehlende Nachweis einer saisonalen Abhängigkeit bei den Spalten des sekundären Gaumens erlaubt jedoch nicht unbedingt die Schlussfolgerung, dass diese Spalten unbeeinflusst sind von Umweltfaktoren. Für den fehlenden Nachweis einer saisonalen Abhängigkeit der Spalten des sekundären Gaumens gibt es folgende Erklärungsmöglichkeiten:

- unterschiedliche Sensibilität der Spalten des primären und sekundären Gaumens gegenüber einzelnen exogenen Kräften, so dass möglicherweise der Betrag, der von außen wirkenden teratogenen und protektiven Faktoren auf die Entwicklung, bei den Spalten des sekundären Gaumens in allen Jahreszeiten gleich ist,
- ätiologische Heterogenität der zwei Spaltbildungen, wobei in die Genese der Spalten des sekundären Gaumens eventuell mechanische Faktoren involviert sind (unzureichendes

Wachstum der Mandibula, Störungen beim Zurückweichen der Zunge), die wahrscheinlich nicht durch jahreszeitliche Effekte beeinflusst werden,

- Unterpräsenz gerade der leichten Formen der Gaumenspalten, die bei den Spalten des primären Gaumens für die saisonale Abhängigkeit verantwortlich sind, in chirurgischen Akten.

Umfangreiche Literaturrecherchen ergaben eine Übereinstimmung mit der Mehrzahl mit der Autoren, die ebenfalls eine saisonale Abhängigkeit der Spalten des primären Gaumens befürworten und eine solche für die Spalten des sekundären Gaumens ablehnen.

Die Vielzahl der weltweit gefundenen Schädigungszeitpunkte erklärt sich durch ein weites Spektrum exogener, regional variierender, kausaler Faktoren, die zudem auf eine unterschiedliche genetische Basis treffen.

Es ergibt sich somit ein weites Feld für weiterführende Studien zur Identifizierung exogener und endogener Faktoren, die möglicherweise einer Prävention zugänglich sind.

Literaturverzeichnis

- 1 Abramowitz LJ: The effect of Asian influenza on pregnancy. *South Afric Med J* 33 (1958) 1155-6
- 2 Amaratunga NA: Epidemiological and aetiological aspects of cleft lip and palate – A study of 2037 patients. *Ceylon Med J* 31 (1986) 135-43
- 3 Amaratunga NA: A study of etiologic factors for cleft lip and palate in Sri Lanka. *J Oral Maxillofac Surg* 47 (1989) 7-10
- 4 Amidei RL, Hamman RF, Kassebaum DK, Marshall JA: Birth prevalence of cleft lip and palate in Colorado by sex distribution, seasonality, race / ethnicity, and geographic variation. *Spec Care Dentist* 14 (1994) 233-40
- 5 Amwayi P: The development of the secondary palate: update on concepts and mechanisms. *East African Med J* 70 (1993) 588-91
- 6 Angerpointer TA, Pockrandt L, Schroer K: Course of pregnancy, family history and genetics in children with spina bifida. *Z Kinderchir* 45 (1990) 72-7
- 7 Ardinger HH, Buetow HB, Bell GI, Bardach J, VanDemak DR, Murray JC: Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 45 (1989) 348-53
- 8 Babbot FL, Binns W, Ingalls TH: Field studies of cyclopien malformations in sheep. *Arch Environm Health* 5 (1962): 109
- 9 Bethmann W, Koch J: Das Thallwitzer Modell der Einteilung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalten und die Häufigkeit dieser Mißbildungen. *Zschr ärztzl Fortbild* 61 (1967) 733-8
- 10 Bixler D: Genetics and clefting. *Cleft Palate J* 18 (1981) 10-8
- 11 Bound JP, Harvey PW, Francis BJ: Seasonal prevalence of major congenital malformations in the Fylde of Lancashire 1957-1981. *J Epidemiol Commun Health* 43 (1989) 330-42
- 12 Branda RF, Eaton JW: Skin color and nutrient photolysis: an evolutionary hypothesis. *Science* 201 (1978) 625-6
- 13 Brent RL: Radiation teratogenesis. In: Sever JL, Brent RL (Eds.): *Teratogen Update: Environmentally Induced Birth Defect Risks*. Alan R Liss Inc., New York, 1986
- 14 Bundesamt für Strahlenschutz: Der UV-Index weltweit. Online im Internet: URL: <http://www.bfs.de/uvi/world.html> [Stand 2000-07-31]

-
- 15 Carter CO: The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Br Med Bull* 17 (1961) 251-4
 - 16 Carter CO: Genetics of common disorders. *Br Med Bull* 25 (1969) 52-7
 - 17 Carter CO: Polygenic inheritance and common diseases. *Lancet* 1 (1969) 1252-6
 - 18 Carter CO: Genetics of common single malformations. *Br Med Bull* 323 (1976) 21-6
 - 19 Cervenka J, Ruzicka L, Klaskova O: Seasonal incidence of cleft lip and palate in Czech regions. *Cleft Palate J* 6 (1996) 35-9
 - 20 Chabora AJ, Horowitz SL: Cleft lip and cleft palate: one genetic system. A new hypothesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 38 (1974) 181-6
 - 21 Chanarin I: *The megaloblastic anaemias*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1979
 - 22 Chapman CJ: Ethnic differences in the prevalence of cleft lip and palate in Auckland, 1960-1976. *NZ Med J* 731 (1983) 327-9
 - 23 Charlton PJ: Seasonal variation in prevalence of some congenital malformations in two Australian samples. *Med J Aust* 2 (1966) 833-5
 - 24 Chatkupt MD, Skurnick JH, Jaggi M, Mitruka K, Koenigsberger MR, Johnson WG: Study of genetics, epidemiology, and vitamin usage in familial spina bifida in the United States in the 1990s. *Neurology* 44 (1994) 65-70
 - 25 Chi SCC: Cleft lip and palate in New South Wales. *Aust Dent J* 19 (1974) 111-7
 - 26 Christensen K, Holm NV, Olsen J, Kock K, Fogh-Andersen P: Selection bias in genetic-epidemiological studies of cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 51 (1992) 654-9
 - 27 Christensen K: The 20th century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic – epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofac J* 36 (1999): 96-104
 - 28 Christensen K, Olsen J, Norgaard-Pedersen B, Basso O, Stovring H, Milhollin-Johnson L, Murray JC: Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994. *Am J Epidemiol* 149 (1999) 248-55
 - 29 Coupland MA, Orth D, Coupland AI: Seasonality, incidence, and sex distribution of cleft lip and palate births in Trent Region, 1973-1982. *Cleft Palate J* 25 (1988) 33-7

-
- 30 Davies AF, Stephens RJ, Olavesen MG, Heather L, Dixon MJ, Magee A, Flinter F, Ragoussis J: Evidence of a locus for orofacial clefting on human chromosome 6p24 and STS content map of the region. *Hum Mol Genet* 4 (1995) 121-8
- 31 Davis JS, Ritchie HP: Classification of congenital clefts of the lip and palate. *J Am Med Assoc* 79 (1922) 1323
- 32 DePaola DP, Alfano MC: Nutrition and dental health. *Nutr Today* 12 (1977) 6-32
- 33 DePaola DP, Jordan RL: Nutritional aspects of abnormal development. In: Melnick M (Ed.): *Clinical Dysmorphology of Oral-facial Structures*. John Wright and sons, London, 1982, S. 59-71
- 34 Donahue RF: Birth variables and the incidence of cleft palate: Part 1. *Cleft Palate J* (1965), 2: 282-90
- 35 Dostál M, Bláhová S: Vitamin E potentiates embryoletality of cortisone in mice. 13th annual meeting of ETS. Rostock-Warnemünde, 1985
- 36 Edwards JH: Seasonal incidence of congenital disease in Birmingham. *Ann Hum Genet* 25 (1961) 89-93
- 37 Eiberg H, Bixler D, Nielsen LS, Conneally PM, Mohr J: Suggestion of linkage of a major locus for nonsyndromic orofacial cleft with F13A and tentative assignment to chromosome 6. *Clin Genet* 32 (1987) 129-32
- 38 Elshove J: Teratogene werking van fenytoine. *Med Tijdschr Geneesk* 116 (1972) 128-30;
In: DePaola DP, Jordan RL: Nutritional aspects of abnormal development.
In: Melnick M (Ed.): *Clinical Dysmorphology of Oral-facial Structures*. John Wright and sons, London, 1982, S. 59-71
- 39 Eulner U: Über die Schwangerschaftsdauer bei Mißbildungen. Medizinische Dissertation, Universität Halle-Wittenberg (1950)
- 40 Falconer DS: The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 29 (1965) 51-76
- 41 Farkas G, Feiglová B, Klásková O, Tolarová M: Contribution to the etiopathology of the cleft lip and palate. *Acta Chir Plast* 12 (1970) 29-35
- 42 Felix-Schollaart B, Hoeksma JB, Velde van de JP, Puyenbroek JI, Prahl-Andersen B: Reproductive history of mothers of children with solitary, nonsyndromic cleft lip and / or palate. *Cleft Palate Craniofac J* 29 (1992) 470-4
- 43 Fogh-Andersen P: Inheritance of Hare Lip and Cleft Palate. *Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, Copenhagen, 1942*

-
- 44 Fogh-Andersen P: Incidence and aetiology. In: Edwards M, Watson AC (Eds.): Advances in the Management of Cleft Palate. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980, S. 43-8
- 45 Fraser FC: Cleft lip and cleft palate. Cleft Palate J 5 (1968) 187-94
- 46 Fraser FC: The genetics of cleft lip and cleft palate. Am J Hum Genet 22 (1970) 336-52
- 47 Fraser FC: The multifactorial / treshold concept-uses and misuses. Teratol 14 (1976) 267-80
- 48 Fraser FC: Prevention of birth defects: how are we doing ? Teratol 17(1978) 193-201
- 49 Fraser FC: Some overlooked properties of the multifaktorial / threshold model. Am J Hum Genet 62 (1998) 1262-5
- 50 Fraser FC, Gwyn A: Seasonal variation in birth date of children with cleft lip. Teratol 57 (1998) 93-5
- 51 Fraser FC, Fainstat T: The production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. A progress report. Pediatrics 8 (1951) 527-33
- 52 Fraser FC, Frecker M, Allderdice P: Seasonal variation of neural tube defects in Newfoundland and elsewhere. Teratol 33 (1986) 299-303
- 53 Fraser GR, Calnan JS: Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations, and parental age. Arch Dis Child 36 (1961) 420-3
- 54 Fujino H, Tanaka K, Sanui Y: Genetic study of cleft lips and cleft palates based upon 2828 Japanese cases. Kyushu J Med Sci 14 (1963) 317-31
- 55 Gabka J: Beitrag zur Ätiologie der LKG-Spalten. Medizinische Dissertation, Universität Berlin (1953)
- 56 Gabka J: Hasenscharten und Wolfsrachen: Entstehung, Behandlung und Operationsverfahren. 2. Aufl. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1964
- 57 Golbus MS: Teratology for the obstetrician: current status. Obstet Gynecol 55 (1980) 269-77
- 58 Gordon JE, Shy CM: Agricultural chemical use and congenital cleft lip and / or palate. Arch Environ Health 36 (1981) 213-21

-
- 59 Hatcher JD, White FMM: Final report of the task force on chemicals in the environment and human reproductive problems in New Brunswick. Dept. of Health, Province of New Brunswick, Fredericton, (1985)
- 60 Heath AB: Cleft lip and palate in the Oxford area. An examination of the evidence for clustering in space and time. *Br J Prev Soc Med* 31 (1977) 269-71
- 61 Henriksson TG: Cleft lip and palate in Sweden. Dissertation, University of Uppsala (1971)
- 62 Holmes LB: Radiation. In: Vaughan VC, MacKay RJ, Behrman RD (Eds.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 13. Aufl. Saunders, Philadelphia, 1987
- 63 Ingalls TH, Taube IE, Klingberg MA: Cleft lip and palate: epidemiologic considerations. *Plast Reconstr Surg* 34 (1964) 1-10
- 64 Jablonski NG: A possible link between neural tube defects and ultraviolet light exposure. *Med Hypotheses* 52 (1999) 581-2
- 65 Janz D, Bossi L, Dam M, Helge H, Richens A, Schmidt D: *Epilepsy, pregnancy and the child*. Raven Press, New York, 1982
- 66 Kernahan DA, Stark, RB: A new classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 22 (1958) 435
- 67 Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J: Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am J Dis Child* 143 (1989) 333-7
- 68 Koch J: Zur Diagnostik der Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten. *Dtsch Stomat* 13 (1963) 660
- 69 Koch J: Zur Unterteilung und Dokumentation der Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Segelspalten. *Zahnärztl Praxis* 33 (1982) 382-3
- 70 Koch S, Kunze J: Antiepileptika-Embryofetopathie. In: Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J (Hrsg): *Leiber - Die klinischen Syndrome*. Band 1, 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1996, S. 57-876
- 71 Kreybig T von: Zur Teratologie der Hydroxamsäuren. *Med Klein* 71 (1976) 844-54
- 72 Kunze J: (Pierre-)Robin-Sequenz. In: Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J (Hrsg): *Leiber - Die klinischen Syndrome*. Band 1, 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1996, S. 752-3
- 73 Lapunzina P: Ultraviolet light-related neural tube defects? *Am J Med Genet* 67 (1996) 106

-
- 74 Leck I: Examination of the incidence of malformations for evidence of drug teratogenesis. *Brit J Prev Soc Med* 18 (1964) 196-201
- 75 Lefebvre J: Action des radiations ionisantes sur l'embryo et le fœtus. *Bull Schweiz Akad Wiss* 20 (1964) 370-8,
In: Kiefer KR: Statistische Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der angeborenen Spaltbildungen des Gesichts. Zahnmedizinische Dissertation, Universität Freiburg (1967)
- 76 Longo DM: Environmental pollution and pregnancy: risks and uncertainties for the fetus and infant. *Amer J Obstet Gynaec* 137 (1980) 162-73
- 77 Longo LD: The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 129 (1977) 69-103
- 78 Maier W: Unser derzeitiges Wissen über äußere schädigende Einflüsse auf den Embryo und angeborene Mißbildungen. *Dtsch ztschr ges gerichtl Med* 55 (1964) 156-72
- 79 Marazita ML, Spence MA, Melnick M: Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Danish kindreds. *Am J Med Genet* 19 (1984) 9-18
- 80 Martius G: Schwangerenvorsorge. In: Martius G, Breckwoldt M, Pfleiderer A (Hrsg): *Lehrbuch der Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 1996, S. 81
- 81 Mather K: Polygenic inheritance and natural selection. *Biol Rev* 18 (1943) 32-64
- 82 McMahon B, Pugh TF, Ingalls TH: Anencephalie, spina bifida, and hydrocephalus incidence related to sex, race, and season of birth and incidence in siblings. *Brit J Prev Soc Med* 7 (1963) 211-9
- 83 Melnick M: Cleft lip (+/- cleft palate) etiology: a search for solutions. *Am J Med Genet* 42 (1992) 10-4
- 84 Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM: Cleft lip +/- cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish Cases born between 1941 and 1968. *Am J Med Genet* 6 (1980) 83-97
- 85 Melnick M, Shields ED: Allelic restriction: a biological alternative to multifactorial threshold inheritance. *Lancet* 1 (1976) 176-9
- 86 Melnick M, Shields ED, Bixler D, Conneally PM: Facial clefting: An alternative biologic explanation for its complex etiology. *Birth Defects Orig Artic Ser* 13 (1977) 93-112
- 87 Menkes J: *Textbook of Child Neurology*. Henry Kimpton Publishers, London, 1974

-
- 88 Mochly-Rosen D, Chang FH, Cheefer L, Kim M, Diamond I, Gordon AS: Chronic ethanol causes heterologous desensitization of receptors by reducing α_S messenger RNA. *Nature* 333 (1988) 848-50
- 89 Moller P: Cleft lip and cleft palate in Iceland. *Arch oral Biol* 10 (1965) 407-20
- 90 Moore KL: Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. 3.Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 1990
- 91 Neumann HJ: Entstehung, Prävention und klinisches Bild der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. In: Andrä A, Neumann HJ (Hrsg): Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten - Entstehung, Klinik, Behandlungskonzepte. Einhorn-Press, Reinbeck, 1996, S. 13-90
- 92 Nishimura H, Tanimura T: Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. Exerpta Medica, Amsterdam, 1976
- 93 Niswander JD, MacLean CJ, Chung CS, Dronamraju K: Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. *Lancet* 2 (1972) 858-60
- 94 Owens JR, Jones JW, Harris F: Epidemiology of facial clefting. *Arch Dis Child* 60 (1985) 521-4
- 95 Peer LA, Gordon HW, Bernhard WG: Effect of vitamins on human teratology. *Plast Reconstr Surg* 34 (1964) 358-61
- 96 Peters S, Strassburg M: Erzeugung von Gaumenspalten durch Lärm und Hunger. *Dtsch Zahnärztl Z* 23 (1968) 843-7
- 97 Petersen WF: The seasonal trend in the conception of malformations. *Amer J Obstetr* 28 (1934) 443-5
- 98 Pfeifer G: Morphology of the formation of clefts as a basis for treatment. In: Schuchardt K (Ed.): Treatment of Patients with Clefts of Lip, Alveolus, and Palate. Thieme, Stuttgart, 1966, S. 14
- 99 Pfeifer G: Craniofacial anomalies – the key to a surgical classification of human malformations. In: Pfeifer G (Ed.): Craniofacial abnormalities and clefts of the lip, alveolus and palate. Thieme, Stuttgart, New York, 1991, S. 27-40
- 100 Poswillo D: Mechanisms and pathogenesis of malformation. *Br Med Bull* 32 (1976) 59-64
- 101 Pumarola A: Infection and congenital malformations. *An Med* 3, Suppl.1 (1964) 102-127

-
- 102 Rank BK, Thomson JA: Cleft lip and palate in Tasmania. *Med J Aust* 2 (1960) 681-689
- 103 Record RG: Anencephalus in Scotland. *Br J Prev Soc Med* 15 (1961) 93-105
- 104 Rintala A, Ponka A, Sarna S: Cleft lip and palate in Finland in 1948-75: correlations to infections, seasonal and yearly variations. *Scand J Plast Reconstr Surg* 17 (1983) 197-201
- 105 Ritter EJ, Scott WJ, Wilson JG: Teratogenesis and inhibition of DNA synthesis induced in rat embryos by cytosine arabinoside. *Teratol* 4 (1971) 7-14
- 106 Ritter EJ, Scott WJ, Wilson JG: Inhibition of ATP synthesis associated with 6-aminonicotinamide (6-AN) teratogenesis in rat embryos. *Teratol* 12 (1975) 233-8
- 107 Roberts CJ, Lowe CR, Lloyd S: Cyclic variations in the date of last menstrual period of mothers of infants with congenital malformations in South Wales, 1964-66. *Br J Prev Soc Med* 26 (1972) 212-8
- 108 Romitti P, Lidral AC, Munger RG, Daak-Hirsch S, Burns TL, Murray JC: Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 59 (1999) 39-50
- 109 Rootselaar FJ van: The epidemiology of neural tube defects. A mathematical model. *Med Hypotheses* 41 (1993) 78-82
- 110 Sachs L: *Angewandte Statistik*. 7. Aufl. Springer, Heidelberg, 1992
- 111 Sandahl B: Seasonal incidence of cleft lips and cleft palates in Sweden, 1965-1974. *Scand Plast Reconstr Surg* 11 (1977) 39-43
- 112 Sandahl B: Seasonal incidence of some congenital malformations in the central nervous system in Sweden. *Acta Paed Scand* 66 (1977) 65-72
- 113 Saxen I: Epidemiology of cleft lip and palate - An attempt to rule out chance correlations. *Brit J prev soc Med* 29 (1975) 103-10
- 114 Saxen I, Lathi A: Cleft lip and palate in Finland: incidence, secular, seasonal, and geographical variations. *Teratol* 9 (1974) 217-23
- 115 Schinzel A: EEC-Syndrom. In: Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J (Hrsg): *Leiber - Die klinischen Syndrome*. Band 1, 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1996, S. 235-6

-
- 116 Schinzel A: Van-der-Woude-Syndrom. In: Adler G, Burg G, Kunze J, Pongratz D, Schinzel A, Spranger J (Hrsg.): Leiber - Die klinischen Syndrome. Band 1, 8. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1996, S. 898
- 117 Schorah CJ, Habibzadeh N, Wild J, Smithells RW, Seiler MJ: Possible abnormalities of folate metabolism associated with neural tube defects. *Ann NY Acad Sci* 678 (1993) 81-91
- 118 Schubert J: Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung experimenteller Gaumenspalten. *Med. Dis. B Halle* 1980
- 119 Schubert J: Zur Wertigkeit verschiedener Medikamente in der Mißbildungsprävention. *Zahn Mund Kieferheilkd Zentralbl* 74 (1986) 43-6
- 120 Schubert J: Mißbildungen und Anaomalien des Kiefers und des Gesichts. Genetische Aspekte.
In: Hochstein HJ (Hrsg): Rosenthals spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. 4. Aufl. Barth, Leipzig, Heidelberg, 1991, S. 15-30
- 121 Schubert J, Metzke H, Bittroff H, Hintz J, Lindner H: The significance of microforms of CLP for anomalies and malformations of the jaws and face. *Acta Chir Plast* 30 (1988) 14-20
- 122 Schubert J, Schmidt R, Raupach HW: New findings explaining the mode of action in prevention of facial clefting and first clinical experience. *J Cranio-Max.-Surg.* 18 (1990) 343-347
- 123 Schulze C: Über genetische Faktoren bei der Ätiologie von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. *Fortschr Kieferorthop* 47 (1986) 346-55
- 124 Sever LE, Sander M, Monsen R: An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles. I. Prevalence at birth based on multiple sources of case ascertainment. *Teratol* 25 (1982) 315-21
- 125 Sever LE: An epidemiologic study of neural tube defects in Los Angeles County II. Etiologic factors in an area with low prevalence at birth. *Teratol* 25 (1982) 323-34
- 126 Shaw GK, Lammer EJ, Wasserman CR, O'Malley CD, Tolarova MM: Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *Lancet* 346 (1995) 393-6
- 127 Shprintzen R: Syndromes of clefting: Up-date. In: Kriens O (Ed.): What is a cleft lip and palate? A multidisciplinary update. Thieme, Stuttgart, New York, 1989, S. 57

-
- 128 Slattery ML, Janerich DT: The epidemiology of neural tube defects: a review of dietary intake and related factors as etiologic agents. *Am J Epidemiol* 133 (1991) 526-40
- 129 Smith C: Discrimination between different modes of inheritance in genetic disease. *Clin Genet* 2 (1971) 303-14
- 130 Spielmann H, Steinhoff R: Taschenbuch der Arzneimittelverordnung in Schwangerschaft und Stillperiode. 3. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart, 1990
- 131 Stark CR, Niswander JD, Bardanoue VT, Iba B: Temporal - spatial clustering of oral - cleft births in Michigan and Montana. *Cleft Palate J* 7 (1970) 826-45
- 132 Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP: Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft palate craniofac J* 37 (2000) 41-7
- 133 Subcommittee for approach by the delegates of the 4th Congress of the International Confederation for Plastic Surgery. Rome 1967. Classification of clefts of lip, alveolus and palate. In: Transaction of the 4th International Congress of Plastic and Reconstructive Surgery. Excerpta Medica, Amsterdam, 1969
- 134 Tiedemann G: Erstgeburt, mütterliches Alter und sonstige Umwelteinflüsse bei der Entstehung der erblichen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Medizinische Dissertation, Universität München (1945)
- 135 Tolarova MM: Orofacial clefts in Czechoslovakia: incidence, genetics, and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 21 (1987) 19-25
- 136 Töndury G: Über den Infektionsweg und die Pathogenese von Virusschädigungen beim menschlichen Keimling. *Bull Schweiz Akad Wiss* 20 (1964) 379-96
- 137 Valadez A, Meltzer AA: Seasonal variation in the incidence of congenital Malformations in San Miguel de Allende, Mexico. *Prog Clin Biol Res* 341 A (1990) 741-5
- 138 Veau V: Division palatine. Paris: Masson et Cie (1931)
- 139 Wehrung DA, Hay S: A study of seasonal incidence of congenital malformations in the United States. *Br J prev soc Med* 24 (1970) 24-32
- 140 Wickham C, O'Broin S, Kevany J: Seasonal variation in folate nutritional status. *Ir J Med Science* 152 (1983) 295-9
- 141 Woolf CM, Woolf RM, Broadbent TR: Genetic and nongenetic variables related to cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 32 (1963) 65-74

- 142 Wright S: The results of crosses between inbred strains of guinea pigs, differing in number of digits. *Genetics* 19 (1934) 537-51
- 143 Yule GU: On the theory of inheritance of quantitative compound characters on the basis of Mendel's laws - A preliminary note. Rept 3rd Intern Confr Genet (1906): 140-2
- 144 Zimmerman EF: Role of neurotransmitters in palate development and teratologic implications. *Progr Clin Biol Res* 171 (1985) 283-94

Thesen

1. Der Nachweis saisonaler Einflüsse auf die Entstehung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten spräche für die Involvierung exogener Faktoren in die Ätiologie dieser Fehlbildung, wie sie vom multifaktoriellen Schwellenmodell postuliert wird.
2. Saisonale Einflüsse entstehen durch teratogene oder protektive Faktoren mit zyklischem Auftreten. Die Identifizierung dieser Faktoren würde weitere Möglichkeiten der Prävention eröffnen.
3. Während eine saisonale Abhängigkeit der Neuralrohrdefekte, wie Spina bifida und Anencephalus, von den meisten Autoren anerkannt wird, herrscht Uneinigkeit hinsichtlich eines solchen Zusammenhanges mit Spalten des primären und sekundären Gaumens.
4. Den günstigsten Ausgangspunkt zur Untersuchung äußerer Faktoren bildet, wie in dieser Studie angewandt, der Konzeptionstermin, da von ihm aus genauer auf den Zeitpunkt der wahrscheinlichen Schädigung geschlossen werden kann als vom Geburtstermin.
5. Die Konzeptionstermine weiblicher Patienten mit einer Spaltbildung des primären Gaumens liegen im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant seltener im Winter und häufiger im Frühling, Sommer und Herbst.
6. Die differenzierte Betrachtung der primären Spalten unter dem Gesichtspunkt der Schwere der Fehlbildung zeigt saisonale Schwankungen nur bei den LK. LKG weisen für sich genommen keine saisonalen Schwankungen auf.
7. Der Nachweis saisonaler Schwankungen bei weiblichen Patienten mit LK widerspricht der Interpretation des multifaktoriellen Schwellenmodells durch *Fraser*, wonach epidemiologische Variationen bevorzugt bei dem häufiger betroffenen Geschlecht auftreten.

-
8. Bei einem aufgedeckten Konzeptionsminimum bei weiblichen LK im Winter und einer kritischen Entwicklungsphase 4 Wochen post conceptionem herrschen demnach in den Monaten Januar, Februar und März weniger teratogene und mehr protektive Einflüsse vor, in den Monaten April bis Dezember hingegen mehr teratogene oder weniger protektive Einflüsse.
 9. Mögliche, in der Zeit April bis Dezember saisonal wirksame teratogene Faktoren sind Influenza, der Gebrauch von Düngemitteln und Pestiziden in der Landwirtschaft, eine Diät der Mutter und das um diese Zeit sehr intensive UV-Licht.
 10. Einen denkbaren protektiven Faktor stellen die B-Vitamine dar (z.B. Folsäure). Die Folsäure-Aufnahme im Rahmen der Ernährung und ihr Blutspiegel weisen laut Studien von *Wickham et al.* ein Maximum von November bis Februar auf.
 11. LKG zeigen in dieser Studie keine saisonale Periodizität. Mögliche Ursachen dafür könnte eine starke genetische Komponente sein, die kaum durch exogene Faktoren modifiziert wird. Vorstellbar ist ebenfalls, dass sich der saisonale Einfluß auf die LKG in einer jahreszeitlich schwankenden Abortrate äußert.
 12. Die Konzeptionstermine der männlichen Merkmalsträger weisen bei keinem Spalttyp signifikante Abweichungen vom Bevölkerungsdurchschnitt auf.
 13. Die Verteilung der Konzeptionstermine der Spalten des sekundären Gaumens über das Jahr wich nicht von der Verteilung der Normalbevölkerung ab.
 14. Fehlende saisonale Schwankungen bei den Spalten des sekundären Gaumens können als Indiz für ätiologische Heterogenität der Spalten des primären und sekundären Gaumens gewertet werden.
Es besteht dennoch die Möglichkeit, daß auch Gaumenspalten einem saisonalen Einfluß unterliegen. Analog zu den primären Spalten manifestiert sich dieser Einfluß dabei eventuell besonders bei den leichteren Formen, wie Uvula bifida oder submukösen Gaumenspalten. Leichtere Formen sind jedoch im chirurgischen Krankengut, das die Basis dieser Studie bildet, unterrepräsentiert.

15. Die Vielzahl der weltweit gefundenen Schädigungszeitpunkte, das enorme Spektrum der möglichen kausalen Faktoren und die Komplexität des untersuchten Prozesses sprechen gegen eine einheitliche Ätiologie der Spaltbildungen. Vielmehr bewirkt die Interaktion zahlloser protektiver und teratogener Faktoren einen gleichen Phänotyp.

16. Auch ätiologische Heterogenität bietet nach Identifizierung verantwortlicher Faktoren die Möglichkeit zur Prävention.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Birgit Krost
Dittenberger Str. 7a
06114 Halle
birgit.krost@saalkreis.de

geb. 26.06.1973 in Merseburg
deutsche Staatsangehörigkeit
ledig, evangelisch

Schulbildung

1980 - 90

Polytechnische Oberschule in Salzmünde

1990 - 92

Hochschulreife am Thomas-Müntzer-Gymnasium in Halle

Berufsausbildung

9 / 1992 - 5 / 1999

Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

4 - 7 / 1998

PJ in der Abteilung für Hämatologie / Onkologie
Städtisches Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau

8 - 11 / 1998

PJ in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und
Plastische Chirurgie Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

11 / 1998 - 2 / 1999

PJ in der Abteilung für Chirurgie
Kantonsspital Luzern, Schweiz

5 / 1999

erfolgreicher Abschluss des Studiums der Humanmedizin

seit 10 / 99

Studium der Zahnmedizin an der Universität Leipzig

seit 10 / 00

Ärztin im Praktikum an der Klinik für Mund-, Kiefer- und
Gesichtschirurgie der Technischen Universität Dresden

Studienbegleitend

Famulaturen

2 / 1995

Innere Medizin im Kreiskrankenhaus Querfurt

2 / 1996

Rettungsstelle des Stadtkrankenhauses Halle

7 / 1996

chirurgischer Gemeinschaftspraxis Dr. Erbe / Dr. Höhler

3 / 1997

Abteilung für Kinderchirurgie, school of medicine, Alexandria,
Ägypten

Nebentätigkeit

1994 - 99

regelmäßige Studentendienste in der Klinik für Anästhesie und
Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Sonstiges

12 / 1996

First Certificate der Cambridge-Universität in Englisch

2-3 / 2000

Tropenmedizinischer Lehrgang, Universität Leipzig

Halle, 12.03.2001

Selbständigkeitserklärung
und
Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die diesem Antrag beiliegende Dissertation mit dem Titel "Saisonale Einflüsse bei der Entstehung von Lippen-Kiefer- Gaumenspalten" noch nie, weder ganz noch teilweise, im Rahmen eines anderen Promotionsverfahrens vorgelegt oder veröffentlicht habe.

Die vorliegende Arbeit habe ich ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Ich habe nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar Geld oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Halle, 12.03.2001

Birgit Krost

Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit wahrnehmen, all denen zu danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Prof. Dr. Dr. Schubert gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas. Seine Denkipulse garantierten dieser Arbeit ein breit gefächertes Untersuchungsspektrum.

Ich danke ebenfalls Dr. Dr. Schulz, durch dessen Vermittlung meine Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie erst zustande kam.

Meinen besonderen Dank möchte ich Prof. Dr. Haerting vom Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und medizinische Informatik aussprechen, der immer Zeit und ein offenes Ohr für mich hatte.

Auch Frau Haufe vom Universitätsrechenzentrum gilt mein Dank, hat sie sich doch mit bewundernswerter Geduld meiner statistischen Probleme angenommen.