

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. Tanja Fehm

Pränatale Diagnostik von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Schwangerschaftsverlauf, Begleitfehlbildungen und Outcome

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

David Argov

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Herr Prof. Dr. N. Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. P. Kozlowski

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Dr. N. Kübler

Meiner Familie

Zusammenfassung

Einleitung: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten stellen eine der häufigsten kongenitalen Fehlbildungen dar und treten mit einer Geburtsprävalenz von etwa 1:700 auf. Ursächlich ist von einer komplexen multifaktoriellen Ätiologie auszugehen. Die Fehlbildungen können in ihrer Ausprägung erheblich variieren. Man differenziert syndromale von nicht-syndromalen Fällen. Eine frühzeitige Diagnose ist für die Beratung und Planung von bedeutender Wichtigkeit. Therapeutisch sollte ein interdisziplinärer Ansatz verfolgt werden, in dem alle relevanten Berufsgruppen vertreten sind und zusammenarbeiten.

Material und Methoden: Mittels retrospektiver Datenanalyse aus den Datenbanken zweier Zentren für Pränatalmedizin wurden über einen Zeitraum von elf Jahren 389 Schwangerschaften mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten hinsichtlich pränataler Detektionsrate, -zeitpunkt und -ort, Schwangerschaftsverlauf, Geburt, Begleitfehlbildungen und Outcome untersucht.

Ergebnisse: In 33,4% der 389 Fälle verlief die Schwangerschaft komplikationsbehaftet. 76,3% aller untersuchten Fälle waren Lebendgeburten, 23,1% davon Frühgeborene. 24,9% der Spaltfehlbildungen stellten sich als Gaumenspalten heraus (52,1% Mädchen; 21,2% niedriger Apgar), 61,5% der Fälle waren Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte (60,8% Jungen; 8,6% niedriger Apgar), davon befanden sich 64,9% unilateral, 31,4% bilateral und 3,7% median. 13,5% der Fälle wurden als Lippenspalten (68,8% Jungen; 5,9% niedriger Apgar) klassifiziert, davon traten 86% einseitig auf. 43,4% aller Fälle wiesen weitere Begleitfehlbildungen auf. Von diesen wurden 81,1% als syndromale Fälle deklariert; darunter fanden sich 46,7% Chromosomenaberrationen und 37,2% monogenetisch vererbte Syndrome. Von den syndromalen Fällen zeigten 16,1% ein Langzeitüberleben über ein Jahr, während nicht-syndromale Fälle in 83,9% überlebten. Die pränatale Detektionsrate lag bei 65,3% und stieg mit Ausnahme der Fälle mit Gaumenspalten im Beobachtungszeitraum. 70,1% der syndromalen und 62,7% der nicht-syndromalen Fälle konnten pränatal detektiert werden. Die Detektionsrate bei Gaumenspalten lag bei 12,8%, bei Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten bei 84,9% und bei Lippenspalten bei 66,7%. 42,5% der detektierten Fälle wurden bereits vom primär untersuchenden Gynäkologen diagnostiziert, die übrigen Fälle erst in einem Pränatalzentrum. Die Mehrheit der Hochrisiko-Fälle (59,2%) konnte durch den Primäruntersucher entdeckt werden, während die meisten Niedrigrisiko-Fälle, Gaumenspalten und eingeschränkt untersuchbaren Patientinnen erst im Zentrum detektiert wurden. Dort wurde die Diagnose einer Spaltfehlbildung durchschnittlich in der 22. SSW gestellt, der Primäruntersucher stellte sie in der 25. SSW. Je eingeschränkter die Ultraschallbedingungen und je höher der BMI der Mutter, desto später fiel der Detektionszeitpunkt aus.

Diskussion und Schlussfolgerungen: Nikotin, Medikamente, Vorerkrankungen und Schwangerschaftskomplikationen beeinflussen das Outcome der Feten. Isolierte Spaltfehlbildungen stellen keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar. Die Situation multipel fehlgebildeter Feten muss differenziert betrachtet werden und bedarf einer genauen Evaluation. Die Kenntnis über die unterschiedlichen Spalt-Subtypen in der Diagnostik wird von Eigenschaften wie Lateralität, Geschlecht, Häufigkeit assoziierter Begleitfehlbildungen und Outcome komplettiert. Die Prognose der Betroffenen ist eng an das Vorhandensein weiterer Begleitfehlbildungen geknüpft. Daher ist eine gezielte Suche danach unerlässlich. Die allgemeinen Detektionsraten steigen. Weitere Bemühungen sind bei der bislang unzureichend erscheinenden pränatalen Diagnostik des fetalen Gaumens erforderlich. Das Konzept der Primärversorgung durch niedergelassene Gynäkologen und Weiterleitung an spezialisierte Zentren macht aus ökonomischen und medizinischen Gesichtspunkten Sinn. Die besten Detektionsraten werden von geübten und technisch gut ausgestatteten Untersuchern im Zeitraum um die 20. Schwangerschaftswoche herum erzielt.

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	American Cleft Palate - Craniofacial Association
Array CGH	<i>Array comparative genomic hybridization</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
CLO/CL	<i>Cleft lip only</i> , isolierte Lippenspalte
CLP	<i>Cleft lip palate</i> , Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte
CPO/CP	<i>Cleft palate only</i> , isolierte Gaumenspalte
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EUROCAT	<i>European surveillance of congenital anomalies</i>
ET	Errechter Termin
ICD-10-GM	<i>International Classification of Diseases 10, German Modification</i>
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IRF6	<i>Interferon regulatory factor 6</i>
IVF	In-Vitro-Fertilisation
LAHSHAL	Klassifikation (L: <i>lip</i> , A: <i>alveolus</i> , H: <i>hard palate</i> , S: <i>soft palate</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
MSX1	Msh homeobox 1
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PNAM	<i>Presurgical nasopalveolar moulding</i>
PVRL1	Poliovirus receptor-related 1
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
TBX22	<i>T-box transcription factor 22</i>
TGF α	<i>Transforming growth factor alpha</i>
TGF β 3	<i>Transforming growth factor beta 3</i>
TOP	<i>Termination of pregnancy</i> , Schwangerschaftsabbruch
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie	1
1.2 Embryologie und Ätiologie	1
1.3 Klassifikation.....	4
1.4 Diagnostik	6
1.5 Klinisches Management und Therapie	7
2 Ziele der Arbeit.....	11
3 Material und Methoden.....	13
3.1 Patienten	13
3.2 Material	15
3.3 Methoden.....	16
3.3.1 Auswahl der Fälle	16
3.3.2 Vervollständigung der Datensätze	17
3.3.3 Statistische Verarbeitung	19
3.4 Ethikvotum	19
4 Ergebnisse	20
4.1 Schwangerschaftsverlauf.....	20
4.1.1 Aktuelle Schwangerschaft	20
4.1.2 Verlauf bisheriger Schwangerschaften	22
4.2 Geburt.....	24
4.2.1 Geburtsmodus	24
4.2.2 Schwangerschaftsdauer.....	24
4.2.3 Metrische Daten der Lebendgeburten.....	24
4.2.4 Geschlechtsverteilung.....	26
4.3 Faziale Spaltfehlbildungen	27
4.3.1 Klassifikationen	27
4.3.2 Eigenschaften der unterschiedlichen Spaltfehlbildungstypen	28
4.4 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum	30
4.4.1 Allgemeines	30
4.4.2 Indikation	30
4.4.3 Untersuchungsbedingungen.....	32
4.5 Assoziierte kongenitale Fehlbildungen und Syndrome.....	34
4.5.1 Begleitfehlbildungen.....	34
4.5.2 Pränatale humangenetische Untersuchung	35
4.5.3 Assoziierte Syndrome	36
4.5.4 Outcome.....	38
4.5.5 Spaltfehlbildungstyp	40
4.6 Pränatale Detektion fazialer Spaltfehlbildungen.....	45

4.6.1 Allgemeine Detektionsrate	45
4.6.2 Begleitfehlbildungen und Syndrome	46
4.6.3 Spaltfehlbildungstypen	47
4.6.4 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum.....	53
4.7 Pränataler Detektionsort und -zeitpunkt.....	55
4.7.1 Detektionsort.....	55
4.7.2 Detektionszeitpunkt	60
4.7.3 Assoziierte Begleitfehlbildungen und Syndrome	63
4.7.4 Spaltfehlbildungstypen	66
4.7.5 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum.....	70
4.8 Falsch-positive Fälle.....	72
5 Diskussion.....	74
6 Schlussfolgerungen.....	88
7 Literatur- und Quellenverzeichnis	90
8 Anhang.....	104

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten stellen eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen dar. Ihre Geburtsprävalenz variiert in Abhängigkeit ethnischer und geographischer Merkmale sowie des Subtyps der Fehlbildung und tritt weltweit laut WHO-Bericht mit einer Häufigkeit von etwa 1:700 auf (1). In Deutschland lag die Gesamt-Prävalenz laut EUROCAT zwischen 1980 und 2012 bei 16,82 Fehlbildungen auf 10.000 Lebendgeburten (2, 3).

1.2 Embryologie und Ätiologie

Die Entwicklung des Gesichts findet zwischen der vierten und zehnten Woche der Embryonalzeit statt und ist ein komplexer Prozess, bei dem auftretende Fehler zu unterschiedlichen Fehlbildungen führen können (4). Unter dem Einfluss einwandernder Neuralleistenzellen aus dem dorsalen Neuroektoderm entstehen um die Mundbucht – das Stomodeum – herum fünf sogenannte Gesichtsfortsätze: der Stirnfortsatz und je zwei paarige Ober- und Unterkieferfortsätze (5). Diese Fortsätze besitzen Anteile aus Neuralleistemesenchym und dem erstem Schlundbogen (6).

Der Stirnfortsatz bildet die Stirn sowie Teile von Mund und oberer Nase, die paarigen Oberkieferfortsätze begrenzen die Mundbucht nach lateral. Die beiden Unterkieferfortsätze bilden den Boden des Stomodeum, fusionieren medial zu Unterkiefer und Unterlippe und geben damit dem Kinn maßgeblich seine Gestalt. Die Nase entsteht auf dem Stirnfortsatz, auf dessen beiden Seiten sich Riechplakoden bilden. Um diese wiederum schließt sich jeweils ein medialer und ein lateraler Nasenfortsatz. Schließlich liegen die Riechplakoden dann in den durch die Nasenfortsätze gebildeten Riechgruben, wobei die lateralen Nasenfortsätze die Nasenflügel darstellen. Nach Entstehung der Anlagen des äußeren Ohres und der Augen fusionieren die Oberkieferfortsätze medial jeweils mit den lateralen Nasenfortsätzen, sodass eine Verbindung zwischen Oberkiefer und Nasenflügeln entsteht. Die dabei entstehende Tränennasenlinie ist an der Bildung des Tränenapparats beteiligt. Die Umstellung der arteriellen Versorgung des Gesichts bewirkt dann einen Vorgang weiterer Verschmelzungen. Zentral fusionieren die medialen Nasenfortsätze

miteinander. Dabei entsteht in der Tiefe das Zwischenkiefersegment, welches das Philtrum, den Zwischenkieferknochen und den primären Gaumen bildet. Weiterhin wachsen die medialen mit den lateralen Nasenfortsätzen und mit den Oberkieferfortsätzen zusammen. Aus letzterer Verschmelzung erhalten Oberkiefer mit oberen Wangen sowie Oberlippe Kontinuität und das Nasenseptum entsteht. Daran schließen sich Wachstum und weitere Ausgestaltung der Gesichtsform an. Bei pathologischen Veränderungen der Fusion von medialem Nasen- mit Oberkiefer- und lateralem Nasenfortsatz können unilaterale oder bilaterale Lippenspalten unterschiedlicher Ausprägung entstehen. Das Spektrum reicht von kaum sichtbaren Einkerbungen der Lippe bis zu Spaltfehlbildungen bis zum Alveolarfortsatz des Oberkiefers (Lippen-Kiefer-Spalten). Eine Kombination mit der Gruppe der Gaumenspalten ist dabei möglich (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten). Seltener Formen sind die mediane Ober- bzw. mediane Unterlippenspalte.

Wie erwähnt entsteht bei der Verschmelzung der medialen Nasenfortsätze unter anderem das Zwischenkiefersegment, das letztlich den primären Gaumen bildet. Dieser liegt als kleiner Anteil des Hartgaumens zwischen den beiden Oberkieferfortsätzen vor dem Foramen incisivum und wird nach erfolgter Ossifikation auch als Os incisivum bezeichnet. Der sekundäre Gaumen beinhaltet den hinteren Anteil des Hartgaumens und den Weichgaumen. Er entsteht durch die Bildung lateraler Gaumenfortsätze an der Medialseite der beiden Oberkieferfortsätze. Die Gaumenfortsätze wachsen und verschmelzen unter Entstehung der Raphe palatina medial miteinander – bei Mädchen etwas später als bei Jungen. Zusätzlich fusionieren sie mit dem primären Gaumen in rostraler und mit dem Nasenseptum in kranialer Richtung. An der Verschmelzungslinie zwischen primärem und sekundärem Gaumen entsteht median der Canalis nasopalatinus, der obliteriert und rudimentär als Foramen incisivum vorhanden sein kann, sowie eine Sutur, die vom genannten Foramen nach lateral zwischen seitlichen Schneide- und Eckzahn zieht. Der vordere Abschnitt der fusionierten, lateralen Gaumenfortsätze verknöchert und wird damit zum harten Gaumen. Der hintere, ebenfalls fusionierende Anteil bildet den weichen Gaumen mit anhängender Uvula. Auch bei der Gaumenbildung kann es zu Störungen während der Fusion der beteiligten Strukturen kommen. Je nach Schwere des Defekts unterscheidet man submuköse Fehlbildungen, eine Uvula bifida, bei der lediglich die Uvula geteilt ist, Spaltfehlbildungen des weichen und harten Gaumens (isolierte Gaumenspalten) sowie Kombinationen mit Lippen-Kiefer-Spalten. Bei Letzteren verläuft die Spaltlinie durch

den sekundären Gaumen und die Fusionslinie zwischen sekundärem und primärem Gaumen. Weiter ist sie bis zum Alveolarfortsatz und zur Lippe zu verfolgen (6-8).

Fehlerhafte Verschmelzungen der Gesichtsfortsätze führen also zu orofazialen Spaltfehlbildungen. Als zelluläre Ursache kommen entweder mangelnder Kontakt zwischen den Fortsätzen (primäre Spaltbildung), fehlerhafte Migration bzw. Proliferation der Neuralleistenzellen oder eine Spaltbildung nach primär erfolgreicher Verschmelzung in Frage (sekundäre Spaltbildung). Zur Verbesserung des Verständnisses hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese dieser komplexen Vorgänge wird der Erforschung molekularer Vorgänge in letzter Zeit besondere Aufmerksamkeit zuteil (7, 9, 10).

Generell akzeptiert ist die These, dass Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten einer komplexen, multifaktoriellen Ätiologie unterliegen. Neben noch ungeklärten Ursachen spielen Umweltfaktoren, genetische Ursachen und deren Interaktion in der komplexen Pathogenese eine Rolle. Die Identifikation potentieller Risiko- bzw. Protektivfaktoren aus der Umwelt ist Gegenstand zahlreicher Studien, die in ihrer Aussagekraft und ihren Schlussfolgerungen inkonsistent sind. Als Teratogene werden Nikotin, Alkohol, Infekte, Antikonvulsiva, Kortikosteroide und weitere Substanzen, als protektive Faktoren Multivitamin-Komplemente, Folsäure und andere diätetische Maßnahmen diskutiert (11-15).

Für viele Formen syndromaler Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten konnten bereits relevante Gene und Genloci identifiziert werden: beispielsweise die Gene TBX22 bei X-Chromosomal vererbten Gaumenspalten, PVRL1 bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten im Rahmen eines ektodermalen Dysplasie-Syndroms und IRF6 beim Van-der-Woude-Syndrom. Neben dieser monogenetischen Vererbung gibt es ebenfalls einen Zusammenhang mit chromosomalen Aberrationen wie z.B. der Trisomie 13 (16). In der Forschung zur Ursache der heterogenen Gruppe der nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten konnten ebenfalls die Assoziation zu einigen Kandidaten-Genen (z.B. TGF α , MSX1, MTHFR, TGF β 3) hergestellt werden (15). Seit geraumer Zeit werden vor allem auch die Untersuchungen zur Erforschung der Interaktion zwischen Gen und Umwelt als erfolgsversprechend erachtet (17). Den Einfluss genetischer Faktoren unterstreicht die Tatsache, dass bei Vorhandensein betroffener Individuen in der Familie die Wiederholungswahrscheinlichkeit gegenüber nicht betroffenen Familien erhöht ist (17-19).

1.3 Klassifikation

Die Klassifikation komplexer Fehlbildungen kann hinsichtlich verschiedener Gesichtspunkte vorgenommen werden und bedient unterschiedliche Interessensgruppen. Im Falle der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten gibt es zahlreiche Klassifikationen mit unterschiedlichen zugrunde liegenden Überlegungen. Grundidee aller Klassifikationen ist eine exakte Dokumentation unter Berücksichtigung definierter Aspekte, die internationale Vergleichbarkeit unter anderem zu Forschungs- und Behandlungszwecken bietet. Sie verfolgen das Ziel, den weltweiten Umgang mit diesen Patienten zu verbessern und der Forschung einheitlichere Daten zur Analyse zur Verfügung zu stellen. Eine ideale, durchsetzungsfähige Klassifikation sollte international verständlich, einfach handzuhaben, nachvollziehbar und Computergestützt auswertbar sein. Zudem sollte sie jeden Subtyp erfassen (20).

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten können zunächst unter klinischen Gesichtspunkten eingruppiert werden. Dabei unterscheidet man einseitige von beidseitigen und je nach Ausmaß totale, partielle und verdeckte Fehlbildungen (10). Bei Auftreten in Zusammenhang mit weiteren Fehlbildungen und bekannten Syndromen werden sie den syndromalen Formen zugerechnet, die in der *Online Mendelian Inheritance in Man*-Datenbank gesammelt werden (21). Bekannte Beispiele sind das Van der Woude-Syndrom, das Stickler-Syndrom und das DiGeorge-Syndrom (22-24). Die sogenannten nicht-syndromalen Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten sind dagegen nicht mit strukturellen Fehlbildungen oder Entwicklungsanomalien vergesellschaftet und stellen den größeren Anteil dar (25). Neben der allgemeinen Bedeutung dieser Beobachtung wird die klinische Relevanz dieser Einteilung insbesondere für die an der Primärversorgung beteiligten Berufsgruppen offensichtlich, da Begleitfehlbildungen das Outcome der Patienten erheblich beeinflussen (26).

Außerdem kann man Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten entweder nach anatomischen oder embryologischen Gesichtspunkten einteilen. Unter den anatomischen Klassifikationen spielte die von Ritchie und Davis, die als Landmarke den Alveolarfortsatz vorsah, längere Zeit eine große Rolle (27). Mit zunehmendem Verständnis der Pathogenese wurden weitere Klassifikationen unter embryologisch-morphologischen Gesichtspunkten entwickelt. Auf dem Boden dieser teilt man die Spaltfehlbildungen in zwei Gruppen ein: Lippen-Kiefer-Spalten mit und ohne Gaumenspalte sowie isolierte Gaumenspalten. Letztgenannte Fehlbildungen sind dabei seltener (25). Obwohl sie

kombiniert auftreten können, sind beide ätiologisch unterschiedliche Entitäten (8, 28). Fogh-Anderson entwickelte im Jahre 1941 aus dieser Erkenntnis eine auf embryologischen Grundlagen fußende Weiterentwicklung der von Veau in 1931 vorgestellten Einteilung, in der er zwischen Spaltfehlbildungen des primären (Typ I), des primären und sekundären (Typ II) und des sekundären Gaumens (Typ III) unterschied (29, 30). Eine Modifikation dieser Klassifikation nahmen Kernahan und Stark 1958 vor. Sie schlugen eine weitere Unterteilung der Spaltfehlbildungen des primären Gaumens vor (31). Kernahan selbst erweiterte diese Einteilung im Jahre 1971, um ungewöhnliche Spaltformen mit einzuschließen. Es entstand die *striped Y*-Klassifikation (32). Weitere Ausarbeitungen folgten in 1977 durch Millard und 1998 durch Smith et al. (20, 33). Auf dem Boden Letzterer entstand im Jahre 1967 auf dem vierten internationalen Kongress für plastische und Wiederherstellungschirurgie in Rom die internationale Klassifikation der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (Tab. 1). Sie differenziert vier Gruppen: Spaltfehlbildungen des primären (Gruppe 1), des primären und sekundären (Gruppe 2) und des sekundären embryonalen Gaumens (Gruppe 3) sowie seltene Spaltformen (Gruppe 4) (34).

Gruppe	Beschreibung
Gruppe 1	Spaltfehlbildungen des primären embryonalen Gaumens Lippe uni/bilateral Kiefer uni/bilateral
Gruppe 2	Spaltfehlbildungen des primären und sekundären embryonalen Gaumens Lippe uni- und bilateral Kiefer uni- und bilateral Harter Gaumen uni- und bilateral Weicher Gaumen median
Gruppe 3	Spaltfehlbildungen des sekundären embryonalen Gaumens Harter Gaumen uni- und bilateral Weicher Gaumen median
Gruppe 4	Seltene Spaltformen

Tabelle 1: Internationale Klassifikation der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (1967)

Die im Jahre 1987 entstandene LAHSHAL-Klassifikation von Kriens findet bei der Diagnose-Verschlüsselung nach der von der WHO herausgegebenen *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) Berücksichtigung. Bei ihr stehen die Buchstaben L, A, H und S für die betroffene

anatomische Region – jeweils mit Seitenangabe (*lip, alveolus, hard palate, soft palate*) (35). Neben den Genannten wurden weitere, genauere und auf spezielle Fragestellungen abzielende Einteilungen entwickelt. Als Beispiel sei hier diejenige nach Nyberg erwähnt, deren Anwendungsort der pränatale Ultraschall ist und die damit Auskunft zum fetalen Outcome gibt (36).

Eine steigende Anzahl neuer Klassifikationssysteme versucht den neuen Erkenntnissen zu molekularer Embryologie und Ätiologie-Forschung gerecht zu werden (37). Eines davon ist die im Jahre 1998 von Tolarova entwickelte Einteilung. Diese differenziert in dem Kollektiv typische von atypische Spaltfehlbildungen und bildet folgende Gruppen: orofaziale Spaltfehlbildung im Rahmen von Sequenzen, Chromosomenaberrationen, monogenetischen Syndromen, bekannten Umweltfaktoren, multiplen kongenitalen Anomalien oder Spaltfehlbildung bei Vorhandensein eines siamesischen Zwillings (38).

1.4 Diagnostik

Die Pränatale Diagnostik von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ist neben der klinischen Evaluation des Patienten ein wichtiger Bestandteil des gesamten professionellen Umgangs mit Patienten und betroffenen Angehörigen und steht zeitlich an erster Stelle. Die frühzeitige Diagnose ist einerseits für die Planung der weiteren Schwangerschaft und der Geburt von eminenter Bedeutung. Andererseits können rechtzeitig therapeutische Maßnahmen und die Anbindung an spezialisierte Zentren sichergestellt sowie die Eltern psychosozial auf diese besondere Situation vorbereitet werden (39). Die Ultraschalluntersuchung im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge stellt dabei ein probates Mittel zur Fehlbildungsdiagnostik dar – viele Organsysteme können mit wachsender Genauigkeit untersucht werden (40, 41). Gleichzeitig ist die Methode nicht-invasiv und stellt nach vorherrschender Meinung bei medizinischer Indikation und unter Einhaltung vertretbarer Untersuchungszeiten kein erhöhtes Risiko für Fetus oder Mutter dar (42, 43). Insbesondere kombinierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spaltfehlbildungen können mit wachsender Genauigkeit und steigender Detektionsrate diagnostiziert werden. Die Darstellung der pathologischen Anatomie vor allem bei isolierten Gaumenspalten stellt den Untersucher vor größere Schwierigkeiten (44-46). Die Entwicklung sonographischer Zeichen und Möglichkeiten der drei- und vierdimensionalen Darstellung führen allerdings auch hier zu einer Verbesserung der Detektionsrate (47, 48). Wegen der immer weiteren Verbreitung fetaler

Magnetresonanztomographen (MRT) wird die intrauterine Schnittbild-Diagnostik ohne Strahlenbelastung derzeit als zusätzliches Instrument evaluiert (47, 49). Bei korrekter Indikation stellen – insbesondere bei orofazialen Malformationen im Rahmen multipler kongenitaler Fehlbildungen – auch humangenetische Untersuchungsmethoden eine wichtige Säule für Diagnostik und Prognose-Abschätzung dar (50).

1.5 Klinisches Management und Therapie

Die klinische Relevanz einer orofazialen Spaltfehlbildung unterliegt interindividuell in Abhängigkeit von Ausprägung und Art des Defekts, der die Pathologien in den Funktionen der Lippen, des Kiefers, des Gaumens und deren Zusammenspiel mit weiteren Organsystemen bedingt, großen Schwankungen (51-53). Ein weiterer wichtiger, Outcome-beeinflussender Faktor ist das Vorhandensein möglicher Begleitfehlbildungen neben der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte oder ein diese Fehlbildung einschließendes Syndrom. Aus diesem Grund sollte sowohl prä- als auch postnatal intensiv nach weiteren morphologischen Auffälligkeiten gefahndet werden, um rechtzeitig adäquate therapeutische Maßnahmen und weitere diagnostische Schritte einleiten zu können (50, 54).

Bei Betrachtung der Spaltfehlbildungen steht zunächst das Management potentieller Probleme beim Stillen des Neugeborenen und – neben der primären Sicherstellung der adäquaten Kalorienzufuhr – auch die Vermeidung Aspirations-assoziiierter Komplikationen und Bindungsprobleme zwischen Mutter und Kind im Vordergrund (52, 55, 56). Im weiteren Verlauf können gleichermaßen als sekundäre Probleme auch das Hör- und Sprechvermögen beeinträchtigt sein und kieferorthopädische sowie die Zahn-Hygiene betreffende Probleme auftreten (11, 57-61). Daneben ist ein weiteres Augenmerk auf die psychosoziale und emotionale Komponente – insbesondere auch auf den stigmatisierenden Charakter der Fehlbildung bzw. der Narbe nach chirurgischer Intervention – und damit die Integration in und Interaktion mit dem sozialen Umfeld zu legen (62-64). Die genannten Probleme des Spaltfehlbildungspatienten belegen die Notwendigkeit eines interdisziplinären Ansatzes bei der Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (65, 66). Jedes Kind sollte demnach ausführlich fächerübergreifend evaluiert werden, damit sich eine optimale und individuelle Therapie anschließen kann (67). Für sogenannte *cleft palate and craniofacial teams* in den USA und Kanada hat die *American Cleft Palate-Craniofacial Association* (ACPA) eine Reihe von Basis- und

Zusatzkriterien aufgestellt, die ein Team erfüllen muss, um die Qualität der Versorgung sicherzustellen. Die Organisation nennt ebenfalls die verschiedenen, in einem solchen Team zu vertretenden Fachrichtungen: in der Behandlung der Fehlbildung erfahrene Beteiligte aus Chirurgie (in der Regel Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie oder plastische Chirurgie sowie Neurochirurgie), Psychologie, Psychiatrie oder Sozialarbeit, Logopädie, pädiatrischer bzw. hausärztlicher Basisversorgung, Kieferorthopädie, Krankenpflege, Ophthalmologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Radiologie, pädiatrischer Zahnheilkunde oder allgemeiner Zahnheilkunde, Zahnprothetik, Audiologie, Genetik und pädiatrischer Intensivmedizin (68).

Grundsätzlich umfasst die chirurgisch-kieferorthopädische Therapie je nach Ausprägung der Fehlbildung folgende Prozeduren: Lippenverschluss, Gaumenverschluss, Osteoplastik, kieferorthopädische Therapie und potentielle Korrektur-Operationen. Das Vorgehen dabei ist allerdings nicht einheitlich, da viele Spaltzentren in Zeitpunkt und Technik unterschiedliche Behandlungsprotokolle verwenden (69, 70).

Präoperativ können verschiedene kieferorthopädische Techniken angewandt werden, um die Operation vorzubereiten, zu erleichtern und das operative Ergebnis zu unterstützen. Eine aktuelle und weit verbreitete Methode für das Management von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten stellt das *presurgical nasopalveolar molding* (PNAM) dar (71-73). Bei Defekten des Gaumens kann eine sogenannte Gaumenplatte (*palatal obturator*) nötig werden, die gewöhnlich ab den ersten Lebenstagen bis zum endgültigen Gaumenverschluss kieferorthopädisch angepasst eingesetzt wird und den Mund- vom Rachenraum trennt bzw. die oronasale Fistel abdichtet. Sie soll so eine zu große Abweichung der Zunge nach oben verhindern, die Nahrungsaufnahme, den Schluckakt und die Atmung unterstützen und das Wachstum des Oberkiefers im Sinne einer präoperativen Vorbereitung modulieren (74, 75).

Der Lippenverschluss – oft zusammen mit nasaler Korrektur durchgeführt – verfolgt das Ziel einer Kontinuitätsherstellung des *Musculus orbicularis ori* und der Wiederherstellung symmetrischer Verhältnisse der Nase und des Cupidobogens (76). Er wird in der Regel zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat durchgeführt (77). Bezüglich des eigentlichen chirurgischen Eingriffs existieren unterschiedliche Techniken. Randall entwickelte unter der Benutzung lateraler Gewebeanteile zur Defektfüllung die sogenannte Technik des *triangular flap*, deren Modifikation nach Fisher noch heute zum Einsatz kommt (78, 79). Aufgrund der ästhetischen

Beeinträchtigung des Philtrums durch diese Methoden konzipierte Millard eine auf Rotation basierende Lappen-Technik (*rotation advancement*). Darauf basierende Grundüberlegungen werden heute vorwiegend verwendet (80). Eine weitere Technik, die heute ebenfalls noch Beachtung findet, ist die *wave line incision*-Methode nach Pfeifer (81).

Den operativen Gaumenverschluss betreffend unterscheidet man ein- von zweizeitigen Verfahren. Bei Ersterem wird der Gaumen in einem Schritt komplett verschlossen, bei Letzterem wird zunächst eine Velumplastik und später eine Hartgaumenplastik durchgeführt (82, 83). Diese Konzepte und der Zeitpunkt der Prozeduren sind Gegenstand kontroverser Debatten (77). Frühe Verschlüsse des Hartgaumens verbessern das Outcome der Sprache infolge der verminderten velopharyngealen Insuffizienz, während späte Verschlüsse ein anatomisch adäquateres maxillo-faziales Wachstum der Knochen und Weichteile fördern und die Gesichtsproportionen weniger stören (70, 84). Letztlich ergibt sich ein Dilemma, für dessen abschließende Bewertung weitere hochwertige Studien benötigt werden (69). Allerdings ist – als Kompromiss zwischen Sprachbildung und Gesichtswachstum – allgemeiner Konsens, dass die operative Korrektur, für die wiederum vielfältige Techniken zur Verfügung stehen, bis zum 18. Lebensmonat abgeschlossen sein sollte (85).

Das Prinzip der Osteoplastik beschreibt die Implantation von Knochenmaterial in eine knöcherne Defektzone. Im Falle der alveolären Osteoplastik besteht der zu behandelnde Defekt in einer Spaltbildung des Kieferknochens. Die Kontinuitätsherstellung dient dazu, die Funktion von Knochen zu normalisieren, den regelrechten Durchbruch von Zähnen in diesem Bereich zu ermöglichen und Folgepathologien wie beispielsweise Sprachstörungen, oronasalen Fisteln, Malokklusionen oder Gesichtsasymmetrien vorzubeugen (86). Am häufigsten wird autologes Material aus dem Beckenkamm für die Operation verwendet (87). Auch Studien zu Knochenmaterial aus der Zellkultur (*tissue-engineering*) liefern vielversprechende Ergebnisse (88). Die heutzutage übliche Form der Osteoplastik als Methode der Wahl bei der Behandlung der Kieferspaltbildungen ist die sogenannte sekundäre Osteoplastik (87, 89). Diese findet etwa ab dem achten Lebensjahr in der Phase des frühen Wechselgebisses vor Durchbruch der Eckzähne statt, wenn das Gesichtswachstum zum größten Teil abgeschlossen ist (86). Sie ist der früher praktizierten primären Osteoplastik, die gleichzeitig mit dem Lippenverschluss im Säuglingsalter durchgeführt wird, überlegen

(89). Die alleinige tertiäre Osteoplastik, die dann durchgeführt wird, wenn das bleibende Gebiss entwickelt ist, zeigt ebenfalls schlechtere Ergebnisse (90).

Zusätzlich zu den Verschluss-Operationen werden bei vielen Patienten Revisionsoperationen nötig, bei denen Narben, Fehlstellungen zum Beispiel der Nase und andere ästhetische Aspekte korrigiert werden können (91). Wichtig ist außerdem zusätzlich zu den oben beschriebenen präoperativen kieferorthopädischen Maßnahmen eine gute und langfristige, postoperative Betreuung der Betroffenen durch einen erfahrenen Kieferorthopäden (92).

Mit dem Ziel, die Qualität zu verbessern und Vergleichbarkeit zu schaffen, erfordert die komplexe Therapie die Messung des Outcomes der Patienten (93). Während für Sprache, Gesichtswachstum und einige weitere Faktoren bereits international anerkannte Verfahren etabliert sind, fehlt noch ein Konsens über Instrumente zur Objektivierung zum Beispiel der postoperativen Ästhetik des Gesichts und anderer Variablen, die jedoch einen wichtigen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben und somit von bedeutender Wichtigkeit sind (94-96).

2 Ziele der Arbeit

Die vorliegende retrospektive Studie untersucht den Verlauf von Schwangerschaften mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, assoziierte Begleitfehlbildungen, das fetale Outcome sowie unterschiedliche Aspekte der vorgeburtlichen Detektion und zielt auf den Gewinn neuer und Bestätigung bekannter Erkenntnisse bezüglich des professionellen Umgangs mit Betroffenen aus pränatalmedizinischer Sicht.

Dafür werden der Schwangerschaftsverlauf und die postnatale Periode bei Auftreten einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte betrachtet. Generelle Auffälligkeiten, Komplikationen sowie mütterlicher Medikamentengebrauch werden zusätzlich zum Outcome der von der Fehlbildung betroffenen Feten und weiteren Daten zur Geburt ausgewertet. Dabei geht es um die Erarbeitung eines möglichst optimalen und Risiko-adaptierten Managements einer solchen Schwangerschaft, eine adäquate Beratung der Schwangeren hinsichtlich Risikofaktoren und des potentiellen Outcomes ihres Kindes sowie die Bereitstellung notwendiger Informationen für die Geburt und damit die Möglichkeit für die Geburtshelfer und weitere tangierte Disziplinen, vorbereitende Maßnahmen zur Geburt zu treffen.

Bei der dezidierten Untersuchung der Subtypen der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten geht es – mit dem Ziel prädiktive Parameter zu erhalten und eine umfassendere Schwangerschaftsberatung anbieten zu können – um die Frage, wie sich die einzelnen Gruppen hinsichtlich Outcome, Schwangerschaftsdauer und metrischen Daten unterscheiden. Letztlich sollen epidemiologisch, deskriptive Parameter für die Situation in Deutschland bereitgestellt werden.

Die Erhebung von Begleitfehlbildungen und Syndrom-Konstellationen bei Feten mit fazialer Malformation soll die Frage beantworten, welche synchronen Fehlbildungen gehäuft auftreten und inwiefern diese das Outcome modulieren. Sie soll damit zur Verbesserung des Managements der Behandlung von Betroffenen während der Schwangerschaft und unter der Geburt beitragen.

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit ergibt sich aus der Betrachtung der pränatalen Detektionsraten der Spaltfehlbildungen. Hier soll der aktuelle Stand der Qualität der vorgeburtlichen Diagnostik evaluiert und weiterhin gezeigt werden, inwieweit diese von zusätzlichen Begleitfehlbildungen, bestimmten Spaltfehlbildungstypen sowie der Sicht während der Ultraschall-Untersuchung und dem mütterlichen Body-Mass-Index

beeinflusst wird. Ziel ist die Ermittlung der Subgruppen mit niedriger Detektionsrate, falsch-negativer und falsch-positiver Befunde und damit eine Darstellung der diagnostischen Güte.

Der Ort der pränatalen Diagnosestellung stellt einen weiteren zu untersuchenden Punkt dieser Arbeit dar. Mit dem Ziel, das diagnostische Stufensystem mit primär untersuchenden Gynäkologen und spezialisierten Zentren für Pränatalmedizin und deren Expertise zu untersuchen, wird die Frage aufgeworfen, wo häufiger Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten detektiert werden und welchen Einfluss die Indikation zur Ultraschalluntersuchung, der Spaltfehlbildungssubtyp und Ultraschallsicht bzw. mütterlicher Body-Mass-Index darauf hat.

Schließlich wird der Frage nachgegangen, zu welchem Zeitpunkt in der Schwangerschaft die meisten Fälle mit fazialer Fehlbildung detektiert werden und wie die Variablen Subtyp der Spaltfehlbildung, Vorhandensein von Begleitfehlbildungen bzw. Syndromen oder Sicht bei der Sonographie und mütterlicher Body-Mass-Index auf diesen Zeitpunkt Einfluss nehmen. Hintergrund ist die Erörterung des bestmöglichen Zeitpunkts für ein sonographisches Fehlbildungs-Screening.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Bei der retrospektiven Analyse zur Untersuchung fazialer Malformationen konnten über einen Zeitraum von elf Jahren 389 Schwangerschaften mit von einer fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Feten identifiziert werden. Gewählt wurde ein zeitliches Intervall zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2010, das die Geburtstermine und die zu Beginn der Schwangerschaft errechneten Geburtstermine bei nicht-geborenen Feten einschloss. Die pränatale Population bildeten alle 389 Feten, der postnatal lebenden Population konnten noch 297 verbleibende Fälle zugeordnet werden. Alle inkludierten Fälle generierten sich somit aus der Betrachtung sowohl der adulten Schwangeren als auch des sich entwickelnden Feten bzw. Kindes.

Die Daten stammen aus dem Patientengut zweier spezialisierter Zentren für pränatale Medizin, die zusammengenommen alle inkludierten Schwangerschaftsfälle betreuten. In der Praxis für Pränatal-Medizin und Genetik praenatal.de in Düsseldorf (Zentrum 1) wurden 366 Fälle, in der Abteilung für pränatalen Ultraschall der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf (Zentrum 2) 23 Fälle erfasst.

Wie Tabelle 2 zeigt, betrug das Alter des adulten Patientenkollektivs – die Mütter der eingeschlossenen Fälle – im arithmetischen Mittel 31,4 Jahre, der Median lag bei 32,4 Jahren. Die älteste Patientin war 44,3 Jahre, die jüngste 15,6 Jahre alt.

Alter (in Jahren)	Anzahl Patientinnen	Anteil (in Prozent)
<20	14	3,6
20-24	43	11,1
25-29	80	20,6
30-34	137	35,2
35-39	99	25,4
≥40	16	4,1
Gesamt	389	100,0

Tabelle 2: Altersverteilung der adulten Population in Jahren

Alle den inkludierten Schwangerschaftsfällen zugehörigen adulten Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer in der postnatalen Population betrug 38,3 Wochen, der Median lag bei 38,9 Wochen. Die geringste

Schwangerschaftsdauer lag bei 23,0 Wochen, die längste Schwangerschaft dauerte 41,9 Wochen.

Zu Beginn der Arbeit wurden die im Folgenden beschriebenen und in Tabelle 3 dargelegten Einschlusskriterien festgelegt. Der Geburtstermin oder errechnete Geburtstermin bei nicht geborenen Feten musste zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2010 liegen. Alle Fälle mussten mindestens von einem der beiden Zentren für Pränatalmedizin betreut werden und eine orofaziale Malformation aufweisen. Darunter fielen isolierte oder kombinierte Spaltfehlbildungen der Lippe, des Kiefers und des Hart- oder Weichgaumens. Gewählt wurden ausschließlich Fälle, in denen bekannt war, ob eine Diagnose der genannten Fehlbildung bereits pränatal oder erst nach Ende der Schwangerschaft gestellt werden konnte. Weiterhin wurden nur die Fälle mit pränataler Detektion in die Untersuchungen mit aufgenommen, in denen der Ort der Diagnosestellung zu eruieren war.

Einschlusskriterien

Vorliegen einer orofazialen Spaltfehlbildung in der pränatalen Population

Information über den Zeitpunkt der Detektion der fazialen Spaltfehlbildung

Informationen über den Detektionsort bei pränataler Diagnose der fazialen Spaltfehlbildung

Geburtstermin oder errechneter Geburtstermin zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2010

Pränatale Ultraschall-Untersuchung in Zentrum 1 oder Zentrum 2

Tabelle 3: Einschlusskriterien für die retrospektive Analyse von Feten mit Spaltfehlbildungen

Ausgeschlossen aus dieser Arbeit wurden demnach alle Fälle, in denen keine Angabe zum Zeitpunkt der Detektion der Gesichtsfehlbildung oder zum Detektionsort bei pränataler Diagnose gemacht wurde. Außerdem wurde bei der Untersuchung einer Patientin in beiden Zentren und damit doppelter Nennung des Falls in den Datenbanken nur der im Zentrum 1 dokumentierte Verlauf berücksichtigt. Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte eine pränatal diagnostizierte Spaltfehlbildung dar, die sich postnatal nicht bestätigte. Diese falsch-positiven Fälle werden im Kapitel 4.8 näher charakterisiert. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der genannten Ausschlussgründe.

Ausschlussgrund	N
Keine Angabe zum Detektionszeitpunkt	10
Keine Angabe zum Detektionsort der pränatal diagnostizierten Fälle	4

Doppelte Fälle (Untersuchung in beiden Zentren)	9
Falsch-positive Fälle	3
Gesamt	26

Tabelle 4: Anzahl der durch die Ausschlusskriterien nicht berücksichtigten Fälle

3.2 Material

Das Material zu den 389 Fällen generiert sich aus den Anamnesedaten, Untersuchungsergebnissen und Nachsorgegesprächen aus den beiden genannten Zentren für pränatale Medizin.

Eine Schwangere wird üblicherweise von einem niedergelassenen Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe betreut. Während der Schwangerschaft sollten gemäß der Mutterschaftsrichtlinien verschiedene Screening-Untersuchungen stattfinden (97). Dazu gehören – neben ausführlicher Anamnese – zu festgelegten Zeiten in der Schwangerschaft auch drei Ultraschalluntersuchungen, die vom primär untersuchenden Gynäkologen durchgeführt werden. Aus unterschiedlichen – sowohl fetalen als auch maternalen – Gründen kann die Indikation zu einer weiterführenden Schwangerschaftsbetreuung im spezialisierten Zentrum für Pränatalmedizin gestellt werden oder als Selbstzahler-Leistung angeboten. Dort wird sowohl invasive als auch nicht-invasive Diagnostik und Therapie mit dem Ziel eines möglichst optimalen Verlaufs für Mutter und Kind betrieben. Ein Schwerpunkt bildet dort vor allem die Sonographie, die von Fachärzten, die gemäß DEGUM-Standard (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.) ausgebildet sind, durchgeführt wird. Dort kann das Ersttrimesterscreening zwischen den Schwangerschaftswochen 11+1 und 13+6 durchgeführt werden. Dieses beinhaltet eine erste Untersuchung der fetalen Organe, eine mögliche Messung der Nackentransparenz und Blutuntersuchung zum Erfassen des Risikos für Trisomie 13, 18 oder 21 sowie die Erfassung des persönlichen Risikos für eine Präeklampsie. Weiterhin gehört die sogenannte Ultraschall-Feindiagnostik zum Spektrum der Zentren für pränatale Medizin. Dabei werden zwischen der 20. und 21. Schwangerschaftswoche die fetalen Organe inklusive echokardiographischer Diagnostik hinsichtlich kongenitaler Malformationen beurteilt. Eine Doppler-Untersuchung findet vornehmlich zwischen der 26. und 38. Schwangerschaftswoche statt. Die pränatalen genetischen Untersuchungen umfassen – neben ausführlicher Beratung – die Amniozentese, die Chorionzottenbiopsie, die Nabelschnurpunktion, den fetalDNA-Test und die Chip-Analyse (Array CGH). An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass für jede der

genannten Verfahren eine strenge Indikationsstellung erforderlich ist und keines standardmäßig durchgeführt wird.

Nach der Geburt des Kindes wird jede Schwangere zur Qualitätssicherung zum Outcome ihres Kindes befragt. Dabei werden zusätzlich die metrischen Daten und das Geschlecht erfasst.

Bei allen hier inkludierten Patientinnen war die Betreuung durch ein Pränatalzentrum indiziert. Einen möglichen Grund stellte die bereits durch den primäruntersuchenden Gynäkologen diagnostizierte faziale Spaltfehlbildung dar. Andernfalls wurde ein Teil der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten vom spezialisierten Untersucher im Zentrum oder erst postnatal entdeckt. Das Material generierte sich also aus Daten des primär behandelnden Gynäkologen und aus den Untersuchungsergebnissen des betreuenden Pränatalzentrums.

3.3 Methoden

3.3.1 Auswahl der Fälle

Zur Identifizierung der entsprechend der Fragestellung auszuwählenden Schwangerschaftsfälle aus dem gesamten Patientenpool der beiden Pränatalzentren erfolgte zunächst eine systematische Recherche in den elektronischen Datenbanken beider Zentren. Die abgefragten Parameter sind in Tabelle 5 dargestellt.

Parameter	Maske	Suche nach
Postnatal	Geburtsstermin/ET	Zwischen 01.01.2000 und 31.12.2012
	ICD-10	„Q35“: Gaumenspalte „Q36“: Lippenspalte „Q37“: Gaumenspalte mit Lippenspalte „Q87“: Robin-Syndrom
Pränatal	Ultraschall Gesicht	„Auffällig“
	Andere Felder	„LKG“ „Lippe“ „Kiefer“ „Gaumen“ „Spalte“ „Gesicht“

Tabelle 5: Kriterien für Datenbankabfrage. ET: errechneter Termin. Groß-/Kleinschreibung mussten bei der Abfrage nicht beachtet werden. Verwendung des ICD-10-GM-2013.

Die Datenbankabfrage ergab im ersten Schritt 4012 Treffer, die in mindestens einem der Suchparameter Übereinstimmungen zeigten. Die darauf folgende Einzelfallüberprüfung konnte 3597 Fälle ausfindig machen, bei denen keine faziale Spaltfehlbildung vorlag und somit ausgeschlossen werden konnten. In den verbleibenden 415 Schwangerschaften wurden in der pränatalen, in der postnatalen oder in beiden Untersuchungsberichten fetale Spaltfehlbildungen des Gesichts dokumentiert. Unter Anwendung der in Kapitel 3.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien konnten weitere 26 der 415 Fälle identifiziert werden, die nicht mit in diese Arbeit aufgenommen wurden (s.a. Tab. 4). Am Ende dieser Fallauswahl konnten 389 den im Voraus definierten Kriterien entsprechenden Fälle zusammengestellt werden.

3.3.2 Vervollständigung der Datensätze

Nach der Zusammenstellung der 389 zu inkludierenden Fälle wurden die Datensätze jeweils um die im Weiteren beschriebenen Parameter vervollständigt. Im Anhang finden sich zusätzlich eine genaue Beschreibung der erhobenen Kategorien und eine Erläuterung zu deren Klassifikation.

Die Parameter betreffen, sofern nicht anders genannt, die aktuelle Schwangerschaft mit dem Feten mit fazialer Malformation. Die zugehörigen Informationen stammen aus der Anamnese, dem ärztlichen Untersuchungsbefund und postnatalen Erhebungen bzw. Untersuchungen nach Abort oder Schwangerschaftsabbruch.

Für jeden Fall wurde dokumentiert, aus welchem der beiden Pränatalzentren sein Datensatz stammt. Weiterhin erfolgte die Erhebung folgender metrischer Daten der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption: Alter, Größe und Gewicht mit BMI (Body-Mass-Index) (98). Letzterer wurde – wenn nicht bereits angegeben – im Rahmen der Arbeit errechnet. Außerdem wurden der qualitative und quantitative Konsum von Nikotin, der Gebrauch von Medikamenten während der Schwangerschaft, Vorerkrankungen seitens der Mutter, Auffälligkeiten und Anzahl bisheriger Schwangerschaften und Geburten (Gravida/Para) sowie der Konzeptionsmodus recherchiert und zugehörige Informationen den Datensätzen hinzugefügt. Die aktuelle Schwangerschaft wurde bezüglich der Anzahl der Feten, des fetalen Outcomes, des Geburtsmodus, der Schwangerschaftsdauer und bezüglich potentieller Komplikationen ausgewertet. Als fetale Daten flossen das Geburtsgewicht, die Länge und der Kopfumfang bei Geburt, der Apgar-Wert nach zehn Minuten, der Nabelarterien-pH-

Wert und das Geschlecht in die Untersuchungen mit ein. Für jeden Fall wurden zudem die Art und Seite der fazialen Malformation dokumentiert. Dabei diente je nach Detektionszeitpunkt der Spaltfehlbildung der pränatale Sonographie-Befund oder die Dokumentation nach Geburt bzw. Schwangerschaftsabbruch oder Abort als Quelle. Die uneinheitliche Dokumentation der gesichtsbezogenen Fehlbildungen wurde nachträglich im Rahmen dieser Arbeit in die anatomisch-embryologische ICD-10-GM-2013-Klassifikation nach Kriens (35) und in die von Nyberg vorgeschlagenen Gruppen (36) überführt. Des Weiteren wurden die Ultraschalluntersuchungen im spezialisierten Pränatalzentrum genauer betrachtet. Dabei wurden die fallspezifische Indikation zur Sonographie, die Sichtbedingungen und das Schwangerschaftsalter während der letzten Untersuchung im Zentrum ausgewertet. Schließlich stand im Zentrum der Arbeit die Ermittlung der Detektionsraten der fazialen Spaltfehlbildungen. Für diesen Zweck wurden vorgeburtliche Ultraschallbefunde untersucht und mit den Pathologien, die sich nach Geburt, Abort oder Abbruch der Schwangerschaft darstellten, verglichen, sodass für jeden Fall bezüglich der faziale Fehlbildung entweder die Eigenschaft „pränatal detektiert“ oder „postnatal detektiert“ festgehalten werden konnte. Bei vorgeburtlich gestellter Diagnose der gesichtsbezogenen Malformation wurden außerdem das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Detektion, sowie der Ort derselben – mit Unterscheidung zwischen den ausgewiesenen Pränatalzentren (Untersucher der Stufe DEGUM II/III) und dem Primäruntersucher (in der Regel niedergelassener Gynäkologe, DEGUM I) – dokumentiert. Bei zusätzlicher humangenetischer Betreuung wurden das Ergebnis und die Art der Untersuchungen in der Arbeit berücksichtigt. Schließlich lag ein weiterer Schwerpunkt auf den assoziierten Malformationen bei fazialen Spaltfehlbildungen. Waren Begleitfehlbildungen vorhanden, wurden diese nach dem befallenen Organsystem klassifiziert. In einem weiteren Schritt wurden alle komplexen Fehlbildungen näher betrachtet. Dabei wurde unter Zuhilfenahme der oben beschriebenen genetischen Untersuchungsergebnisse und der Online-Datenbank OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.omim.org>) untersucht, ob ein bekanntes monogenetisch vererbtes oder durch Chromosomenaberration hervorgerufenes Syndrom die Fehlbildungskonstellation erklären konnte oder ob ein starker Verdacht auf einen syndromalen Fetus bestand, ohne dass die gezielte Recherche eine Übereinstimmung mit bekannten Syndromen zeigte.

Die Informationen der 366 Fälle aus Zentrum 1 konnten – sofern angegeben – aus der Datenbank ausgelesen werden. Bei den 23 restlichen, aus dem Zentrum 2 stammenden

Fällen musste im Rahmen dieser Arbeit zusätzlich zur elektronischen Datenbank der Universitätsfrauenklinik auf die zugehörigen, archivierten Krankenakten der Universitätsfrauen- und Universitätskinderklinik zurückgegriffen werden, um die Datensätze – soweit Informationen darüber vorhanden waren – vervollständigen zu können. Je nach Dokumentationsstandard konnten einige Parameter nicht in allen 389 Fällen vollständig erhoben werden. Informationen dazu sind dann den jeweiligen Ergebnissen (s. Kapitel 4) vorangestellt. Am Ende dieser Recherche wurden alle 389 Datensätze für die statistische Auswertung in eine tabellarische Auflistung überführt.

3.3.3 Statistische Verarbeitung

Die ermittelten Daten wurden auf einem Personal Computer mit dem Betriebssystem Microsoft Windows® 7 Professional der Firma Microsoft Corporation und einem AMD Phenom(tm) II N850 Triple-Core Prozessor verarbeitet.

Für die allgemeine Datenakquisition wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 für Windows der Firma Microsoft Corporation verwendet. Die Weiterverarbeitung der Datensätze, dazu benötigte Berechnungen, tabellarische Darstellungen und die Erstellung grafischer Abbildungen wurden mithilfe des Statistik-Programms IBM® SPSS® Statistics 20 der Firma IBM Corporation durchgeführt.

3.4 Ethikvotum

Nach Prüfung des Studienprotokolls zur retrospektiven Datenanalyse bestanden gemäß der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf keine ethischen oder rechtlichen Bedenken. Dieser Arbeit wurde die Studiennummer 4599 zugeteilt.

4 Ergebnisse

4.1 Schwangerschaftsverlauf

4.1.1 Aktuelle Schwangerschaft

Dieses Kapitel stellt die Untersuchungsergebnisse zur aktuellen Schwangerschaft der inkludierten Patientinnen dar. Als aktuelle Schwangerschaft wird diejenige bezeichnet, in der die Patientin mit einem von einer fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Fetus schwanger ist. Von den 389 inkludierten Patientinnen wurden 366 Schwangerschaften (94,1%, n=389) im Zentrum 1 und 23 weitere (5,9%, n=389) im Zentrum 2 betreut.

Das Alter der insgesamt 389 Patientinnen betrug zum Zeitpunkt der Konzeption der untersuchten Schwangerschaft durchschnittlich 31,4 Jahre (SD=5,71 Jahre). Die jüngste Patientin war 15,6 Jahre, die älteste 44,3 Jahre alt. 3,6% der Patientinnen (14 Fälle, n=389) waren zum Zeitpunkt der Konzeption jünger als 20 Jahre, 11,1% (43 Fälle, n=389) waren zwischen 20 und 24 Jahre alt, in 20,6% (80 Fälle, n=389) der Fälle lag das Alter zwischen 25 und 29 Jahren, in 35,2% (137 Fälle, n=389) zwischen 30 und 34 Jahren, in 25,4% (99 Fälle, n=389) zwischen 35 und 39 Jahren und in 4,1% (16 Fälle, n=389) waren die Patientinnen 40 Jahre alt oder älter.

Der vor der Schwangerschaft geltende Body-Mass-Index der Schwangeren (BMI, Einheit: [1 kg/m²]) konnte in 271 Fällen (69,7%, n=389) berechnet werden. Im Mittel betrug der BMI vor der Schwangerschaft 24,7 kg/m² (SD=4,87 kg/m²). Der niedrigste Wert lag bei 16,7 kg/m², der höchste bei 40,7 kg/m². Zum Vergleich wurden Werte der BRD-Verteilung aus dem Jahr 2009/2010 herangezogen (99). Diese bezogen sich auf 30 bis unter 45 Jahre alte Frauen aus allen Bildungsgruppen. Bei der Klassifikation der Werte stellten sich zehn Fälle (3,7%, n=271) als untergewichtig (BRD-Verteilung: 3,1%), 164 Fälle (60,5%, n=271) als normalgewichtig (BRD-Verteilung: 60,2%), 56 Fälle (20,7%, n=271) als übergewichtig (BRD-Verteilung: 23,7%) und 41 Fälle (15,1%, n=271) als adipös heraus (BRD-Verteilung: 13,0%).

Bei der Nikotin-Anamnese wurde in 38 Fällen (9,8%, n=389) keine Angabe zum Raucherstatus gemacht. 82,6% der restlichen Patientinnen (290 Fälle, n=351) waren Nichtraucher, 17,4% (61 Fälle, n=351) wiesen eine positive Raucheranamnese zum Zeitpunkt der aktuellen Schwangerschaft auf. Bei den 61 Raucherinnen reichte die Menge an gerauchten Zigaretten pro Tag von zwei bis hin zu 40 Zigaretten. Im Mittel

wurden 10,6 Zigaretten pro Tag geraucht (SD=7,14 Zigaretten). 68,9% der Raucherinnen (42 Fälle, n=61) konsumierten eine bis zehn Zigaretten pro Tag, 26,2% von ihnen (16 Fälle, n=61) elf bis 20 Zigaretten pro Tag, 3,3% (zwei Fälle, n=61) 21 bis 30 Zigaretten pro Tag und 1,6% (ein Fall, n=61) mehr als 30 Zigaretten pro Tag.

In 14 der 389 von einer fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Schwangerschaftsfälle (3,6%, n=389) wurden Medikamente verschiedener Art eingenommen bzw. eine Strahlen- oder Chemotherapie durchgeführt (Tabelle A-17).

34 der 389 untersuchten Patientinnen (8,7%, n=389) gaben zum Zeitpunkt der aktuellen Schwangerschaft mindestens eine Vorerkrankung an (Tabelle A-18). Bei 130 von 389 Schwangeren (33,4%, n=389) traten im Rahmen der von der fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Schwangerschaft mindestens eine Komplikation auf. Die restlichen 259 Fälle (66,6%, n=389) verliefen regelrecht. In 98 der 130 komplikationsbehafteten Verläufe (25,2%, n=389) wurde eine Komplikation erhoben, in den restlichen 32 Fällen (8,2%, n=389) traten mindestens zwei Komplikationen auf. Die Tabellen A-2 und A-19 im Anhang geben Aufschluss über die Art und Häufigkeit der jeweiligen Schwangerschaftskomplikationen.

In 321 der Schwangerschaftsfälle (82,5%, n=389) konnten Angaben über die Art der Konzeption erhoben werden. 299 der 321 Schwangerschaften (93,1%, n=321) resultierten aus spontaner Konzeption, 22 von ihnen (6,9%, n=321) entstanden durch künstliche Befruchtung. In letztgenannter Gruppe wurde in elf Fällen (50,0%, n=22) eine Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) vorgenommen, in sieben Fällen (31,8%, n=22) eine In-vitro-Fertilisation (IVF) und in vier Fällen (18,2%, n=22) wurde die Art der künstlichen Befruchtung nicht näher dokumentiert.

361 der 389 untersuchten Frauen (92,8%, n=389) erwarteten in der aktuellen Schwangerschaft ein Kind. In 27 Fällen (6,9%, n=389) lagen Zwillingsschwangerschaften und in einem Fall (0,3%, n=389) eine Drillingschwangerschaft vor. Bei Mehrlingsschwangerschaften war jeweils nur ein Fetus von der fazialen Fehlbildung betroffen.

Das fetale Outcome bezeichnet den Ausgang der aktuellen Schwangerschaft bezüglich der fetalen und neonatalen Mortalität. In acht Fällen (2,1%, n=389) konnte diesbezüglich keine Angabe erhoben werden. 73,2% der Feten (279 Fälle, n=381) lebten nach mehr als einem Jahr nach der Geburt noch, während die restlichen 102 Fälle (26,8%, n=381) während der Schwangerschaft oder in einem Zeitraum bis zu einem Jahr nach der Geburt verstarben (Abb. 1). Unter den 102 verstorbenen Fällen fanden

sich 69 Schwangerschaftsabbrüche (18,1%, n=381), elf Totgeburten (2,9%, n=381) und vier Aborte (1,0%, n=381). In weiteren sechs Fällen (1,6%, n=381) trat ein neonataler Tod (Versterben innerhalb der ersten Lebenswoche) auf, zwölf Kinder (3,1%, n=381) verstarben im Verlauf des ersten Lebensjahres (später neonataler Tod). Insgesamt wurden somit 297 der 381 Feten (78,0%, n=381) geboren, von denen 279 (93,9%, n=297) ihr erstes Lebensjahr überlebten.

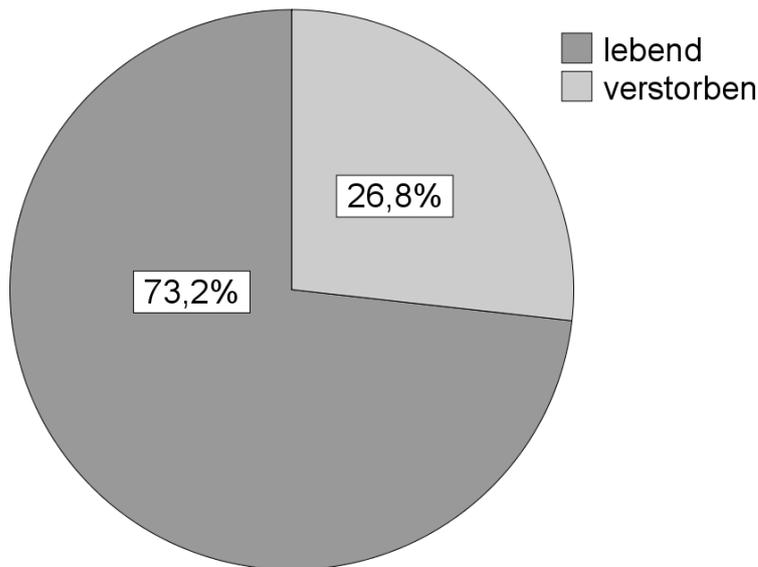


Abb. 1: Prozentuale Verteilung des Outcomes der Fälle mit fazialen Malformationen. Differenziert in lebende (länger als ein Jahr nach Geburt) und verstorbene Fälle (während der Schwangerschaft oder innerhalb des ersten Lebensjahres).

4.1.2 Verlauf bisheriger Schwangerschaften

In diesem Kapitel werden die Auswertungen vorausgegangener Schwangerschaften der inkludierten Patientinnen – unter Ausschluss der aktuellen Schwangerschaft mit dem von einer fazialen Malformation betroffenen Fetus – präsentiert.

28 der wegen ihrer Schwangerschaft mit einem von einer fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Fetus inkludierten Patientinnen (7,2%, n=389) waren bis zum Zeitpunkt der aktuellen Schwangerschaft noch nicht schwanger gewesen. Bei 107 der restlichen Patientinnen (27,5%, n=389) verliefen bisherige Schwangerschaften nicht regelrecht, in 254 Fällen (65,3%, n=389) fanden sich keine Auffälligkeiten. Zu den häufigsten Ursachen für eine auffällige Schwangerschaftsanamnese zählten Aborte (62,6%) und Schwangerschaftsabbrüche (25,9%). Die genaue Verteilung ist im Anhang in Tabelle A-5 und A-20 beschrieben.

Bei 139 der 389 Patientinnen (35,7%, n=389) konnte der Status bisher stattgehabter Geburten und Schwangerschaften nicht eruiert werden. In den restlichen 250 Fällen wurde die Anzahl bisheriger Schwangerschaften (Gravida) zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchungen im Pränatal-Zentrum erhoben und schloss somit die aktuelle Schwangerschaft mit ein. Die Anzahl bisheriger Schwangerschaften reichte von einer bis zu neun Graviditäten. Im Mittel waren die untersuchten Patientinnen bis zum genannten Zeitpunkt 2,7-mal (SD=1,31) schwanger. 28 Patientinnen (11,2%, n=250) waren zum Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung im Pränatal-Zentrum zum ersten Mal schwanger. 120 Frauen (48,0%, n=250) waren bereits zum zweiten Mal und 51 Frauen (20,4%, n=250) zum dritten Mal schwanger. Weitere 51 Frauen (20,4%, n=250) waren häufiger als drei Mal schwanger. Die Anzahl der bis zum Zeitpunkt oben genannter Ultraschalluntersuchung stattgehabter Geburten (Para) reichte von keiner bis acht. Im Mittel fanden 1,9 Geburten (SD=1,10) statt. Unter den 250 Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung 100 Frauen (40,0%, n=250) noch keine Lebendgeburt, davon waren 28 Frauen (28,0%, n=100) zum ersten Mal schwanger. Weitere 100 Frauen (40,0%, n=250) hatten bereits ein Kind geboren, die restlichen 50 Frauen (20,0%, n=250) mehr als ein Kind.

4.2 Geburt

In diesem Kapitel werden alle erhobenen Daten zur Geburt der von einer fazialen Malformation betroffenen Feten ausgewertet. 297 der 389 beobachteten Schwangerschaftsfälle (76,3%, n=389) resultierten in einer Lebendgeburt. In 84 Fällen (21,6%, n=389) fand keine Geburt statt und in acht Fällen (2,1%, n=389) wurde keine Angabe zum Outcome dokumentiert.

4.2.1 Geburtsmodus

In 224 aller lebend geborenen Fälle (75,4%, n=297) konnte der Geburtsmodus erhoben werden. In 41,5% der Fälle (93 Fälle, n=224) kam es zu einer spontanen Geburt. Drei dieser Fälle (3,2%, n=93) wurden hinsichtlich des Geburtsvorgangs als Risikogeburten eingestuft. Mit 119 Fällen (53,1%, n=224) stellen die per Kaiserschnitt geborenen Kinder die größte Gruppe dar. Dabei erfolgte in 110 Fällen (92,4%, n=119) ein primärer und in neun Fällen (7,6%, n=119) ein sekundärer Kaiserschnitt. In zwölf Fällen (5,4%, n=224) fand eine operativ-vaginale Entbindung statt. Unter diesen fanden sich neun Fälle (75,0%, n=12), in denen eine Vakuumentextraktion vorgenommen wurde und drei Fälle (25,0%, n=12), in denen eine Zangengeburt erfolgte.

4.2.2 Schwangerschaftsdauer

Zur Auswertung der Schwangerschaftsdauer bei Feten mit fazialer Fehlbildung konnten 294 der 297 Lebendgeborenen (99,0%, n=297) hinzugezogen werden. In drei Fällen (1,0%, n=297) wurde keine Angabe zur Schwangerschaftsdauer gemacht.

Im Mittel dauerten die Schwangerschaften 38,3 Wochen (SD=2,77 SSW). In der 24. SSW wurde das früheste Frühgeborene geboren, in der 42. SSW kam das am spätesten geborene Kind dieser Population auf die Welt. Es fanden sich 68 Frühgeburten (23,1%, n=294), von denen drei vor der 28. SSW und sieben vor der 32. SSW geboren wurden. 226 Kinder (76,9%, n=294) wurden zum Termin geboren.

4.2.3 Metrische Daten der Lebendgeburten

Bei 288 der 297 Lebendgeborenen (97,0%, n=297) mit fazialen Spaltfehlbildungen wurde das Geburtsgewicht dokumentiert, in neun Fällen (3,0%, n=297) wurde dazu keine Angabe gemacht.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht lag bei 3054,9 Gramm (SD=789,62 Gramm). Das niedrigste Gewicht betrug 650, das höchste 5710 Gramm. Darstellungen zur Häufigkeit der Feten in Abhängigkeit vom klassierten Geburtsgewicht finden sich im Anhang (Tabelle A-8 und A-20).

Bei der Einteilung nach Perzentilen konnte ein Fall (0,3%, n=288) aufgrund fehlender Dokumentation der Schwangerschaftsdauer nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden. 11,5% der Fälle (33 Fälle, n=287) befanden sich mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der fünften Perzentile. 88,5% der Lebendgeborenen (254 Fälle, n=287) kamen mit einem Geburtsgewicht, das sich über der fünften Perzentile befand, zur Welt.

Für 254 der 297 geborenen Kinder (85,5%, n=297) wurde die Geburtslänge dokumentiert, während in den restlichen 43 Fällen (14,5%, n=297) diesbezüglich keine Angabe gemacht werden konnte. Die durchschnittliche Geburtslänge betrug 49,9cm (SD=4,37cm). Die geringste Länge betrug 31cm, die höchste 60cm. 32 Lebendgeburten mit Spaltfehlbildung des Gesichts (12,6%, n=254) befanden sich mit ihrer Geburtslänge unterhalb der fünften Perzentile, 222 Kinder (87,4%, n=254) lagen darüber.

In 197 Fällen (66,3%, n=297) konnte der nach der Geburt gemessene Kopfumfang erhoben werden. Im Durchschnitt lag der gemessene Kopfumfang bei 34,4cm (SD=2,14cm). Der geringste Umfang maß 27cm, der größte 40cm. 7,1% der Fälle (14 Fälle, n=197) lagen mit dem Kopfumfang unterhalb der fünften Perzentile, während sich 92,9% der Fälle (183 Fälle, n=197) oberhalb der fünften Perzentile befanden.

Der Apgar-Wert nach zehn Minuten konnte bei 146 (49,2%, n=297) der 297 Lebendgeburten erhoben werden. In 151 Fällen (50,8%, n=297) fehlte diese Angabe. 87,7% (128 Fälle, n=146) erreichten einen gemäß Methodik optimalen Wert, 11,0% der Fälle (16 Fälle, n=146) wurden als gefährdet und 1,4% der Fälle (zwei Fälle, n=146) als akut gefährdet eingestuft.

Bei 74 Fällen (24,9%, n=297) konnte der nach der Geburt gemessene pH-Wert der Nabelarterie erhoben werden, in den restlichen 223 Fällen (75,1%, n=297) fehlte dieser Wert. In 62,2% der Fälle (46 Fälle, n=74) lag der Wert im normalen Bereich. In 37,8% der Fälle (28 Fälle, n=74) lag der pH-Wert unter 7,2 und war damit azidotisch verändert. Darunter befanden sich 71,4% (20 Fälle, n=28) mit einer leichten, 17,9% (fünf Fälle, n=28) mit einer mäßigen und 10,7% (drei Fälle, n=28) mit einer schweren Azidose.

4.2.4 Geschlechtsverteilung

In der fetalen Gesamtpopulation konnte in 388 der 389 Fälle (99,7%, n=389) das Geschlecht bestimmt werden. 58,0% der Feten (225 Fälle, n=388) waren männlich, 42,0% (163 Fälle, n=388) weiblich (Abb. 2).

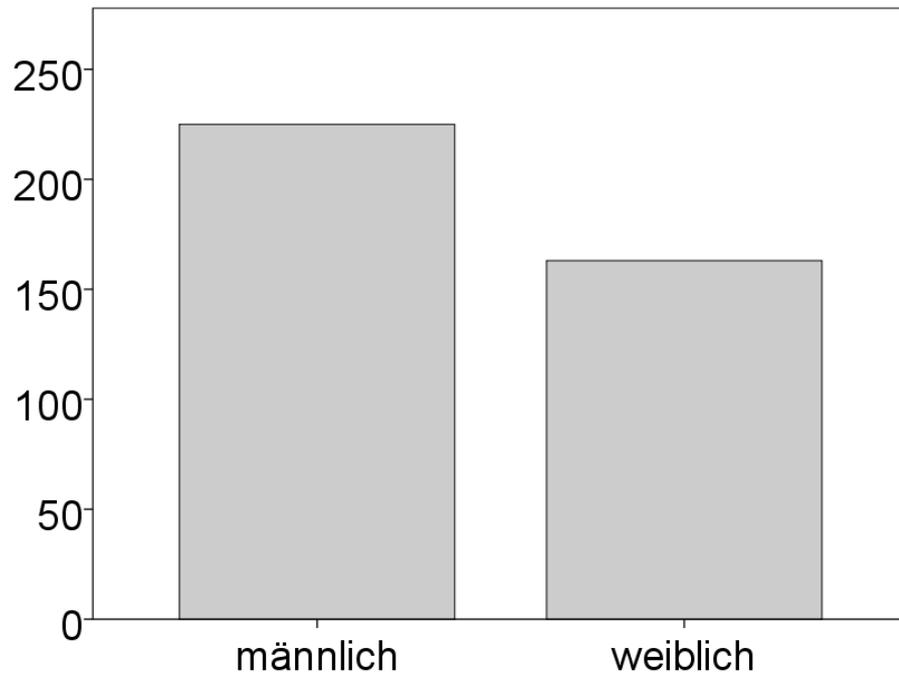


Abb. 2: Absolute Häufigkeiten der lebendgeborenen Fälle mit fazialer Spaltfehlbildung hinsichtlich der Geschlechterverteilung.

4.3 Faziale Spaltfehlbildungen

4.3.1 Klassifikationen

Alle 389 Patientinnen waren mit einem von einer fazialen Spaltfehlbildung betroffenen Fetus schwanger. Um Einheitlichkeit und Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden diese Malformationen nach verschiedenen Gesichtspunkten klassifiziert.

Die Fehlbildungen wurden in die folgenden drei Gruppen eingeteilt: Lippenspalte (CLO, *cleft lip only*), Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte (CL/P, *cleft lip with/without palate*), Gaumenspalte (CPO, *cleft palate only*). Andere, seltenere Spaltformen des Gesichts, die nicht in diese Klassifikation einzuordnen waren, traten in diesem Studienkollektiv nicht auf. In 377 Fällen (96,9%, n=389) konnte eine Zuteilung in eine der drei genannten Gruppen erfolgen. 24,9% der Spaltfehlbildungen (94 Fälle, n=377) wurden als Gaumenspalten, 61,5% (232 Fälle, n=377) als Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte und 13,5% (51 Fälle, n=377) als Lippenspalten bezeichnet. In zwölf der 389 Fälle (3,1%, n=389) ließ sich anhand der Dokumentation kein Spaltfehlbildungstyp festlegen.

In 268 Fällen (68,9%, n=389) wurde auch die betroffene Seite der Spaltfehlbildung dokumentiert. Die Datenerhebung ergab, dass sich alle Gaumenspalten mit Seitenangabe gemäß ihrer embryologischen Entstehung median befanden (100,0%, 31 Fälle, n=31). In der Gruppe der Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte mit Seitenangabe traten 64,9% der Fälle (126 Fälle, n=194) einseitig auf. Davon wiederum waren 47,6% der Fehlbildungen links (60 Fälle, n=126) und 31,7% der Fälle rechts (40 Fälle, n=126). In 20,6% der Fälle (26 Fälle, n=126) war neben der Einseitigkeit keine weitere Angabe dokumentiert. In 31,4% der Fälle (61 Fälle, n=194) trat die Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte bilateral auf, in 3,6% der Fälle (sieben Fälle, n=194) median. Die Lippenspalten mit Seitenangabe waren zu 86,0% einseitig (37 Fälle, n=43), davon befanden sich 21,6% der Malformationen rechts (acht Fälle, n=37), 45,9% links (17 Fälle, n=37) und in 32,4% der Fälle war die Seite nur als unilateral deklariert (zwölf Fälle, n=37). Weiterhin betrug der Anteil bilateraler Lippenspalten 14,0% (sechs Fälle, n=43). Es gab keinen Fall medianer Lippenspalten (Tabelle 6).

Fazialer Spaltfehlbildungstyp	Rechts	Links	Unilat. n.n.b.	Median	Bilateral
Gaumenspalten	-	-	-	31	-

Lippenspalten	8	17	12	-	14
Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	40	60	26	7	61

Tabelle 6: Anzahl der verschiedenen Spalttypen innerhalb der fetalen Population; aufgeschlüsselt nach Seite der Fehlbildung. Unilat. n.n.b: Einseitig, nicht näher bezeichnet.

In 370 Fällen (95,1%, n=389) konnte eine Zuordnung zu einer der Subgruppen des ICD-10-Katalogs erfolgen. 19 Fälle (4,9%, n=389) konnten aufgrund fehlender Angaben diesbezüglich nicht klassifiziert werden. 82 Fälle (22,2%, n=370) wurden Kapitel Q35 zugeordnet, 51 Fälle (13,8%, n=370) Kapitel Q36 und 226 Fälle (61,1%, n=370) Kapitel Q37. Elf Fälle mit Gaumenspalte (3,0%, n=370) wurden als Pierre-Robin-Syndrom im Kapitel Q87.0 zusammengefasst. Tabelle A-11 und A-21 im Anhang stellt die genaue Häufigkeitsverteilung innerhalb der vier Gruppen dar.

Bei der von Nyberg vorgeschlagenen Klassifikation werden die 94 Fälle isolierter Gaumenspalten nicht berücksichtigt. Außerdem konnte aufgrund unzureichender Datenlage in 49 Fällen (12,6%, n=389) keine Zuordnung zu den unten genannten Gruppen erfolgen. Somit wurden insgesamt 246 Fehlbildungsfälle klassifiziert. 20,7% dieser Fälle (51 Fälle, n=246) wurden als Typ 1-Fehlbildung (isolierte Lippenspalten) deklariert, 51,2% (126 Fälle, n=246) als Typ 2 (unilaterale Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte), 24,8% der Fälle (61 Fälle, n=246) als Typ 3 (bilaterale Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte), 2,8% (sieben Fälle, n=246) gehörten zu den Typ 4-Fehlbildungen (mediane Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte) und 0,4% (ein Fall, n=246) zum Typ 5 (faziale Malformationen, die mit Amnionbändern assoziiert sind).

4.3.2 Eigenschaften der unterschiedlichen Spaltfehlbildungstypen

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von Feten mit Gaumenspalten lag bei 38,2 Schwangerschaftswochen (SSW) (SD=2,80 SSW), bei Feten mit Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte bei 38,3 SSW (SD=2,78 SSW) und bei Lippenspalten bei 38,3 SSW (SD=2,75 SSW). Bei dieser Untersuchung konnten 292 der 297 geborenen Fälle (98,3%, n=297) aufgrund ausreichender Daten eingeschlossen werden. Die Fälle mit Gaumenspalten waren in 23,5% (20 Fälle, n=85) Frühgeborene, die Fälle mit Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte in 23,1% (37 Fälle, n=160) und die Fälle mit Lippenspalten in 23,4% (11 Fälle, n=47) (Tabelle A-24).

Von Gaumenspalten betroffene Kinder erreichten im Durchschnitt ein Geburtsgewicht von 2964,3 Gramm (SD=781,76 Gramm), von Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne

Gaumenspalte Betroffene ein Geburtsgewicht von 3070,4 Gramm (SD=793,46 Gramm) und von Lippenspalten Betroffene ein Geburtsgewicht von 3176,4 Gramm (SD=797,21 Gramm). In elf der 297 geborenen Fälle (3,7%, n=297) wurde das Geburtsgewicht nicht dokumentiert. 15,9% der von Gaumenspalten betroffenen Neugeborenen (13 Fälle, n=82) lagen mit ihrem Geburtsgewicht unterhalb der fünften Perzentile, in der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte befanden sich 10,8% der Fälle (17 Fälle, n=157) unterhalb der fünften Perzentile und in der Gruppe der Lippenspalten lagen 4,3% (zwei Fälle, n=46) unterhalb der fünften Perzentile. Die jeweils restlichen Fälle lagen mit ihrem Geburtsgewicht oberhalb der fünften Perzentile. Bei zwölf der 297 geborenen Fälle (4,0%, n=297) konnte über die Perzentile des Geburtsgewichts keine Aussage getroffen werden. Dabei war in elf Fällen kein Geburtsgewicht dokumentiert, bei einem Fall fehlte die Angabe zur Schwangerschaftsdauer (Tabelle A-25).

In den drei anatomisch klassifizierten Gruppen von Spaltfehlbildungen ergaben sich Unterschiede hinsichtlich des Apgar-Wertes, der zehn Minuten nach der Geburt ermittelt wurde. Kinder mit Gaumenspalten zeigten in 21,2% (zehn Fälle, n=47) einen nicht-optimalen Wert (Apgar-Wert ≤ 8 , gefährdete und akut gefährdete Fälle), Neugeborene mit Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte zeigten einen solchen Wert in 8,6% der Fälle (sieben Fälle, n=81) und Kinder mit Lippenspalten in 5,9% der Fälle (ein Fall, n=17). In 152 Fällen (51,2%, n=297) konnte der Apgar-Wert aufgrund der Datenlage nicht erhoben werden. Von Gaumenspalten betroffene Neugeborene zeigten in 41,4% der Fälle (zwölf Fälle, n=29) eine im Blut der Nabelarterie messbare Azidose (pH<7,20), von Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalte betroffene Kinder in 40,0% (14 Fälle, n=35) und Kinder mit Lippenspalte in 22,2% (zwei Fälle, n=9). In 224 Fällen (75,4%, n=297) konnte das Ergebnis der pH-Messung nicht erhoben werden.

In den 377 Fällen, in denen eine Zuordnung zu einem Spaltfehlbildungstyp vorgenommen werden konnte, wurde eine Auswertung hinsichtlich der Geschlechterverteilung vorgenommen. Insgesamt überwog der Anteil männlicher Fälle mit fazialer Malformation mit 58,6% (221 Fälle, n=377) gegenüber dem Anteil weiblicher Fälle, der 41,4% (156 Fälle, n=377) betrug. Bei den Gaumenspalten waren 47,9% (45 Fälle, n=94) männlich, 52,1% (49 Fälle, n=94) weiblich. Daraus ergab sich ein Verhältnis von Jungen zu Mädchen von 0,92. Lag eine Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte vor, waren 60,8% der Betroffenen (141 Fälle, n=232) männlich,

39,2% (91 Fälle, n=232) weiblich. Die sich daraus ergebende Ratio „männlich zu weiblich“ betrug 1,55. Wurde eine Lippenspalte diagnostiziert, betrug der Anteil männlicher Fälle 68,6% (35 Fälle, n=51), der weibliche Anteil betrug 31,4% (16 Fälle, n=51). Das sich daraus ergebende Verhältnis von Jungen zu Mädchen lag bei 2,19 (Tabelle 7).

Fazialer Spaltfehlbildungstyp	Männlich	Weiblich	Ratio m:w
Alle	58,6 (221)	41,4 (156)	1,42:1
Gaumenspalten	47,9 (45)	52,1 (49)	0,92:1
Lippenspalten	68,6 (35)	31,4 (16)	2,19:1
Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	60,8 (141)	39,2 (91)	1,55:1

Tabelle 7: Anteile der männlichen und weiblichen Fälle an der Gesamtpopulation der von fazialen Spaltfehlbildungen betroffenen Fälle in Prozent (und deren absolute Anzahl). Ratio: Verhältnis männlicher zu weiblicher Fälle, berechnet auf einen weiblichen Fall mit Spaltfehlbildung.

4.4 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum

4.4.1 Allgemeines

Dieses Kapitel thematisiert die Untersuchungen der 389 inkludierten und von fazialen Malformationen betroffenen Schwangerschaftsfälle mittels Ultraschall in einem der beiden pränatalmedizinischen Zentren. Zusätzlich zur umfassenden sonographischen Abklärung wurden bei einigen Patientinnen, die sich nach Aufklärung und Prüfung der Indikation für den Eingriff entschieden, auch invasive humangenetische Untersuchungen durchgeführt.

4.4.2 Indikation

Grundlage für die sonographische Untersuchung der Patientinnen in einem spezialisierten Zentrum für pränatale Medizin ist die Indikationsstellung. Generell sind sogenannte Risikoschwangerschaften für diese weiterführende Untersuchung indiziert. Folgende Faktoren bedingen eine solche Risikoschwangerschaft im Allgemeinen¹ oder im Speziellen² hinsichtlich einer fazialen Spaltfehlbildung und gelten somit als Indikation für eine erweiterte Betreuung der Schwangeren:

- Maternales Alter über 34 Jahre^{1,+}

- Maternale Angst bezüglich der Schwangerschaft^{1,+}
- Maternale Krankheit oder Schwangerschaftskomplikation^{1,+}
- Totgeburt bei Verwandtem^{1,+}
- Mehrlingsgravidität^{1,+}
- parentale Konsanguinität^{1,+}
- auffällige Serumprobe^{1,+}
- Maternale oder paternale faziale Spaltfehlbildung; Verwandter mit fazialer Spaltfehlbildung^{2,++}
- elterliche Anomalie, elterliches Syndrom, elterliche Fehlbildung außer einer fazialen Spaltfehlbildung^{1,++}
- frühere Schwangerschaft mit Anomalie, Syndrom, Fehlbildung außer einer fazialen Spaltfehlbildung^{1,++}
- Verwandter mit Anomalie, Syndrom, Fehlbildung außer einer fazialen Spaltfehlbildung^{1,++}
- Auffälliger Befund der DEGUM I-Ultraschall-Untersuchung^{1,2,+++}

Aufgrund einer der oben dargestellten Indikationen überwies der niedergelassene Gynäkologe in seiner Funktion als Primäruntersucher (i.d.R. DEGUM Stufe I) die Schwangere in eines dieser Zentren. Diese Indikationen zur weiterführenden Ultraschalluntersuchung wurden für diese Arbeit in drei verschiedene Risikogruppen (niedrig⁺, mittel⁺⁺, hoch⁺⁺⁺) hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens auffälliger sonographischer Befunde eingeteilt.

In der Hochrisiko-Gruppe war die Wahrscheinlichkeit demnach größer, dass die Ultraschalluntersuchung ein auffälliges Ergebnis bestätigte und auch zur Diagnose einer „nicht-normalen“ Schwangerschaft führte. Daher war der vom niedergelassenen Gynäkologen bereits als auffällig eingeschätzte Sonographie-Befund als Hochrisiko-Indikation zu werten. Im Bereich eines mittleren Risikos für eine Schwangerschaft liegen alle Formen von Fehlbildungen, Anomalien oder Syndrom seitens der Eltern, Verwandter oder früherer Schwangerschaften. Mütterliches Alter über 34 Jahren, mütterliche Angst oder Unsicherheit in Bezug auf die Schwangerschaft, Konsanguinität der Eltern, auffällige Serumproben und Totgeburten bei Verwandten bergen ein niedrigeres Risiko.

Der Niedrigrisikogruppe waren 144 Fälle (37,4%, n=385) zuzuordnen, der Gruppe mittleren Risikos 38 Fälle (9,9%, n=385) und der Hochrisikogruppe 203 Fälle (52,7%,

n=385). In vier Fällen (1,0%, n=389) konnte zu der Indikation für die Untersuchung im spezialisierten Zentrum keine Angabe gemacht werden.

Zur Niedrigrisikogruppe wurden 79 Fälle (54,9%, n=144) gezählt, in denen ein mütterliches Alter über 34 Jahren vorlag, neun Fälle (6,3%, n=144), in denen die Patientin Angst bezüglich der Schwangerschaft geäußert hatte, 30 Fälle (20,8%, n=144), in denen Schwangerschaftskomplikationen oder eine mütterliche Krankheit vorlagen, 19 Fälle (13,2%, n=144), in denen eine Mehrlingsgravidität vorlag, ein Fall (0,7%, n=144), in dem die Eltern blutsverwandt waren, fünf Fälle (3,5%, n=144), in denen eine auffällige Serumkonstellation vorlag und ein Fall (0,7%, n=144), bei dem anamnestisch bei einer Verwandten der Patientin eine Totgeburt vorgekommen war. Zur Gruppe mittleren Risikos wurden drei Fälle (7,9%, n=38) gezählt, in denen die Patienten selber eine faziale Spaltfehlbildung hatte, fünf Fälle (13,2%, n=38), in denen der Vater von einer solchen Malformation betroffen war, drei Fälle (7,9%, n=38), in denen ein früheres Kind der Patientin von einer Spaltfehlbildung betroffen war, zwei Fälle (5,3%, n=38), in denen ein Verwandter der Schwangeren eine Spaltfehlbildung aufwies, vier Fälle (10,5%, n=38), in denen die Mutter oder der Vater eine Anomalie, ein Syndrom oder eine Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung aufwies, 13 Fälle (34,2%, n=38), in denen Kinder einer früheren Schwangerschaft eine Anomalie, ein Syndrom oder eine Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung aufwiesen und acht Fälle (21,1%, n=38), in denen ein Verwandter der Schwangeren eine Anomalie, ein Syndrom oder eine Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung aufwies. Zu der Hochrisikogruppe wurden 203 Fälle gezählt, in denen der Primäruntersucher bereits die Diagnose einer fazialen Malformation stellte oder den hochgradigen Verdacht auf eine Spaltfehlbildung äußerte und damit eine weiterführende Untersuchung im Zentrum indizierte.

4.4.3 Untersuchungsbedingungen

Bei der Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum wurden die individuellen Sichtverhältnisse dokumentiert, die bei jeder Untersuchung durch verschiedene Faktoren – insbesondere die mütterliche Bauchdecke oder die kindliche Lage – beeinflusst werden. Auf der einen Seite galten die Untersuchungsbedingungen als ausreichend, wenn der Untersucher davon ausging, dass sein Befund vernachlässigbar von äußeren Umständen, die die sonographische Sicht verändern, beeinflusst wurde. Auf der anderen Seite wurde die sonographische Sicht als eingeschränkt bezeichnet,

wenn von einer mäßigen oder starken Beeinflussung des Ergebnisses auszugehen war. Grundlage für die auf diesen Annahmen beruhenden Untersuchungen war die Ultraschalluntersuchung, die zur Detektion der fazialen Malformation führte, oder die letzte Untersuchung im Zentrum, wenn die Diagnose der Spaltfehlbildung erst postnatal erfolgte. Im Rahmen dieser Arbeit wurde davon ausgegangen, dass die Beurteilung der Sichtbedingungen durch den Ultraschall-Untersucher der DEGUM Stufe II/III insofern objektiviert werden konnte, dass der zuweisende Primäruntersucher gleiche oder ähnliche Bedingungen vorgefunden hatte.

In 92 Fällen (23,7%, n=389) wurde keine Angabe hinsichtlich der Untersuchungsbedingungen gemacht. In 191 der 297 übrigen untersuchten Fälle (64,3%, n=297) dokumentierte der Untersucher ausreichende und in 106 Fällen (35,7%, n=297) eingeschränkte Sichtbedingungen. Die Untersuchungen eingeschränkter Beurteilbarkeit wurden anhand der Störquelle weiter untergliedert. In 33,0% der Fälle (35 Fälle, n=106) lag mütterliche Adipositas zugrunde. In 28,3% (30 Fälle, n=106) fand der Untersucher eine in Bezug auf die Sichtverhältnisse ungünstige Kindslage vor, in 23,6% (25 Fälle, n=106) war die Beurteilbarkeit der Sonographie aufgrund des hohen Schwangerschaftsalters zum Zeitpunkt der Untersuchung vermindert, in 7,5% (acht Fälle, n=106) wurden ungünstige Umstände nicht weiter klassifiziert, in 3,8% der Fälle (vier Fälle, n=106) behinderten Kindsbewegungen die Ultraschalluntersuchung, in 2,8% (drei Fälle, n=106) wurden schlechte Sichtbedingungen bezüglich des Uterus oder des Fruchtwassers dokumentiert und in 0,9% der Fälle (ein Fall, n=106) beeinflussten Darmüberlagerungen die Bedingungen.

4.5 Assoziierte kongenitale Fehlbildungen und Syndrome

4.5.1 Begleitfehlbildungen

169 der 389 Fälle mit fazialen Spaltfehlbildungen wiesen weitere, angeborene Fehlbildungen auf. Die Prävalenz betrug somit 43,4%. Die restlichen 220 Fälle (56,6%, n=389) stellten isolierte faziale Malformationen dar.

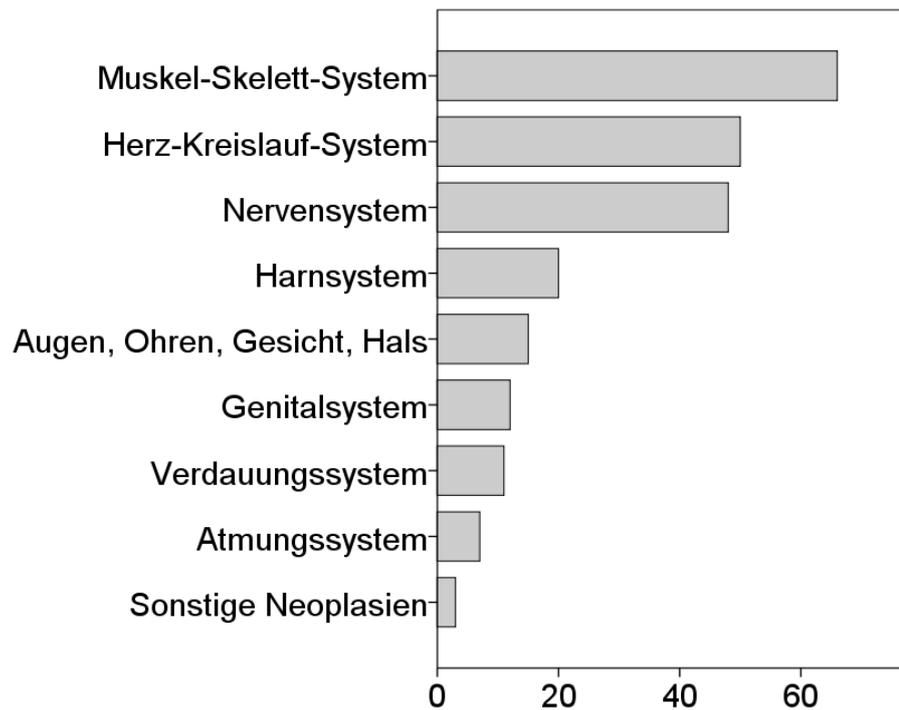


Abb. 3: Absolute Anzahl aufgetretener assoziierter kongenitaler Fehlbildungen bei allen Fällen mit fazialen Spaltfehlbildungen, sortiert nach betroffenem Organsystem.

Die 169 Einzelfälle mit Begleitfehlbildungen waren in Summe von 232 assoziierten Fehlbildungen betroffen. 28,4% davon (66 Fälle, n=232) waren Fehlbildungen des Muskel-Skelett-Systems, gefolgt von Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems, die 21,6% der Fälle (50 Fälle, n=232) ausmachten. Das Nervensystem war in 20,7% der Fälle (48 Fälle, n=232), das Harnsystems in 8,6% (20 Fälle, n=232) und Augen, Ohren, Gesicht und Hals in 6,5% der Fälle (15 Fälle, n=232) betroffen. Schließlich traten in 5,2% der Fälle (zwölf Fälle, n=232) Fehlbildungen des Genitalsystems, in 4,7% der Fälle (elf Fälle, n=232) des Verdauungssystems und in 3,0% der Fälle (sieben Fälle,

n=232) des Atmungssystems auf. In 1,3% der Fälle (drei Fälle, n=232) wurden sonstige Neoplasien diagnostiziert (Abb. 3).

Gaben die Mütter an, Raucherin zu sein, waren weitere fetale Begleitfehlbildungen in 49,2% der Fälle (30 Fälle, n=61) vorhanden. Bei Nichtraucherinnen betrug dieser Anteil 43,1% (125 Fälle, n=290). Bei der reinen Betrachtung der nicht-syndromalen Fälle (s.u.) war die gleiche Tendenz zu beobachten. Bei Rauchern betrug der Anteil kongenitaler Begleitfehlbildungen 20,5% (acht Fälle, n=39), bei Nicht-Rauchern 10,8% (20 Fälle, n=185).

4.5.2 Pränatale humangenetische Untersuchung

In 122 der 169 Fälle mit Begleitfehlbildungen (72,2%, n=169) wurde vorgeburtlich eine invasive humangenetische Untersuchung durchgeführt, in 46 Fällen (27,2%, n=169) wurde keine durchgeführt und in einem Fall (0,6%, n=169) wurde dazu keine Angabe gemacht. Die Untersuchungen zeigten folgende Resultate: 64 Fälle (52,5%, n=122) wiesen Chromosomenaberrationen auf. Davon konnte in 51 Fällen numerische (79,7%, n=64) und in 13 (20,3%, n=64) strukturelle Chromosomenveränderungen festgestellt werden. 29 Fälle (23,8%, n=122) fielen durch ein monogenetisch vererbtes Syndrom oder eine genetische Assoziation auf. In den restlichen 29 Fällen (23,8%, n=122) zeigten die Untersuchungen keinen pathologischen Befund. Dreizehn dieser 29 Fälle (44,8%, n=29) wurden später aufgrund durch die Methodik festgelegte Stigmata einem unbekanntem Syndrom zugeordnet wurden, die restlichen 16 Fälle (55,2%, n=29) stellten sich als nicht syndromal heraus.

220 der 389 (56,6%, n=389) in diese Arbeit eingeschlossener Feten wiesen keine weiteren Begleitfehlbildungen auf. In 151 dieser Fälle (68,6%, n=220) wurde pränatal keine humangenetische Diagnostik durchgeführt, in einem der 220 Fälle (0,5%, n=220) konnte dazu keine Angabe gemacht werden. Die restlichen 68 Fälle (30,9%, n=220) wurden während der Schwangerschaft humangenetisch untersucht. 66 der genetisch untersuchten Fälle (97,1%, n=68) wiesen keinen pathologischen Befund auf. Zwei der 66 Fälle (2,9%, n=68) zeigten chromosomale Aberrationen, die sich phänotypisch jedoch nicht in der fazialen Malformation assoziierten Begleitfehlbildungen widerspiegelten (Tabelle A-31). Bezogen auf die gesamte Studienpopulation wurden also 190 Fälle (49,1%, n=387) humangenetisch untersucht, 197 Fälle (50,9%, n=387) nicht. In zwei Fällen (0,5%, n=389) lagen keine Informationen über die Durchführung

einer solchen Untersuchung vor. Von den 190 insgesamt während der Schwangerschaft durchgeführten invasiven humangenetischen Untersuchungen konnte in 10 Fällen (5,3%, n=190) keine Angabe über die Art der Untersuchung gemacht werden. Unter den 180 restlichen Fällen stellte die Amniozentese mit 133 Fällen (73,9%, n=180) den größten Anteil dar. Weiterhin wurde 26-mal (14,4%, n=180) eine Chordozentese und 21-mal (11,7%, n=180) eine Chorionzottenbiopsie durchgeführt.

Bei den Fällen mit bilateraler Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte (70,5%, 43 Fälle, n=61), medianer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (85,7%, sechs Fälle, n=7) und bilateraler Lippenspalte (66,7%, vier Fälle, n=6) wurde in der Mehrzahl der Fälle eine humangenetische Untersuchung während der Schwangerschaft empfohlen und durchgeführt. Bei medianer Gaumenspalte wurde in 40,0% (zwölf Fälle, n=30) eine humangenetische Untersuchung durchgeführt, in der Gruppe der unilateralen Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte in 46,0% (58 Fälle, n=126) und bei den Fällen mit einseitiger Lippenspalte in 18,9% (sieben Fälle, n=37) (Tabelle A-32). In der Gruppe der pränatal detektierten Spaltfehlbildungen wurde – die Fälle mit unilateraler Lippenspalte ausgenommen – häufiger eine solche Untersuchung durchgeführt als in den vorgeburtlich nicht bekannten Fällen. Bei 122 der 389 inkludierten Fälle (31,4%, n=389) konnte aufgrund der Datenlage keine Auswertung bezüglich dieser Merkmale unternommen werden.

4.5.3 Assoziierte Syndrome

Unter den 169 Fällen mit kongenitalen Begleitfehlbildungen fanden sich 137 Fälle (81,1%, n=169) mit syndromalem Charakter, die unter anderem mithilfe humangenetischer Untersuchungen identifiziert wurden. 32 Fälle mit weiteren Malformationen (18,9%, n=169) waren damit nicht-syndromal, hatten also Begleitfehlbildungen ohne Assoziation zu einem Syndrom (Tabelle A-26). Auf alle Fälle bezogen stellten sich also 35,2% (137 Fälle, n=389) der Feten als syndromal dar.

Unter diesen Fällen fanden sich 64 Betroffene (46,7%, n=137) mit klinisch relevanten Chromosomenaberrationen, 51 Fälle (37,2%, n=137) mit monogenetisch vererbten Syndromen oder Assoziationen und 22 als unklare Syndrome definierte Fälle (16,1%, n=137) (Abb. 4).

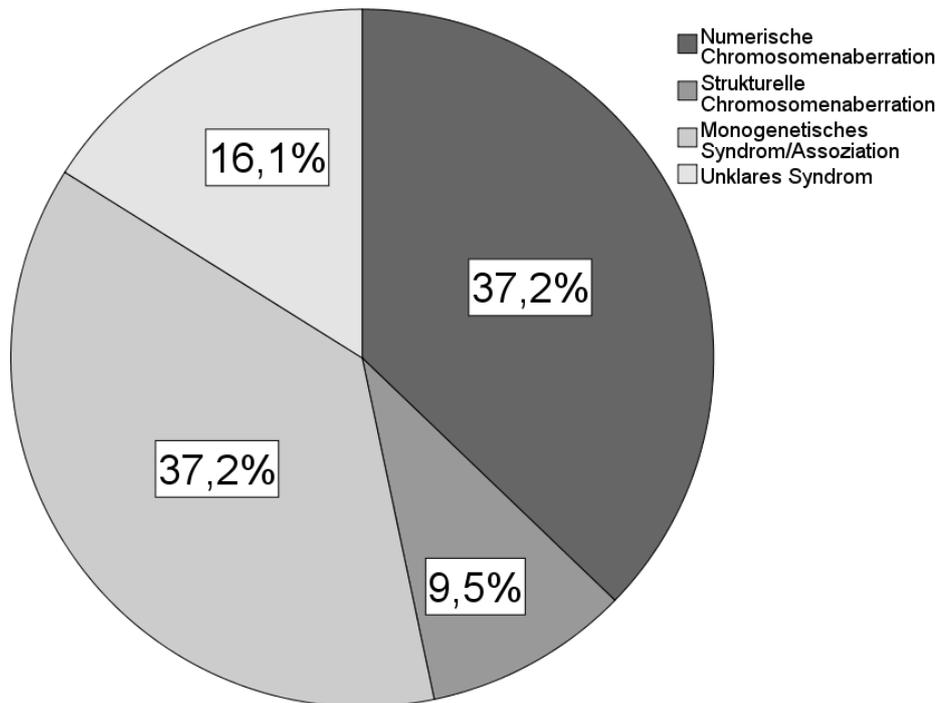


Abb. 4: Verteilung aller syndromaler Fälle mit fazialer Spaltfehlbildung in den Gruppen der zugrunde liegenden Pathologie. Angabe als relative Häufigkeiten, bezogen auf alle syndromalen Fälle.

Die 64 von chromosomalen Aberrationen betroffenen Fälle bestanden aus 51 numerischen (79,7%, n=64) und 13 strukturellen Veränderungen (20,3%, n=64), die alle bereits pränatal in der humangenetischen Untersuchung detektiert werden konnten. In der Gruppe der von numerischen Chromosomenaberrationen betroffenen Feten zeigten sich folgende Abweichungen vom normalen Chromosomenbefund: in 64,7% (33 Fälle, n=51) dieser Aberrationen ergab die Analyse des Karyotyps eine Trisomie 13, in 13,7% (sieben Fälle, n=51) eine Trisomie 18 und in 7,8% (vier Fälle, n=51) einen triploiden Chromosomensatz. Sämtliche aufgetretenen numerischen Aberrationen sind im Anhang in Tabelle A-27 dargestellt. Bei den Fällen mit strukturellen Chromosomenaberrationen zeigten sich die folgende Chromosomenbefunde: das Mikrodeletionssyndrom 22q11 trat in 23,1% der Fälle (drei Fälle, n=13) auf, das Wolf-Hirschhorn-Syndrom in 15,4% (zwei Fälle, n=13). Alle weiteren auftretenden strukturellen Aberrationen sind im Anhang in Tabelle A-28 aufgelistet.

Zu den 29 Fällen mit vorgeburtlich durch humangenetische Untersuchungen diagnostizierten monogenetisch vererbten Syndromen kamen weiterhin 22 solcher Fälle hinzu, die aus dem Kollektiv stammten, die vor der Geburt nicht humangenetisch untersucht wurden. So waren insgesamt 51 der 137 syndromalen Fälle (37,2%, n=137)

von monogenetisch vererbten Syndromen oder genetischen Assoziationen betroffen (s. Tabelle A-28). Unter den monogenetisch vererbten Syndromen fanden sich elf Fälle mit Pierre-Robin-Sequenz (21,6%, n=51), fünf Fälle mit VACTERL-Assoziation (9,8%, n=51), fünf Fälle mit Holoprosenzephalie-Syndrom (9,8%, n=51) und vier Fälle mit Dandy-Walker-Syndrom (7,8%, n=51). Tabelle A-29 im Anhang zeigt eine Auflistung aller identifizierter monogenetischer Syndrome oder genetischer Assoziationen mit ihren Häufigkeiten.

22 Fälle (16,1%, n=137) wurden aufgrund der vorher definierten Klassifikationskriterien (>2 Begleitfehlbildungen oder typische Stigmata) den Feten mit syndromalem Aspekt ohne bekannte Ätiologie zugerechnet. Bei diesen konnte weder durch genetische Analyse noch durch systematische Recherche von Datenbanken (OMIM) ein bekanntes Syndrom identifiziert werden. Die 22 Fälle setzten sich aus neun vorgeburtlich nicht humangenetisch untersuchten Fällen und aus dreizehn humangenetisch untersuchten Feten, deren Analyse keinen pathologischen Befund zeigte, zusammen. In der Gruppe der unklaren Syndrome (n=22) stellten sich die im Anhang in Tabelle A-30 abgebildeten Fehlbildungskonstellationen dar.

32 der 169 Fälle (18,9%, n=169) mit Begleitfehlbildungen wurden als nicht-syndromal klassifiziert, da sie weder typische Stigmata zeigten noch einen auffälligen Karyotyp aufwiesen. 15 dieser 32 Fälle (46,9 %, n=32) gehörten zu der Gruppe der Feten, die pränatal keine humangenetische Untersuchung erhalten hatten, 16 Fälle (50,0%, n=32) wurden bereits vorgeburtlich humangenetisch untersucht, wiesen aber keinen pathologischen Befund auf und in einem der 32 Fälle (3,1%, n=32) konnte keine Angabe dazu gemacht werden, ob eine humangenetische Untersuchung durchgeführt worden war.

4.5.4 Outcome

97,2% der Fälle ohne Begleitfehlbildungen (209 Fälle, n=215) überlebten nach der Geburt das erste Lebensjahr, während in der Gruppe der Feten mit Begleitfehlbildungen noch 42,2% der Fälle (70 Fälle, n=166) nach ihrem ersten Lebensjahr lebten. In acht Fällen (2,1%, n=389) konnte aufgrund der Datenlage kein Outcome erhoben werden.

Bei den verstorbenen Feten ohne Begleitfehlbildungen wurde die Schwangerschaft in vier Fällen (66,7%, n=6) abgebrochen, in einem Fall (16,7%, n=6) erfolgte eine Totgeburt und in einem weiteren Fall (16,7%, n=6) verstarb das Kind innerhalb der

ersten Lebenswoche. Bei den verstorbenen Feten mit assoziierten Malformationen wurden in 67,7% (65 Fälle, n=96) die Schwangerschaft abgebrochen, in 12,5% (zwölf Fälle, n=96) verstarben die Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche, in 10,4% (zehn Fälle, n=96) erfolgte eine Totgeburt, in 5,2% (fünf Fälle, n=96) verstarben die Kinder nach Vollendung der ersten Lebenswoche innerhalb des ersten Lebensjahres und in 4,2% (vier Fälle, n=96) fand ein Abort statt.

Bei Differenzierung der gesamten Studienpopulation in Fälle, die nach ihrem ersten Lebensjahr noch lebten, und in Fälle, die nicht geboren wurden oder bis zum Ende des ersten Lebensjahres verstarben, konnten verschiedene Prävalenzen hinsichtlich assoziierter Fehlbildungen beobachtet werden. In der lebenden Population lag diese bei 25,1% (70 Fälle, n=279), in der verstorbenen Population bei 94,1% (96 Fälle, n=102). Die jeweils restlichen Fälle waren nicht von Begleitfehlbildungen betroffen (Tabelle 8).

Population	Begleitfehlbildungen	Keine Begleitfehlbildungen
Lebende Fälle	25,1% (70)	74,9% (209)
Verstorbene Fälle	94,1% (96)	5,9% (6)

Tabelle 8: Prävalenz von Fällen mit Begleitfehlbildungen und von isolierten Fällen fazialer Malformation in Abhängigkeit vom Outcome. Lebende Fälle: Population der Fälle, die länger als das erste Lebensjahr überlebten. Verstorbene Fälle: Population der Fälle, die während der Schwangerschaft oder innerhalb des ersten Lebensjahres verstarben.

Feten ohne syndromale Charakteristika verstarben in 5,6% der Fälle (14 Fälle, n=248) während der Schwangerschaft oder während des ersten Lebensjahres, während syndromalen Feten in 66,2% der Fälle (88 Fälle, n=133) in diesem Zeitraum verstarben. Waren syndromale Fälle von einer numerischen Chromosomenaberration betroffen, verstarben 88,2% der Fälle (45 Fälle, n=51) während der Schwangerschaft oder während des ersten Lebensjahres. Bei von strukturellen Chromosomenaberrationen betroffenen Feten überlebten 69,2% der Fälle (neun Fälle, n=13) denselben Zeitraum nicht. Beim Auftreten monogenetischer Syndrome starben 51,0% der betroffenen Feten (26 Fälle, n=51). Bei den Feten mit unklarem Syndrom verstarben 52,4% der Fälle (elf Fälle, n=21). Tabelle A-33 im Anhang listet alle erfassten Syndrome im Einzelnen auf und stellt die jeweiligen Anteile an verstorbenen und überlebten Fällen dar. In einem Fall mit unklarem Syndrom (0,7%, n=137) konnte das Outcome nicht ermittelt werden, sodass die Liste 136 der 137 syndromalen Fällen umfasst.

In Hinblick auf den syndromalen Charakter wurde in der Gesamtpopulation eine mindestens ein Jahr nach Geburt lebende von einer während der Schwangerschaft oder bis ein Jahr nach Geburt verstorbenen Gruppe unterschieden. Die Prävalenz syndromaler Feten lag in der Gruppe verstorbener Fälle bei 89,2% (91 Fälle, n=102), in der Gruppe lebender Fälle bei 16,1% (45 Fälle, n=279). Die jeweils restlichen Fälle wurden als nicht-syndromal eingestuft. Acht Fälle konnten aufgrund fehlender Angabe nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden (Tabelle 9).

Population	Syndromal	Nicht syndromal
Lebende Fälle	16,1% (45)	83,9% (234)
Verstorbene Fälle	89,2% (91)	10,8% (11)

Tabelle 9: Prävalenz von syndromalen und nicht-syndromalen Fällen mitfazialer Malformation in Abhängigkeit vom Outcome. Lebende Fälle: Population der Fälle, die länger als das erste Lebensjahr überlebten. Verstorbene Fälle: Population der Fälle, die während der Schwangerschaft oder innerhalb des ersten Lebensjahres verstarben.

4.5.5 Spaltfehlbildungstyp

Bei 94 Fällen mit Gaumenspalten zeigten sich in 47,9% (45 Fälle, n=94) keine weitere Begleitfehlbildung, während die restlichen 52,1% (49 Fälle, n=94) von mindestens einer weiteren Malformation betroffen waren. In der 232 Fälle zählenden Gruppe von Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten zeigte ein Anteil von 55,6% (129 Fälle, n=232) keine Begleitfehlbildungen, während 44,4% (103 Fälle, n=232) solche aufwiesen. 88,2% der von Lippenspalten betroffenen Fälle (45 Fälle, n=51) hatten eine isolierte Spaltfehlbildung, bei 11,8% dieser Fälle (sechs Fälle, n=51) konnten weitere Malformationen nachgewiesen werden. In zwölf der 389 in die Arbeit inkludierten Fälle (3,1%, n=389) konnte keine Zuteilung zu einer der drei Spaltfehlbildungsgruppen vorgenommen werden, sodass sie an dieser Stelle nicht untersucht wurden (Tabelle 10).

Spaltfehlbildungstyp	Isoliert	Begleitfehlbildungen (Syndrom)
Lippenspalten	45	6 (5)
Gaumenspalten	45	49 (40)
Lippen-Kiefer-mit/ohne Gaumenspalte	129	103 (82)

Tabelle 10: Anzahl isolierter, von assoziierten Begleitfehlbildungen betroffener bzw. syndromaler Fälle in Abhängigkeit vom Spaltfehlbildungstyp. In Klammern: Anzahl syndromaler Fälle. Isoliert: keine Begleitfehlbildungen vorhanden.

Bei Einteilung aller Fälle in eine lebende und eine verstorbenen Population lag die Prävalenz von Feten mit assoziierten Malformationen in der Gruppe der Gaumenspalten bei lebenden Fällen bei 42,3% (33 Fälle, n=78) und bei verstorbenen Fällen bei 100,0% (16 Fälle, n=16). In der Gruppe der lebenden Fälle mit Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten hatten 21,7% (33 Fälle, n=152) weitere Begleitfehlbildungen, bei den verstorbenen Fällen lag diese Prävalenz bei 93,2% (68 Fälle, n=73). In der Gruppe der lebenden Fälle mit Lippenspalten hatten 4,3% (zwei Fälle, n=47) Begleitfehlbildungen, während in der Gruppe der Verstorbenen 100,0% (vier Fälle, n=4) von weiteren kongenitalen Malformationen betroffen waren. 19 Fälle konnten aufgrund fehlender Angaben nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Fälle mit unilateraler Lippenspalte wiesen in 2,7% (ein Fall, n=37) Begleitfehlbildungen auf, Fälle mit bilateraler Lippenspalte in 66,6% (vier Fälle, n=6), Fälle mit unilateraler Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte in 31,0% (39 Fälle, n=126), Fälle mit bilateraler Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte in 60,7% (37 Fälle, n=61), Fälle mit medianer Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte in 85,7% (sechs Fälle, n=7) und Fälle mit Gaumenspalte, die nur in medianer Position vorkamen, in 67,6% der Fälle (21 Fälle, n=31). 121 Fälle konnten wegen mangelnder Information über Seite der Fehlbildung oder vorhandene Begleitfehlbildungen hier nicht untersucht werden.

57,4% der Gaumenspalten-Fälle (54 Fälle, n=94) waren nicht mit einem Syndrom assoziiert. In der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten stellten sich 64,7% (150 Fälle, n=232) als nicht-syndromal dar, in der Gruppe der Lippenspalten betrug dieser Anteil 90,2% (46 Fälle, n=51). Damit lag der Anteil syndromaler Fälle an der Population der Gaumenspalten bei 42,6% (40 Fälle, n=94), der Anteil an der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten bei 35,3% (82 Fälle, n=232) und der Anteil an der Gruppe der Lippenspalten bei 9,8% (fünf Fälle, n=51). In 12 der inkludierten Fälle konnte keine Zuordnung zu einem der drei genannten Spaltfehlbildungstypen getroffen werden.

Wurde wiederum eine lebende von einer verstorbenen Population unterschieden, konnte festgestellt werden, dass die Prävalenz syndromaler Feten in der Gruppe der Gaumenspalten bei lebenden Fällen bei 32,1% (25 Fälle, n=78) und bei verstorbenen Fällen bei 93,8% (15 Fälle, n=16) lag. In der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten lag die Prävalenz in der lebenden Population bei 11,2% (17 Fälle, n=152), in der verstorbenen Population bei 89,0% (65 Fälle, n=73). Die Prävalenz der Fälle mit Lippenspalte in der lebenden Population lag bei 2,1% (ein Fall, n=47),

während sie in der verstorbenen Population bei 100,0% (vier Fälle, n=4) lag. 19 Fälle (4,9%, n=389) konnten wegen mangelnder Angaben nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Unter den 40 syndromalen Fällen mit Gaumenspalten fanden sich 27,5% (elf Fälle, n=40) chromosomale Aberrationen, von denen sich sechs Fälle mit numerischer und fünf Fälle mit struktureller Aberration darstellten. Zu den sechs Fällen mit numerischer Chromosomenaberration zählten zwei Fälle mit partieller Trisomie 15, ein Fall mit Trisomie 3q, ein Fall mit Trisomie 18, ein Fall mit Triploidie und ein Fall mit Trisomie 13. Zu den fünf Fällen mit strukturellen Chromosomenaberrationen zählte ein Fall mit Mikrodeletionssyndrom 22q11, ein Fall mit Translokation 1p, ein Fall mit einer unbalancierten Translokation zwischen Chromosom 3 und 7, ein Fall mit dem Mikrodeletionssyndrom 1p36 und ein Fall mit dem Wolf-Hirschhorn-Syndrom. Weiterhin fanden sich unter den 40 syndromalen Fällen mit Gaumenspalten 57,5% (23 Fälle, n=40) monogenetisch vererbte Syndrome, die im Anhang in Tabelle A-34 im Einzelnen aufgelistet sind, und 15,0% (sechs Fälle, n=40) unklare Syndrome. In 82 Fällen galten Feten mit Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalte als syndromal. 56,1% dieser Fälle (46 Fälle, n=82) zeigten chromosomale Aberrationen. 46,3% der Fälle (38 Fälle, n=82) waren numerische Aberrationen und 9,8% der Fälle (acht Fälle, n=82) strukturelle Aberrationen. In der Gruppe der 38 Fälle mit Abweichungen hinsichtlich der normalen Chromosomenanzahl waren 27 Fälle (71,1%, n=38) von Trisomie 13 betroffen, vier Fälle (10,5%, n=38) von Trisomie 18, drei Fälle (7,9%, n=38) hatten einen triploiden Chromosomensatz und jeweils ein Fall (2,6%, n=38) hatte eine Trisomie 21, eine partielle Trisomie 14, eine partielle Trisomie 7 oder ein De-Grouchy-Syndrom (Monosomie 18p). Von den acht Fällen mit struktureller Chromosomenaberration stellten sich zwei Fälle (25,0%, n=8) als Mikrodeletionssyndrom 22q11 dar, vier Fälle (50,0%, n=8) hatten verschiedenen Translokationen, ein Fall (12,5%, n=8) war von einer Deletion auf Chromosom 13 und ein Fall (12,5%, n=8) vom Wolf-Hirschhorn-Syndrom betroffen. Außerdem waren 28,0% der syndromalen Fälle (23 Fälle, n=82) mit Lippen-Kiefer-Spalte mit/ohne Gaumenspalten von einem monogenetisch vererbten Syndrom betroffen. Eine Liste aller dieser Syndrome findet sich im Anhang in Tabelle A-35. In 15,9% der syndromalen Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (dreizehn Fälle, n=82) wurde die Konstellation der Malformationen als unklares Syndrom definiert. Von Lippenpalten betroffene Feten hatten in fünf Fällen syndromalen Charakter. Davon

zeigten 80,0% der Fälle (vier Fälle, n=5) numerische Chromosomenaberrationen. In zwei Fällen (50,0%, n=4) lag eine Trisomie 13 vor und in weiteren zwei Fällen (50,0%, n=4) eine Trisomie 18. Ein Fetus (20,0%, n=5) wiederum war vom Dandy-Walker-Syndrom betroffen. Die bei Lippenspalten auftretenden Syndrome wurden im Anhang in Tabelle A-36 dargestellt. Insgesamt konnten 127 aller 137 syndromalen Fälle auf die Spaltfehlbildungstypen verteilt werden. Zehn Syndrom-assoziierten Fällen (7,3%, n=137) konnte keiner der drei Spaltfehlbildungstypen zugeordnet werden.

Die Syndrom-assoziierten Fälle wurden mit der Zusatzangabe der Seite der fazialen Fehlbildung hinsichtlich des Spaltfehlbildungstyps aufgeschlüsselt. Insgesamt wurden so 19 mediane Gaumenspalten, 23 unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, 33 bilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, sechs mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und vier bilaterale Lippenspalten zu den syndromalen Fällen gezählt. Unilaterale Lippenspalten wurden in keinem Fall den Syndromen zugerechnet. Von den 137 Syndrom-assoziierten Fällen konnten so 85 Fälle (62,0%, n=137) nach Seite und Art der Spaltfehlbildung klassifiziert werden.

Mediane Gaumenspalten besaßen in 61,3% der Fälle (19 Fälle, n=31) syndromalen Charakter. Sie zeigten in 10,5% der Fälle (zwei Fälle, n=19) numerische Chromosomenaberrationen, in 5,3% der Fälle (ein Fall, n=19) strukturelle Chromosomenaberrationen, in 68,4% der Fälle (dreizehn Fälle, n=19) waren sie von monogenetisch vererbten Syndromen betroffen und in 15,8% der Fälle (drei Fälle, n=19) wurden sie der Gruppe der unklaren Syndromen zugeteilt. Unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten waren in 18,3% der Fälle (23 Fälle, n=126) syndromal und zeigten in 34,8% der Fälle (acht Fälle, n=23) eine numerische Chromosomenaberration, in 4,3% der Fälle (ein Fall, n=23) eine strukturelle Chromosomenaberration, in 39,1% der Fälle (neun Fälle, n=23) ein monogenetisches Syndrom und in 21,7% der Fälle (fünf Fälle, n=23) ein unklares Syndrom. Unter den Fällen mit bilateralen Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, die sich insgesamt in 54,1% der Fälle (33 Fälle, n=61) als syndromal herausstellten, hatten 54,5% der Fälle (18 Fälle, n=33) eine numerische Chromosomenaberration, 12,1% der Fälle (vier Fälle, n=33) eine strukturelle Chromosomenaberration, 21,2% der Fälle (sieben Fälle, n=33) ein monogenetisches Syndrom und 12,1% der Fälle (vier Fälle, n=33) ein unklares Syndrom. Mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten waren in 85,7% der Fälle (sechs Fälle, n=7) syndromal. Alle sechs Fälle (100,0%, n=6) hatten eine numerische Chromosomenaberration. Bilaterale Lippenspalten, die insgesamt in 66,7%

der Fälle (vier Fälle, n=6) syndromalen Charakter besaßen, waren ebenso in allen vier Fällen (100,0%, n=4) von einer numerischen Chromosomenaberration betroffen. Eine Auflistung der jeweiligen exakten Formen der Syndrome und deren Häufigkeiten hinsichtlich Spaltfehlbildungsart und -seite finden sich im Anhang in den Tabellen A-37 bis A-41.

Bei Einteilung der Fälle gemäß der Nyberg-Klassifikation stellte sich heraus, dass Typ 1-Fehlbildungen zu 88,2% (45 Fälle, n=51) isoliert und zu 11,8% (sechs Fälle, n=51) mit weiteren Fehlbildungen kombiniert waren. Im Rahmen von Typ 2-Fehlbildungen fanden sich bei 69,0% der Feten (87 Fälle, n=126) isolierte und bei 31,0% der Feten (39 Fälle, n=126) mit weiteren kongenitalen Fehlbildungen kombinierte Fälle, bei Typ 3-Fehlbildungen stellten sich 39,3% der Fälle (24 Fälle, n=61) als isolierte Fälle heraus, während 60,7% (37 Fälle, n=61) mit weiteren Fehlbildungen assoziiert waren. Zu den Typ 4-Fehlbildungen zählte ein Fall ohne Begleitfehlbildungen (14,3%, n=7), die anderen sechs Fälle (85,7%, n=7) dieser Gruppe wiesen weitere Malformationen auf. In der Gruppe der Typ 5-Fehlbildungen fand sich ein Fall (100,0%, n=1), der von Begleitfehlbildungen betroffen war. In 49 Fällen konnte keine Zuordnung zur Nyberg-Klassifikation getroffen werden oder es lag keine Information über vorhandene Begleitfehlbildungen vor und isolierte Gaumenspalten (n=94) wurden nicht von der Nyberg-Klassifikation erfasst.

Bei erneuter Differenzierung der Population in lebende und verstorbene Fälle konnten beobachtet werden, dass lebende Typ-1-Fälle in 4,3% (zwei Fälle, n=47) von Begleitfehlbildungen betroffen waren, verstorbene in 100,0% (vier Fälle, n=4). Lebende Typ-2-Fälle wiesen in 21,6% (22 Fälle, n=102) assoziierte Malformationen auf, verstorbene in 83,3% (15 Fälle, n=18). 21,4% (sechs Fälle, n=28) der lebenden Typ-3-Fälle hatten begleitende Fehlbildungen, während in der Gruppe der verstorbenen Feten 96,9% (31 Fälle, n=32) davon betroffen waren. In der Gruppe der lebenden Typ-4-Fälle befand sich lediglich ein Fall (100,0%, n=1), der von Begleitfehlbildungen betroffen war. In der Gruppe der verstorbenen Fälle hatten 83,3% (fünf Fälle, n=6) assoziierte Fehlbildungen. Von einer Typ-5-Fehlbildung war ein Fetus (100,0%, n=1) betroffen, der zur verstorbenen Population gezählt wurde und Begleitfehlbildungen hatte. 150 Fälle konnten aufgrund fehlender Angaben und mangels Klassifizierbarkeit nach Nyberg nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Der Anteil syndromaler Feten nahm in der Reihenfolge von der Typ 1-Fehlbildung bis zur Typ 5-Fehlbildung zu. Lippenspalten (Typ 1) besaßen in 9,8% der Fälle (fünf Fälle,

n=51) syndromalen Charakter, unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (Typ 2) in 18,3% der Fälle (23 Fälle, n=126), bilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (Typ 3) in 54,1% der Fälle (33 Fälle, n=61), mediane Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Typ 4) in 85,7% der Fälle (sechs Fälle, n=7) und alle mit Amnionbändern assoziierten Spaltfehlbildungen (Typ 5, 100,0%, n=1).

Bei Unterscheidung der lebenden von der verstorbenen Population konnte beobachtet werden, dass die Prävalenz syndromaler Feten bei lebenden Fällen mit Typ-1-Fehlbildung bei 2,1% (ein Fall, n=47), mit Typ-2-Fehlbildungen bei 9,8% (zehn Fälle, n=102), mit Typ-3-Fehlbildungen bei 10,7% (drei Fälle, n=28), mit Typ-4-Fehlbildungen bei 100,0% (ein Fall, n=1) und mit Typ-5-Fehlbildungen bei 0,0% (kein Fall, n=0) lag. Die Prävalenz in der verstorbenen Population lag bei Typ-1-Fehlbildungen bei 100,0% (vier Fälle, n=4), bei Typ-2-Fehlbildungen bei 72,2% (13 Fälle, n=18), bei Typ-3-Fehlbildungen bei 93,8% (30 Fälle, n=32), bei Typ-4-Fehlbildungen bei 83,3% (fünf Fälle, n=6) und bei Typ-5-Fehlbildungen bei 100,0% (ein Fall, n=1). 94 Fälle mit isolierten Gaumenspalten und 33 Fälle ohne ausreichende Angaben wurden in diese Untersuchung nicht mit einbezogen.

4.6 Pränatale Detektion fazialer Spaltfehlbildungen

Thema dieses Kapitels sind die pränatalen Detektionsraten fazialer Spaltfehlbildungen. Die Detektionsrate beschreibt dabei den Anteil der vorgeburtlich in einer sonographischen Untersuchung diagnostizierten Fälle mit einer fazialen Malformation an allen im genannten Zeitraum erfassten Fällen mit einer Spaltfehlbildung.

4.6.1 Allgemeine Detektionsrate

Bei den 389 insgesamt beobachteten Fällen konnte in 254 von ihnen (65,3%, n=389) die Diagnose einer fazialen Malformation pränatal mithilfe von Ultraschalluntersuchungen gestellt werden. In 135 Fällen (34,7%, n=389) wurde die Fehlbildung erst nach der Geburt diagnostiziert.

Zur Ergebnisdarstellung und –auswertung des zeitlichen Verlaufs der Detektionsrate wurden einzelne Jahre zusammengefasst, sodass in einem Fall ein Zeitraum aus zwei Jahren, in den restlichen Fällen aus drei Jahren bestand. Die vier gebildeten Gruppen wurden wie folgt aufgeteilt: Jahr 2000 bis 2001, Jahr 2002 bis 2004, Jahr 2005 bis 2007 und Jahr 2008 bis 2010. Diese Gruppierung wurde in der vorliegenden Arbeit zur

Untersuchung anderer Aspekte beibehalten. Abb. 6 zeigt den zeitlichen Verlauf der pränatalen Detektionsraten für diese beschriebenen Zeiträume. Die Ergebnisse für die Einzeljahre (s. Anhang: Tab. A-42) lassen erkennen, dass die Spaltfehlbildungstyp-unabhängige Detektionsrate von 59,4% im Jahre 2000 auf 81,8% im Jahre 2010 anstieg. Bezogen auf die zusammengefassten Zeiträume lag die Detektionsrate zu Beginn des Untersuchungszeitraumes bei 58,1% in den Jahren 2000 bis 2001 und im Zeitraum zwischen den Jahren 2008 und 2010 betrug sie 70,3%.

Tabelle 12 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die beobachteten Detektionsraten in dieser Arbeit.

4.6.2 Begleitfehlbildungen und Syndrome

Die pränatale Detektionsrate war in der Gruppe der Feten ohne Begleitfehlbildungen mit einem Anteil von 62,7% pränatal diagnostizierten Fällen (138 Fälle, n=220) geringer als in der Gruppe mit Begleitfehlbildungen, in der die Rate 68,6% (116 Fälle, n=169) betrug.

Von allen Feten, deren Spaltfehlbildung vorgeburtlich richtig positiv detektiert werden konnte, hatten 54,3% der Fälle (138 Fälle, n=254) keine weiteren Malformationen, während die restlichen 45,7% der Fälle (116 Fälle, n=254) von Begleitfehlbildungen betroffen waren. Von den Feten, deren faziale Malformation erst postnatal diagnostiziert wurde, hatten 60,7% der Fälle (82 Fälle, n=135) keine Begleitfehlbildungen, während die restlichen 39,3% der Fälle (53 Fälle, n=135) von weiteren Malformationen betroffen waren.

In der Population der syndromalen Feten lag die pränatale Detektionsrate lag bei 70,1% (96 Fälle, n=137), von den nicht-syndromalen Feten wurden 62,7% vorgeburtlich diagnostiziert (158 Fälle, n=252).

Der Anteil nicht-syndromaler Feten lag in der Gruppe aller pränatal detektierter Fälle bei 62,2% (158 Fälle, n=254), während dieser Anteil in der Gruppe der postnatal Diagnostizierten 69,6% (94 Fälle, n=135) betrug. 37,8% aller Fälle (96 Fälle, n=254), deren Spaltfehlbildung vorgeburtlich erkannt wurde, wurden als syndromal eingestuft, während in der Gruppe der pränatal nicht Detektierten 30,4% (41 Fälle, n=135) derart klassiert wurden.

Bei zwei der 389 inkludierten Fälle (0,5%, n=389) konnte nicht erhoben werden, ob eine humangenetische Analyse durchgeführt wurde. Diese wurden daher nicht in diese statistische Untersuchung mit einbezogen.

Wurde vorgeburtlich humangenetisch untersucht, war die pränatale Detektionsrate höher als ohne diese Untersuchung. Bei 74,2% aller genetisch analysierten Fälle (141 Fälle, n=190) konnte die Diagnose einer Spaltfehlbildung pränatal gestellt werden. In den restlichen 25,8% der Fälle (49 Fälle, n=190) erfolgte die Diagnosestellung postnatal. Wurde keine humangenetische Untersuchung während der Schwangerschaft durchgeführt, konnte die Diagnose in 57,4% der Fälle (113 Fälle, n=197) pränatal und in 42,6% der Fälle (84 Fälle, n=197) erst postnatal gestellt werden.

Betrachtet man alle inkludierten Fälle, deren Spaltfehlbildung pränatal detektiert wurden, stellte sich heraus, dass 55,5% der Fälle (141 Fälle, n=254) humangenetisch untersucht wurden und die restlichen 44,5% (113 Fälle, n=254) nicht. Bei den Fällen, deren faziale Malformation erst postnatal detektiert wurde, wurden 36,8% der Fälle (49 Fälle, n=133) während der Schwangerschaft genetisch untersucht, während die restlichen 63,2% der Fälle (84 Fälle, n=133) keiner humangenetischen Untersuchung unterzogen wurden.

Bei Fällen mit isolierter fazialer Spaltfehlbildung (n=220) ist bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs insgesamt eine Tendenz zur steigenden Detektion zu beobachten. In den Jahren 2000 und 2001 lag die Detektionsrate bei 50,0% (23 Fälle, n=46). Sie stieg in den Jahren von 2008 bis 2010 auf einen Wert von 71,9% (46 Fälle, n=64).

Waren die Feten von weiteren Begleitfehlbildungen betroffen (n=169), ist keine klare Tendenz über die Jahre hinweg zu erkennen. In den Jahren 2000 bis 2001 lag die Detektionsrate bei 81,2% (13 Fälle, n=16), in den Jahren 2002 bis 2004 bei 61,5% (24 Fälle, n=39), in den Jahren 2005 bis 2007 bei 70,0% (42 Fälle, n=60) und in den Jahren 2008 bis 2010 bei 68,5% (37 Fälle, n=54).

4.6.3 Spaltfehlbildungstypen

Die Detektionsraten variieren erheblich in den drei nach anatomischen Gesichtspunkten klassifizierten Gruppen fazialer Spaltfehlbildungen. Bei Gaumenspalten wurde in 12,8% der Fälle (12 Fälle, n=94) vorgeburtlich eine Diagnose gestellt. In der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten lag die pränatale Detektionsrate bei 84,9% (197 Fälle, n=232). Bei den Fällen mit Lippenspalte wurden in 66,7% der Fälle

(34 Fälle, n=51) die Diagnose pränatal gestellt. Die Spaltfehlbildungen der jeweils restlichen Fälle konnten erst außerhalb des Mutterleibs erkannt werden. Zwölf Fälle (3,1%, n=389) konnten nicht in die Untersuchung mit aufgenommen werden, da sie keiner anatomischen Gruppe zugeordnet werden konnten.

In der Gesamtheit der Fälle mit pränatal entdeckten fazialen Malformationen bildeten die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten den größten Anteil (81,1%, 197 Fälle, n=243). Darauf folgten die Fälle mit Lippenspalte (14,0%, 34 Fälle, n=243). Den geringsten Anteil machten die von Gaumenspalten Betroffenen mit 4,9% aus (zwölf Fälle, n=243). Diese Reihenfolge änderte sich bei Betrachtung der Gruppe pränatal nicht detektierter fazialer Malformationen. In dieser Gruppe bildeten die Feten mit Gaumenspalten die Mehrheit mit 61,2% der Fälle (82 Fälle, n=134). 26,1% (n=134) der Fälle waren Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten und den geringsten Anteil hielten die Fälle mit isolierter Lippenspalte (12,7%, 17 Fälle, n=134).

Bei weitergehender Einteilung nach der Seite der Fehlbildung konnten folgende Ergebnisse erhoben werden: unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten wurden in 88,9% der Fälle (112 Fälle, n=126) pränatal entdeckt, unilaterale Lippenspalten in 67,6% (25 Fälle, n=37), bilateral Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten in 93,4% (57 Fälle, n=61), bilaterale Lippenspalten in 100,0% (sechs Fälle, n=6), Gaumenspalten, die nur in medianer Position vorkamen, in 16,1% (fünf Fälle, n=31) und mediane Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten in 100,0% (sieben Fälle, n=7). 121 Fälle (31,1%, n=389) konnten aufgrund fehlender Angaben nicht in diese Untersuchung mit einbezogen werden.

Des Weiteren wurden die pränatalen Detektionsraten hinsichtlich des Spaltfehlbildungstyps nach Nyberg untersucht. 143 der 389 inkludierten Fälle konnten dieser Klassifikation nicht zugeordnet werden, da in 49 Fällen (12,6%, n=389) keine Angabe zur Art oder Seite der Fehlbildung dokumentiert wurde und in 94 Fällen (24,2%, n=389) eine isolierte Gaumenspalte vorlag, die durch diese Klassifikation nicht berücksichtigt wurde. Typ 1-Fehlbildungen konnten in 66,7% der Fälle (34 Fälle, n=51) pränatal detektiert werden, Typ 2-Fehlbildungen in 88,9% der Fälle (112 Fälle, n=126) und Typ 3-Fehlbildungen in 93,4% der Fälle (57 Fälle, n=61). Es lagen weiterhin sieben von einer Typ-4-Fehlbildung betroffene Feten vor, die alle vorgeburtlich diagnostiziert wurden (sieben Fälle, 100,0%, n=7). Außerdem konnte eine vorkommende Typ 5-Fehlbildung ebenfalls pränatal detektiert werden (ein Fall, 100,0%, n=1).

Die Untersuchungen spaltfehlbildungsspezifischer Detektionsraten hinsichtlich vorhandener Begleitfehlbildungen ergaben, dass die pränatale Detektion der Gaumenspalten und Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten bei isolierten fazialen Malformationen geringer als bei vorhandenen Begleitfehlbildungen war.

Insbesondere bei den von Gaumenspalten betroffenen Feten war die Differenz der Detektionsraten hinsichtlich begleitender Malformationen hoch. Ohne Begleitfehlbildungen wurden zwei von 45 Feten (4,4%, n=45) mit Gaumenspalte pränatal diagnostiziert, mit Begleitfehlbildungen konnte bei zehn von 49 Feten (20,4%, n=49) mit Gaumenspalte die faziale Malformation vorgeburtlich erkannt werden.

In der Gruppe der Feten mit Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten standen sich eine Detektionsrate von 81,4% (105 Fälle, n=129) bei Fällen ohne Begleitfehlbildungen und eine Detektionsrate von 89,3% (92 Fälle, n=103) bei Fällen mit Malformationen gegenüber.

Dahingegen blieb die Detektionsrate in der Gruppe der Lippenspalten – unabhängig vom Vorhandensein von Begleitfehlbildungen – unverändert bei 66,7% konstant. Ohne Begleitfehlbildungen wurden dabei 30 Fälle (n=45), mit Begleitfehlbildungen vier Fälle (n=6) pränatal detektiert (Tabelle 11).

Spaltfehlbildungstyp	Isoliert	Begleitfehlbildungen
Lippenspalten	66,7	66,7
Gaumenspalten	4,4	20,4
Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	81,4	89,3

Tabelle 11: Auswirkung des Vorhandenseins von Begleitfehlbildungen auf die spaltfehlbildungsspezifische Detektionsrate. Angaben in Prozent (%), Anteil aller detektierte Fälle in der Subgruppe an allen Fällen der Subgruppe.

In der Population der vorgeburtlich Diagnostizierten ohne Begleitfehlbildungen machten die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten mit 76,6% der Fälle (105 Fälle, n=137) den größten Anteil aus, gefolgt von den Lippenspalten mit 21,9% der Fälle (30 Fälle, n=137) und den Gaumenspalten mit 1,5% der Fälle (zwei Fälle, n=137). In der Gruppe der pränatal entdeckten Spaltfehlbildungen mit Begleitfehlbildungen waren die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten mit einem Anteil von 86,8% der Fälle (92 Fälle, n=106) vertreten und bildeten damit wieder die größte Gruppe. 9,4% dieser Fälle (zehn Fälle, n=106) waren Gaumenspalten und 3,8% der Fälle Lippenspalten (vier Fälle, n=106).

Wurde pränatal die faziale Malformation nicht diagnostiziert und waren keine Begleitfehlbildungen vorhanden, bildeten die Fälle mit Gaumenspalte mit 52,4% der Fälle (43 Fälle, n=82) den größten Anteil. Mit 29,3% der Fälle (24 Fälle, n=82) folgten die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten und den geringsten Anteil machten die Fälle mit Lippenspalten mit 18,3% der Fälle (15 Fälle, n=82) aus. Waren Begleitfehlbildungen in der Gruppe der vorgeburtlich nicht detektierten Fälle vorhanden, bildeten die Gaumenspalten wieder den größten Anteil mit 75,0% der Fälle (39 Fälle, n=52). Die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten waren mit 21,2% der Fälle (elf Fälle, n=52) und die Lippenspalten mit 3,8% der Fälle (zwei Fälle, n=52) vertreten (Abb. 5).

Zwölf aller inkludierten Fälle (3,1%, n=389) konnten aufgrund fehlender Angabe des Spaltfehlbildungstyps nicht in diese Untersuchung mit einbezogen werden.

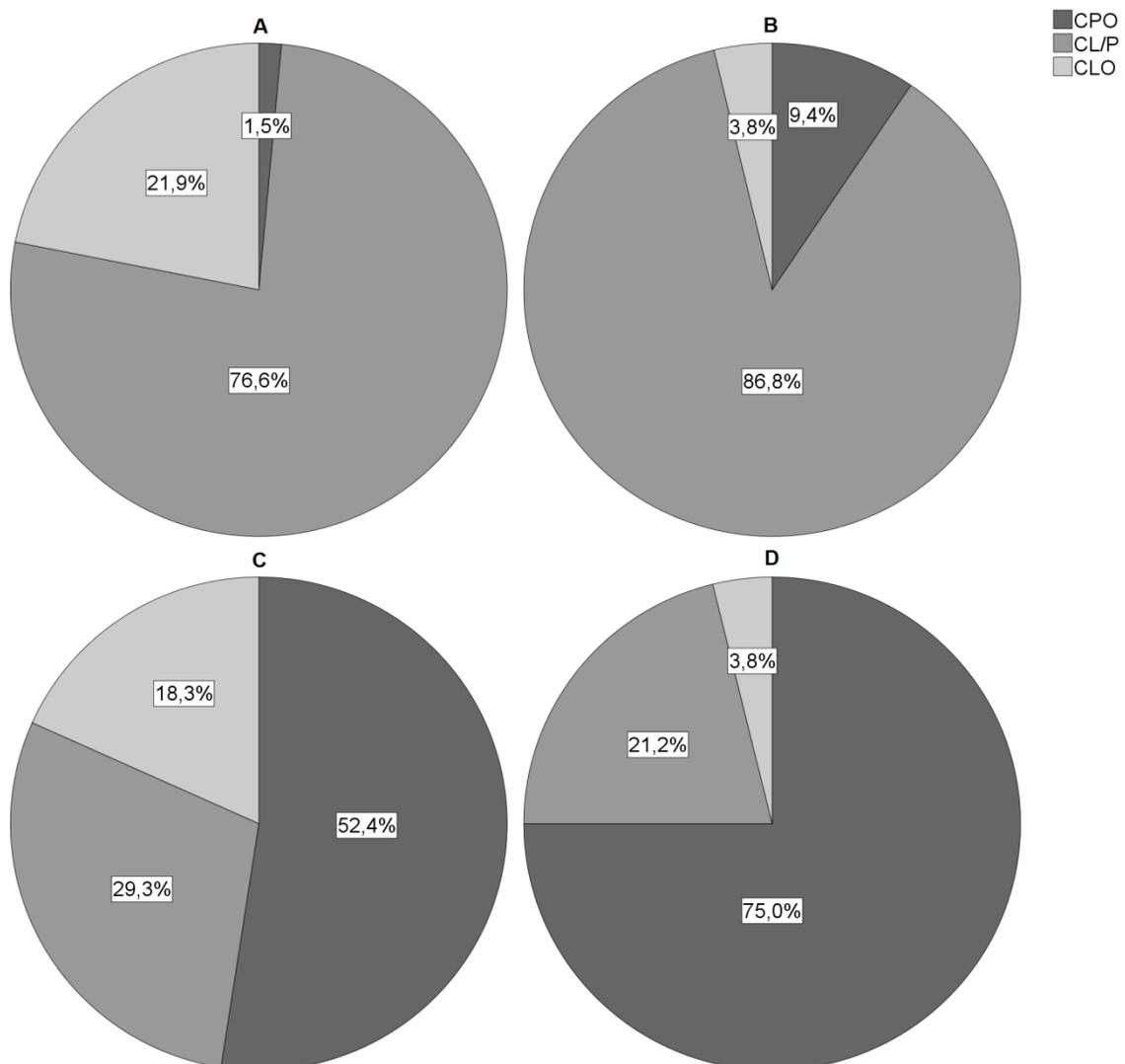


Abb. 5: Darstellung der prozentualen Häufigkeiten unterschiedlicherfazialer Spaltfehlbildungen in Abhängigkeit von pränataler Detektion und vorhandenen Begleitfehlbildungen. CPO: Gaumenspalten (*cleft palate only*), CL/P: Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (*cleft lip with or without palate*), CLO: Lippenspalten (*cleft lip only*). A: keine Begleitfehlbildungen vorhanden, pränatale Detektion; B: Begleitfehlbildungen vorhanden, pränatale Detektion; C: keine Begleitfehlbildungen vorhanden, postnatale Detektion; D: Begleitfehlbildungen vorhanden, postnatale Detektion.

Weiterhin wurden die Auswirkungen vom Vorhandensein eines syndromalen Charakters bei verschiedenen Spalttypen auf die vorgeburtliche Detektionsrate untersucht. Bei den nicht-syndromalen Fällen war die Detektionsrate in der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten mit einem Anteil von 82,7% pränatal entdeckter Fälle (124 Fälle, n=150) am höchsten. In der Gruppe der Lippenspalten lag sie bei 65,2% (30 Fälle, n=46) und in der Gruppe der Gaumenspalten bei 3,7% (zwei Fälle, n=52). Bei Betrachtung der als syndromal geltenden Fälle erhöhten sich in allen drei Gruppen die Detektionsraten. In der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten stieg sie auf 89,0% (73 Fälle, n=82), in der Gruppe der Lippenspalten auf 80,0% (4 Fälle, n=5) und in der Gruppe der Gaumenspalten auf 25,0% (zehn Fälle, n=40).

Bildeten alle pränatal detektierten Fälle ohne syndromalen Charakter die Grundgesamtheit, hatten die Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten einen Anteil von 79,5% (124 Fälle, n=156), die Lippenspalten 19,2% (30 Fälle, n=156) und die Gaumenspalten 1,3% (zwei Fälle, n=156). In der Population der pränatal diagnostizierten Feten, die im Gegensatz dazu als syndromal eingestuft wurden, veränderten sich oben genannte Verhältnisse. 83,9% der Fälle (73 Fälle, n=87) waren Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, 11,5% der Fälle (zehn Fälle, n=87) Gaumenspalten und 4,6% (4 Fälle, n=87) waren Fälle mit Lippenspalten. Die größte Gruppe bei den vorgeburtlich nicht diagnostizierten, nicht-syndromalen Fällen bildeten die Gaumenspalten mit 55,3% der Fälle (52 Fälle, n=94), gefolgt von den Fällen mit Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten mit 27,7% (26 Fälle, n=94) und der Gruppe der Lippenspalten mit 17,0% der Fälle (16 Fälle, n=94). Diese Rangfolge änderte sich nicht bei Betrachtung der Verteilung der Spaltfehlbildungstypen unter den nicht-diagnostizierten Fällen mit syndromalem Charakter. Weiterhin führend war die Gruppe der Gaumenspalten mit 75,0% der Fälle (30 Fälle, n=40), gefolgt von der Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten mit 22,5% der Fälle (neun Fälle, n=40) und der Gruppe der Lippenspalten mit 2,5% der Fälle (ein Fall, n=40). Aufgrund unzureichender Dokumentation bezüglich des Spaltfehlbildungstyps konnten zwölf Fälle (3,1%, n=389) nicht in diese Untersuchungen mit einbezogen werden.

Des Weiteren befasst sich die Arbeit mit den spaltfehlbildungstypspezifischen Detektionsraten in Hinblick auf die zeitliche Entwicklung vor dem Hintergrund der sukzessive verbesserten sonographischen Diagnostik über den Zeitraum der Studie. In zwölf Fällen (3,1%, n=389) konnte keine Zuordnung zu einer Untergruppe der Spaltfehlbildungen getroffen werden, sodass hier 377 Fälle als Grundgesamtheit zugrunde gelegt werden.

In der Gruppe der von Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten betroffenen Fälle war im Laufe der Jahre eine steigende Tendenz zu beobachten. Die Detektionsrate stieg von zu Beginn 68,3% (28 Fälle, n=41) auf schließlich 91,3% (63 Fälle, n=69). Bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs der Detektionsraten in der von Lippenspalten betroffenen Population kann die größte Steigerung der Raten über den untersuchten Zeitraum beobachtet werden. Zu Beginn wurden 50,0% der Fälle (fünf Fälle, n=10) detektiert, am Ende des Beobachtungszeitraums 90,9% (zehn Fälle, n=11). In der Gruppe der von Gaumenspalten betroffenen Feten war kein klarer Trend zu erkennen – die Detektionsrate verteilte sich über die elf beobachteten Jahre um den Mittelwert von 12,8% (zwölf Fälle, n=94) (Abb. 6) (s. Anhang: Tabelle A-43).

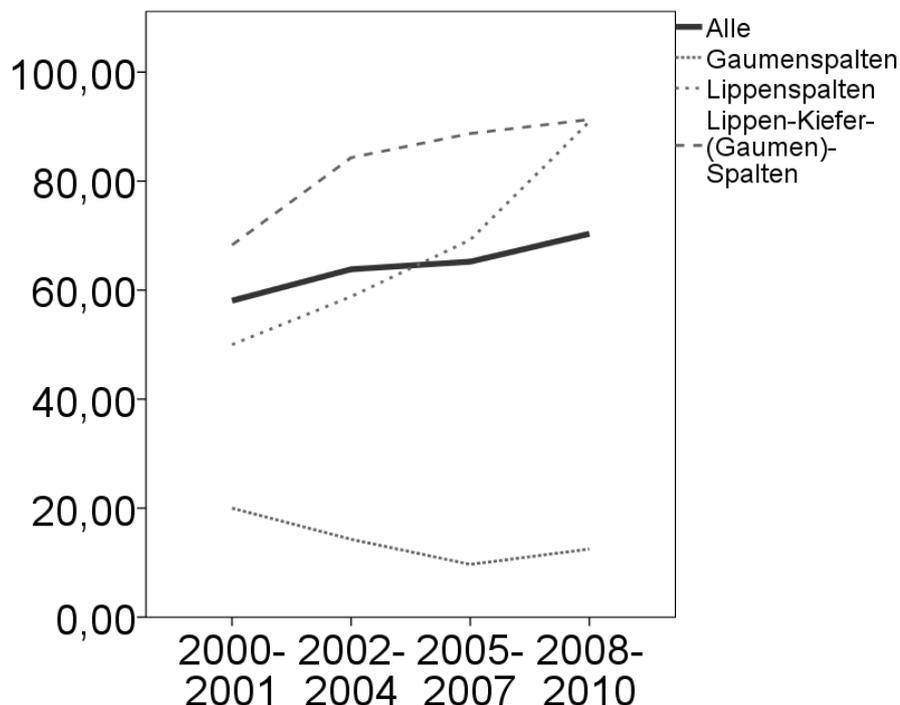


Abb. 6: Zeitliche Entwicklung der pränatalen, sonographischen Detektionsraten hinsichtlich des Spaltfehlbildungstyps. Prozentuale Angabe der Detektionsrate: Anteil der detektierten Fälle an allen Fällen dieser Subgruppe.

4.6.4 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum

In diesem Kapitel wurde der Zusammenhang zwischen den Untersuchungsbedingungen der letzten Ultraschalluntersuchung im Zentrum und der pränatalen Detektion untersucht. Von den ursprünglich 389 Fällen wurde die Untersuchungsbedingung in 91 Fällen (23,4%, n=389) nicht dokumentiert, sodass 298 Fälle (76,6%, n=389) mit eingeschlossen werden konnten. Waren die Untersuchungsbedingungen als ausreichend deklariert, konnte die Diagnose vorgeburtlich in 74,9% der Fälle (143 Fälle, n=298) gestellt werden, während die Spaltfehlbildungen bei eingeschränkten Sichtbedingungen nur in 64,5% der Fälle (69 Fälle, n=298) detektiert werden konnten. In der fetalen Population, in der vorgeburtlich eine Diagnose gestellt werden konnte, wurde in 67,5% der Fälle (143 Fälle, n=212) eine ausreichende Sichtqualität dokumentiert, in den restlichen 32,5% der Fälle (69 Fälle, n=212) wurde die Sicht als eingeschränkt beschrieben. In der Gruppe der postnatal detektierten Spaltfehlbildungen wurden bei 55,8% der Ultraschalluntersuchungen (48 Fälle, n=86) ausreichende Sichtbedingungen dokumentiert, während bei den restlichen 44,2% der Untersuchungen (38 Fälle, n=86) eingeschränkte Sicht auf fetale Strukturen vorherrschte.

Die folgenden Daten setzen die pränatalen Detektionsraten der Spaltfehlbildungen mit den nach WHO-Kriterien klassifizierten maternalen BMI-Werten vor Beginn der Schwangerschaft in Verbindung. Insgesamt konnte der BMI-Wert in 271 Fällen (69,7%, n=389) erhoben werden. Die vorgeburtliche Detektionsrate lag in der Gruppe der untergewichtigen Patientinnen bei 80,0% (acht Fälle, n=10), in der Gruppe der Normalgewichtigen bei 73,2% (120 Fälle, n=164), in der Gruppe der Übergewichtigen bei 69,6% (39 Fälle, n=56) und in der Gruppe der Adipösen bei 65,9% (27 Fälle, n=41). Damit standen Detektionsrate und Gewichtszunahme in reziprokem Verhältnis.

Im Mittel lag der BMI-Wert in der Gruppe derjenigen Fälle, die pränatal entdeckt wurden bei 24,6 kg/m² (n=194, SD=4,94 kg/m²), während der Wert der Mütter, die pränatal keine Diagnose erhalten haben, im Mittel bei 25,0 kg/m² (n=77, SD=4,73 kg/m²) lag. In ersterer Gruppe machte der Anteil der Normalgewichtigen 61,9% der Fälle (120 Fälle, n=194) aus, in letzterer Gruppe 57,1% (44 Fälle, n=77). Der Anteil Übergewichtiger überwog in der Gruppe ohne pränatale Diagnose mit 22,1% der Fälle (17 Fälle, n=77) gegenüber 20,1% der Fälle (39 Fälle, n=194) in der Gruppe mit vorgeburtlicher Detektion. Gleiches galt auch für den Anteil Adipöser: er machte 18,2% der Fälle (14 Fälle, n=77) in der Gruppe ohne und 13,9% der Fälle (27 Fälle, n=194) in

der Gruppe mit pränataler Diagnose aus. Der Anteil der Untergewichtigen lag bei 4,1 % der Fälle (acht Fälle, n=194), die vor der Geburt detektiert werden konnten, und bei 2,6% der Fälle (2%, n=77) in der Gruppe ohne solche Diagnose.

Bezug	Spezifizierung	Detektionsrate
Allgemeine Detektionsrate	Alle Fälle	65,3% (254/389)
Begleitfehlbildungen	Vorhanden	68,6% (116/169)
	Nicht vorhanden	62,7% (138/220)
Syndrom-Assoziation	Vorhanden	70,1% (96/137)
	Nicht vorhanden	62,7% (158/252)
Humangenetische Untersuchung	Durchgeführt	74,2% (141/190)
	Nicht Durchgeführt	57,4% (113/197)
Spaltfehlbildungstyp	Lippenpalte	66,7% (34/51)
	Gaumenspalte	12,8% (12/94)
	Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte	84,9% (197/232)
Ultraschall-Sichtbedingungen	Ausreichend	74,9% (143/298)
	Eingeschränkt	64,5% (69/298)
Body-Mass-Index	Untergewicht	80,0% (8/10)
	Normalgewicht	73,2% (120/164)
	Übergewicht	69,9% (39/56)
	Adipositas	65,9% (27/41)

Tabelle 12: Übersicht über die pränatalen Detektionsraten fazialer Spaltfehlbildungen in Abhängigkeit verschiedener Faktoren. Angabe in Prozent: Anteil aller pränatal sonographisch detektierten Fälle an allen die jeweilige Grundgesamtheit bildenden Fällen.

4.7 Pränataler Detektionsort und -zeitpunkt

4.7.1 Detektionsort

Bei den Fällen mit pränataler, sonographischer Diagnose der Spaltfehlbildung des Gesichts wurde auch der Ort der Diagnosestellung erhoben. Bei Letzterem wurde zu diesem Zweck das Pränatalzentrum (DEGUM Stufe II/III) und der Primäruntersucher (i.d.R. DEGUM Stufe I) unterschieden. Zu den Pränatalzentren gehörten die Praxis praenatal.de (Zentrum 1) und die Abteilung für pränatalen Ultraschall der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf (Zentrum 2). Der jeweils erstuntersuchende niedergelassene Gynäkologe stellte den Primäruntersucher dar, der in der Regel über eine DEGUM Stufe I-Ausbildung verfügte. Er war derjenige, der in den meisten Fällen die Schwangerschaft primär betreute und bei weiteren Fragestellungen die Patientinnen in die spezialisierten Zentren zur Abklärung schickte. So wurde jede inkludierte Schwangerschaft einer erweiterten Ultraschalluntersuchung in einem der beiden Pränatalzentren unterzogen, auch wenn eine vorgeburtliche Diagnosestellung bereits beim niedergelassenen Gynäkologen erfolgt war. Andererseits konnte nicht davon ausgegangen werden, dass jede Patientin eine Primäruntersuchung vor der weiterführenden Sonographie erhalten hat. Die Differenzierung der Lokalisation der Diagnosestellung ist Gegenstand dieses Abschnitts.

Die Grundgesamtheit stellten alle 254 Feten mit bereits vorgeburtlich diagnostizierten Spaltfehlbildungen dar. In 146 dieser 254 pränatal diagnostizierten Fälle (57,5%, n=254) wurde der Befund einer fazialen Malformation in einem Zentrum für pränatalen Ultraschall erhoben. In 108 Fällen konnte bereits der niedergelassene Primäruntersucher (42,5%, n=254) die Diagnose stellen (Abb. 7). Die Diagnose galt als vom primär untersuchenden Gynäkologen gestellt, sofern dieser die Indikation für eine weiterführende Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum aufgrund einer dokumentierten fazialen Malformation stellte und sich diese im Zentrum während der bestätigenden Sonographie-Untersuchung als richtig positiv erwies. Wenn die Indikation eine andere als die oben genannte war und keine weiteren Hinweise auf das Vorliegen einer Spaltfehlbildung vorlagen, galt die Diagnose der fazialen Malformation als in diesem Zentrum gestellt. Außerdem war eine explizite Dokumentation sonographisch gesichteter Spaltfehlbildungen in der Unterscheidung des Detektionsorts wegweisend.

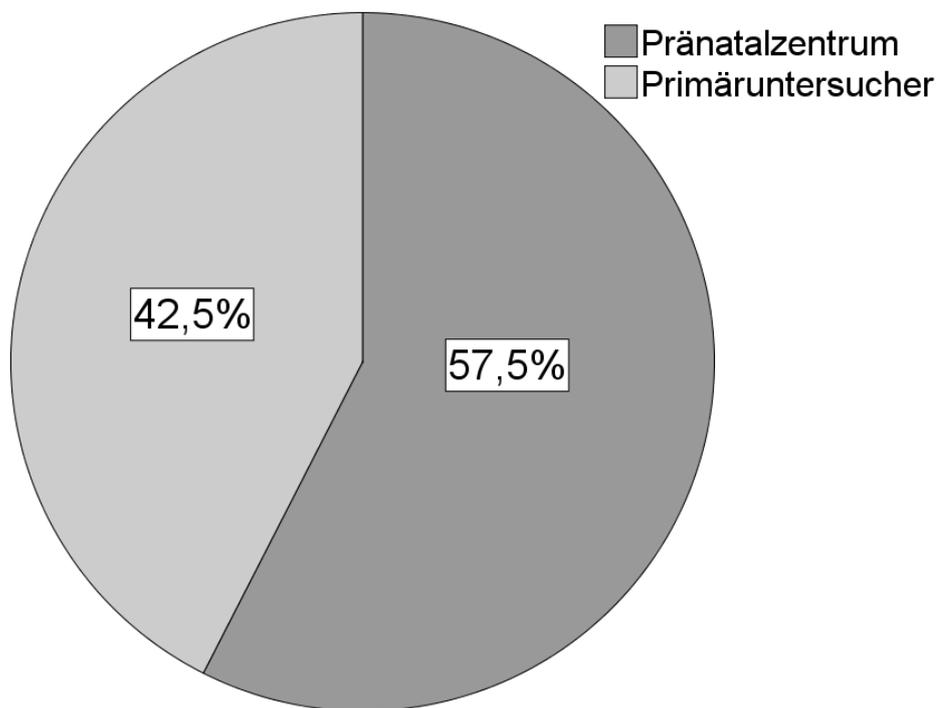


Abb. 7: Prozentuale Verteilung aller vorgeburtlich sonographisch diagnostizierten Fälle von fazialen Spaltfehlbildungen auf die beiden möglichen Orte der Detektion. Pränatalzentrum: spezialisierte Zentren für Pränatalmedizin, i.d.R. DEGUM II/III-Ultraschall-Qualifikation. Primäruntersucher, i.d.R. niedergelassener Gynäkologe mit DEGUM I-Qualifikation.

Die häufigste Indikation zur sonographischen Untersuchung im Pränatalzentrum war in 61,8% der Fälle (157 Fälle, n=254) ein auffälliges Ultraschallergebnis des Primärultraschallers. Wurde die pränatale Diagnose einer fetalen fazialen Malformation bereits beim genannten Primärultraschaller gestellt, so indizierte in 86,1% der Fälle (93 Fälle, n=108) ein auffälliger DEGUM Stufe-I-Ultraschalle zur weiterführenden sonographischen Untersuchung. In den restlichen 15 Fällen (3,9%, n=108) waren andere Indikationen zur Sonographie im spezialisierten Zentrum dokumentiert. Die Datenlage und Dokumentation ergab jedoch, dass die pränatale Diagnose bereits mittels auffälligem Ultraschallbefund beim Primäruntersucher gestellt wurde, sodass auch in diesen 15 Fällen ein auffälliger DEGUM Stufe-I-Ultraschall vorlag, jedoch nicht als Hauptindikation zur Untersuchung im spezialisierten Zentrum dokumentiert wurde. Die Indikation für diese 15 Fälle verteilte sich wie folgt: in 9,3% der Fälle (zehn Fälle, n=108) lag das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung über 34 Jahren. In 0,9% der Fälle (ein Fall, n=108) gab die Patientin Angst an. In 0,9% der Fälle (ein Fall, n=108) lag eine Mehrlingsgravidität vor, in weiteren 0,9% der Fälle (ein Fall, n=108)

hatte ein Verwandter eine bekannte Spaltfehlbildung, in 0,9% der Fälle (ein Fall, n=108) lag eine frühere Schwangerschaft mit einer Anomalie, einem Syndrom oder einer Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung vor und in 0,9% der Fälle (ein Fall, n=108) hatte ein Verwandter eine Anomalie, ein Syndrom oder eine Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung.

Wurde die vorgeburtliche Diagnose einer Spaltfehlbildung im Zentrum gestellt, war auch hier der auffällige DEGUM Stufe I-Ultraschallbefund mit 43,8% der Fälle (64 Fälle, n=146) die häufigste Indikation zur Ultraschalluntersuchung, hier jedoch ohne dokumentierte Belege für eine faziale Malformation. Die anderen Indikationen nahmen in der Gruppe der im Zentrum diagnostizierten Fehlbildungen einen größeren Teil als in der Gruppe der beim Primäruntersucher diagnostizierten Fälle ein. In 23,3% der Fälle (34 Fälle, n=146) führte ein maternales Alter von über 34 Jahren zur sonographischen Untersuchung im Zentrum und in 2,7% der Fälle (vier Fälle, n=146) sorgte maternale Angst für eine solche Untersuchung. In 10,3% der Fälle (15 Fälle, n=146) lagen maternale Erkrankungen oder Schwangerschaftskomplikationen vor, in 6,8% der Fälle (zehn Fälle, n=146) fanden sich eine Mehrlingsgravidität, in 0,7% der Fälle (ein Fall, n=146) eine mütterliche Spaltfehlbildung, in 3,4% der Fälle (fünf Fälle, n=146) eine väterliche Spaltfehlbildung, in 0,7% der Fälle (ein Fall, n=146) eine elterliche Anomalie, ein elterliches Syndrom oder eine elterliche Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung, in 3,4% der Fälle (fünf Fälle, n=146) eine frühere Schwangerschaft mit einer Anomalie, einem Syndrom oder einer Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung, in 2,7% der Fälle (vier Fälle, n=146) ein Verwandter mit einer Anomalie, einem Syndrom oder einer Fehlbildung außer einer Spaltfehlbildung, in 0,7% der Fälle (ein Fall, n=146) parentale Konsanguinität und in 1,4% der Fälle (zwei Fälle, n=146) eine auffällige Serumprobe.

Es stellte sich heraus, dass bei allen Indikationen das spezialisierte Zentrum als Ort der pränatalen Diagnose überwog. Einzige Ausnahme bildete die Indikation „auffälliger DEGUM Stufe I-Ultraschall“, bei der 59,2% der Fälle (93 Fälle, n=157) vom Primäruntersucher und die restlichen 40,8% der Fälle (64 Fälle, n=157) vom Pränatalzentrum entdeckt wurden. Wenn also als Indikation ein hohes maternales Alter, maternale Angst, mütterliche Krankheit oder Schwangerschaftskomplikationen, Mehrlingsgravidität, mütterliche oder väterliche Fehlbildungen, Syndrome oder Anomalien, elterliche Konsanguinität oder eine auffällige Serumprobe dokumentiert wurden, erfolgte die vorgeburtliche Diagnosestellung mehrheitlich im spezialisierten

Zentrum. War die weiterführende Ultraschalluntersuchung aufgrund Auffälligkeiten in der Ultraschalluntersuchung des Primäruntersuchers indiziert, so wurde dort auch in den meisten Fällen die Diagnose der fazialen Malformation gestellt.

In Kapitel 4.4 wurde bereits dargestellt, dass die Indikationen nach ihrem Risiko für fetale Auffälligkeiten oder nicht normale Ultraschallergebnisse gruppiert wurden. Unabhängig vom Detektionsort waren 157 Fälle (61,8%, n=254) der Hochrisiko-Gruppe, 78 Fälle (30,7%, n=254) der Niedrigrisiko-Gruppe und 19 Fälle (7,5%, n=254) der mittleren Risiko-Gruppe zuzuordnen. Bei zusätzlicher Betrachtung der Ortsverteilung ergab sich, dass von den 157 Hochrisiko-Fällen 59,2% der Fälle (93 Fälle, n=157) vom Primäruntersucher diagnostiziert wurden, während 40,8% dieser Fälle (64 Fälle, n=157) im spezialisierten Zentrum detektiert wurden. In der Gruppe der Niedrigrisiko-Indikationen wurden 84,6% der fazialen Malformationen (66 Fälle, n=78) vom Pränatalzentrum entdeckt und 15,4% der Fälle (Zwölf Fälle, n=78) vom primär untersuchenden Gynäkologen. Innerhalb der Gruppe, deren Indikation zur weiterführenden vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchung als mittleres Risiko eingestuft wurde, wurden 84,2% der Fälle (16 Fälle, n=19) vom spezialisierten Zentrum, 15,8% der Fälle (3 Fälle, n=19) vom Primäruntersucher diagnostiziert.

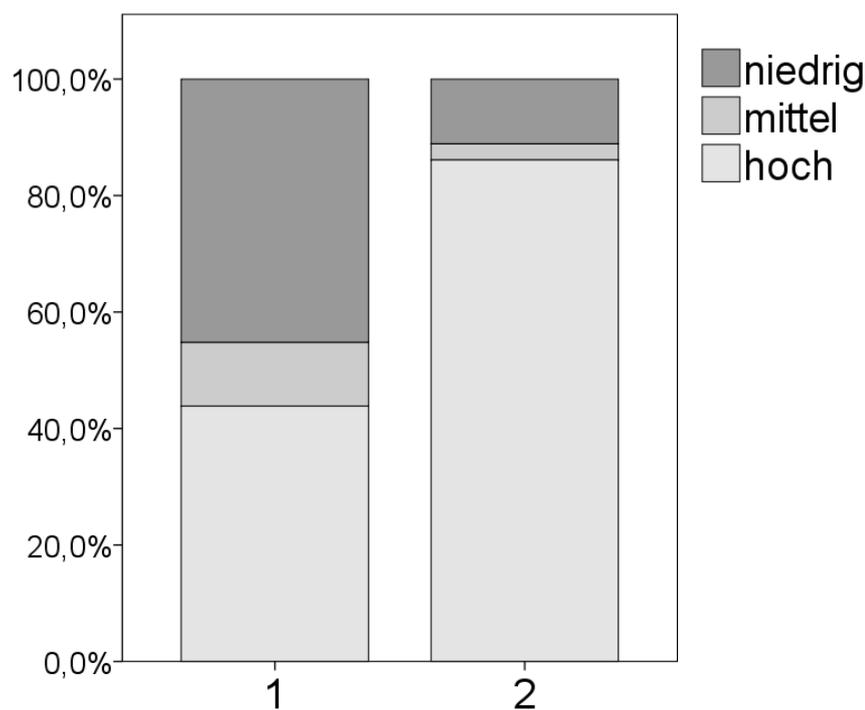


Abb. 8: Darstellung der prozentualen Häufigkeitsverteilung der Risikoklassen der jeweiligen Indikation zur Untersuchung und Abklärung im spezialisierten Pränatalzentrum, wenn die Detektion an Ort 1

(Pränatalzentrum) oder 2 (Primäruntersucher) erfolgte (x-Achse). Risikoklassen wurden eingeteilt in „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ (y-Achse).

Betrachtet man die nach Risiko geordnete Verteilung aller vom Primäruntersucher diagnostizierten Fälle, so hatten die Hochrisiko-Indikationen mit 86,1% der Fälle (93 Fälle, n=108) den höchsten Anteil, während die Niedrigrisiko-Indikationen einen Anteil von 11,1% (12 Fälle, n=108), die Fälle mit Indikationen mittleren Risikos einen Anteil von 2,8% (3 Fälle, n=108) ausmachten. In der Gruppe der vom Pränatalzentrum detektierten Fälle, machten Hoch- und Niedrigrisiko-Indikationen ähnlich große Anteile aus. Der Anteil der Niedrigrisiko-Indikationen war mit 45,2% der Fälle (66 Fälle, n=146) etwas größer als der Anteil der Hochrisiko-Indikationen mit 43,8% der Fälle (64 Fälle, n=146). Der Anteil der Indikationen mittleren Risikos belief sich auf 11,0% der Fälle (16 Fälle, n=146) (Abb. 8).

Tabelle 13 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Verteilung des Detektionsorts hinsichtlich verschiedener untersuchter Aspekte.

Bezug	Spezifizierung	Detektion im Pränatalzentrum
Allgemein	Alle Fälle	57,5% (146/254)
Begleitfehlbildungen	Vorhanden	65,5% (76/116)
	Nicht vorhanden	50,7% (70/138)
Syndrom-Assoziation	Vorhanden	68,8% (66/96)
	Nicht vorhanden	50,6% (80/158)
Humangenetische Untersuchung	Durchgeführt	64,5% (91/141)
	Nicht Durchgeführt	48,7% (55/113)
Spaltfehlbildungstyp	Lippenspalten	61,8% (21/34)
	Gaumenspalten	83,3% (10/12)
	Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	55,3% (109/197)
Ultraschall-Sichtbedingungen	Ausreichend	49,7% (71/143)
	Eingeschränkt	60,9% (42/69)
Body-Mass-Index	Untergewicht	37,5% (3/8)
	Normalgewicht	50,0% (60/120)
	Übergewicht	56,4% (22/39)
	Adipositas	66,7% (18/27)

Tabelle 13: Übersicht über den Anteil der im spezialisierten Pränatalzentrum (DEGUM II/III) detektierten Fälle facialer Malformationen hinsichtlich verschiedener Untersuchungsaspekte, Angabe in

Prozent. Die restlichen Fälle wurden vom Primäruntersucher (DEGUM I) während der Schwangerschaft diagnostiziert.

4.7.2 Detektionszeitpunkt

In 254 der 389 untersuchten Fälle konnte mit Hilfe von Ultraschalluntersuchungen die faziale Spaltfehlbildung bereits vorgeburtlich detektiert werden. Diese Diagnose wurde an verschiedenen Orten (s. Kapitel 4.7.1) und zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft gestellt. Letzterer Aspekt wurde in folgendem Kapitel untersucht. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in Tabelle 14.

Der durchschnittliche pränatale Detektionszeitpunkt einer fazialen Malformation lag in den 254 Fällen bei einem Schwangerschaftsalter von 22,7 Wochen (SD=4,53 SSW). Die früheste Diagnose wurde in der zwölften, die späteste in der 37. Schwangerschaftswoche gestellt. Die Spannweite betrug somit 25 Schwangerschaftswochen. Außerdem wurde untersucht, wie häufig die Spaltfehlbildungen in den einzelnen Schwangerschaftswochen, die auf ganze Wochen gerundet wurden, vorkamen. 64,5% (164 Fälle, n=254) aller Diagnosen wurden zwischen der 19. und 24. Schwangerschaftswoche gestellt. Am häufigsten – in 49 Fällen (19,3%, n=254) – wurde die Diagnose in der 21. Schwangerschaftswoche gestellt. Die restlichen Werte sind im Anhang in Tabelle A-44 dargestellt.

Es wurde auch der Aspekt des zeitlichen Verlaufes der pränatalen Spaltfehlbildungsdetektion untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Beobachtungszeitraum – wie bereits beschrieben – in vier Abschnitte unterteilt. Für die vier Zeiträume wurden die jeweiligen Mittelwerte des pränatalen Detektionszeitpunkts erhoben. Es stellte sich heraus, dass sich dieser Zeitpunkt im Laufe der Jahre immer früher in der Schwangerschaft befand. Im Jahre 2000 bis 2001 lag der mittlere Diagnosezeitpunkt bei einem Schwangerschaftsalter von 24,3 Wochen (n=36), im Zeitraum von 2002 bis 2004 bei 22,7 Wochen (n=60), im Zeitraum von 2005 bis 2007 bei 22,5 Wochen (n=75) und in den Jahren 2008 bis 2010 bei 22,1 Wochen (n=83).

Anhand der vorliegenden Daten wurde der jeweils für den Detektionsort spezifische durchschnittliche Detektionszeitpunkt der fazialen Malformation ermittelt. Das Pränatalzentrum (Zentrum 1 und Zentrum 2) stellte in den 146 Fällen, die es vorgeburtlich detektieren konnte, die Diagnose im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 21,5 Wochen, der Primäruntersucher in 108 detektierten

Fällen im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 24,2 Wochen. Zur weiteren, vergleichenden Darstellung wurden die Schwangerschaftswochen wie folgt gruppiert:

- 11. bis 14. Schwangerschaftswoche
- 15. bis 18. Schwangerschaftswoche
- 19. bis 22. Schwangerschaftswoche
- 23. bis 28. Schwangerschaftswoche
- Ab 29. Schwangerschaftswoche

Insgesamt konnten alle 254 pränatal detektierten Fälle einer der genannten Gruppen der Diagnosezeitpunkte zugeordnet werden. Je früher die faziale Fehlbildung in der Schwangerschaft detektiert werden konnte, desto größer stellte sich der Anteil an durch das Pränatalzentrum diagnostizierten Fällen heraus. Zwischen der 11. und 14. SSW wurden 75,0% der Feten (sechs Fälle, n=8) im spezialisierten Zentrum diagnostiziert, zwischen der 15. und 18. SSW betrug der Anteil der im Zentrum detektierten Fälle 74,2% (23 Fälle, n=31). Während der 19. bis 22. SSW wurden 65,9% der Fälle (81 Fälle, n=123) im Zentrum diagnostiziert, während der 23. bis 28. SSW betrug dieser Anteil 43,9% der Fälle (29 Fälle, n=66) und ab der 29. SSW wurden 26,9% der Fälle (sieben Fälle, n=26) im Zentrum detektiert. Die jeweils restlichen Anteile stellten durch den Primäruntersucher diagnostizierte Fälle dar (Abb. 9).

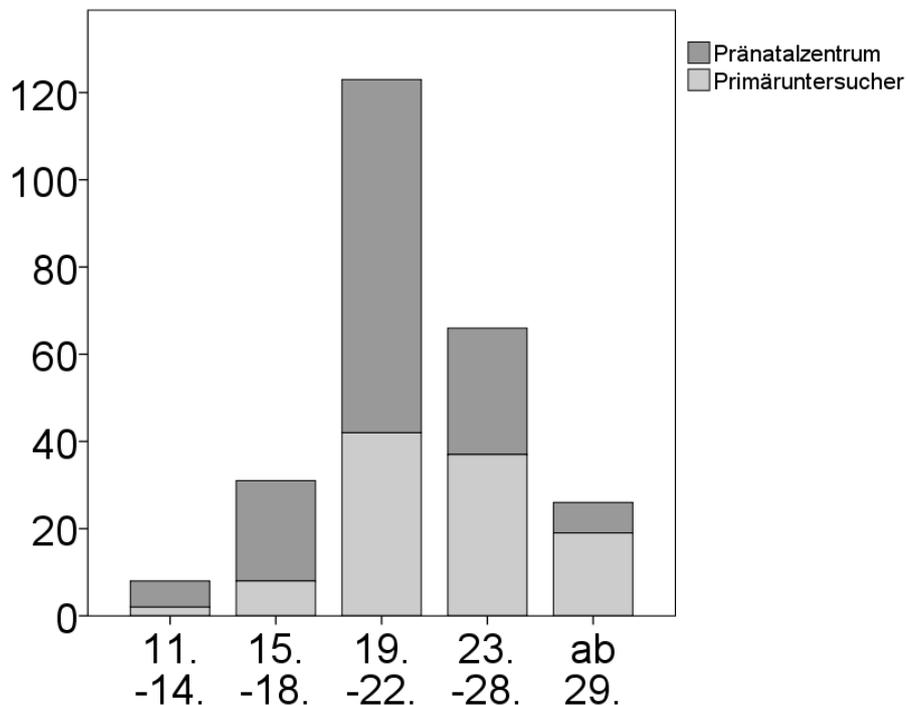


Abb. 9: Absolute Häufigkeiten aller pränatal sonographisch detektierter Fälle mit fazialer Spaltfehlbildung in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnose (x- Achsen-Einheit: Schwangerschaftswochen, y- Achse: Anzahl Fälle) und vom Ort der Detektion (Pränatalzentrum: spezialisierte Zentren für Pränatalmedizin, i.d.R. DEGUM II/III-Ultraschall-Qualifikation. Primäruntersucher, i.d.R. niedergelassener Gynäkologe mit DEGUM I-Qualifikation).

4,1% (sechs Fälle, n=146) aller vom Pränatalzentrum vorgeburtlich erfasster Fälle wurden zwischen der 11. und 14. SSW, 15,8% der Fälle (23 Fälle, n=146) zwischen der 15. und 18. SSW, 55,5% der Fälle (81 Fälle, n=146) zwischen der 19. und 22. SSW, 19,9% der Fälle (29 Fälle, n=146) zwischen der 23. und 28. SSW und 4,8% der Fälle (sieben Fälle, n=146) ab der 29. SSW detektiert.

1,9% der durch den niedergelassenen Gynäkologen detektierten Fälle (zwei Fälle, n=108) konnten zwischen der 11. und 14. SSW diagnostiziert werden, 7,4% der Fälle (acht Fälle, n=108) zwischen der 15. und 18. SSW, 38,9% der Fälle (42 Fälle, n=108) zwischen der 19. und 22. SSW, 34,3% der Feten (37 Fälle, n=108) zwischen der 23. und 28. SSW und 17,6% der Fälle (19 Fälle, n=108) ab der 29. SSW.

Bezug	Spezifizierung	SSW
Allgemein	Alle Fälle	22,7
Ort der Detektion	Pränatalzentrum	21,5
	Primäruntersucher	24,2
Begleitfehlbildungen	Vorhanden	21,2
	Nicht vorhanden	23,9
Syndrom-Assoziation	Vorhanden	21,2
	Nicht vorhanden	23,5
Spaltfehlbildungstyp	Lippenspalten (insgesamt)	22,8
	Unilaterale Lippenspalten	23,6
	Bilaterale Lippenspalten	19,8
	Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten (insgesamt)	23,0
	Unilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	24,1
	Bilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	21,9
	Mediane Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten	21,1
	Gaumenspalten	21,2
Ultraschall-Sichtbedingungen	Ausreichend	22,0
	Eingeschränkt	24,5
Body-Mass-Index	Untergewicht	21,4

Normalgewicht	22,5
Übergewicht	22,7
Adipositas	24,4

Tabelle 14: Übersicht über den Zeitpunkt der Detektion der fazialen Spaltfehlbildung hinsichtlich verschiedener Untersuchungsaspekte. Angabe in Schwangerschaftswochen (SSW).

4.7.3 Assoziierte Begleitfehlbildungen und Syndrome

Die 254 pränatal detektierten Fälle mit fazialer Malformation wurden hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob vorhandene Begleitfehlbildungen den Ort der vorgeburtlichen Diagnosestellung der Spaltfehlbildung beeinflussten. In der Gruppe der Fälle mit isolierter Spaltfehlbildung wurden 50,7% der Diagnosen (70 Fälle, n=138) im Pränatalzentrum und 49,3% (68 Fälle, n=138) beim niedergelassenen Gynäkologen gestellt. In der Gruppe der Fälle mit Begleitfehlbildungen überwog der Anteil im Zentrum detektierter Fälle mit 65,5% (76 Fälle, n=116). Der Primäruntersucher erfasste 34,5% der Feten (40 Fälle, n=116).

Insgesamt erfassten die Untersucher der Pränatalzentren 146 Fälle. 47,9% davon (70 Fälle, n=146) wiesen isolierte Spaltfehlbildungen auf, 52,1% (76 Fälle, n=146) hatten weitere Begleitfehlbildungen. Die Primäruntersucher stellten insgesamt in 108 Fällen die Diagnose einer fazialen Malformation. 63,0% davon (68 Fälle, n=108) traten als isolierte Fehlbildungen auf, 37,0% (40 Fälle, n=108) waren von weiteren Malformationen betroffen.

Ebenfalls wurde in der Population der 254 pränatal detektierten Feten mit fazialer Spaltfehlbildung der Einfluss vorhandener Begleitfehlbildungen auf den Zeitpunkt der vorgeburtlichen Diagnose untersucht. Im Falle isolierter Spaltfehlbildungen wurde die Diagnose im durchschnittlichen Schwangerschaftsalter von 23,9 Wochen gestellt. Bei Fällen mit zusätzlich vorhandenen Begleitfehlbildungen konnte die Diagnose bereits bei einem mittleren Schwangerschaftsalter von 21,2 Wochen gestellt werden.

Je früher die Diagnose einer fazialen Malformation in der Schwangerschaft gestellt wurde, desto größer war der Anteil an von Begleitfehlbildungen betroffenen Fällen. Umgekehrt stieg mit höherem Schwangerschaftsalter und damit späterem Diagnosezeitpunkt der Anteil detektierter Feten ohne Begleitfehlbildungen. Alle zwischen der 11. und 14. SSW detektierten Fälle waren von Begleitfehlbildungen betroffen (acht Fälle, 100%, n=8). Fälle, die zwischen der 15. und 18. SSW detektiert wurden, hatten zu 90,3% (28 Fälle, n=31) neben der fazialen Spaltfehlbildung weitere

Malformationen, die restlichen 9,7% der Fälle (drei Fälle, n=31) waren nicht von Begleitfehlbildungen betroffen. Konnte die Diagnose zwischen der 19. und 22. SSW gestellt werden, lag der Anteil der von Begleitfehlbildungen betroffener Fälle bei 62,6% (77 Fälle, n=123), 37,4% der Fälle (46 Fälle, n=123) hatten isolierte faziale Spaltfehlbildungen. Die zwischen der 23. und 28. SSW diagnostizierten Fälle wiesen zu 62,1% (41 Fälle, n=66) keine weiteren Fehlbildungen auf, die restlichen 37,9% (25 Fälle, n=66) waren von Begleitfehlbildungen betroffen. Wurde die Diagnose ab der 29. SSW gestellt, waren bei 65,4% (17 Fälle, n=26) keine Begleitfehlbildungen vorhanden, 34,6% der Fälle (neun Fälle, n=26) hatte mindestens eine weitere Malformation. Bei Betrachtung der Verteilung der Diagnosezeitpunkte innerhalb der Gruppe der isolierten Spaltfehlbildungen, war zu beobachten, dass zwischen der 11. und 14. SSW kein Fall detektiert wurde, zwischen der 15. und 18. SSW 2,2% der Fälle (drei Fälle, n=138), zwischen der 19. und 22. SSW 55,8% der Fälle (77 Fälle, n=138), zwischen der 23. und 28. SSW 29,7% der Fälle (41 Fälle, n=138) und ab der 29. SSW 12,3% der Fälle (17 Fälle, n=138). In der Gruppe mit Begleitfehlbildungen konnten in der 11. bis 14. SSW 6,9% der Fälle (acht Fälle, n=116) detektiert werden, in der 15. bis 18. SSW 24,1% der Fälle (28 Fälle, n=116), in der 19. bis 22. SSW 39,7% der Fälle (46 Fälle, n=116), in der 23. bis 28. SSW 21,6% der Fälle (25 Fälle, n=116) und ab der 29. SSW 7,8% der Fälle (neun Fälle, n=116).

Wie bereits oben gezeigt, konnte das Pränatalzentrum die Diagnose der Spaltfehlbildung durchschnittlich früher in der Schwangerschaft als der niedergelassene Gynäkologe stellen. Diese Erkenntnis reproduzierte sich auch bei Aufteilung der Fälle in eine Gruppe mit und in eine Gruppe ohne Begleitfehlbildungen. In der Gruppe ohne Begleitfehlbildungen wurde die pränatale Diagnose vom DEGUM Stufe II/III-Zentrum im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 22,6 Wochen (n=70), vom Primäruntersucher im Schwangerschaftsalter von 25,2 Wochen (n=68) gestellt. In der von Begleitfehlbildungen betroffenen Gruppe stellte das Zentrum die Diagnose im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 20,6 Wochen (n=76), während der niedergelassene Gynäkologe die faziale Malformation durchschnittlich in einem Schwangerschaftsalter von 22,5 Wochen (n=40) detektierte. Die Differenz der Diagnosezeitpunkte von Zentrum und Niedergelassenem betrug 1,9 Schwangerschaftswochen und fiel damit geringer aus als in der Gruppe ohne Begleitfehlbildungen; dort lag die Differenz bei 2,6 Schwangerschaftswochen.

In der Population aller nicht-syndromaler Fälle wurden 50,6% der Spaltfehlbildungen (80 Fälle, n=158) vom Pränatalzentrum und 49,4% (78 Fälle, n=158) vom niedergelassenen Gynäkologen entdeckt. In der Gruppe aller syndromaler Fälle wurde die Diagnose in 68,8% (66 Fälle, n=96) vom Zentrum und in den übrigen 31,2% (30 Fälle, n=96) vom Primäruntersucher gestellt. 54,8% aller im spezialisierten Pränatalzentrum diagnostizierten Fälle (80 Fälle, n=146) waren nicht-syndromal, 45,2% (66 Fälle, n=146) stellten sich als syndromal heraus. 72,2% der vom Primäruntersucher detektierten Fälle (78 Fälle, n=108) wurden als nicht-syndromal, 27,8% dieser Fälle (30 Fälle, n=108) als syndromal eingestuft.

Nicht-syndromale Fälle konnten im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 23,5 Wochen (n=158), syndromale Fälle in einem mittleren Schwangerschaftsalter von 21,2 Wochen (n=96) diagnostiziert werden.

Wurde die Diagnose der fazialen Malformation früh in der Schwangerschaft gestellt, so überwog der Anteil syndromaler gegenüber nicht-syndromaler Fälle deutlich. In der 11. bis 14. SSW wurden 75,0% der Fälle (sechs Fälle, n=8) als syndromal, 25,0% der Fälle (zwei Fälle, n=8) als nicht-syndromal eingestuft. In der Gruppe der zwischen der 15. und 18. SSW diagnostizierten Fälle waren 80,6% (25 Fälle, n=31) syndromal, 19,4% (sechs Fälle, n=31) nicht-syndromal. Zu späteren Zeitpunkten in der Schwangerschaft überwog der Anteil nicht-syndromaler Fälle. Wurden die Spaltfehlbildungen im Zeitraum zwischen der 19. und 22. SSW diagnostiziert, waren 71,5% (88 Fälle, n=123) nicht-syndromal, 28,5% (35 Fälle, n=123) syndromal. 65,2% der zwischen der 23. und 28. SSW detektierten Fälle (43 Fälle, n=66) wurden als nicht-syndromal deklariert, die restlichen 34,8% der Fälle (23 Fälle, n=66) als syndromal. Wurde die Diagnose der Spaltfehlbildung ab der 29. SSW gestellt, betrug der Anteil nicht-syndromaler Fälle 73,1% (19 Fälle, n=26), während der Anteil syndromaler Fälle 26,9% (sieben Fälle, n=26) betrug.

Die Verteilung der Diagnosezeitpunkte aller Fälle der nicht-syndromalen Population zeigt, dass in der 11. bis 14. SSW 1,3% (zwei Fälle, n=158), in der 15. bis 18. SSW 3,8% (sechs Fälle, n=158), in der 19. bis 22. SSW 55,7% (88 Fälle, n=158), in der 23. bis 28. SSW 27,2% (43 Fälle, n=158) und ab der 29. SSW 12,0% der Fälle (19 Fälle, n=158) detektiert werden konnten. In der Population der syndromalen Feten wurden in der 11. bis 14. SSW 6,2% (sechs Fälle, n=96), in der 15. bis 18. SSW 26,0% (25 Fälle, n=96), in der 19. bis 22. SSW 36,5% (35 Fälle, n=96), in der 23. bis 28. SSW 24,0% (23 Fälle, n=96) und ab der 29. SSW 7,3% der Fälle (sieben Fälle, n=96) diagnostiziert.

In einem weiteren Schritt wurde zusätzlich der Detektionsort berücksichtigt. Es konnte beobachtet werden, dass nicht-syndromale Fälle im Pränatalzentrum in einem durchschnittlichen Schwangerschaftsalter von 22,5 Wochen (n=80) und beim Primäruntersucher im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 24,7 Wochen (n=78) detektiert wurden. Die Differenz zwischen den Diagnoseorten lag damit in der Gruppe der Fälle ohne Assoziation zu einem Syndrom bei 2,2 Schwangerschaftswochen. Die faziale Malformation syndromaler Feten wurde im DEGUM Stufe II/III-Zentrum im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 20,4 Wochen (n=66) und beim niedergelassenen Gynäkologen durchschnittlich in einem Schwangerschaftsalter von 23,0 Wochen (n=30) diagnostiziert. Die Differenz in der Gruppe syndromaler Feten lag bei 2,6 Schwangerschaftswochen und war damit größer als in der Gruppe nicht-syndromaler Feten.

In der Population, in der eine pränatale, humangenetische Untersuchung durchgeführt wurde, wurden 64,5% der Fälle (91 Fälle, n=141) durch das Pränatalzentrum und 35,5% der Fälle (50 Fälle, n=141) durch den Primäruntersucher detektiert. In der Population, in der keine humangenetische Untersuchung stattgefunden hatte, wurden 48,7% der Fälle (55 Fälle, n=113) durch das Zentrum und 51,3% der Fälle (58 Fälle, n=113) durch den niedergelassenen Gynäkologen diagnostiziert.

Bei 62,3% (91 Fälle, n=146) der durch das Zentrum diagnostizierten Fälle wurde eine humangenetische Untersuchung durchgeführt, bei 37,7% der Schwangerschaften (55 Fälle, n=146) nicht. In der Population aller vom Primäruntersucher detektierter fazialer Spaltfehlbildungen wurde in 46,3% der Fälle (50 Fälle, n=108) eine solche Untersuchung durchgeführt, in 53,7% (58 Fälle, n=108) nicht.

4.7.4 Spaltfehlbildungstypen

Von den insgesamt 254 pränatal diagnostizierten Fällen konnte die faziale Malformation in 243 Fällen (95,7%, n=254) einer der drei verschiedenen Fehlbildungsgruppen Gaumenspalte, Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten oder Lippenspalte zugeordnet werden. In elf Fällen (4,3%, n=254) konnte aufgrund der Datenlage keine Einordnung erfolgen. In der folgenden Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen dem Spaltfehlbildungstyp und dem Ort der pränatalen Detektion dieser Fehlbildung dargestellt. Dabei stellte sich heraus, dass – bezogen auf jeden einzelnen Spaltfehlbildungstyp – die Detektion häufiger im spezialisierten

Pränatalzentrum erfolgte. In der Gruppe der Gaumenspalten wurden 83,3% der Fälle (zehn Fälle, n=12) im Zentrum und 16,7% der Fälle (zwei Fälle, n=12) vom niedergelassenen Gynäkologen entdeckt. In der Gruppe der Lippenspalten lag der Anteil der vom DEGUM Stufe II/III-Zentrum detektierten Fälle bei 61,8% (21 Fälle, n=34), während der Primäruntersucher 38,2% der Feten (13 Fälle, n=34) vorgeburtlich diagnostizieren konnte. Die von Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten betroffenen Fälle wurden in 55,3% (109 Fälle, n=197) vom Zentrum und in den restlichen 44,7% der Fälle (88 Fälle, n=197) vom Primäruntersucher pränatal erkannt (Abb. 10).

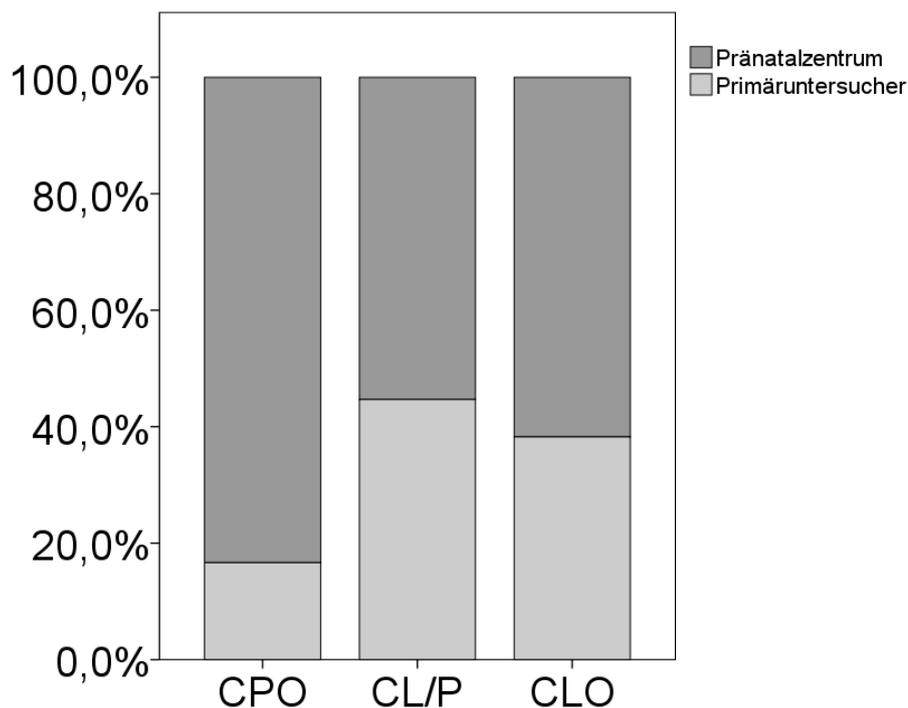


Abb. 10: Darstellung der einzelnen Spaltfehlbildungstypen in Hinblick auf die prozentuale Verteilung des Orts ihrer pränatalen Detektion. CPO: Gaumenspalten, CL/P: Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, CLO: Lippenspalten.

Betrachtet man die Gesamtheit der im Pränatalzentrum diagnostizierten Fälle, so waren 77,9% (109 Fälle, n=140) davon in die Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, 15,0% (21 Fälle, n=140) in die Gruppe der Lippenspalten und 7,1% (10 Fälle, n=140) in die Gruppe der Gaumenspalten einzuordnen. Bei Betrachtung der Gesamtheit der vom Primäruntersucher detektierten Fälle bleibt die oben beschriebene Rangfolge gleich, es ändert sich jedoch die quantitative Verteilung auf die Gruppen der

Spaltfehlbildungstypen. 85,4% (88 Fälle, n=103) gehörten zur Gruppe der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten, 12,6% (13 Fälle, n=103) zur Gruppe der Lippenspalten und 1,9% (zwei Fälle, n=103) zur Gruppe der Gaumenspalten.

Zusätzlich konnte bei 212 der 254 vorgeburtlich diagnostizierten Fälle (83,5%, n=254) der pränatale Detektionsort hinsichtlich der Seite der Spaltfehlbildung untersucht werden, während die restlichen 42 Fälle (16,5%, n=254) diesbezüglich keine ausreichende Information boten. Unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten wurden zu 48,2% (54 Fälle, n=112), unilaterale Lippenspalten zu 64,0% (16 Fälle, n=25), bilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten zu 61,4% (35 Fälle, n=57), bilaterale Lippenspalten zu 66,7% (vier Fälle, n=6), Gaumenspalten, die nur median vorkamen, zu 100,0% (fünf Fälle, n=5) und mediane Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten zu 57,1% (vier Fälle, n=7) im Pränatalzentrum detektiert. Die jeweils restlichen Fälle wurden vom Primäruntersucher entdeckt. Bei allen durch das Pränatalzentrum detektierten Fällen bildeten unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten einen Anteil von 45,8% (54 Fälle, n=118), unilaterale Lippenspalten von 13,6% (16 Fälle, n=118), bilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten von 29,7% (35 Fälle, n=118), bilaterale Lippenspalten von 3,4% (vier Fälle, n=118), Gaumenspalten, die nur median vorkamen, von 4,2% (fünf Fälle, n=118) und mediane Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten von 3,4% (vier Fälle, n=118). Bei allen durch den Primäruntersucher detektierten Fällen machten unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten einen Anteil von 61,7% (58 Fälle, n=94), unilaterale Lippenspalten von 9,6% (neun Fälle, n=94), bilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten von 23,4% (22 Fälle, n=94), bilaterale Lippenspalten von 2,1% (zwei Fälle, n=94) und mediane Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten von 3,2% (drei Fälle, n=94) aus. Die durch den Primäruntersucher diagnostizierten Gaumenspalten wurden ohne Seitenangabe dokumentiert.

Außerdem wurden die Spaltfehlbildungstypen nach der von Nyberg vorgeschlagenen Klassifikation eingeteilt und hinsichtlich des Orts der pränatalen Diagnose untersucht. 61,8% der Lippenspalten (Typ 1, 21 Fälle, n=34) wurden im Pränatalzentrum detektiert, 38,2% (13 Fälle, n=34) beim Primäruntersucher. Unilaterale Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (Typ 2) wurden zu 48,2% (54 Fälle, n=112) im Zentrum und zu 51,8% (58 Fälle, n=112) vom niedergelassenen Gynäkologen diagnostiziert. 61,4% der bilateralen Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten (Typ 3, 35 Fälle, n=57) konnte durch Untersucher der Stufe DEGUM II/III im Zentrum entdeckt werden, die

restlichen 38,6% der Fälle (22 Fälle, n=57) durch den Primäruntersucher. War die faziale Malformation vom Typ einer medianen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Typ 4), wurden 57,1% der Fälle (vier Fälle, n=7) durch das Zentrum und 42,9% der Fälle (drei Fälle, n=7) durch den Primärultraschaller detektiert. Ein Fall (100,0%, n=1), der von einer durch Amnion-assoziierte Bänder verursachten faziale Spaltfehlbildung (Typ 5) betroffen war, wurde im Pränatalzentrum diagnostiziert. In der Population aller im DEGUM Stufe II/III-Zentrum detektierter Fälle waren 18,3% der Fehlbildungen (21 Fälle, n=115) vom Typ 1, 47,0% (54 Fälle, n=115) vom Typ 2, 30,4% (35 Fälle, n=115) vom Typ 3, 3,5% (vier Fälle, n=115) vom Typ 4 und 0,9% (ein Fall, n=115) vom Typ 5. In der Gruppe der Fälle, die beim niedergelassenen Gynäkologen detektiert wurden, waren 13,5% der Fälle (13 Fälle, n=96) vom Typ 1, 60,4% der Fälle (58 Fälle, n=96) vom Typ 2, 22,9% der Fälle (22 Fälle, n=96) vom Typ 3, 3,1% der Fälle (drei Fälle, n=96) vom Typ 4 und kein Fall von Typ 5. In 12 der 254 pränatal diagnostizierten Fälle (4,7%, n=254) lag eine Gaumenspalte vor, die durch diese Klassifikation nicht berücksichtigt wird, in 31 Fällen (12,2%, n=254) konnte aufgrund der Datenlagen keine Zuteilung in die verschiedenen Gruppen vorgenommen werden.

Weiterhin wurde die Verteilung des Detektionszeitpunktes während der Schwangerschaft in Abhängigkeit der unterschiedlichen anatomischen Spaltfehlbildungstypen untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Schwangerschaftswochen – wie oben bereits beschrieben – gruppiert. Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten wurden zwischen der elften und bis nach der 29. Schwangerschaftswoche diagnostiziert, Gaumenspalten zwischen der 15. und 28. und Lippenspalten zwischen der 15. bis nach der 29. Schwangerschaftswoche. Bei genauerer Betrachtung der Gaumenspalten stellte sich heraus, dass in der 15. bis 18. Schwangerschaftswoche 16,7% (zwei Fälle, n=12) detektiert werden konnten, in der 19. bis 22. 58,3% (sieben Fälle, n=12) und in der 23. bis 28. 25,0% (drei Fälle, n=12). Im Falle der Lippen-Kiefer-Spalten mit/ohne Gaumenspalten wurden 3,0% aller von diesem Spaltfehlbildungstyp betroffenen Fälle (sechs Fälle, n=197) zwischen der 11. und 14. Schwangerschaftswoche detektiert. Zwischen der 15. und 18. Schwangerschaftswoche wurden 11,7% (23 Fälle, n=197) erkannt, zwischen der 19. und 22. 46,2% (91 Fälle, n=197), zwischen der 23. und 28. 27,4% (54 Fälle, n=197) und ab der 29. Schwangerschaftswoche 11,7% (23 Fälle, n=197). Bei Fällen mit Lippenspalten konnten in der 15. bis 18. SSW 8,8% (drei Fälle, n=34) detektiert werden, in der 19. bis

22. Schwangerschaftswoche 58,8% (20 Fälle, n=34), in der 23. bis 28. 23,5% (n=34) und ab der 29. Schwangerschaftswoche 8,8% (drei Fälle, n=34).

Die Verteilung des Detektionszeitpunkts während der Schwangerschaft wurde auch hinsichtlich der Klassifikation der fazialen Spaltfehlbildung nach Nyberg untersucht. Insgesamt wurden so 211 der pränatal detektierten Fälle (83,1%, n=254) beschrieben, 94 Fälle von Gaumenspalten wurden nicht durch die Nyberg-Klassifikation erfasst und in 31 Fällen konnte aufgrund der Datenlage keine Zuordnung erfolgen. In der 11. bis 14. Schwangerschaftswoche wurden gemäß der Einteilung nach Nyberg vier Fälle detektiert. Diese bestanden zu 25,0% (ein Fall, n=4) aus Typ 2 und zu 75,0% (drei Fälle, n=4) aus Typ 3-Fehlbildungen. In der 15. bis 18. Schwangerschaftswoche konnten 19 Fälle diagnostiziert werden. 15,8% dieser Fälle (drei Fälle, n=19) waren Typ 1-, 21,1% (vier Fälle, n=19) Typ 2-, 42,1% (acht Fälle, n=19) Typ 3-, 15,8% (drei Fälle, n=19) Typ 4- und 5,3% (ein Fall, n=19) Typ 5-Fehlbildungen. Zwischen der 19. und 22. Schwangerschaftswoche wurden bei 105 Fällen faziale Malformationen entdeckt. 19,0% dieser Fälle (20 Fälle, n=105) waren von einer Typ 1-Fehlbildung betroffen, 51,4% (54 Fälle, n=105) von einer Typ 2-, 27,6% (29 Fälle, n=105) von einer Typ 3- und 1,9% (zwei Fälle, n=105) von einer Typ 4-Fehlbildung. Zwischen der 23. und 28. Schwangerschaftswoche konnten 58 Fälle entdeckt werden. Davon waren 13,8% (acht Fälle, n=58) Typ 1-, 60,3% (35 Fälle, n=58) Typ 2-, 22,4% (dreizehn Fälle, n=58) Typ 3- und 3,4% (zwei Fälle, n=58) Typ 4-Fehlbildung. Ab der 29. SSW wurden noch 25 Feten mit fazialer Spaltfehlbildung detektiert. 12,0% dieser Fälle (drei Fälle, n=25) stellten Typ 1-, 72,0% (18 Fälle, n=25) Typ 2- und 16,0% (vier Fälle, n=25) Typ 3-Fehlbildungen dar.

4.7.5 Ultraschalluntersuchung im Pränatalzentrum

Der Untersucher des Zentrums dokumentierte bei den Ultraschalluntersuchungen im Pränatalzentrum die Sichtbedingungen, die aufgrund körperlicher Statur, Kindslage und anderen Faktoren interindividuell stark variieren konnten. Von den 254 Fällen, deren faziale Spaltfehlbildung pränatal diagnostiziert werden konnte, waren bei 212 Fällen (83,5%, n=254) Angaben zu den Untersuchungsbedingungen dokumentiert. In diesen Fällen wurde der Detektionsort erhoben und hinsichtlich Untersuchungsbedingungen untersucht. Es stellte sich heraus, dass bei ausreichenden Sichtbedingungen während der Ultraschalluntersuchungen im spezialisierten Zentrum, von denen ausgegangen wurde,

dass sie eine Reproduktion der Sichtbedingungen des Primäruntersuchers darstellten, 49,7% der Diagnosen (71 Fälle, n=143) im Zentrum und 50,3% der Diagnosen (72 Fälle, n=143) beim niedergelassenen Gynäkologen gestellt wurden. Waren die Sichtbedingungen eingeschränkt, wurden 60,9% der Diagnosen (42 Fälle, n=69) im Pränatalzentrum gestellt, während die restlichen 39,1% der Diagnosen (27 Fälle, n=69) vom Primäruntersucher gesichert wurden. In 62,8% der durch das Zentrum gestellte Diagnosen (71 Fälle, n=113) wurden ausreichende Sichtbedingungen dokumentiert, während die Sicht beim Primäruntersucher in 72,7% der Untersuchungen (72 Fälle, n=99) für die sonographische Beurteilung ausreichte. Bei 37,2% der durch das DEGUM Stufe II/III-Zentrum detektierten Spaltfehlbildungen (42 Fälle, n=113) waren die Sichtbedingungen eingeschränkt, während der Anteil der unter eingeschränkten Sichtbedingungen durchgeführten Sonographien an allen vom niedergelassenen Untersucher diagnostizierten Fällen bei 27,3% der Fälle (27 Fälle, n=99) lag.

Außerdem wurden die Sichtbedingungen hinsichtlich ihres Einflusses auf den mittleren Detektionszeitpunkt der fazialen Fehlbildung untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass in den Fällen, in denen die Sichtbedingungen als ausreichend eingeschätzt wurden, die vorgeburtliche Diagnose durchschnittlich in einem Schwangerschaftsalter von 22,0 Wochen (n=143) gestellt werden konnte, während bei eingeschränkter sonographischer Sicht das mittlere Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Detektion 24,5 Wochen (n=69) betrug.

Im folgenden Kapitel wurde dem Detektionsort der fazialen Spaltfehlbildung der maternale Body-Mass-Index gegenübergestellt. Von den 254 pränatal diagnostizierten Fällen, konnte der BMI in 194 Fällen (76,4%, n=254) erhoben und daraufhin gruppiert werden. Dabei stellte sich heraus, dass mit steigendem BMI-Wert der Anteil an im Pränatalzentrum detektierten Fällen gegenüber dem Anteil an beim Primäruntersucher diagnostizierten Fällen anstieg. In der Gruppe der untergewichtigen Patientinnen wurde die Diagnose in 37,5% der Fälle (drei Fälle, n=8) im Zentrum und zu 62,5% (fünf Fälle, n=8) beim Primäruntersucher gestellt. In der Gruppe der Normalgewichtigen waren beide Diagnoseorte zu jeweils 50% der Fälle (60 Fälle, n=120) vertreten. In der Population übergewichtiger Patientinnen wurde die Spaltfehlbildung in 56,4% der Fälle (22 Fälle, n=39) im spezialisierten Zentrum detektiert, in den restlichen 43,6% (17 Fälle, n=39) vom primär untersuchenden Gynäkologen. Die vorgeburtliche Diagnose einer fazialen Malformation stellte in der Gruppe der Adipösen in 66,7% der Fälle (18

Fälle, n=27) das Zentrum, in den restlichen 33,3% (neun Fälle, n=27) der niedergelassene Gynäkologe.

In der Gruppe der durch Untersucher des Zentrums diagnostizierten Fälle machte der Anteil normalgewichtiger Mütter 58,3% der Fälle (60 Fälle, n=103) aus, beim Niedergelassenen lag dieser Anteil bei 65,9% (60 Fälle, n=91). Der Anteil untergewichtiger Mütter betrug im Zentrum 2,9% (drei Fälle, n=103) und beim Niedergelassenen 5,5% (fünf Fälle, n=91). Das übergewichtige Patientenkollektiv stellte im Zentrum einen Anteil von 21,4% (22 Fälle, n=103) und beim Primäruntersucher 18,7% der Fälle (17 Fälle, n=91). 17,5% der Patientinnen im Zentrum (18 Fälle, n=103) und 9,9% der Patientinnen (neun Fälle, n=91), deren Diagnose beim Primäruntersucher gestellt wurde, waren adipös.

Der mittlere BMI-Wert der Frauen, bei denen die fetale Spaltfehlbildung im Zentrum diagnostiziert wurde, lag bei 25,3 kg/m² (SD=5,12 kg/m²), während der Mittelwert der Mütter der vom Primäruntersucher detektierten Fälle bei 23,9 kg/m² (SD=4,62 kg/m²) lag.

Des Weiteren wurde der Einfluss des BMI auf den mittleren Detektionszeitpunkt der Spaltfehlbildung untersucht. In 194 der 254 pränatal detektierten Fälle (76,4%, n=254) konnte der vor der Schwangerschaft gemessene BMI der Mutter erhoben werden. Es stellte sich heraus, dass die Diagnose einer fazialen Malformation bei untergewichtigen Müttern im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 21,4 Wochen (n=8), bei normalgewichtigen Müttern von 22,5 Wochen (n=120), bei übergewichtigen Frauen von 22,7 Wochen (n=39) und bei unter Adipositas leidenden Müttern im Mittel in einem Schwangerschaftsalter von 24,4 Wochen (n=27) gestellt werden konnte.

4.8 Falsch-positive Fälle

Den Einschlusskriterien entsprechend wurden der Arbeit zunächst 392 Fälle von fazialen Spaltfehlbildungen zugrunde gelegt. Dabei fielen allerdings während des Vergleichs der pränatalen mit der postnatalen Dokumentation drei diskrepante Fälle auf. Bei diesen Fällen wurde pränatal die Diagnose einer Spaltfehlbildung gestellt, die nach der Geburt nicht bestätigt werden konnte. Sie wurden somit als falsch-positive Fälle bezeichnet. Sie werden im Anhang in Tabelle A-45 bis A-47 näher charakterisiert.

Die falsch-positive Diagnose wurde in allen drei Fällen durch das Pränatalzentrum und in einem Schwangerschaftsalter zwischen 21 und 26 Wochen gestellt. Die

Sichtbedingungen während der Ultraschalluntersuchung waren in zwei von drei Fällen eingeschränkt. Alle Patientinnen wurden vom Primäruntersucher aufgrund ihres Alters über 34 Jahren zur erweiterten Untersuchung zugewiesen. In einem Fall wurde fälschlicherweise eine Gaumenspalte diagnostiziert, in zwei Fällen eine Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte. In zwei der drei Fälle waren Begleitfehlbildungen vorhanden.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit gaben 17,4% der betroffenen Patientinnen an, zu rauchen. Insgesamt ist die Datenlage bezüglich Nikotin als Risikofaktor für Spaltfehlbildungen des Gesichts uneinheitlich. Little et al. beschreiben in ihrer Arbeit einen Zusammenhang zwischen maternalem Nikotinkonsum und dem Auftreten orofazialer Spaltfehlbildungen (12). Eine leichte Assoziation fanden ebenso Honein et al. (100). Auch weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass Nikotin als Risikofaktor in der Schwangerschaft für Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten gelten kann (13, 101-105). Lieff et al. dagegen konnten keine Verknüpfung zwischen isolierten Spaltfehlbildungen und maternalem Nikotingebrauch feststellen; lediglich mit weiteren Begleitfehlbildungen kombinierte Fälle konnten damit in Verbindung gebracht werden, wobei der Zusammenhang zwischen Tabakrauch und Begleitfehlbildung – und nicht der Spaltfehlbildung selbst – als am wahrscheinlichsten erachtet wurde (106). Dies bestätigt die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen. Hier zeigte sich eine erhöhte Rate an Begleitfehlbildungen bei Raucherinnen. Werler et al. konnten auf Basis ihrer Ergebnisse Nikotin nicht als Risikofaktor bestätigen (107). Während die Alkoholanamnese in der vorliegenden Arbeit nicht abgefragt wurde, gibt es einige Studien, die den maternalen Gebrauch – vor dem Hintergrund als bekanntes Teratogen – während der Schwangerschaft als Risikofaktor für das Auftreten fazialer Spaltfehlbildungen sehen (103, 108).

3,6% der in diese Arbeit inkludierten Schwangeren nahmen während der Schwangerschaft Medikamente ein. Einschränkend muss an der Stelle erwähnt werden, dass diese Information in vielen Fällen retrospektiv nicht mehr zu erheben war, sodass von einer größeren Dunkelziffer ausgegangen werden muss. In der internationalen Fachliteratur werden immer wieder unterschiedliche Substanzen beschrieben, die als Risikofaktor für Spaltfehlbildungen in Frage kommen; darunter Drogenabusus im Allgemeinen, Chemikalien, Kortikosteroide und Antiepileptika (109-112). Beaty et al. fanden allerdings diesbezüglich keinen signifikanten Zusammenhang (113). Als Protektiv-Faktor gilt die Substitution von Folsäure während der Schwangerschaft (114, 115). Allerdings ist auch hier die Studienlage nicht eindeutig (116). Anamnestisch ließen sich in der hier vorliegenden Arbeit in 33,4% der Fälle Komplikationen während der Schwangerschaft und in 8,7% der Fälle maternale Vorerkrankungen eruieren. Infektionen, Diabetes mellitus, andere Erkrankungen während der Schwangerschaft

sowie eine auffällige Schwangerschaftsanamnese werden ebenfalls als Risikofaktoren für das Auftreten orofazialer Spaltfehlbildungen angesehen und untersucht (111, 112, 114, 117).

In der hier untersuchten Population wurde in 18,1% aller Fälle und in 21,8% der Fälle mit Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalte die Schwangerschaft abgebrochen (*TOP, termination of pregnancy*). Die Abbruchrate bei Lippenspalten und Gaumenspalten lag mit 7,8% bzw. 7,4% niedriger. Der Anteil terminierter Fälle ist damit vergleichbar mit den von Liou et al. gefundenen Ergebnissen. Diese beschreiben eine Gesamt-Abbruchrate von 20% und im Besonderen einen hohen Anteil bei CLP (118). Nyberg et al. beschreiben eine Abbruchrate von 34%, Bergé et al. eine von 56% (36, 119). In letzterem Studienkollektiv fanden sich allerdings eine große Anzahl von Fällen mit chromosomalen Aberrationen, die die hohe Anzahl an Schwangerschaftsabbrüchen bedingten. In der hier vorliegenden Studienpopulation lag die Abbruchrate mit 43,6% bei als syndromal klassifizierten Fällen vergleichbar hoch und bei allen Fällen mit Begleitfehlbildungen bei 39,2%. Damit stellt sich die hier untersuchte Population hinsichtlich der Abbruchrate als mit internationalen Daten vergleichbar dar.

Eine Arbeitsgruppe der *International Perinatal Database of Typical Orofacial Clefts* (IPDTC) analysierte zudem geographische Einflüsse auf die Schwangerschaftsabbruchrate bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Sie fand heraus, dass die Rate diesbezüglich deutlich variierte. Im amerikanischen Raum lag sie um 10%, während sie in Europa höher zwischen 25-30% lag. Potentielle Gründe dafür sind unter anderem im Studiendesign zu suchen, da die Registrierung terminierter Fälle verschieden gehandhabt wird (120). In der Regel werden abgebrochene Schwangerschaften nicht berücksichtigt. Daher muss die Prävalenz in prä- und postnatalen Populationen von einander unterschieden werden. Werden die Fälle mit Schwangerschaftsabbrüchen oder auch frühen Aborten mit einbezogen, sind die Prävalenzraten der kraniofazialen Spaltfehlbildungen deutlich höher anzusetzen (121-124). Insbesondere für die pränatale Medizin ist die Angabe, auf welche Gruppe sich eine Erhebung bezieht, wichtig, um einen validen epidemiologischen Richtwert zu erhalten. Die hier untersuchten Fälle entstammen einer pränatalen Population.

Verschiedene Arbeiten zeigen, dass das Auftreten fazialer Spaltfehlbildungen – für sich betrachtet und sofern ohne weitere nicht mit dem Leben vereinbare Begleitfehlbildungen – keine allgemein anerkannte Indikation zum medizinischen Abbruch einer Schwangerschaft darstellt; in einzelnen Fällen, in denen

Schwangerschaften mit isolierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten doch terminiert wurden, wird beschrieben, dass der Abbruch zu einem so frühen Zeitpunkt vorgenommen wurde, zu dem angenommen wurde, dass noch keine Mutter-Kind-Beziehung aufgebaut wurde (125, 126). Eine Befragung von Experten im Gesundheitswesen ergab letztlich, dass diese im Auftreten von Spaltfehlbildungen keine Abbruchsindikation sehen (127). Als mögliche Argumente der Befürworter eines Schwangerschaftsabbruchs bei isolierten Fällen diskutieren Jones et al. die potentielle Stigmatisierung des Kindes aufgrund des Erscheinungsbildes und möglichen Sprachfehlern (128). In Untersuchungen von Bronshtein et al. im Jahre 1994 und 1996 zeigte sich, dass eine bereits pränatale gestellte Diagnose von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten in vielen Fällen zum Schwangerschaftsabbruch führte; dies war selbst bei isolierten Spaltfehlbildungen der Fall (129, 130). Goodacre kommentierte dies hinsichtlich ethischer Bedenken und konnte in seinen Untersuchungen nicht betätigen, dass Eltern von Kindern mit isolierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mehrheitlich einen Abbruch wünschten (131). Die internationale Studienlage bestätigt grundsätzlich, dass Fälle isolierter Spaltfehlbildungen in der Regel nicht terminiert werden (46, 125, 132, 133). Die Untersuchungen von Blumenfeld und Bronshtein zeigen zwar eine hohe Rate an Schwangerschaftsabbrüchen bei isolierten Spaltfehlbildungen; diese kamen allerdings bei sehr frühen Diagnosen zustande und werden kontrovers bewertet (126, 129, 130).

Weiterhin wurde beschrieben, dass eine frühe pränatale Diagnose zu guter und suffizienter Beratung und damit konsekutiv zu einer besseren mentalen Vorbereitung der Eltern sowie optimierter therapeutischer und diagnostischer Versorgung der Betroffenen führt (41, 125, 134). Dem möglichen nachteiligen Effekt der pränatalen Diagnose im Sinne größerer Verunsicherung und Verängstigung steht gegenüber, dass ein Großteil der Eltern retrospektiv von einer pränatalen Diagnose profitiert und sich eine frühe Detektion wünscht (40, 125, 135, 136). Diese Erkenntnisse widersprechen der Befürchtung, dass die immer besser werdende Diagnostik zu einem Anstieg der Abbruchraten bei isolierten Spaltfehlbildungen führt (136, 137). Zusammengefasst lässt die immer bessere pränatale Detektion nicht den Anteil der Schwangerschaftsabbrüche ansteigen, sondern sorgt im Gegenteil eher zu einem größeren Verständnis und besserer Vorbereitung bei Eltern und Therapeuten (138).

Eine höhere Rate an Schwangerschaftsabbrüchen ist in Populationen mit einem hohen Anteil an Feten mit weiteren Malformationen und genetischen Aberrationen zu erwarten

(41, 123, 139-142). Der Vergleich der Abbruchraten bei syndromalen und nicht-syndromalen Fällen in der hier untersuchten Population bestätigt diese Thesen. Aber auch in diesen Fällen wird nicht die Spaltfehlbildung als ausschlaggebender Faktor für die Terminierung der Schwangerschaft verantwortlich gemacht. Es ist die Gesamtprognose des Feten im Rahmen komplexer kongenitaler Malformationen, die das Prozedere letztlich bestimmt (141).

In der vorliegenden Arbeit wurden Gaumenspalten (CP), Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalten (CLP) und isolierte Lippenspalten (CL) von einander unterschieden. Den größten Anteil an der Population bildeten dabei die Fälle mit CLP (61,5%). Weiterhin traten in 24,9% der Fälle CP und in 13,5% der Fälle CL auf. Matthews et al. fanden in ihrer kanadischen Population einen größeren Anteil isolierter Fälle mit CP (41,6%), nur 39,3% mit CLP und mit 19,1% einen ähnlich hohen Anteil an Fällen mit CL (143). Ein Erklärungsansatz für die unterschiedliche Verteilung ist, dass diese Studie nur Lebendgeburten inkludierte und damit die Vergleichbarkeit einschränkt ist. Eine potentielle Schlussfolgerung wäre, dass eine Mehrzahl der nicht lebend geborenen Fälle von CLP betroffen ist. Da Silva Dalben et al. fordern diesbezüglich eine Reevaluation der international variierenden Prävalenzraten, da der größere Anteil der Fachliteratur Populationen mit Lebendgeburten beschreibt und damit insgesamt das Auftreten orofazialer Spaltfehlbildungen unterschätzt (121). Dies ist insbesondere für Pränatalmediziner relevant, da diese bereits vor der Geburt mit den Malformationen in Kontakt kommen und auf verlässliche epidemiologische Angaben hinsichtlich der Pränatalperiode angewiesen sind. In der Übersicht von Vallino-Napoli et al. fanden sich ähnliche Verhältnisse wie in der vorliegenden Arbeit. Am größten war die Prävalenz von Fällen mit CLP, gefolgt von denen mit CP und CL (144). Die Studie inkludierte – vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit – neben Lebend- auch Totgeburten, neonatale Todesfälle und Schwangerschaftsabbrüche. Der Einfluss dieser zusätzlich mit einbezogenen Fälle auf die Prävalenzrate stellte sich allerdings als gering heraus. Einschränkend muss zudem erwähnt werden, dass alle Fälle mit relevanten Begleitfehlbildungen exkludiert wurden und somit die Studie – trotz Bestätigung der erhobenen Ergebnisse – nur eingeschränkt zum Vergleich herangezogen werden kann. Eine kroatische Arbeit, die syndromale und nicht-syndromale Lebendgeburten untersuchte, fand einen Anteil von 43,9% der Fälle mit CLP, 38,2% der Fälle mit CP, 17,2% der Fälle mit CL und 0,8% atypischen Spaltfehlbildungen (145). Wiederum fällt der niedrigere Anteil von Feten mit CLP und der höhere Anteil mit CP im Vergleich

zum vorliegenden Kollektiv auf und erneut muss der Einfluss des Einbezugs auch der pränatal betroffenen Fälle auf die vorliegende Population bedacht werden. Eine schottische Studie zeigt in einer Population von Lebendgeburten 25% der Fälle mit CL, 45% der Fälle mit CP und 30% der Fälle mit CLP und damit vergleichsweise deutlich mehr CL- und CP-Fälle (146). Gregg et al. erarbeiteten folgende Verteilung in einer nordirischen Population von Lebendgeburten: 15.8% mit CL, 53.8% mit CP, 30.4% mit CLP. Bei der im Vergleich unterschiedlichen Verteilung der Spaltfehlbildungen muss zum Einen der bekannte Faktor beachtet werden, dass nur Lebendgeburten berücksichtigt wurden und zum Anderen ist der Einfluss genetischer Faktoren in unterschiedlichen Populationen mit ein zu beziehen (146). Eine finnische Studie, die lediglich die in einem Zentrum therapierten Fälle von Spaltfehlbildungen untersucht, zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede im Verteilungsmuster im Vergleich zu hier erhobenen Daten (68.7% mit CP, 18.7% mit CLP, 12.6% mit CL) (147). Die hohe Rate an Gaumenspalten in dem Kollektiv spiegelt damit insbesondere die Fälle wider, die einer speziellen Versorgung bzw. Detektionsfähigkeit bedürfen. Offerdal et al. konnten in einer strukturell mit der vorliegenden Arbeit besser vergleichbaren Studie die Ergebnisse bestätigen (148). Dort fand sich ein Anteil von 25% mit CL, 51% mit CLP und 24% mit CP. Die Größenverhältnisse sind damit ähnlich, allerdings ist der Anteil von Lippenpalten auf Kosten der Fälle mit CLP geringfügig höher. Grundsätzlich gibt das Ergebnis aber die relativen Mengenverhältnisse der jetzigen Arbeit wieder und zeigt aufgrund des Einschlusses sowohl prä- als auch postnataler Fälle ein ähnliches Design. Eine weitere Studie konnte bei einer Population mit Lebendgeburten unter Einschluss der Fälle mit und ohne Begleitfehlbildungen ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen CP und der Summe aus CLP und CL demonstrieren (149). Damit liegt der Anteil von Fällen mit CP – bei erneuter Exklusion pränataler Fälle – deutlich höher als in den hier vorliegenden Ergebnissen. Ein weiterer Punkt, der Beachtung finden sollte, ist, dass die Häufigkeit des Auftretens von Gaumenspalten stark davon abhängt, ob das Pierre-Robin-Syndrom in eine Studie inkludiert wird oder nicht. Sowohl in der vorliegenden als auch in der Studie von Johnson et al. ist dies explizit der Fall. (150). Die Häufigkeit der Fälle mit CP liegt dann zwischen denen mit CLP und CL und bestätigt damit das hier vorliegende Ergebnis. Eine deutsche Übersichtsarbeit trägt folgendes Verteilungsmuster zusammen: 21% mit CL, 33% mit CP (zuzüglich 8% mit submukösen CP) und 46% mit CLP (58). Es bestätigt sich auch hier, dass die vorliegenden Werte einen höheren Anteil von CLP und einen niedrigen Anteil an CP

beschreiben als die Literatur angibt, wobei wiederum lediglich eine postnatale Population beobachtet wurde.

Es lässt sich festhalten, dass die internationale Studienlage insbesondere hinsichtlich der beobachteten Populationen nicht einheitlich ist. Bei Vergleich mit rein postnatalen Populationen fällt auf, dass das hier beobachtete Patientengut einer prä- und postnatalen Population einen deutlich höheren Anteil an CLP und einen niedrigeren Anteil an CP aufweist, während der Anteil an CL relativ ähnlich ist, sodass davon ausgegangen werden kann, dass in postnatalen Populationen der Anteil an CP höher geschätzt werden muss als hier präsentiert. Einige Studien inkludieren auch pränatale Fälle; diese weisen ein ähnliches Verteilungsmuster wie in der präsentierten Arbeit – einen hohen Anteil CLP und ein geringerer Anteil CP – auf und geben Hinweise darauf, dass ein relevanter Anteil von Fällen mit CLP nicht geboren wird. Es ist zu vermuten, dass der Einschluss von Schwangerschaftsabbrüchen und Totgeburten den Anteil an CLP anhebt. In der Wertung der Ergebnisse ebenso nicht zu vernachlässigen ist, dass verschiedene genetische Populationen verglichen werden und dies bei bekannter multifaktorieller Ätiologie die Variabilität der Werte auch beeinflussen kann.

Während in der vorliegenden Arbeit alle Fälle mit CP median lagen, konnten die Fälle mit CLP und CL nach Lateralität der Fehlbildung differenziert werden. 64,9% der CLP stellten sich als unilaterale, 31,4% als bilaterale Malformationen dar. Bei den CL-Fällen traten 86% unilateral auf, 14% waren bilateral. Die internationale Studienlage bestätigt, dass unilaterale Spaltfehlbildungen häufiger auftreten (145, 147, 151). Dabei treten diese auf der linken Seite deutlich häufiger als rechts auf (120, 152, 153). Die Datenlage der vorliegenden Studie lässt diese exaktere Einteilung nicht zu, ist allerdings als deskriptive Erhebung für den untersuchenden Pränatalmediziner relevant. Vereinbar mit anderen Studien ist die Erkenntnis, dass bilaterale Fehlbildungen seltener sind und mit einem schlechteren Outcome vergesellschaftet sind (145, 151).

Bei Erhebung des fetalen Geschlechts fiel auf, dass mit Ausnahme der CP-Fälle der Anteil männlicher Feten überwog. Das Verhältnis männlich zu weiblich lag in den vorliegenden Untersuchungen insgesamt bei 1,42:1; bei CLP bei 1,55:1, bei CL bei 2,19:1 und bei CP bei 0,92:1. Die internationale Fachliteratur bestätigt dieses Ergebnis zu großem Teil und führt embryonale Gründe bei der Gaumenentwicklung an (11, 143-147, 154-157). Maarse et al. zeigten eine deutlich höhere m:w Ratio bei CLP von 3,5:1 und mit den hier erhobenen Daten vergleichbare Ergebnisse bei CL von 1,6:1 und CP von 0,9:1 (158). Auch der Einschluss pränataler Fälle beeinflusst nicht, dass CLP und

CL häufiger bei männlichen Fällen und CP öfter bei weiblichen Fällen auftreten (144). Ebenso bleibt das Verhältnis in Populationen, in denen syndromale Fälle nicht berücksichtigt werden, gleich (159). Vereinzelt Studien fanden abweichende Verteilungen. Fong et al. konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung darstellen (160). Shapira et al. bestätigten die Ratio bezüglich CLP und CP, fanden jedoch keinen Unterschied bei CL (161). Eine weitere Untersuchung konnte eine Dominanz männlicher Fälle bei CL und CLP nachweisen, während sich das Verhältnis in der Gruppe der CP ausgeglichen darstellte (162). Insgesamt lässt sich die vorliegende Population mit dem Großteil der international publizierten Literatur bezüglich dieses Aspekts trotz unterschiedlicher Studiendesigns und Populationen vergleichen, sodass weitere, relevante epidemiologische Daten zur Verfügung gestellt werden können.

Die Kenntnis über den jeweils vorliegenden Subtyp der Spaltfehlbildungen ist von großer Bedeutung, insbesondere für den behandelnden Pränatalmediziner (163). Nyberg et al. fanden heraus, dass der Typ und die Schwere dieser Malformation mit dem Outcome des Feten korreliert (36). Die Arbeit beschreibt fünf unterschiedliche Spalttypen, die sowohl Lateralität als auch Art der Spaltfehlbildung mit einbeziehen. Von Typ 1 (CL) über Typ 2 (unilaterale CLP), Typ 3 (bilaterale CLP), Typ 4 (mediane CLP) und Typ 5 (faziale Spaltfehlbildung, die u.a. mit Amnionbändern assoziiert sind) steigt die Anzahl an assoziierten Fehlbildungen bzw. verschlechtert sich konsekutiv das Outcome. Der hier untersuchte Datensatz kann diese Erkenntnis bestätigen.

43,4% der Feten waren in der vorliegenden Studie mit Begleitfehlbildungen, sowie 35,2% der Feten mit Syndromen assoziiert. Die IPDTC differenziert isolierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten mit assoziierten Fehlbildungen bzw. Syndromen. Dort stellten sich 76,8% der Fälle als isoliert heraus, wobei eine hohe geographische Varianz zwischen 48,3% und 93,5% bestand. 15,9% der Fälle wiesen assoziierte Fehlbildungen auf, 7,3% wurden als syndromal eingestuft (120). In der vorliegenden Population war die Rate an Syndromen und Begleitfehlbildungen deutlich höher anzusetzen, jedoch nicht so hoch wie bei Shprintzen et al. Dort lag die Rate von Fällen mit Begleitfehlbildungen bei 63,4% (164). Im Mittel befand sich der Anteil von Fällen mit Begleitfehlbildungen bei etwa 30% (132). Vallino-Napoli et al. beschreiben einen Prozentsatz von 31,9%, Druschel et al. von 35%, Stoll et al. von 36,7%, Milerad et al. von 21%, Lilius von 21,8% und Beriaghi et al. von 32,3% (54, 144, 157, 165-167). Eine plausible Erklärung für die großen

Abweichungen sind einerseits geographische Unterschiede bei ätiologisch relevanter genetischer Komponente, andererseits besteht kein einheitliches Klassifikationssystem für die Einstufung als Begleitfehlbildung oder Syndrom (120, 166). Zusammenfassend zeigt die hier untersuchte Population aufgrund des Einschlusses auch pränataler Fälle einen im Vergleich recht hohen Prozentsatz an Fällen mit Begleitfehlbildungen oder Syndromen.

In der hier untersuchten Population waren die meisten Begleitfehlbildungen dem Muskulatur- und Skelettsystem zuzuordnen. Darauf folgte ein großer Anteil an Fehlbildungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Nervensystems. Im Vergleich mit der internationalen Fachliteratur wird belegt, dass die häufigsten Malformationen dem Skelettsystem zugeordnet werden können. An zweiter Stelle folgen häufig kardiovaskuläre Malformationen bzw. Fehlbildungen des Nervensystems (157, 166, 167). In der von Beriaghi et al. untersuchten Populationen machten orofaziale Begleitfehlbildungen den größten Anteil aus (54). Insgesamt wird deutlich, dass die hier untersuchten Fälle diesbezüglich gut mit der internationalen Studienlage vergleichbar sind. Im Vordergrund stehen Malformationen des muskuloskelettalen und kardiovaskulären sowie des Nervensystems. Je nach Studie zeigen sich leicht unterschiedliche Anteile; denkbare Ursachen sind auch hier vor allem unterschiedliche Klassifikationssysteme sowie regionale, ethnische Differenzen.

Generell werden syndromale von nicht-syndromalen Fällen mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten unterschieden. Bei einer Recherche in der Datenbank der OMIM werden Stand 2017 über 300 Syndrome präsentiert; Leslie et al. haben die häufigsten davon erfasst (168). In der hier vorliegenden Studie wurden die syndromalen Fälle noch weiter differenziert. Es fanden sich 46,7% Chromosomenaberrationen, wobei der Hauptteil von Trisomie 13 und 18 betroffen war, 37,2% monogenetisch vererbte Syndrome und 16,1% unklare Syndrome. Übereinstimmend zeigt die Studienlage, dass syndromale Fälle am häufigsten von numerischen Aberrationen betroffen sind (54, 141, 169, 170).

Die Rate von Begleitfehlbildungen variiert erheblich in Abhängigkeit vom jeweiligen Spaltfehlbildungstyp. In der hier untersuchten Population waren Fälle mit CP zu 52,1%, mit CLP zu 44,4% und mit CL zu 11,8% betroffen. Die meisten Untersuchungen zeigen diesbezüglich vergleichbare Tendenzen und bestätigen den höchsten Prozentsatz an assoziierten Malformationen bei CP (54, 141, 148). Stoll et al. und Shprintzen et al. fanden – in Übereinstimmung mit den hier eruierten Ergebnissen – heraus, dass CP häufiger als CLP mit Begleitfehlbildungen assoziiert sind und dass CL am seltensten

weitere Malformationen zeigen (164, 166). Milerad et al. jedoch legen dar, dass CLP häufiger als andere Spalttypen Begleitfehlbildungen aufweisen (167). Die internationale Studienlage zeigt also zusammenfassend den höchsten Anteil an Begleitfehlbildungen bei CP, gefolgt von CLP und den niedrigsten Anteil bei CL und bekräftigt somit die hier gemachten Beobachtungen. Erwähnenswert ist, dass die Anteile aufgrund der großen Gesamtzahl an Begleitfehlbildungen in der hier vorliegenden Population sehr hoch sind. Weiterhin lässt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse feststellen, dass Fehlbildungen, die bilateral auftreten, häufiger mit Begleitfehlbildungen assoziiert sind als unilaterale Spaltfehlbildungen. Bergé et al. sowie die weitere Studienlage belegen diese Ergebnisse (50, 119, 157). Auch Nyberg et al. fanden heraus, dass die Art der Spaltfehlbildungen in engem Zusammenhang mit Begleitfehlbildungen und Prognose steht (36). Dabei ist zu vermuten, dass einer komplexeren Spaltfehlbildung eine komplexere Pathogenese zugrunde liegt und damit bei Solchen die Wahrscheinlichkeit für weitere Begleitfehlbildungen steigt.

Isolierte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten zeigten in der hier untersuchten Population ein Langzeitüberleben in 97,2% der Fälle, während Fälle mit assoziierten Begleitfehlbildungen nur zu 42,2% überlebten. Dass das Vorhandensein von Begleitfehlbildungen oder Syndromen das Outcome massiv beeinflusst, ist mit der internationalen Studienlage zu vereinbaren (140, 165, 171, 172). Vallino-Napoli et al. konnten demonstrieren, dass 2% der isolierten Fälle und 45% der syndromalen Fälle verstarben (141). Benacerraf et al. demonstrieren, dass es bei von chromosomalen Aberrationen betroffenen Feten deutlich mehr Spontanaborte gab (173). Diese in der Literatur konsistent beobachteten Erkenntnisse lassen sich am einfachsten dadurch erklären, dass die Feten durch die schweren Begleitfehlbildungen oft lebensbedrohlich beeinträchtigt sind und dadurch zwangsläufig die Prognose eingeschränkt wird (174). Bister et al. fanden heraus, dass die Schwangerschaftsabbruchsrates bei Fällen mit assoziierten Malformationen deutlich erhöht war (142). Auch Grandjean et al. machen vor allem die hohe Abbruchrate für das schlechtere Outcome bei Begleitfehlbildungen verantwortlich (41).

Eine allgemeine pränatale Detektionsrate von 65,3% wurde in den Ergebnissen dieser Studie gezeigt. Maarse et al. beschreiben eine dem nahe kommende Rate von 64,5%, Bister et al. eine von 65% (142, 158). Die Ergebnisse von Offerdal et al. sowie Berggren et al. dagegen zeigen lediglich Raten zwischen 31 und 34,7% (148, 175). Eine große Variabilität der Detektionsraten zeigt auch eine große Übersichtsarbeit, die Raten

zwischen 0 und 73% aufzeigt. Gründe dafür sind unter anderem in unterschiedlichen Studienkollektiven zu vermuten; der Einschluss von Hochrisiko-Populationen steigert, Niedrigrisiko-Fälle senken die Detektionsrate (163). Des Weiteren ist die Untersucher-Abhängigkeit und Voraussetzungen vor dem Hintergrund der technischen Weiterentwicklung zu bedenken (158). Ein klarer Trend im Sinne eines Anstiegs der Detektionsraten über den Beobachtungszeitraum konnte in den Ergebnissen dieser Arbeit dargestellt werden. Dabei stieg die allgemeine Rate von 59,4% auf letztlich 81,8%. Insbesondere isolierte CLP konnten immer besser diagnostiziert werden, während bei isolierten CP kein Anstieg über die Zeit beobachtet werden konnte. Das Phänomen der allgemein steigenden Detektionsraten wird auch in anderen Studien beobachtet (132, 148, 170, 176-178). Die wichtigsten, ursächlich zu vermutenden Faktoren sind zum Einen der gerätetechnische Fortschritt, zum Anderen die wachsende Expertise der Untersucher (158). Angesichts neuer technischer Entwicklungen ist ein weiterer Anstieg der Detektionsraten zu erwarten und – aufgrund des hohen Prozentsatzes von Begleitfehlbildungen bei CP – auch erforderlich. Laufend werden verschiedene sonographische Zeichen entwickelt, die der Untersucher zur Darstellung pathologischer Befunde aufsuchen soll. So wurde das *premaxillary triangle* als Zeichen für unilaterale CLP im 2D-Ultraschall entwickelt (179). Insbesondere auch für die Visualisierung des Gaumens wird an solchen Hilfsmitteln geforscht. So soll laut Wilhelm et al. die Darstellung des *equals sign* im 2D-Ultraschall die Gaumen-Diagnostik erleichtern (48). Als weitere Techniken, Einstellungen und Zeichen zur besseren Detektion isolierter CP sind das *retronasal triangle* im 2D-Ultraschall, die *angled insonation* und der 3D-Ultraschall mit *reverse-face view*, *flipped-face view* und *oblique-face view* zu nennen (180-185). Allerdings ist auch der dreidimensionale Ultraschall naturgemäß nicht fehlerfrei, jedoch insbesondere dann als Ergänzung hilfreich, wenn im 2D-Ultraschall bereits eine Lippenspalte erkannt wurde und nach weiterer Gaumenbeteiligung gesucht wird (186, 187). Bei Betrachtung dieser Bemühungen und der technischen Weiterentwicklung ist – trotz weiterhin vor allem in der Basisuntersuchung schwieriger Diagnostik – in den nächsten Jahren von einer steigenden Detektionsrate isolierter CP auszugehen (163). Auch die Verbreitung fetaler MRT-Untersuchungen kann die Gaumendiagnostik weiter unterstützen (188, 189). Die falsch positiv diagnostizierten Fälle im vorliegenden Kollektiv bedürfen unter dem Vorzeichen immer weiter steigender Detektionsraten einer kritischen Evaluation und auf den Stellenwert auch qualitativ hochwertiger Diagnostik muss verwiesen werden.

Eine weitere Erkenntnis der vorliegenden Daten ist, dass bei Vorhandensein von Begleitfehlbildungen oder Syndromen die Detektionsrate fazialer Fehlbildungen erhöht ist. Die EUROSCAN-Studie sowie weitere Untersucher machten die gleichen Beobachtungen (41, 137, 140, 158, 166). Das Wissen um die potentielle Mitbeteiligung des Gesichts bei Vorliegen komplexer Fehlbildungen und Syndrome sowie die generell erhöhte Aufmerksamkeit im Rahmen der Fehlbildungsdiagnostik tragen dazu einen großen Teil bei (158). Der Vergleich Spaltfehlbildungstyp-abhängiger Detektionsraten muss – ebenso wie bei der allgemeinen Detektionsrate – vor dem Hintergrund geschehen, dass Hochrisiko- von Niedrigrisiko- Populationen unterschieden werden. Ein systematischer Review-Artikel zeigt in Abhängigkeit vom gewählten Studienkollektiv große Unterschiede in den Detektionsraten (163). Die mittlere Detektionsrate isolierter CP lag im hier präsentierten Misch-Kollektiv bei 12,8% und stellt sich damit im Vergleich als sehr hoch dar. Große Niedrigrisiko-Studien fanden heraus, dass isolierte CP pränatal in keinem Fall detektiert wurden (50, 148, 158). Auch weitere Untersuchungen bestätigen diese Erkenntnis (132, 178, 190). Johnson et al. sowie weitere Untersucher fanden lediglich sehr gering höhere Detektionsraten im Bereich von 0,3% bis 6,5% (140, 150, 170). Deutlich höhere Raten bis 22% finden sich in Hochrisiko-Kollektiven und einzelnen weiteren Studien – unter anderem bei Bister et al. (142, 163). Isolierte CL wurden in der vorliegenden Untersuchung in 66,7%, CLP in 84,9% der Fälle pränatal erkannt. Sehr ähnliche Werte wurden von Bister et al. aufgezeigt (142). Auch weitere Studien können diese hohen Raten und bessere Detektion von CLP gegenüber isolierten CL bestätigen (118, 158). Allerdings muss auch hier wieder beachtet werden, dass verschiedene Populationen zugrunde gelegt werden. Dadurch entstehen große Unterschiede in den Detektionsraten zwischen 9% und 100% (163). Offerdal et al. zeigen in einer Niedrigrisiko-Population eine gemeinsame Rate von 45% für isolierte CLP (148). Diese Werte sind vergleichbar mit dem Ergebnis von Doray et al., die eine Rate von 52% erreichten (170). In Kontrast dazu detektierten Johnson et al. lediglich 20,3% der isolierten CL und 33,3% der CLP und Hanikeri et al. 33,3% der isolierten CL sowie 22,2% der CLP (150, 178). Eine weitere Erkenntnis ist, dass bilaterale Fehlbildungen häufiger als unilaterale detektiert werden konnten. Die Studienlage bestätigt das, wobei festgestellt wird, dass mediane CLP noch häufiger als bilaterale Malformationen detektiert werden (50, 148, 158, 178). Die hier vorliegenden Daten lassen dies auch vermuten, allerdings ist die Anzahl medianer Fehlbildungen in der Population sehr gering. Die Lateralität der

Spaltfehlbildungen ist eng an das Vorhandensein von Begleitfehlbildungen geknüpft, womit sich auch die Abhängigkeit der Detektionsraten von der Seite der Fehlbildung erklärt (140).

Im Mittel wurden in der vorliegenden Untersuchung Fälle in einem Schwangerschaftsalter von 22,7 Wochen diagnostiziert. Die Ergebnisse von Hanikeri et al. zeigten die meisten Detektionen zwischen der 15. und 19. Schwangerschaftswoche (178). Auch Berggren et al. sowie Offerdal et al. fanden heraus, dass die Mehrzahl der Diagnosen vor der 20. Woche erfolgte (148, 175). Robinson et al. dagegen konnten zeigen, dass die Detektionsrate von Lippenspalten nach der 20. Schwangerschaftswoche höher war (191). Liou et al. beschrieben ein mittleres Gestationsalter bei Erstdiagnose einer CLP von 24,7 Wochen (118). Die Feinultraschall-Diagnostik der fetalen Organe findet in der Regel in der 20. und 21. Schwangerschaftswoche statt und erklärt damit die Häufung der in diesem Zeitraum detektierten Fälle. In diesem Zeitraum sind die Bedingungen für eine adäquate Darstellung in der Regel am besten, wobei die vorliegenden Daten sowie Ergebnisse aus den Niederlanden Hinweise darauf geben, dass in Pränatalzentren und bei vorhandenen Begleitfehlbildungen bereits früher eine Diagnose gestellt werden kann (176). Dagegen kann das Ersttrimester-Screening zwischen der elften und 14. Schwangerschaftswoche aufgrund der sich noch entwickelnden Organsysteme – insbesondere des Gesichts – nur etwa die Hälfte aller Malformationen entdecken (192, 193). Dies unterstreicht den Stellenwert des sogenannten Feinultraschalls und bekräftigt den optimalen Zeitpunkt für die sonographische Gesichtsdiagnostik zwischen der 20. und 22. Woche (138).

In der hier vorliegenden Studie wurde differenziert, in welcher Versorgungsstufe die Spaltfehlbildung pränatal detektiert wurde. Dabei wurden Primäruntersucher – in der Regel niedergelassene Gynäkologen – von spezialisierten Pränatalzentren unterschieden. Es stellte sich heraus, dass insgesamt die Mehrzahl der Fehlbildungen erst in Letzteren entdeckt wurde. Fälle, die bezüglich Auftreten einer Spaltfehlbildung in die Hochrisiko-Gruppe eingestuft wurden, konnten allerdings mehrheitlich bereits vom primär untersuchenden Gynäkologen richtig als Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte identifiziert werden, während der Anteil der diagnostizierten Niedrig-Risiko-Fälle in den Zentren höher war. Dies gibt Anlass zur Vermutung, dass das Vorliegen von Risikofaktoren und der mögliche Verdacht auf eine Fehlbildung die Detektion auch für den niedergelassenen Gynäkologen vereinfacht, während die größere Expertise der Zentren eine verbesserte Detektion auch in Gruppen niedriger Prävalenz zulässt.

Studien, die eine nicht selektierte Population von Fällen mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten untersuchten und damit am ehesten vergleichbar einer Niedrigrisiko-Gruppe waren, ergaben Detektionsraten, die zwischen 23 und 73% lagen (132, 148, 191). In Hochrisiko-Populationen mit vorgescreeenten Populationen lagen die pränatalen Detektionsraten auf dem Boden von drei- und zweidimensionalem Ultraschall in Abhängigkeit vom Spalttyp zwischen 87,5% und 100% (194, 195). Bei positiver Familienanamnese bezüglich orofazialer Spaltfehlbildungen lagen sie zwischen 0% und 44% (178). Dieser indirekte Vergleich mit der hier vorliegenden Studie kann die These, dass die Diagnose in voruntersuchten oder stark verdächtigen Fällen leichter fällt als in nicht selektionierten Populationen, stützen. Die *Review*-Untersuchung von Maarse et al. bekräftigt ebenso insgesamt die Vermutung, dass die Detektionsraten in tertiären Zentren höher sind als im primären Setting (163). Dabei werden allerdings isolierte CP ausgenommen und die unterschiedliche Methodologie der analysierten Studien hinsichtlich der Vergleichbarkeit kritisiert. Bei Betrachtung der Subgruppen der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten fällt auf, dass in der vorliegenden Untersuchung die Detektionsrate insbesondere der sonographisch schwierig zu erkennenden isolierten CP bei den Primäruntersuchern niedriger ist als in den Pränatalzentren. Die Diagnose von 83,3% aller pränatal detektierten CP wurden im Zentrum gestellt, die restlichen Fälle beim Primäruntersucher. In einer Hoch-Risiko-Population bei Hanikeri et al. wurden 0%, in einer weiteren Hoch-Risiko-Population 22% mittels 2D-US und 100% mittels 3D-US detektiert (178, 196). In Studien mit Niedrig-Risiko-Populationen wurde kein Fall mit CP pränatal detektiert (132, 148). Zusammenfassend und vereinbar mit der internationalen Studienlage zeigen die vorliegenden Ergebnisse also eine höhere Detektionsrate in spezialisierten Pränatalzentren sowie in Hoch-Risiko-Populationen. Insgesamt werden kongenitale Fehlbildungen öfter in spezialisierten Zentren als in der Primärversorgung diagnostiziert (197). Diese Diagnosen stellen sich in Vergleichsstudien mit Autopsie-Ergebnissen als in den meisten Fällen suffizient und korrekt dar (198). Trotz der Tatsache, dass der pränatale Ultraschall – vor allem in den Zentren – immer präziser wird, können Autopsien auch sonomorphologisch nicht detektierbare Zusatzinformationen geben (199, 200). Dieses Wissen kann im Rahmen der Schwangerschaftsberatung nützlich sein (201). Allerdings zeigen einige Studien auch große Unterschiede zwischen den Ultraschall- und Autopsie-Befunden, sodass Kaasen et al. bei Schwangerschaftsabbrüchen oder Aborten generell eine Aufarbeitung empfiehlt (202). Eine denkbare Ursache für die höheren Detektionsraten in den Zentren

ist die der Sonographie als dynamischem Verfahren inhärente Untersucherabhängigkeit. Die Sensitivität des Verfahrens wird dabei vom Untersucher beeinflusst (203). Je mehr Erfahrung und Expertise ein Untersucher hat, desto höher ist die sonographische Detektion kongenitaler Anomalien (134). Außerdem sorgt das Trainieren der Untersuchung für eine verbesserte Detektion (140, 204). Anhand dieser begründeten Annahmen ist die höhere Detektionsrate der Pränatalzentren zu erklären (205). Für die höhere Detektionsrate der Spaltfehlbildungen durch technisch und personell besser ausgestattete Pränatalzentren spricht auch der hier beobachtete höhere Anteil diagnostizierter Fälle unter widrigen Ultraschall-Sichtbedingungen, da sich die Sonographie bei höherem BMI schwieriger gestaltet (206). Je höher der BMI-Wert der Schwangeren ist, desto schlechter können kongenitale Malformationen im vorgeburtlichen Ultraschall beurteilt werden (207-209). Insbesondere ist auch die Darstellung des Gesichts bei maternaler Adipositas eingeschränkt (210, 211). Laut Phatak et al. ist der Anteil kongenitaler Fehlbildungen bei adipösen Schwangeren erhöht, wobei allerdings – wie oben gezeigt – eingewendet werden kann, dass grundsätzlich eine insuffizientere Fehlbildungsdiagnostik aufgrund der größeren Bauchdecke stattfindet und damit sonst erkannte Fehlbildungen, die zu einem Abbruch der Schwangerschaft geführt hätten, vor der Geburt nicht detektiert werden. Aus diesem Grund sollten übergewichtige Schwangere auch beraten werden, dass die Beurteilbarkeit der Untersuchung im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen eingeschränkt sein kann (212).

6 Schlussfolgerungen

Trotz inkonsistenter Datenlage reichen die hier gewonnenen und mit der Literatur abgeglichenen Erkenntnisse aus, um im Allgemeinen sowie im Speziellen unter dem Aspekt orofazialer Spaltbildungen und anderer Fehlbildungen von Nikotin und Alkohol während der Schwangerschaft abzuraten. Des Weiteren sollten Medikamente und andere Substanzen, deren Status bezüglich Teratogenität nicht geklärt ist, möglichst gemieden oder deren Gebrauch minimiert werden. Es gibt eine Vielzahl weiterer Studien hinsichtlich potentieller Umwelt-Risikofaktoren, deren Aussagekraft einzeln betrachtet werden muss.

Die hier erhobene Abbruchrate bei Schwangerschaften mit Spaltfehlbildungen ist mit der internationalen Datenlage unter Berücksichtigung der Variabilität bezüglich Studiendesign und geographischer Verteilung vergleichbar. Isolierte Spaltfehlbildungen stellen keine allgemein anerkannte Abbruchindikation dar. Entgegen potentieller Bedenken verbessert die frühe und gute pränatale Detektion die Prognose der Betroffenen.

Die Häufigkeit der verschiedenen Spaltfehlbildungstypen ist stark von der beobachteten Population abhängig. Unilaterale Spaltfehlbildungen treten erwiesenermaßen häufiger auf der linken Seite auf. Diese Information ist für den Pränatalmediziner hinsichtlich sonographischer Evaluation relevant. Ebenso wichtig ist, dass bilaterale gegenüber einseitigen Malformationen prognostisch ungünstiger sind und dass männliche Feten – mit Ausnahme der Gaumenspalten – häufiger von Spaltfehlbildungen betroffen sind.

Die vorliegende Population zeigt aufgrund des Einschlusses auch pränataler Fälle einen hohen Anteil an Fällen mit Begleitfehlbildungen und Syndromen, obwohl die Vergleichbarkeit aufgrund fehlender einheitlicher Klassifikationssysteme und genetischer Unterschiede eingeschränkt ist. Am häufigsten und vereinbar mit älteren Erkenntnissen stellen sich muskuloskelettale und kardiovaskuläre Malformationen dar. Syndromale Fälle sind insbesondere von numerischen Chromosomenaberrationen betroffen. Differenziert man die Spaltfehlbildungen weiter, fällt auf, dass Gaumenspalten die meisten assoziierten Fehlbildungen aufweisen – gefolgt von Lippen-Kiefer- mit und ohne Gaumenspalten und Lippenspalten. Außerdem sind bilaterale häufiger als unilaterale Spaltfehlbildungen betroffen. Fälle ohne weitere Begleitfehlbildungen haben ein besseres Outcome. Die Schwere der assoziierten Malformationen stellt den wichtigsten Prognose-bestimmenden Faktor dar.

Zusammenfassend muss bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit dem Auftreten von Begleitfehlbildungen gerechnet und auch gezielt nach diesen gefahndet werden. Insbesondere Feten mit bilateralen und komplexen Fehlbildungen sind gefährdet, weitere Malformationen zu tragen. Die frühe sonographische Detektion bestimmt das Management der Schwangerschaft sowie die Gesamtprognose und ist damit elementarer Bestandteil der Diagnostik, die bei vorhandener Indikation um eine geeignete humangenetische Beratung erweitert werden sollte.

Die allgemeine Detektionsrate ist hier im Vergleich zu anderen Studien als hoch anzuesiedeln. Ein Erklärungsansatz bietet die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit das gesamte Patientenkollektiv von im Pränatalultraschall erfahrenen Ärzten untersucht worden ist. Beim Vergleich dieser Raten sollte daher immer das beobachtete Kollektiv sowie die Rahmenbedingungen mit betrachtet werden. Wenn für genannte Punkte bereinigt, sind die hier dargestellten Detektionsraten bei Lippen-Kiefer- mit/ohne Gaumenspalten und bei isolierten Lippenspalten mit der Literatur vergleichbar. In beiden Gruppen ist eine deutliche Steigerung der Detektionsrate über die Zeit zu vermerken. Im Gegensatz dazu konnten isolierte Gaumenspalten – aufgrund der schwierigen Darstellung des fetalen Gaumens – nur zu einem geringen, über die Zeit stagnierenden Prozentsatz vorgeburtlich diagnostiziert werden; allerdings ist auch hier angesichts verbesserter technischer Möglichkeiten sowie Entwicklung sonographischer Marker mit einer in Zukunft steigenden Rate zu rechnen. Als optimaler Zeitpunkt für die Ultraschalldiagnostik orofazialer Malformationen wird bei den derzeit vorhandenen technischen Möglichkeiten ein Zeitraum zwischen der 20. und 22. Schwangerschaftswoche angesehen. Erfahrene Untersucher sowie begleitende Malformationen können die Diagnose einer Spaltfehlbildungen nach vorne verlegen und geben damit mehr Zeit für weitere Diagnostik und Beratung.

Pränatalzentren erreichen eine höhere Detektionsrate im Vergleich zu Primäruntersuchern. Die Begründung liegt dabei in der besseren technischen Ausstattung sowie in der größeren Expertise. Daher können Niedrigrisiko-Kollektive und isolierte Gaumenspalten, bei denen pränatale Detektion besonders selten ist, von der Behandlung im spezialisierten Zentrum profitieren. Der Primäruntersucher sollte aus epidemiologischen und ökonomischen Gesichtspunkten eine Risikoevaluation vornehmen und bei gegebener Indikation die Patientin an das Zentrum überweisen, um systematisch die pränatalen Detektionsraten weiter zu verbessern.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Mossey P. CE. Global registry and database on craniofacial anomalies: Report of a WHO Registry Meeting on Craniofacial Anomalies (Bauru, Brazil, 4-6 December 2001). Geneva: World Health Organization, 2003.
2. EUROCAT Website Database: B3 - Oro-facial clefts (per 10,000 births) for the following registries: Mainz (Germany), from 1980 - 2012 [Internet]. [cited 22.12.2014]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables>.
3. Calzolari E, Rubini M, Neville AJ, Bianchi F. EUROCAT and Orofacial Clefts: The Epidemiology of Orofacial Clefts in 30 European Regions Craniofacial anomalies Meeting in Geneva, 2000.
4. Cohen MM. Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *Am J Med Genet.* 2002;115(4):245-68. doi: 10.1002/ajmg.10982. PubMed PMID: 12503119.
5. Mankarious LA, Goudy SL. Craniofacial and upper airway development. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(4):193-8. doi: 10.1016/j.prrv.2010.06.003. PubMed PMID: 21109176.
6. Sadler TW. *Medizinische Embryologie: Die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen.* Stuttgart, 11. Auflage 2008. 369-76 p.
7. Moore KL, Vidhya T, Persaud N. *Embryologie.* München: Elsevier; 2007. 245-63 p.
8. Johnston MC, Bronsky PT. Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995;6(4):368-422. PubMed PMID: 8664424.
9. Cordero DR, Brugmann S, Chu Y, Bajpai R, Jame M, Helms JA. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(2):270-9. doi: 10.1002/ajmg.a.33702. PubMed PMID: 21271641; PubMed Central PMCID: PMC3039913.
10. Siewert J. *Chirurgie mit integriertem Fallquiz - 40 Fälle nach neuer AO:* Springer Berlin; 2006. 306-14 p.
11. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374(9703):1773-85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60695-4. PubMed PMID: 19747722.
12. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2004;82(3):213-8. PubMed PMID: 15112010; PubMed Central PMCID: PMC3039913.
13. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(3):173-81. doi: 10.1007/s10654-006-9099-5. PubMed PMID: 17295096.
14. Romitti PA, Sun L, Honein MA, Reefhuis J, Correa A, Rasmussen SA. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk of orofacial clefts. *Am J Epidemiol.* 2007;166(7):775-85. doi: 10.1093/aje/kwm146. PubMed PMID: 17609516.
15. Eppley BL, van Aalst JA, Robey A, Havlik RJ, Sadove AM. The spectrum of orofacial clefting. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115(7):101e-14e. PubMed PMID: 15923821.

16. Patil S, Rao RS, Majumdar B. Chromosomal and multifactorial genetic disorders with oral manifestations. *J Int Oral Health*. 2014;6(5):118-25. PubMed PMID: 25395808; PubMed Central PMCID: PMC4229819.
17. Wong FK, Hagg U. An update on the aetiology of orofacial clefts. *Hong Kong Med J*. 2004;10(5):331-6. PubMed PMID: 15479962.
18. Mitchell LE, Risch N. Mode of inheritance of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a reanalysis. *Am J Hum Genet*. 1992;51(2):323-32. PubMed PMID: 1642234; PubMed Central PMCID: PMC1682664.
19. Wyszynski DF, Zeiger J, Tilli MT, Bailey-Wilson JE, Beaty TH. Survey of genetic counselors and clinical geneticists regarding recurrence risks for families with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet*. 1998;79(3):184-90. PubMed PMID: 9788558.
20. Liu Q, Yang ML, Li ZJ, Bai XF, Wang XK, Lu L, et al. A simple and precise classification for cleft lip and palate: a five-digit numerical recording system. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44(5):465-8. doi: 10.1597/06-140.1. PubMed PMID: 17760488.
21. <http://www.omim.org> [Internet]. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. [cited 20.12.2014]. Available from: <http://www.omim.org>.
22. Packham EA, Brook JD. T-box genes in human disorders. *Hum Mol Genet*. 2003;12 Spec No 1:R37-44. PubMed PMID: 12668595.
23. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999;36(5):353-9. PubMed PMID: 10353778; PubMed Central PMCID: PMC1734362.
24. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, Bjork BC, Knight AS, Watanabe Y, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nat Genet*. 2002;32(2):285-9. doi: 10.1038/ng985. PubMed PMID: 12219090; PubMed Central PMCID: PMC169431.
25. Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15(3):270-8. doi: 10.1016/j.gde.2005.03.003. PubMed PMID: 15917202; PubMed Central PMCID: PMC169431.
26. Chmait R, Pretorius D, Moore T, Hull A, James G, Nelson T, et al. Prenatal detection of associated anomalies in fetuses diagnosed with cleft lip with or without cleft palate in utero. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(2):173-6. doi: 10.1002/uog.2593. PubMed PMID: 16247756.
27. Davis JS, Ritchie HP. Classification of Congenital Clefts of the Lip and Palate. *JAMA*. 1922;79:1323.
28. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet*. 1970;22(3):336-52. PubMed PMID: 4910698; PubMed Central PMCID: PMC1706547.
29. Fogh-Andersen P. Inheritance of hare lip and cleft palate. Copenhagen, Denmark: Nyt Nordisk Forlag; 1942.
30. Veau V. Division palatine. Masson et Cie. Paris 1931.
31. KERNAHAN DA, STARK RB. A new classification for cleft lip and cleft palate. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull*. 1958;22(5):435-41. PubMed PMID: 13601148.
32. Kernahan DA. The striped Y--a symbolic classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg*. 1971;47(5):469-70. PubMed PMID: 5574216.
33. Smith AW, Khoo AK, Jackson IT. A modification of the Kernahan "Y" classification in cleft lip and palate deformities. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(6):1842-7. PubMed PMID: 9810977.

34. Pfeifer G. Morphogenetic division of the L-A-P-cleft scheme. K. S, editor. Stuttgart: Thieme; 1989.
35. Kriens O. LAHSHAL - A concise documentation system for cleft lip, alveolus and palate diagnoses. In: Kriens OH, editor. What is a cleft lip and palate? Proceedings of an Advanced Workshop, Bremen 1987: Georg Thieme Verlag, Stuttgart.; 1989.
36. Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ. Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology*. 1995;195(3):677-84. PubMed PMID: 7753993.
37. Luijsterburg AJ, Rozendaal AM, Vermeij-Keers C. Classifying common oral clefts: a new approach after descriptive registration. *Cleft Palate Craniofac J*. 2014;51(4):381-91. doi: 10.1597/12-088. PubMed PMID: 23432103.
38. Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998;75(2):126-37. PubMed PMID: 9450872.
39. Wilhelm L, Braumann B. [Sonographic evaluation of fetal clefts of the lip, alveolus and palate]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2012;216(2):63-72. doi: 10.1055/s-0032-1309028. PubMed PMID: 22517046.
40. Chitty LS, Hunt GH, Moore J, Lobb MO. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in a low risk population. *BMJ*. 1991;303(6811):1165-9. PubMed PMID: 1747613; PubMed Central PMCID: PMC1671512.
41. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(2):446-54. PubMed PMID: 10454699.
42. Stark CR, Orleans M, Haverkamp AD, Murphy J. Short- and long-term risks after exposure to diagnostic ultrasound in utero. *Obstet Gynecol*. 1984;63(2):194-200. PubMed PMID: 6198611.
43. Houston LE, Odibo AO, Macones GA. The safety of obstetrical ultrasound: a review. *Prenat Diagn*. 2009;29(13):1204-12. doi: 10.1002/pd.2392. PubMed PMID: 19899071.
44. Hassan WA, Lees CC. Facial cleft detected: is the palate normal? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(3):379-89. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.01.010. PubMed PMID: 24613229.
45. Cash C, Set P, Coleman N. The accuracy of antenatal ultrasound in the detection of facial clefts in a low-risk screening population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(5):432-6. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00508.x. PubMed PMID: 11844160.
46. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip/palate by foetal ultrasonographic examination. *Ann Genet*. 2000;43(1):11-4. PubMed PMID: 10818215.
47. To WW. Prenatal diagnosis and assessment of facial clefts: where are we now? *Hong Kong Med J*. 2012;18(2):146-52. PubMed PMID: 22477739.
48. Wilhelm L, Borgers H. The 'equals sign': a novel marker in the diagnosis of fetal isolated cleft palate. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(4):439-44. doi: 10.1002/uog.7704. PubMed PMID: 20521240.
49. Wang G, Shan R, Zhao L, Zhu X, Zhang X. Fetal cleft lip with and without cleft palate: comparison between MR imaging and US for prenatal diagnosis. *Eur J Radiol*. 2011;79(3):437-42. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.03.026. PubMed PMID: 20418035.
50. Gillham JC, Anand S, Bullen PJ. Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(4):410-5. doi: 10.1002/uog.6447. PubMed PMID: 19790102.

51. Watkins SE, Meyer RE, Strauss RP, Aylsworth AS. Classification, epidemiology, and genetics of orofacial clefts. *Clin Plast Surg.* 2014;41(2):149-63. doi: 10.1016/j.cps.2013.12.003. PubMed PMID: 24607185.
52. Miller CK. Feeding issues and interventions in infants and children with clefts and craniofacial syndromes. *Semin Speech Lang.* 2011;32(2):115-26. doi: 10.1055/s-0031-1277714. PubMed PMID: 21948638.
53. Peterson-Falzone SJ. Types of clefts and multianomaly craniofacial conditions. *Semin Speech Lang.* 2011;32(2):93-114. doi: 10.1055/s-0031-1277713. PubMed PMID: 21948637.
54. Beriaghi S, Myers SL, Jensen SA, Kaimal S, Chan CM, Schaefer GB. Cleft lip and palate: association with other congenital malformations. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;33(3):207-10. PubMed PMID: 19476092.
55. Reid J. A review of feeding interventions for infants with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(3):268-78. doi: 10.1597/02-148.1. PubMed PMID: 15151444.
56. Kumar Jindal M, Khan SY. How to feed cleft patient? *Int J Clin Pediatr Dent.* 2013;6(2):100-3. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1198. PubMed PMID: 25206201; PubMed Central PMCID: PMC4086590.
57. Altalibi M, Saltaji H, Edwards R, Major PW, Flores-Mir C. Indices to assess malocclusions in patients with cleft lip and palate. *Eur J Orthod.* 2013;35(6):772-82. doi: 10.1093/ejo/cjt009. PubMed PMID: 23504529.
58. Reiter R, Haase S, Brosch S. [Orofacial clefts]. *Laryngorhinootologie.* 2012;91(2):84-95. doi: 10.1055/s-0031-1285886. PubMed PMID: 21989583.
59. Brosch S, Stock I, Bader CA, Reiter R, Harnisch W. [Subjective and objective hearing test results for children with orofacial clefts]. *Laryngorhinootologie.* 2012;91(5):311-8. doi: 10.1055/s-0032-1304593. PubMed PMID: 22402998.
60. Wells M. Oral health status of children with craniofacial anomalies. *Pediatr Dent.* 2013;35(3):E79-86. PubMed PMID: 23756300.
61. Antonarakis GS, Palaska PK, Herzog G. Caries prevalence in non-syndromic patients with cleft lip and/or palate: a meta-analysis. *Caries Res.* 2013;47(5):406-13. doi: 10.1159/000349911. PubMed PMID: 23652859.
62. Farronato G, Cannalire P, Martinelli G, Tubertini I, Giannini L, Galbiati G, et al. Cleft lip and/or palate: review. *Minerva Stomatol.* 2014;63(4):111-26. PubMed PMID: 24705041.
63. Bull HG, Lenzen C. [Differential diagnosis and treatment of cheilognathopalatoschises]. *Zentralbl Gynakol.* 2003;125(10):398-403. doi: 10.1055/s-2003-44482. PubMed PMID: 14628221.
64. Fisher MD, Fisher DM, Marcus JR. Correction of the cleft nasal deformity: from infancy to maturity. *Clin Plast Surg.* 2014;41(2):283-99. doi: 10.1016/j.cps.2014.01.002. PubMed PMID: 24607195.
65. Strauss RP. The organization and delivery of craniofacial health services: the state of the art. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999;36(3):189-95. doi: 10.1597/1545-1569(1999)0362.3.CO;2. PubMed PMID: 10342606.
66. Elmendorf EN, D'Antonio LL, Hardesty RA. Assessment of the patient with cleft lip and palate. A developmental approach. *Clin Plast Surg.* 1993;20(4):607-21. PubMed PMID: 8275627.
67. Crockett DJ, Goudy SL. Cleft Lip and Palate. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2014;22(4):573-86. doi: 10.1016/j.fsc.2014.07.002. PubMed PMID: 25444729.
68. Strauss RP. Cleft palate and craniofacial teams in the United States and Canada: a national survey of team organization and standards of care. *The American Cleft*

Palate-Craniofacial Association (ACPA) Team Standards Committee. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998;35(6):473-80. doi: 10.1597/1545-1569-35.6.473. PubMed PMID: 9832217.

69. Yang IY, Liao YF. The effect of 1-stage versus 2-stage palate repair on facial growth in patients with cleft lip and palate: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(10):945-50. doi: 10.1016/j.ijom.2010.04.053. PubMed PMID: 20637567.

70. Shi B, Losee JE. The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. *Int J Oral Sci.* 2014. doi: 10.1038/ijos.2014.59. PubMed PMID: 25394591.

71. Liou EJ, Subramanian M, Chen PK. Progressive changes of columella length and nasal growth after nasoalveolar molding in bilateral cleft patients: a 3-year follow-up study. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(2):642-8. doi: 10.1097/01.prs.0000239600.79638.6f. PubMed PMID: 17230102.

72. Murthy PS, Deshmukh S, Bhagyalakshmi A, Srilatha K. Pre surgical nasoalveolar molding: changing paradigms in early cleft lip and palate rehabilitation. *J Int Oral Health.* 2013;5(2):70-80. PubMed PMID: 24155594; PubMed Central PMCID: PMC3768063.

73. Grayson BH, Maull D. Nasoalveolar molding for infants born with clefts of the lip, alveolus, and palate. *Clin Plast Surg.* 2004;31(2):149-58, vii. doi: 10.1016/S0094-1298(03)00140-8. PubMed PMID: 15145660.

74. Shah CP, Wong D. Management of children with cleft lip and palate. *Can Med Assoc J.* 1980;122(1):19-24. PubMed PMID: 6988061; PubMed Central PMCID: PMC1801592.

75. Turner L, Jacobsen C, Humenczuk M, Singhal VK, Moore D, Bell H. The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38(5):519-24. doi: 10.1597/1545-1569(2001)0382.0.CO;2. PubMed PMID: 11522174.

76. Monson LA, Kirschner RE, Losee JE. Primary repair of cleft lip and nasal deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(6):1040e-53e. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a808e6. PubMed PMID: 24281609.

77. Farronato G, Kairyte L, Giannini L, Galbiati G, Maspero C. How various surgical protocols of the unilateral cleft lip and palate influence the facial growth and possible orthodontic problems? Which is the best timing of lip, palate and alveolus repair? literature review. *Stomatologija.* 2014;16(2):53-60. PubMed PMID: 25209227.

78. RANDALL P. A triangular flap operation for the primary repair of unilateral clefts of the lip. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull.* 1959;23(4):331-47. PubMed PMID: 13645250.

79. Fisher DM. Unilateral cleft lip repair: an anatomical subunit approximation technique. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116(1):61-71. PubMed PMID: 15988248.

80. MILLARD DR. A radical rotation in single harelip. *Am J Surg.* 1958;95(2):318-22. PubMed PMID: 13487963.

81. Pfeifer G. [Lip corrections following earlier cleft surgery by way of wave-line incisions]. *Dtsch Zahnarztl Z.* 1970;25(5):569-76. PubMed PMID: 4910471.

82. Rosenstein SW, Grasseschi M, Dado DV. A long-term retrospective outcome assessment of facial growth, secondary surgical need, and maxillary lateral incisor status in a surgical-orthodontic protocol for complete clefts. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(1):1-13; discussion 4-6. doi: 10.1097/01.PRS.0000037680.39989.74. PubMed PMID: 12496560.

83. Schweckendiek W, Doz P. Primary veloplasty: long-term results without maxillary deformity. a twenty-five year report. *Cleft Palate J.* 1978;15(3):268-74. PubMed PMID: 278679.

84. Cosman B, Falk AS. Delayed hard palate repair and speech deficiencies: a cautionary report. *Cleft Palate J.* 1980;17(1):27-33. PubMed PMID: 6928114.
85. Leow AM, Lo LJ. Palatoplasty: evolution and controversies. *Chang Gung Med J.* 2008;31(4):335-45. PubMed PMID: 18935791.
86. Waite PD, Waite DE. Bone grafting for the alveolar cleft defect. *Semin Orthod.* 1996;2(3):192-6. PubMed PMID: 9161288.
87. Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg.* 1972;30(2):87-92. PubMed PMID: 4550446.
88. Pradel W, Lauer G. Tissue-engineered bone grafts for osteoplasty in patients with cleft alveolus. *Ann Anat.* 2012;194(6):545-8. doi: 10.1016/j.aanat.2012.06.002. PubMed PMID: 22776088.
89. Cagaňová V, Borský J, Smahel Z, Velemínská J. Facial growth and development in unilateral cleft lip and palate: comparison between secondary alveolar bone grafting and primary periosteoplasty. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014;51(1):15-22. doi: 10.1597/11-174. PubMed PMID: 23886081.
90. Trindade-Suedam IK, da Silva Filho OG, Carvalho RM, de Souza Faco RA, Calvo AM, Ozawa TO, et al. Timing of alveolar bone grafting determines different outcomes in patients with unilateral cleft palate. *J Craniofac Surg.* 2012;23(5):1283-6. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182519ab5. PubMed PMID: 22976626.
91. Trotman CA, Phillips C, Essick GK, Faraway JJ, Barlow SM, Losken HW, et al. Functional outcomes of cleft lip surgery. Part I: Study design and surgeon ratings of lip disability and need for lip revision. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(6):598-606. doi: 10.1597/06-124.1. PubMed PMID: 18177192; PubMed Central PMCID: PMC3646291.
92. Kuijpers-Jagtman AM. The orthodontist, an essential partner in CLP treatment. *B-ENT.* 2006;2 Suppl 4:57-62. PubMed PMID: 17366849.
93. Sitzman TJ, Allori AC, Thorburn G. Measuring outcomes in cleft lip and palate treatment. *Clin Plast Surg.* 2014;41(2):311-9. doi: 10.1016/j.cps.2013.12.001. PubMed PMID: 24607197.
94. Sharma VP, Bella H, Cadier MM, Pigott RW, Goodacre TE, Richard BM. Outcomes in facial aesthetics in cleft lip and palate surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(9):1233-45. doi: 10.1016/j.bjps.2012.04.001. PubMed PMID: 22591614.
95. Eckstein DA, Wu RL, Akinbiyi T, Silver L, Taub PJ. Measuring quality of life in cleft lip and palate patients: currently available patient-reported outcomes measures. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(5):518e-26e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31822b6a67. PubMed PMID: 22030513.
96. Klassen AF, Tsangaris E, Forrest CR, Wong KW, Pusic AL, Cano SJ, et al. Quality of life of children treated for cleft lip and/or palate: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65(5):547-57. doi: 10.1016/j.bjps.2011.11.004. PubMed PMID: 22118856.
97. (G-BA) GB. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). 2011.
98. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253. PubMed PMID: 11234459.
99. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2009 [Internet]. <http://www.gbe-bund.de>. 2009/10. Available from: <http://www.gbe-bund.de>.

100. Honein MA, Rasmussen SA, Reefhuis J, Romitti PA, Lammer EJ, Sun L, et al. Maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure and the risk of orofacial clefts. *Epidemiology*. 2007;18(2):226-33. doi: 10.1097/01.ede.0000254430.61294.c0. PubMed PMID: 17202867.
101. Lie RT, Wilcox AJ, Taylor J, Gjessing HK, Saugstad OD, Aabyholm F, et al. Maternal smoking and oral clefts: the role of detoxification pathway genes. *Epidemiology*. 2008;19(4):606-15. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181690731. PubMed PMID: 18449058.
102. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J*. 1997;34(3):206-10. doi: 10.1597/1545-1569(1997)0342.3.CO;2. PubMed PMID: 9167070.
103. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Aymé S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. *Am J Public Health*. 2000;90(3):415-9. PubMed PMID: 10705862; PubMed Central PMCID: PMCPMC1446183.
104. Chung KC, Kowalski CP, Kim HM, Buchman SR. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105(2):485-91. PubMed PMID: 10697150.
105. Shi M, Wehby GL, Murray JC. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008;84(1):16-29. doi: 10.1002/bdrc.20117. PubMed PMID: 18383123; PubMed Central PMCID: PMCPMC2570345.
106. Lieff S, Olshan AF, Werler M, Strauss RP, Smith J, Mitchell A. Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in newborns. *Am J Epidemiol*. 1999;150(7):683-94. PubMed PMID: 10512422.
107. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *Am J Epidemiol*. 1990;132(5):926-32. PubMed PMID: 2239907.
108. Shaw GM, Lammer EJ. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr*. 1999;134(3):298-303. PubMed PMID: 10064665.
109. Webster WS, Howe AM, Abela D, Oakes DJ. The relationship between cleft lip, maxillary hypoplasia, hypoxia and phenytoin. *Curr Pharm Des*. 2006;12(12):1431-48. PubMed PMID: 16611127.
110. Lin Y, Shu S, Tang S. A case-control study of environmental exposures for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in eastern Guangdong, China. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(3):544-50. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.01.002. PubMed PMID: 24485177.
111. Fu MH, Chen W, Huang MZ, Wu XY. [Association between environmental risk factor exposure in the first trimester and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: a case-control study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007;27(4):436-8. PubMed PMID: 17545023.
112. Shu S, Tang S, Wu S, Chen W. [Study on risk factors of nonsyndromic cleft lip and palate in Chinese Guangdong population]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2010;24(8):962-6. PubMed PMID: 20839446.
113. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, Fan YT, Zeiger JS, Liang KY, et al. A case-control study of nonsyndromic oral clefts in Maryland. *Ann Epidemiol*. 2001;11(6):434-42. PubMed PMID: 11454503.
114. Carinci F, Rullo R, Farina A, Morano D, Festa VM, Mazzarella N, et al. Non-syndromic orofacial clefts in Southern Italy: pattern analysis according to gender,

- history of maternal smoking, folic acid intake and familial diabetes. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(2):91-4. doi: 10.1016/j.jcms.2005.01.001. PubMed PMID: 15804586.
115. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ.* 2007;334(7591):464. doi: 10.1136/bmj.39079.618287.0B. PubMed PMID: 17259187; PubMed Central PMCID: PMCPMC1808175.
116. Wehby GL, Murray JC. Folic acid and orofacial clefts: a review of the evidence. *Oral Dis.* 2010;16(1):11-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2009.01587.x. PubMed PMID: 20331806; PubMed Central PMCID: PMCPMC2922396.
117. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38(1):23-5. doi: 10.1054/bjom.1999.0133. PubMed PMID: 10783443.
118. Liou JD, Huang YH, Hung TH, Hsieh CL, Hsieh TT, Lo LM. Prenatal diagnostic rates and postnatal outcomes of fetal orofacial clefts in a Taiwanese population. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(3):211-4. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.12.016. PubMed PMID: 21458814.
119. Bergé SJ, Plath H, Van de Vondel PT, Appel T, Niederhagen B, Von Lindern JJ, et al. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis, chromosomal abnormalities, associated anomalies and postnatal outcome in 70 fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(5):422-31. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00575.x. PubMed PMID: 11844159.
120. Group IW. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48(1):66-81. doi: 10.1597/09-217. PubMed PMID: 20507242.
121. da Silva Dalben G. Termination of pregnancy after prenatal diagnosis of cleft lip and palate--possible influence on reports of prevalence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;107(6):759-62. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.02.008. PubMed PMID: 19464653.
122. Cooper ME, Ratay JS, Marazita ML. Asian oral-facial cleft birth prevalence. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(5):580-9. doi: 10.1597/05-167. PubMed PMID: 16986997.
123. Forrester MB, Merz RD, Yoon PW. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on the prevalence of selected birth defects in Hawaii. *Am J Epidemiol.* 1998;148(12):1206-11. PubMed PMID: 9867267.
124. Amini H, Axelsson O, Ollars B, Anneren G. The Swedish Birth Defects Registry: ascertainment and incidence of spina bifida and cleft lip/palate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(6):654-9. doi: 10.1080/00016340902934696. PubMed PMID: 19412801.
125. Davalbhakta A, Hall PN. The impact of antenatal diagnosis on the effectiveness and timing of counselling for cleft lip and palate. *Br J Plast Surg.* 2000;53(4):298-301. doi: 10.1054/bjps.2000.3330. PubMed PMID: 10876253.
126. Blumenfeld Z, Blumenfeld I, Bronshtein M. The early prenatal diagnosis of cleft lip and the decision-making process. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999;36(2):105-7. doi: 10.1597/1545-1569(1999)0362.3.CO;2. PubMed PMID: 10213054.
127. Janvier A, Couture E, Deschenes M, Nadeau S, Barrington K, Lantos J. Health care professionals' attitudes about pregnancy termination for different fetal anomalies. *Paediatr Child Health.* 2012;17(8):e86-8. PubMed PMID: 24082810; PubMed Central PMCID: PMCPMC3474393.
128. Jones MC. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate: experiences in Southern California. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999;36(2):107-9. doi: 10.1597/1545-1569(1999)0362.3.CO;2. PubMed PMID: 10213055.

129. Bronshtein M, Blumenfeld I, Blumenfeld Z. Early prenatal diagnosis of cleft lip and its potential impact on the number of babies with cleft lip. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34(6):486-7. PubMed PMID: 8971439.
130. Bronshtein M, Blumenfeld I, Kohn J, Blumenfeld Z. Detection of cleft lip by early second-trimester transvaginal sonography. *Obstet Gynecol.* 1994;84(1):73-6. PubMed PMID: 8008328.
131. Goodacre TE. Early prenatal diagnosis of cleft lip and its potential impact on the number of babies with cleft lip. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(4):296. PubMed PMID: 9291273.
132. Russell KA, Allen VM, MacDonald ME, Smith K, Dodds L. A population-based evaluation of antenatal diagnosis of orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J.* 2008;45(2):148-53. doi: 10.1597/06-202.1. PubMed PMID: 18333649.
133. Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet.* 1998;352(9140):1577-81. PubMed PMID: 9843102.
134. Christ JE, Meininger MG. Ultrasound diagnosis of cleft lip and cleft palate before birth. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(6):854-9. PubMed PMID: 7301980.
135. Maes S, Demey A, Appelboom-Fondu J. Impact of ultrasound for facial cleft on mother-child relationships. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;847:249-51. PubMed PMID: 9668721.
136. Matthews MS, Cohen M, Viglione M, Brown AS. Prenatal counseling for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101(1):1-5. PubMed PMID: 9427909.
137. Sohan K, Freer M, Mercer N, Soothill P, Kyle P. Prenatal detection of facial clefts. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(4):196-9. doi: 53908. PubMed PMID: 11399877.
138. Johnson N, R Sandy J. Prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003;40(2):186-9. doi: 10.1597/1545-1569(2003)0402.0.CO;2. PubMed PMID: 12605526.
139. Li Z, Ren A, Liu J, Zhang L, Ye R, Li S. High prevalence of orofacial clefts in Shanxi Province in northern China, 2003-2004. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(20):2637-43. doi: 10.1002/ajmg.a.32492. PubMed PMID: 18798320.
140. Clementi M, Tenconi R, Bianchi F, Stoll C. Evaluation of prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate and cleft palate by ultrasound: experience from 20 European registries. EUROSCAN study group. *Prenat Diagn.* 2000;20(11):870-5. PubMed PMID: 11113886.
141. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday JL. An epidemiologic study of orofacial clefts with other birth defects in Victoria, Australia. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(5):571-6. doi: 10.1597/05-123. PubMed PMID: 16986995.
142. Bister D, Set P, Cash C, Coleman N, Fanshawe T. Incidence of facial clefts in Cambridge, United Kingdom. *Eur J Orthod.* 2011;33(4):372-6. doi: 10.1093/ejo/cjq117. PubMed PMID: 21131388.
143. Matthews JL, Oddone-Paolucci E, Harrop RA. The Epidemiology of Cleft Lip and Palate in Canada, 1998 to 2007. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014. doi: 10.1597/14-047. PubMed PMID: 25007034.
144. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate, or both in Victoria, Australia from 1983 to 2000. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(2):185-94. doi: 10.1597/02-076. PubMed PMID: 14989685.
145. Magdalenić-Mestrovic M, Bagatin M. An epidemiological study of orofacial clefts in Croatia 1988-1998. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33(2):85-90. doi: 10.1016/j.jcms.2005.01.002. PubMed PMID: 15804585.

146. Bellis TH, Wohlgemuth B. The incidence of cleft lip and palate deformities in the south-east of Scotland (1971-1990). *Br J Orthod.* 1999;26(2):121-5. PubMed PMID: 10420246.
147. Lithovius RH, Ylikontiola LP, Harila V, Sándor GK. A descriptive epidemiology study of cleft lip and palate in Northern Finland. *Acta Odontol Scand.* 2014;72(5):372-5. doi: 10.3109/00016357.2013.840737. PubMed PMID: 24255959.
148. Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas HG, Johansen OJ, Eik-Nes SH. Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):639-46. doi: 10.1002/uog.5280. PubMed PMID: 18381773.
149. McDonnell R, Owens M, Delany C, Earley M, McGillivray A, Orr DJ, et al. Epidemiology of orofacial clefts in the East of Ireland in the 25-year period 1984-2008. *Cleft Palate Craniofac J.* 2014;51(4):e63-9. doi: 10.1597/11-299. PubMed PMID: 24134478.
150. Johnson CY, Honein MA, Hobbs CA, Rasmussen SA, Study NBDP. Prenatal diagnosis of orofacial clefts, National Birth Defects Prevention Study, 1998-2004. *Prenat Diagn.* 2009;29(9):833-9. doi: 10.1002/pd.2293. PubMed PMID: 19455588.
151. Hagberg C, Larson O, Milerad J. Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998;35(1):40-5. doi: 10.1597/1545-1569(1998)0352.3.CO;2. PubMed PMID: 9482222.
152. Tolarová M. Orofacial clefts in Czechoslovakia. Incidence, genetics and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1987;21(1):19-25. PubMed PMID: 3296142.
153. Gundlach KK, Maus C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and world-wide. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34 Suppl 2:1-2. doi: 10.1016/S1010-5182(06)60001-2. PubMed PMID: 17071381.
154. Derijcke A, Eerens A, Carels C. The incidence of oral clefts: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34(6):488-94. PubMed PMID: 8971440.
155. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of oral clefts in a multiethnic population, Hawaii, 1986-2000. *Cleft Palate Craniofac J.* 2004;41(6):622-8. doi: 10.1597/03-089.1. PubMed PMID: 15516165.
156. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiological and genetic study in 207 cases of oral clefts in Alsace, north-eastern France. *J Med Genet.* 1991;28(5):325-9. PubMed PMID: 1842671; PubMed Central PMCID: PMCPMC1016851.
157. Lilius GP. Clefts with associated anomalies and syndromes in Finland. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1992;26(2):185-96. PubMed PMID: 1411347.
158. Maarse W, Pistorius LR, Van Eeten WK, Breugem CC, Kon M, Van den Boogaard MJ, et al. Prenatal ultrasound screening for orofacial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):434-9. doi: 10.1002/uog.8895. PubMed PMID: 21113916.
159. Martelli DR, Machado RA, Swerts MS, Rodrigues LA, Aquino SN, Martelli Júnior H. Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(5):116-20. PubMed PMID: 23108830.
160. Fong PH, Yeap CL, Lee ST. Congenital cleft lip and palate in Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 1983;12(2 Suppl):363-5. PubMed PMID: 6625521.
161. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod.* 1999;69(6):523-8. doi: 10.1043/0003-3219(1999)0692.3.CO;2. PubMed PMID: 10593442.

162. Gregg TA, Leonard AG, Hayden C, Howard KE, Coyle CF. Birth prevalence of cleft lip and palate in Northern Ireland (1981 to 2000). *Cleft Palate Craniofac J*. 2008;45(2):141-7. doi: 10.1597/06-045.1. PubMed PMID: 18333643.
163. Maarse W, Bergé SJ, Pistorius L, van Barneveld T, Kon M, Breugem C, et al. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(4):495-502. doi: 10.1002/uog.7472. PubMed PMID: 20235140.
164. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet*. 1985;20(4):585-95. doi: 10.1002/ajmg.1320200404. PubMed PMID: 3993684.
165. Druschel CM, Hughes JP, Olsen CL. First year-of-life mortality among infants with oral clefts: New York State, 1983-1990. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996;33(5):400-5. doi: 10.1597/1545-1569(1996)0332.3.CO;2. PubMed PMID: 8891371.
166. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37(1):41-7. doi: 10.1597/1545-1569(2000)0372.3.CO;2. PubMed PMID: 10670888.
167. Milerad J, Larson O, PhD D, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population-based study. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1):180-6. PubMed PMID: 9240796.
168. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163C(4):246-58. doi: 10.1002/ajmg.c.31381. PubMed PMID: 24124047; PubMed Central PMCID: PMC3925974.
169. Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G. Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;99(1):19-24. PubMed PMID: 11604181.
170. Doray B, Badila-Timbolschi D, Schaefer E, Fattori D, Monga B, Dott B, et al. [Epidemiology of orofacial clefts (1995-2006) in France (Congenital Malformations of Alsace Registry)]. *Arch Pediatr*. 2012;19(10):1021-9. doi: 10.1016/j.arcped.2012.07.002. PubMed PMID: 22925539.
171. Michel B, Debauche C, Hutchings G, Bernard P, Biard JM, François G, et al. Pregnancy and neonatal outcome following an antenatal diagnosis of cleft lip and palate. *J Perinat Med*. 2013;41(3):287-94. doi: 10.1515/jpm-2012-0137. PubMed PMID: 23095191.
172. Bergé SJ, Plath H, von Lindern JJ, Appel T, Niederhagen B, Van de Vondel PT, et al. Natural history of 70 fetuses with a prenatally diagnosed orofacial cleft. *Fetal Diagn Ther*. 2002;17(4):247-51. doi: 63402. PubMed PMID: 12065955.
173. Benacerraf BR, Mulliken JB. Fetal cleft lip and palate: sonographic diagnosis and postnatal outcome. *Plast Reconstr Surg*. 1993;92(6):1045-51. PubMed PMID: 8234500.
174. Guyot A, Soupre V, Vazquez MP, Picard A, Rosenblatt J, Garel C, et al. [Prenatal diagnosis of cleft lip with or without cleft palate: retrospective study and review]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42(2):151-8. doi: 10.1016/j.jgyn.2012.08.002. PubMed PMID: 23017738.
175. Berggren H, Hansson E, Uvemark A, Svensson H, Sladkevicius P, Becker M. Prenatal ultrasound detection of cleft lip, or cleft palate, or both, in southern Sweden, 2006-2010. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012;46(2):69-74. doi: 10.3109/2000656X.2012.668773. PubMed PMID: 22471252.
176. Ensing S, Kleinrouweler CE, Maas SM, Bilardo CM, Van der Horst CM, Pajkrt E. Influence of the 20-week anomaly scan on prenatal diagnosis and management of

- fetal facial clefts. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):154-9. doi: 10.1002/uog.13291. PubMed PMID: 24375841.
177. Paterson P, Sher H, Wylie F, Wallace S, Crawford A, Sood V, et al. Cleft lip/palate: incidence of prenatal diagnosis in Glasgow, Scotland, and comparison with other centers in the United Kingdom. *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48(5):608-13. doi: 10.1597/09-238. PubMed PMID: 20828271.
178. Hanikeri M, Savundra J, Gillett D, Walters M, McBain W. Antenatal transabdominal ultrasound detection of cleft lip and palate in Western Australia from 1996 to 2003. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006;43(1):61-6. doi: 10.1597/04-101R.1. PubMed PMID: 16405376.
179. Suresh S, Vijayalakshmi R, Indrani S, Devaki G, Bhavani K. The premaxillary triangle: clue to the diagnosis of cleft lip and palate. *J Ultrasound Med.* 2006;25(2):237-42; quiz 43-4. PubMed PMID: 16439788.
180. Sepulveda W, Wong AE, Martinez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):7-13. doi: 10.1002/uog.7484. PubMed PMID: 20014330.
181. Zajicek M, Achiron R, Weisz B, Shrim A, Gindes L. Sonographic assessment of fetal secondary palate between 12 and 16 weeks of gestation using three-dimensional ultrasound. *Prenat Diagn.* 2013;33(13):1256-9. doi: 10.1002/pd.4242. PubMed PMID: 24114937.
182. Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):166-9. doi: 10.1002/uog.3877. PubMed PMID: 17111460.
183. Campbell S, Lees C, Moscoso G, Hall P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D "reverse face" view. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):12-8. doi: 10.1002/uog.1819. PubMed PMID: 15619313.
184. Platt LD, Devore GR, Pretorius DH. Improving cleft palate/cleft lip antenatal diagnosis by 3-dimensional sonography: the "flipped face" view. *J Ultrasound Med.* 2006;25(11):1423-30. PubMed PMID: 17060428.
185. Martínez Ten P, Pérez Pedregosa J, Santacruz B, Adiego B, Barrón E, Sepúlveda W. Three-dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: 'reverse face', 'flipped face' or 'oblique face'--which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(4):399-406. doi: 10.1002/uog.6257. PubMed PMID: 19109803.
186. Ramos GA, Romine LE, Gindes L, Wolfson T, McGahan MC, D'Agostini D, et al. Evaluation of the fetal secondary palate by 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2010;29(3):357-64. PubMed PMID: 20194932.
187. Bäumlner M, Faure JM, Bigorre M, Bäumlner-Patris C, Boulot P, Demattei C, et al. Accuracy of prenatal three-dimensional ultrasound in the diagnosis of cleft hard palate when cleft lip is present. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):440-4. doi: 10.1002/uog.8933. PubMed PMID: 21936003.
188. Manganaro L, Tomei A, Fierro F, Di Maurizio M, Sollazzo P, Sergi ME, et al. Fetal MRI as a complement to US in the evaluation of cleft lip and palate. *Radiol Med.* 2011;116(7):1134-48. doi: 10.1007/s11547-011-0683-8. PubMed PMID: 21509548.
189. Descamps MJ, Golding SJ, Sibley J, McIntyre A, Alvey C, Goodacre T. MRI for definitive in utero diagnosis of cleft palate: a useful adjunct to antenatal care? *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47(6):578-85. doi: 10.1597/09-070. PubMed PMID: 20509765.
190. Demircioglu M, Kangesu L, Ismail A, Lake E, Hughes J, Wright S, et al. Increasing accuracy of antenatal ultrasound diagnosis of cleft lip with or without cleft

- palate, in cases referred to the North Thames London Region. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):647-51. doi: 10.1002/uog.5275. PubMed PMID: 18481336.
191. Robinson JN, McElrath TF, Benson CB, Doubilet PM, Westgate MN, Holmes L, et al. Prenatal ultrasonography and the diagnosis of fetal cleft lip. *J Ultrasound Med.* 2001;20(11):1165-70; quiz 72-3. PubMed PMID: 11758021.
192. Rossi AC, Prefumo F. Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2013;122(6):1160-7. doi: 10.1097/AOG.000000000000015. PubMed PMID: 24201688.
193. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002;22(1):1-4. PubMed PMID: 11810640.
194. Chen ML, Chang CH, Yu CH, Cheng YC, Chang FM. Prenatal diagnosis of cleft palate by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27(8):1017-23. PubMed PMID: 11527587.
195. Rotten D, Levailant JM. Two- and three-dimensional sonographic assessment of the fetal face. 2. Analysis of cleft lip, alveolus and palate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(4):402-11. doi: 10.1002/uog.1718. PubMed PMID: 15343594.
196. Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three-dimensional extended imaging. *Prenat Diagn.* 2007;27(8):722-9. doi: 10.1002/pd.1766. PubMed PMID: 17533633.
197. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, Evans JK, Ewigman BG, Bain RP, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(2):392-9. PubMed PMID: 8059817.
198. Rodriguez MA, Prats P, Rodríguez I, Cusí V, Comas C. Concordance between prenatal ultrasound and autopsy findings in a tertiary center. *Prenat Diagn.* 2014;34(8):784-9. doi: 10.1002/pd.4368. PubMed PMID: 24687533.
199. Vogt C, Blaas HG, Salvesen K, Eik-Nes SH. Comparison between prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with developmental anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39(6):666-72. doi: 10.1002/uog.10106. PubMed PMID: 21953982.
200. Vimercati A, Grasso S, Abruzzese M, Chincoli A, de Gennaro A, Miccolis A, et al. Correlation between ultrasound diagnosis and autopsy findings of fetal malformations. *J Prenat Med.* 2012;6(2):13-7. PubMed PMID: 22905306; PubMed Central PMCID: PMC3421948.
201. Akgun H, Basbug M, Ozgun MT, Canoz O, Tokat F, Murat N, et al. Correlation between prenatal ultrasound and fetal autopsy findings in fetal anomalies terminated in the second trimester. *Prenat Diagn.* 2007;27(5):457-62. doi: 10.1002/pd.1710. PubMed PMID: 17335106.
202. Kaasen A, Tuveng J, Heiberg A, Scott H, Haugen G. Correlation between prenatal ultrasound and autopsy findings: A study of second-trimester abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(7):925-33. doi: 10.1002/uog.3871. PubMed PMID: 17121414.
203. Ecker JL, Frigoletto FD. Routine ultrasound screening in low-risk pregnancies: imperatives for further study. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):607-10. PubMed PMID: 10214843.
204. Magriples U, Copel JA. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):978-81. PubMed PMID: 9790383.

205. Johnson DD, Pretorius DH, Budorick NE, Jones MC, Lou KV, James GM, et al. Fetal lip and primary palate: three-dimensional versus two-dimensional US. *Radiology*. 2000;217(1):236-9. doi: 10.1148/radiology.217.1.r00oc18236. PubMed PMID: 11012450.
206. Cohen WR, Hayes-Gill B. Influence of maternal body mass index on accuracy and reliability of external fetal monitoring techniques. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(6):590-5. doi: 10.1111/aogs.12387. PubMed PMID: 24684703.
207. Best KE, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Impact of maternal body mass index on the antenatal detection of congenital anomalies. *BJOG*. 2012;119(12):1503-11. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03462.x. PubMed PMID: 22900903.
208. Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL. Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(12):1092-8. PubMed PMID: 14616252.
209. Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Effect of maternal obesity on the ultrasound detection of anomalous fetuses. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1001-7. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a1d2f5. PubMed PMID: 19384114.
210. Hendler I, Blackwell SC, Bujold E, Treadwell MC, Wolfe HM, Sokol RJ, et al. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(12):1607-11. doi: 10.1038/sj.ijo.0802759. PubMed PMID: 15303105.
211. Khoury FR, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity on satisfactory detailed anatomic ultrasound image acquisition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):337-41. doi: 10.1080/14767050802524586. PubMed PMID: 19085631.
212. Phatak M, Ramsay J. Impact of maternal obesity on procedure of mid-trimester anomaly scan. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(5):447-50. doi: 10.3109/01443611003797679. PubMed PMID: 20604644.
213. Voigt M, Schneider KT, Jährig K. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1996;56(10):550-8. doi: 10.1055/s-2007-1023283. PubMed PMID: 9036070.
214. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260-7. PubMed PMID: 13083014.
215. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet*. 1998;79(1):42-7. PubMed PMID: 9738868.

8 Anhang

Gruppenzugehörigkeit Jede Patientin wurde entweder in Zentrum 1 oder Zentrum 2 untersucht. Auf dieser Basis wurde der Fall der jeweiligen Gruppe zugeteilt. Bei Vorstellung in beiden Zentren erfolgte gemäß den Ausschlusskriterien eine Zuteilung zur Zentrum 1-Gruppe.

Alter Das Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Konzeption wurde vom Ultraschalluntersucher dokumentiert und für diese Arbeit erhoben.

Größe und Gewicht Sowohl die Körpergröße in Zentimetern als auch das Körpergewicht in Kilogramm wurden vor Beginn der Schwangerschaft ermittelt.

Body-Mass-Index Formel: $BMI \left(\frac{kg}{m^2} \right) = \frac{Körpergewicht (kg)}{Körpergröße (m) * Körpergröße (m)}$.

Mit Hilfe des Quotienten aus Körpergewicht (in Kilogramm) und quadrierter Körpergröße (in m²) wurde der Body-Mass-Index (BMI) als vergleichbares Maß für das Körpergewicht errechnet. Die sich ergebenden fallspezifischen Daten wurden – wie in Tabelle A-1 gezeigt – gemäß Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert (98):

Klassifikation	BMI (kg/m ²)
Untergewicht	<18,50
Normalgewicht	18,50 - 24,99
Übergewicht	25,00 - 29,99
Adipositas	≥30,00

Tabelle A-1: Klassifikation der errechneten Werte für den Body-Mass-Index (BMI) gemäß Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Berechnung anhand genannter Formel. (98)

Nikotinkonsum Jede Patientin wurde vom Untersucher des Pränatalzentrums hinsichtlich ihres Nikotinkonsums befragt. Bei positiver Raucheranamnese wurde zusätzlich

die Menge gerauchter Zigaretten pro Tag dokumentiert.

Medikamente

Bei potentieller Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft wurden die exakten Wirkstoffe und die eingenommene Dosis erfragt.

Vorerkrankungen

Eventuelle Vorerkrankungen, bei deren Vorliegen die Diagnose so genau wie möglich erfasst wurde, wurden erhoben.

Komplikationen

In den Aufzeichnungen der einzelnen Datensätze wurden das Auftreten und die Art potentieller Schwangerschaftskomplikationen über den gesamten Zeitraum der Gravidität analysiert. Ein Schwangerschaftsverlauf wurde bei Vorliegen einer der in Tabelle A-2 dargestellten Vorkommnisse als komplikationsbehaftet eingestuft.

Schwangerschaftskomplikationen

Blutung

Fruchtwasser-Pathologien

Grünes Fruchtwasser

Polyhydramnion

Oligohydramnion

Vorzeitiger Blasensprung

Plazentare Pathologien

Plazentainsuffizienz

Plazenta praevia

Fetofetales Transfusionssyndrom

Frühgeburtsbestreben

Vorzeitige Wehen

Zervixinsuffizienz

CTG-Veränderung/fetale Rhythmusstörung

Gestosen

Gestationshypertonus

Präeklampsie

Eklampsie

HELLP-Syndrom

Gestationsdiabetes

Infektion der Mutter

Regelwidrige Kindslage (jede Kindslage außer Schädellage)

Hyperemesis gravidiarium

Tabelle A-2: Liste der aufgetretenen Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf

Konzeptionsmodus

Der Konzeptionsmodus wurde eingeteilt in natürliche und künstliche Befruchtung. Bei der Art der künstlichen Befruchtung wurden drei verschiedene, in Tabelle A-3 gezeigte Kategorien unterschieden.

Konzeptionsmodus

In-Vitro-Fertilisation (IVF)

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Nicht näher benannte künstliche Befruchtung

Tabelle A-3: Konzeptionsmodus: Arten der künstlichen Befruchtung.

Mehrlinge

Bei der Ultraschalluntersuchung wurde die Anzahl der Feten bestimmt und dokumentiert.

Fetales Outcome

Informationen zum fetalen Outcome wurden aus den Datenbanken sowie den archivierten Akten gewonnen. Unterschieden wurde der Status „lebend“ und „verstorben/nicht geboren“. Letzterer wurde differenziert in die in Tabelle A-4 dargestellten Kategorien.

Fetales Outcome

Lebend

Verstorben Schwangerschaftsabbruch

 Totgeburt (IUFT)

 Neonataler Tod (Tod einer Lebendgeburt innerhalb der ersten sieben Lebensstage)

 Tod einer Lebendgeburt bis zum vollendeten ersten Lebensjahr

 Abort

Tabelle A-4: Liste möglicher Ausgänge der Schwangerschaften. IUFT: intrauteriner Fruchttod

Bisherige Schwangerschaften

Potentielle bisherige Schwangerschaften wurden anamnestisch auf Auffälligkeiten untersucht. Eine Schwangerschaft wurde bei Auftreten von mindestens einem der in Tabelle A-5 dargestellten Ereignisse als auffällig gewertet.

Ereignis in vorangegangener Schwangerschaft	Erläuterung
Frühgeburt	Geburt vor vollendeter 37. SSW
Schwangerschaftsabbruch	-
Abort	Keine Vitalzeichen, <500 Gramm
Totgeburt	Keine Vitalzeichen, >500 Gramm
Ektopie Schwangerschaft	Einnistung außerhalb der Gebärmutterhöhle
Perinatal gestorbene Feten	Tod zwischen 29. SSW und siebtem Lebenstag
Feten mit Trisomie 13, 18 oder 21	-

Tabelle A-5: Ursachen für auffällige Anamnese vorangegangener Schwangerschaften. SSW: Schwangerschaftswoche

Gravida

Die Patientinnen wurden nach der Anzahl bisheriger Schwangerschaften einschließlich der aktuellen Schwangerschaft befragt.

Para

Die Patientinnen wurden nach der Anzahl bisheriger Geburten – bis zum Zeitpunkt der aktuellen Schwangerschaft – befragt.

Geburtsmodus

Tabelle A-6 zeigt die benutzte Klassifikation für den Geburtsmodus im Rahmen der aktuellen Schwangerschaft.

Geburtsmodus	
Natürliche Entbindung	
Schnittentbindung	Primär oder sekundär Methode: Misgav-Ladach oder Transisthmalter Querschnitt
Vaginal-operative Entbindung	Zangengeburt (Forceps) Geburt mit Saugglocke

Tabelle A-6: Einteilung der Geburtsmodi**Schwangerschaftsdauer**

Bei geborenen Feten wurde die angegebene Schwangerschaftsdauer in Schwangerschaftswochen erhoben und – wie in Tabelle A-7 gezeigt – klassifiziert:

Schwangerschaftsdauer	
Extrem Frühgeborenes	Geburt vor vollendeter 28. SSW
Sehr Frühgeborenes	Geburt zwischen vollendeter 28. SSW und vor Ende der 32. SSW
Frühgeborenes	Geburt zwischen vollendeter 32. SSW und vor Ende der 37. SSW
Zum Termin Geborenes	Geburt zwischen vollendeter 37. SSW und Ende der 41. SSW
Übertragen Geborenes	Geburt nach vollendeter 41. SSW

Tabelle A-7: Schwangerschaftsdauer. SSW: Schwangerschaftswochen**Geburtsgewicht**

Das in den Datenbanken der Pränatalzentren für jedes geborene Kind dokumentierte Geburtsgewicht in Gramm wurde im Rahmen der Arbeit erfasst und zunächst unabhängig vom Gestationsalter in Anlehnung an die Kodierung der ICD-10-WHO Version 2013 klassifiziert. Diesen Sachverhalt stellt Tabelle A-8 dar.

Geburtsgewicht	
Extrem niedriges GG	<1000 Gramm
Sehr niedriges GG	1000-1499 Gramm
Niedriges GG	1500-2499 Gramm
Normales GG	2500-4499 Gramm
Hohes GG	≥4500 Gramm

Tabelle A-8: Klassifikation des Geburtsgewichts. GG: Geburtsgewicht

Außerdem wurden die Gewichtsdaten in Abhängigkeit des Gestationsalters mithilfe der Perzentilen nach Voigt eingruppiert (213). Das individuelle Geburtsgewicht wurde dabei nach der Lage in Bezug auf die fünfte Perzentile eingeteilt.

Geburtslänge	Die festgestellte Länge des Neugeborenen wurde in Zentimetern angegeben und den jeweiligen Datensätzen der Pränatalzentren hinzugefügt. Die dort ausgelesene Information zur Länge wurde mithilfe der durch Voigt erstellten Perzentilen in Hinblick auf die Schwangerschaftsdauer klassifiziert (213). So konnte jeder Wert hinsichtlich seiner Lage in Bezug auf die fünfte Perzentile beurteilt werden.
Kopfumfang	Der in Zentimeter gemessene Kopfumfang der geborenen Feten wurde ebenfalls in die Untersuchungen mit eingeschlossen. Auch diese Eigenschaft der neugeborenen Kinder wurde nach ihren Werten bezüglich des Gestationsalters eingeteilt. Der Kopfumfang lag somit entweder oberhalb oder unterhalb der fünften Perzentile (213).
Fetales Geschlecht	Das Geschlecht der Feten wurde entweder bereits pränatal mittels Ultraschall ermittelt oder nach der Geburt bestimmt und für die statistischen Untersuchungen erhoben.
Apgar-Score	Für die vorliegende Arbeit wurde jeweils der Apgar-Score nach zehn Minuten genutzt (214). Die Punktwerte wurden nach folgendem für diese Arbeit festgelegten Schema kategorisiert: Kinder mit Werten unter fünf nach zehn Minuten galten als akut lebensgefährdet, Kinder mit Werten zwischen fünf und acht als gefährdet und Kinder mit Werten von neun oder zehn befanden sich in einer optimalen Verfassung.
Nabelarterien-pH-Wert	Der pH-Wert des Blutes in der Nabelarterie wurde direkt nach der Geburt zur Evaluation des Säure-Basen-Haushalts gemessen und dokumentiert. Die Werte wurden gemäß dem erarbeiteten Schema in Tabelle A-9 klassifiziert.

Nabelarterien-pH-Wert

Normal	≥7,20
Leichte Azidose	7,10-7,19
Mittelgradige Azidose	7,00-7,09
Schwere Azidose	<7,00

Tabelle A-9: Klassifikation des pH-Werts des Bluts der Nabelarterie

Klassifikation der fazialen Malformationen Mittels Analyse der prä- und postnatalen Dokumentation der fazialen Spaltfehlbildungen wurden alle Fälle in drei Gruppen eingeteilt. Hierbei wurden reine Lippenspalten (CLO, *cleft lip only*), reine Gaumenspalten (CPO, *cleft palate only*) und kombinierte Fehlbildungen (CL/P, *cleft lip with/without palate*) unterschieden. Innerhalb dieser Gruppen wurden außerdem – wie in Tabelle A-10 gezeigt – jeweils die Seite der Fehlbildung bestimmt.

Seite der fazialen Spaltfehlbildung	
Einseitig	Rechts
	Links
	Nicht näher benannt
Beidseitig	
Median	

Tabelle A-10: Seite der fazialen Malformation

In einem zweiten Schritt wurden die Fälle gemäß der Klassifikation des ICD-10-GM-2013-Katalogs gruppiert. Diese basiert auf der anatomisch-embryologischen Einteilung nach Kriens (35) und unterteilt die Fehlbildungen in Spalten des sekundären Gaumens (ICD-10: Q35; Hartgaumen, Velum, Uvula), des primären Gaumens (ICD-10: Q36; Lippe, Alveolarfortsatz) und in kombinierte Fehlbildungen (ICD-10: Q37). Für die Einteilung wurde die Kodierung Q35-Q37 „Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte“ aus Kapitel 17 „Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien“ gebraucht. Die mit Gaumenspalten assoziierten Fälle mit Pierre-Robin-

Syndrom werden dabei einer eigenen Gruppe desselben Kapitels zugeordnet (ICD-10: Q87.0). Die Zuteilung zu den einzelnen Gruppen erfolgte entweder anhand der direkten Nennung des Codes in der Dokumentation des Falls oder anhand einer Zuordnung zu der Gruppe anhand der genauen Beschreibung der Spaltfehlbildung. Tabelle A-11 zeigt eine Übersicht dieser Aufstellung.

Klassifikation der fazialen Malformationen gemäß ICD-Kodierung

Q35	Q35.1	Spalte des harten Gaumens
	Q35.3	Spalte des weichen Gaumens
	Q35.5	Spalte des harten und weichen Gaumens
	Q35.7	Uvulaspalte
	Q35.9	Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet
Q36	Q36.0	Lippenspalte, beidseitig
	Q36.1	Lippenspalte, median
	Q36.9	Lippenspalte, einseitig
Q37	Q37.0	Spalte des harten Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte
	Q37.1	Spalte des harten Gaumens mit einseitiger Lippenspalte
	Q37.2	Spalte des weichen Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte
	Q37.3	Spalte des weichen Gaumens mit einseitiger Lippenspalte
	Q37.4	Spalte des harten und des weichen Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte
	Q37.5	Spalte des harten und des weichen Gaumens mit einseitiger Lippenspalte
	Q37.8	Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet, mit beidseitiger Lippenspalte
	Q37.9	Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet, mit einseitiger Lippenspalte
Q87	Q87.0	Angeborene Fehlbildungssyndrome mit vorwiegender Beteiligung des Gesichtes

Tabelle A-11: Klassifikation der fazialen Malformationen gemäß ICD-10-GM-2013. Nach Kriens (35)

Auch die von Nyberg vorgeschlagene Klassifikation fazialer Malformationen wurde auf die Population dieser Untersuchung angewendet (36). Tabelle A-12 stellt die jeweiligen Subtypen dar.

Klassifikation der fazialen Spaltfehlbildungen nach Nyberg

Typ 1	Isolierte Lippenspalten
Typ 2	Unilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten
Typ 3	Bilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten
Typ 4	Mediane Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten
Typ 5	Mit Amnionbändern assoziierte faziale Malformationen

Tabelle A-12: Klassifikation fazialen Malformationen nach Nyberg

Indikation zur Untersuchung im Pränatalzentrum Die fallspezifische Indikation zur erweiterten Untersuchung im Pränatalzentrum wurde analysiert und einer der in Tabelle A-13 dargestellten Risikogruppen bezüglich Komplikationen und Malformationen zugeordnet.

Risikogruppe und Indikation zur erweiterten Ultraschalldiagnostik im Pränatalzentrum

Niedrig	Mütterliches Alter >34	
	Mütterliche Angst	
	Mütterliche Krankheit/Schwangerschaftskomplikation	
	Mehrlingsgravidität	
	Konsanguinität der Eltern	
	Auffälliges Serum	
	Totgeburt bei Verwandtem	
Mittel	Mütterliche Spaltfehlbildung	
	Väterliche Spaltfehlbildung	
	Früherer Schwangerschaft mit Spaltfehlbildung	
	Verwandter mit Spaltfehlbildung	
	elterliche Anomalie/Syndrom/Fehlbildung	außer Spaltfehlbildung
	frühere Schwangerschaft mit Anomalie/Syndrom/Fehlbildung	außer Spaltfehlbildung

Verwandter mit Anomalie/Syndrom/Fehlbildung
außer Spaltfehlbildung

Hoch Auffällige Ultraschalluntersuchung des
Primäruntersuchers

Tabelle A-13: Gruppierte Darstellung der Risikogruppen und Indikationen

**Untersuchungs-
bedingungen
der
Sonographie**

Die Sichtbedingungen, unter denen die Sonographie im Pränatalzentrum durchgeführt wurde, wurden vom ärztlichen Untersucher hinsichtlich ihrer Aussagekraft in ausreichende und eingeschränkte Konditionen eingeteilt. Letztgenannte Bedingungen konnten durch Adipositas der Mutter, eine für die Untersuchung ungünstige Kindslage, ein hohes Schwangerschaftsalter, Kindsbewegungen, ungünstige Sichtbedingungen bezüglich des Uterus oder des Fruchtwasser, Darmüberlagerungen oder andere, nicht näher bezeichnete Eigenschaften zustande kommen. Die hier beschriebenen Sichtbedingungen herrschten entweder bei derjenigen Untersuchung, die zur Diagnose der fazialen Malformation geführt hat oder beim letzten Kontakt zur Patientin, wenn keine pränatale Detektion erfolgt war.

**Schwangerschaftsalter
bei letzter Untersuchung**

Des Weiteren wurde das Schwangerschaftsalter protokolliert, in dem die Patientin zum letzten Mal im Pränatalzentrum durch Ultraschalluntersucher der Stufe DEGUM II/III betreut wurde.

**Klassifikation
der
Begleitfehlbildungen**

Bei allen inkludierten Fällen wurden zunächst Feten mit einer isolierten fazialen Malformation von solchen mit Begleitfehlbildungen unterschieden. Letztere wurden hinsichtlich der Art ihrer Malformationen ausgewertet. Dazu wurden die beschriebenen Pathologien den in Tabelle A-14 dokumentierten Gruppen zugeordnet. Diese wurden jeweils wieder in Bezug auf die Schwere der Fehlbildung in die beiden Untergruppen *major* und *minor*

unterteilt.

Art der Begleitfehlbildung	Erläuterung
Multiple kongenitale Fehlbildungen*	Monogenetisch vererbte Syndrome (Autosomal-dominante, rezessive und X-chromosomal vererbte Syndrome) Unklare Syndrome (Definition: mehr als zwei Begleitfehlbildungen oder typische Stigmata ohne Assoziation zu einem bekanntem Syndrom)
Chromosomenanomalien*	Numerische oder strukturelle Chromosomenaberration mit phänotypischer Ausprägung
Muskel-Skelett-System	-
Kreislaufsystem	-
Harnsystem	-
Nervensystem	-
Sonstige Neoplasien	-
Atmungssystem	-
Genitalsystem	-
Anomalien von Augen, Ohren, Gesicht und Hals	-
Verdauungssystem	-
Sonstige Anomalien	-

Tabelle A-14: Art der Begleitfehlbildungen, geordnet nach Organsystemen. *Syndromaler Fall, wenn in dieser Gruppe einsortiert.

Klassifikation Syndrome

Alle Fälle wurden entweder der Gruppe syndromaler oder nicht-syndromaler Feten zugeordnet. In der Gruppe, in der pränatal eine humangenetische Untersuchung stattgefunden hatte, konnte zusätzlich auf deren Ergebnisse zurück gegriffen werden, während bei den vorgeburtlich nicht-untersuchten Fällen sowohl postnatale Untersuchungsergebnisse als auch die Online-Datenbank OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) zu Rate gezogen wurden. Syndromale Feten wiesen entweder eine numerische oder strukturelle Chromosomenaberration mit

phänotypischer Ausprägung, ein monogenetisches Syndrom (Autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt) oder ein unklares Syndrom (mehr als zwei Begleitfehlbildungen vorhanden oder in der Dokumentation Beschreibung typischer Stigmata ohne mögliche Zuordnung zu einer bekannten Fehlbildungskonstellation) auf. Diese modifizierte Klassifikation ist angelehnt an die Methodik von Croen (215).

**Humangenetische
Untersuchung**

Aus der Dokumentation der Fälle wurde erhoben, ob im Laufe der aktuellen Schwangerschaft eine humangenetische Untersuchung erfolgt war. Falls eine solche Untersuchung vorgenommen wurde, wurde die Art (s. Tabelle A-15) und das Ergebnis der Untersuchung erhoben.

Art der humangenetischen Untersuchung

Amniozentese

Chordozentese

Fetalblutentnahme

Tabelle A-15: Art der humangenetischen Untersuchung

Detektionsrate

Die Detektionsrate beschreibt den Anteil der Feten an allen Feten, deren faziale Spaltfehlbildung pränatal in der Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden konnte. Zur Errechnung dieser Raten wurde jeder inkludierte Fall hinsichtlich der Detektion der Spaltfehlbildung evaluiert. Eine Diagnose galt dann als vorgeburtlich gestellt, wenn dies entweder ausdrücklich in Ultraschallberichten dokumentiert wurde oder wenn in Geburtsberichten von bekannten fazialen Spaltfehlbildungen berichtet wurde. Schließlich konnten alle Fälle entweder der Gruppe pränatal detektierter oder der Gruppe postnatal detektierter Fälle zugeordnet werden.

Ort der Detektion

Im Falle einer pränatalen Detektion der fazialen Spaltfehlbildung kamen als Ort der Diagnosestellung entweder der primäruntersuchende Gynäkologe oder die sekundären Untersucher eines Pränatalzentrums in Frage. Der Primäruntersucher wird durch den niedergelassenen Gynäkologen, der die gesamte Schwangerschaft betreut, repräsentiert und besitzt in der Regel DEGUM I-Qualifikation. In den beiden Pränatalzentren (Zentrum 1 und 2) arbeiten Ärzte mit DEGUM Stufe II/III-Qualifikation.

Zeitpunkt der Detektion

Konnte eine pränatale Ultraschalluntersuchung die faziale Malformation offenlegen, wurde das Schwangerschaftsalter in Wochen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erhoben. Dieser Zeitpunkt wurde als die Schwangerschaftswoche definiert, in der zum ersten Mal die Fehlbildung schriftlich in den Untersuchungsberichten dokumentiert wurde. Neben dem genauen Zeitpunkt wurden zur besseren Übersicht und Vergleichbarkeit die in Tabelle A-16 dargestellten Gruppen gebildet, in die die jeweiligen Zeitpunkte eingeordnet wurden.

Zeitpunkt der Detektion

11. bis vollendete 14. SSW

15. bis vollendete 18. SSW

19. bis vollendete 22. SSW

23. bis vollendete 28. SSW

Ab 29. SSW

Tabelle A-16: Zeitpunkt der Detektion der fazialen Malformation.
SSW: Schwangerschaftswoche

Falsch positive Detektion

Als falsch-positiv galt ein Fall bei pränataler Diagnose einer fazialen Spaltfehlbildung, die sich postnatal allerdings nicht darstellen ließ.

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Wirkstoff
A10	Antidiabetika	Insulin
A11	Vitamine	Vitamin B6-Präparat Vitamin B12-Präparat Tretinoin
B01	Antikoagulantien	Niedermolekulares Heparin Heparin
C02	Antihypertonika	Methyldopa Dihydralazin β-Blocker (nicht näher bezeichnet)
G02	Tokolytika	Fenoterol
H02	Glucokortikoide	Budesonid
L01	Antineoplastische Mittel	Nicht näher bezeichnet
N03	Antiepileptika	Valproinsäure Phenobarbital
N05	Hypnotika	Nicht näher bezeichnet
N06	Antidepressiva	Mirtazapin Sertralin
R03	Antiobstruktiva	Formoterol
V10	Radiotherapeutika	Nicht näher bezeichnet

Tabelle A-17: Liste aller während der Schwangerschaft gebrauchter Wirkstoffklassen

Vorerkrankung	N
Allergie, nicht näher bezeichnet	6
Essentielle Hypertonie	6
Adipositas	4
Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation)	3
Depression	3
Bandscheibenvorfall	2
Antiphospholipid-Syndrom	1
Chronische Bronchitis	1
Fallot-Tetralogie	1
Asthma bronchiale	1
Hepatitis B	1

Hereditäre Sphärozytose	1
Morbus Crohn	1
Myelozele	1
Thrombophilie (Homozygote MTHFR-Mutation)	1
Nephropathie	1
Unklare Thrombozytopenie	1
Unklare Thrombophilie	1
Photoallergie	1
Ventrikelseptumdefekt	1
Gesamt	38

Tabelle A-18: Liste aller Vorerkrankungen der Patientinnen

Art der Komplikation		N	%
Blutung		57	35,2
Fruchtwasser-Pathologien		26	16,0 (100,0)
	Grünes Fruchtwasser	3	1,9 (11,5)
	Polyhydramnion	6	3,7 (23,1)
	Oligohydramnion	4	2,5 (15,4)
	Vorzeitiger Blasensprung	13	8,0 (50,0)
Plazentare Pathologien		16	9,9 (100,0)
	Plazentainsuffizienz	11	6,8 (68,8)
	Plazenta praevia	4	2,5 (25,0)
	Fetofetales Transfusionssyndrom	1	0,6 (6,3)
Frühgeburtsbestreben		15	9,3 (100,0)
	Vorzeitige Wehen	14	8,6 (93,3)
	Zervixinsuffizienz	1	0,6 (6,7)
CTG-Veränderung/fetale Rhythmusstörung		13	8,0
Gestosen		11	6,8 (100,0)
	Gestationshypertonus	4	2,5 (36,4)
	Präeklampsie	3	1,9 (27,3)
	Eklampsie	3	1,9 (27,3)
	HELLP-Syndrom	1	0,6 (9,1)
Gestationsdiabetes		9	5,6
Infektion der Mutter		8	4,9

Regelwidrige Kindslage (jede außer Schädellage)	6	3,7
Hyperemesis gravidiarium	1	0,6
Gesamt	162	100,0

Tabelle A-19: Art der Schwangerschaftskomplikationen

Schwangerschaftsanamnese		N	%
Abort (Anzahl)		87	62,6 (100,0)
	1	70	50,4 (80,5)
	2	13	9,4 (14,9)
	3	3	2,2 (3,4)
	4	0	0,0 (0,0)
	5	1	0,7 (1,1)
Schwangerschaftsabbruch (Anzahl)		36	25,9 (100,0)
	1	33	23,7 (91,7)
	2	1	0,7 (2,8)
	3	2	1,4 (5,6)
Frühgeburten		7	5,0
Totgeburt		3	2,2
Ektope Schwangerschaft		2	1,4
Perinatal gestorbene Kinder		1	0,7
Feten mit Trisomie 21		1	0,7
Feten mit Trisomie 13		1	0,7
Feten mit Trisomie 18		1	0,7
Gesamt		139	100,0

Tabelle A-20: Ursachen und Anzahl auffälliger bisheriger Schwangerschaftsverläufe

Geburtsgewicht			N	%
Niedriges GG			58	20,1 (100,0)
	Extrem Niedrig	<1000g	5	1,7 (8,6)
	Sehr Niedrig	<1500g	11	3,8 (19,0)
	Niedrig	<2500g	42	14,6 (72,4)
Normales GG			226	78,5
Übergewicht			4	1,4
Gesamt			288	100,0

Tabelle A-21: Verteilung des Geburtsgewichts

ICD-10		N	%
Q35		82	22,2
	Q35.1	11	3,0
	Q35.3	24	6,5
	Q35.5	6	1,6
	Q35.7	1	0,3
	Q35.9	40	10,8
Q36		51	13,8
	Q36.0	6	1,6
	Q36.9	45	12,2
Q37		226	61,1
	Q37.0	11	3,0
	Q37.1	27	7,3
	Q37.3	3	0,8
	Q37.4	17	4,6
	Q37.5	50	13,5
	Q37.8	32	8,6
	Q37.9	86	23,2
Q87.0		11	3,0
Gesamt		370	100,0

Tabelle A-21: Klassifikation der Spaltfehlbildungen nach ICD-10

Outcome	Typ 1		Typ 2		Typ 3		Typ 4		Typ 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lebend	47	92,2	102	85,0	28	46,7	1	14,3	0	0,0
Verstorben	4	7,8	18	15,0	32	53,3	6	85,7	1	100,0
Gesamt	51	100,0	120	100,0	60	100,0	7	100,0	1	100,0

Tabelle A-22: Outcome der fazialen Spaltfehlbildungstypen nach Nyberg et al.

Verstorbene Feten	Typ 1		Typ 2		Typ 3		Typ 4		Typ 5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Schwangerschaftsabbruch	4	100,0	9	50,0	22	68,8	4	66,7	0	0,0
Totgeburt (IUFT)	0	0,0	1	5,6	1	3,1	1	16,7	0	0,0
Verstorben >1 Woche pp.	0	0,0	3	16,7	4	12,5	1	16,7	0	0,0

Verstorben <1 Woche pp.	0	0,0	2	11,1	1	3,1	0	0,0	0	0,0
Abort	0	0,0	3	16,7	4	12,5	0	0,0	1	100,0
Gesamt	4	100,0	18	100,0	32	100,0	6	100,0	1	100,0

Tabelle A-23: Ursache für das Versterben der nach Nyberg et al. klassifizierten Feten

Schwangerschaftsdauer		Gaumenspalten		Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		Lippenspalten	
		N	%	N	%	N	%
Zum Termin Geborene		65	76,5	123	76,9	36	76,6
Frühgeborene		20	23,5	37	23,1	11	23,4
	≥32+0 bis <37+0	17	20,0	32	20,0	9	19,1
	≥28+0 bis <32+0	1	1,2	4	2,5	2	4,3
	<28+0	2	2,4	1	0,6	0	0,0
Gesamt		85	100,0	160	100,0	47	100,0

Tabelle A-24: Verteilung der Schwangerschaftsdauer bei fazialen Spaltfehlbildungen

Geburtsgewicht		Gaumenspalten		Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		Lippenspalten	
		N	%	N	%	N	%
Hypertrophie (≥4500g)		0	0,0	3	1,9	1	2,2
Eutrophie (2500-2499g)		63	76,8	127	80,4	35	76,1
Hypotrophie (<2500g)		19	23,2	28	17,7	10	21,7
	1500-2499g	13	15,9	19	12,0	9	19,6
	1000-1499g	4	4,9	6	3,8	1	2,2
	<1000g	2	2,4	3	1,9	0	0,0
Gesamt		82	100,0	158	100,0	46	100,0

Tabelle A-25: Verteilung des Geburtsgewichts bei fazialen Spaltfehlbildungen

Fall	Begleitfehlbildungen
1	Milzzyste
2	Pes calcaneovarus congenitus
3	Pyelektasie
4	Hüftdysplasie
5	Vorhofseptumdefekt, Persistierendes Foramen Ovale
6	Omphalocele
7	Pes adductus, radiale Klumphand

8	Zystisch adenomatoide Malformation der Lunge
9	Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt
10	Syndaktylie
11	Syndaktylie linker Fuß, beidseits milde Pulmonalarterienstenose, Ventrikelseptumdefekt Sekundum-Typ
12	Isolierter angeborener Hydrocephalus internus
13	Hydrocephalus internus
14	Pes equinovarus rechts
15	Mikrognathie
16	Megacystis
17	Tricuspidalatresie Typ I
18	Vorderwandmyom intramural
19	Verkürzte Femora
20	Persistierendes Foramen Ovale, Osteopenie
21	Vitium cordis
22	Tethered cord
23	Mikrognathie
24	Unilaterale Nierenagenesie
25	Persistierendes Foramen Ovale
26	Ventrikelseptumdefekt
27	Pyelektasie
28	Persistierende linke obere Hohlvene
29	Hypospadie
30	Vitium cordis (nicht näher bezeichnet)
31	Dystope Einzelniere
32	Persistierendes Foramen Ovale

Tabelle A-26: Liste aller Begleitfehlbildungskonstellationen ohne Syndrom-Assoziation

Numerische Chromosomenaberrationen	N	%
Trisomie 13	33	64,7
Trisomie 18	7	13,7
Triploidie	4	7,8
Partielle Trisomie 15	2	3,9
Monosomie 18p (De-Grouchy-Syndrom)	1	2,0
Partielle Trisomie 14	1	2,0

Partielle Trisomie 3q	1	2,0
Partielle Trisomie 7	1	2,0
Trisomie 21	1	2,0
Gesamt	51	100,0

Tabelle A-27: Fälle mit numerischer Chromosomenaberration

Strukturelle Chromosomenaberrationen	N	%
Mikrodeletionssyndrom 22q11	3	23,1
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (Deletion 4p)	2	15,4
Deletion (46, XX, del(13)(q31))	1	7,7
Mikrodeletionssyndrom 1p36	1	7,7
Translokation (45,XY,t(13;14)(p11;q11))	1	7,7
Translokation (46, XX, Unbalancierte Translokation zwischen den Chr. 3 und 10 mit partieller Trisomie 3q23 bis 3qter und partielle Monosomie 10q26 bis 10qter)	1	7,7
Translokation (46,XX,der(10)t(8;10)(q23;q26) pat.)	1	7,7
Translokation (46,XX,t(4;8)8q35;p11.1))	1	7,7
Translokation 1p	1	7,7
unbalancierte Translokation (partielle Trisomie 3q27-qter, partielle Monosomie 7q32-qter)	1	7,7
Gesamt	13	100,0

Tabelle A-28: Fälle mit struktureller Chromosomenaberration

Identifizierte monogenetische Syndrome	OMIM*	N	%
Pierre-Robin-Sequenz	261800	11	21,6
VACTERL-Assoziation	314390	5	9,8
Holoprosenzephalie-Syndrom 2	157170	5	9,8
Dandy-Walker-Syndrom	220200	4	7,8
Stickler-Syndrom	108300	2	3,9
Smith-Lemli-Optiz-Syndrom	270400	2	3,9
Arthrogyposis multiplex congenita	208100	2	3,9
CHARGE-Assoziation	214800	2	3,9
Oro-Fazio-Digitales-Syndrom	311200	2	3,9
Pena-Shokeir-Syndrom Typ 1	208150	2	3,9
Cornelia de Lange-Syndrom	122470	1	2
Hypoplastisches Links-Herz-Syndrom	241550	1	2
Joubert-Syndrom	213300	1	2

Meckel-Gruber-Syndrom Typ 1	249000	1	2
Muskeldystrophie Typ Duchenne	310200	1	2
Shprintzen-Syndrom	182212	1	2
Short-Rib-Polydactyly-Syndrom Typ II (Majewski-Syndrom)	263520	1	2
Ondine-Syndrom	209880	1	2
Van-der-Woude-Syndrom	119300	1	2
West-Syndrom	308350	1	2
Amnionruptur-Sequenz	217100	1	2
Goldenhar-Syndrom	164210	1	2
Toriello-Carey-Syndrom	217980	1	2
Treacher-Collins-Syndrom	154500	1	2
Gesamt		51	100,0

Tabelle A-29: Fälle mit monogenetischen Syndromen/syndromalen Assoziationen; *OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man-Datenbank

Fall	116494_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Fallot-Tetralogie, Linkspersistierende obere Hohlvene, Reduktionsdefekt des lingsseitigen Daumens mit zusätzlichem Restanhängsel im Bereich des Grundgelenks des zweiten Fingers links
Fall	129666_1_2
Outcome	lebend
Malformationen	verkürztes Achsenskelett, Mikropenis, Kryptorchismus, unilaterale Pyelektasie, Perikarderguss, vergrößerte Cisterna magna
Fall	141674_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	Trigonozephalie, Kraniosynostose
Fall	149862_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	Massiver Hydrocephalus internus, verkürzten Röhrenknochen, kleine Omphalocele
Fall	162170_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Sonstige angeborene Fehlbildungen des Ureters, Sonstige angeborene Fehlbildungen der Leber
Fall	167226_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	verkürzte Röhrenknochen
Fall	174812_2_1
Outcome	lebend

Malformationen	Penoskrotale Hypospadie, Hypoplasie und Dysplasie der Lunge
Fall	179965_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	Omphalocele, Balkenagenesie, Vermisaplasie, Ventrikelseptumdefekt, Myokarderguss
Fall	180030_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Angeborene Stenose und Striktur der Gallengänge, Gallengangsatresie, Vitium cordis
Fall	184426_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Fallot Tetralogie mit pulmonaler Atresie, Atriumseptumdefekt vom Sekundum-Typ, Hypospadias coronaria
Fall	187324_1_1
Outcome	Totgeburt
Malformationen	Anencephalus, Spina bifida aperta
Fall	213737_1_1
Outcome	Spätabort
Malformationen	Hydrozephalus, Skoliose, Handfehlbildung
Fall	213841_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	Hydrozephalus internus, Retinaablösung beidseits
Fall	224402_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Balkenhypoplasie, horizontaler Pendelnystagmus, Hörstörung
Fall	65290_2_1
Outcome	Spätabort
Malformationen	Mikrozephalie, Kleinhirnhypoplasie
Fall	82557_1_1
Outcome	lebend
Malformationen	Herzmißbildung, Extremitätenmißbildung
Fall	85663_1_1
Outcome	Verstorben <1 Woche pp.
Malformationen	Hydrozephalus, persistierender Ductus arteriosus, Mikrophtalmie beidseits
Fall	92716_2_1
Outcome	lebend
Malformationen	Angeborene Stenose und Striktur des Canaliculus lacrimalis, Dysmorphie mit dreieckig ausgebildeter Facies, schmalen Lidspalten, Mikrogenie, tiefer angesetzten Ohren, Flexionshaltung der Mittel- und Ringfinger
Fall	28060701_
Outcome	lebend
Malformationen	Glandiale Hypospadie, Hodenhochstand beidseits, persistierender Ductus arteriosus, persistierendes Foramen Ovale

Fall	29278439_
Outcome	Verstorben >1 Woche pp.
Malformationen	Ventrikelseptumdefekt, Retrognathie, Katarakt, Synechien, Blepharophimose, Hydrozephalus ext./int., Fehlstellung der Hände und Füße
Fall	231820_1_1
Outcome	Abbruch
Malformationen	Anencephalus
Fall	237700_1_1
Outcome	k.A.
Malformationen	Exencephalus

Tabelle A-30: Liste der Fälle mit unklarem Syndrom

Fall	225883_1_1
Outcome	Lebend
Malformationen	-
Humangenetischer Befund	Inversion 9 (46,XY,inv(9qh))
Fall	227971_1_1
Outcome	Lebend
Malformationen	-
Humangenetischer Befund	Mosaiktrisomie 20 (mos 47,XY,+20[17]/46,XY[75])

Tabelle A-31: Liste der Fälle mit Chromosomenaberrationen ohne Malformationen

Spaltfehlbildung	Detektion	Humangenetische Untersuchung durchgeführt				Gesamt	
		Ja		Nein			
		N	%	N	%	N	%
Mediane Gaumenspalten	Pränatal	5	100,0	0	0,0	5	100,0
	Postnatal	7	28,0	18	72,0	25	100,0
	Gesamt	12	40,0	18	60,0	30	100,0
Unilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte	Pränatal	52	46,4	60	53,6	112	100,0
	Postnatal	6	42,9	8	57,1	14	100,0
	Gesamt	58	46,0	68	54,0	126	100,0
Bilaterale Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte	Pränatal	42	73,7	15	26,3	57	100,0
	Postnatal	1	25,0	3	75,0	4	100,0
	Gesamt	43	70,5	18	29,5	61	100,0
Mediane Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	Pränatal	6	85,7	1	14,3	7	100,0
	Postnatal	0	0,0	0	0,0	0	100,0
	Gesamt	6	85,7	1	14,3	7	100,0

Unilaterale Lippenpalten	Pränatal	4	16,0	21	84,0	25	100,0
	Postnatal	3	25,0	9	75,0	12	100,0
	Gesamt	7	18,9	30	81,1	37	100,0
Bilaterale Lippenpalten	Pränatal	4	66,7	2	33,3	6	100,0
	Postnatal	0	0,0	0	0,0	0	100,0
	Gesamt	4	66,7	2	33,3	6	100,0

Tabelle A-32: Durchführung einer humangenetischen Untersuchung in Bezug auf Spaltfehlbildungstyp

Syndrome	Lebend		Verstorben		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
Amnionruptur-Sequenz	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Arthrogryposis multiplex congenita	0	0,0	2	100,0	2	100,0
CHARGE-Assoziation	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Cornelia-De-Lange-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Dandy-Walker-Syndrom	2	50,0	2	50,0	4	100,0
De-Grouchy-Syndrom (Monosomie 18p)	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Deletion (46, XX, del(13)(q31))	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Goldenhar-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Holoprosenzephalie-Syndrom	0	0,0	5	100,0	5	100,0
Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Joubert-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Meckel-Gruber-Syndrom	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Mikrodeletionssyndrom 1p36	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Mikrodeletionssyndrom 22q11	0	0,0	3	100,0	3	100,0
Muskeldystrophie Typ Duchenne	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Oro-fazio-digitales-Syndrom	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Partielle Trisomie 14	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Partielle Trisomie 15	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Partielle Trisomie 3q	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Partielle Trisomie 7	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Pena-Shokeir-Syndrom Typ 1	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Pierre-Robin-Sequenz	10	90,9	1	9,1	11	100,0
Short-Rib Polydactyly-Syndrom Typ II (Majewski-Syndrom)	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Shprintzen-Syndrom	0	0,0	1	100,0	1	100,0

Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	0	0,0	2	100,0	2	100,0
Stickler-Syndrom mit Pierre-Robin-Sequenz	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Toriello-Carey-Syndrom	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Translokation (45,XY,t(13;14)(p11;q11))	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Translokation (46, XX, Unbalancierte Translokation zwischen den Chr. 3 und 10 mit partieller Trisomie 3q23 bis 3qter und partielle Monosomie 10q26 bis 10qter)	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Translokation (46,XX,der(10)t(8;10)(q23;q26) pat.)	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Translokation (46,XX,t(4;8)8q35;p11.1))	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Translokation 1p	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Treacher-Collins-Syndrom	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Triploidie	0	0,0	4	100,0	4	100,0
Trisomie 13	2	6,1	31	93,9	33	100,0
Trisomie 18	1	14,3	6	85,7	7	100,0
Trisomie 21	1	100,0	0	0,0	1	100,0
unbalancierte Translokation (partielle Trisomie 3q27-qter, partielle Monosomie 7q32-qter)	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Undine-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Unklares Syndrom	10	47,6	11	52,4	21	100,0
VACTERL-Assoziation	1	20,0	4	80,0	5	100,0
Van-der-Woude-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
West-Syndrom	1	100,0	0	0,0	1	100,0
Wolf-Hirschhorn-Syndrom (Deletion 4p)	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Gesamt	45	33,1	91	66,9	136	100,0

Tabelle A-33: Liste aller Syndrome und Outcome der betroffenen Feten

Liste der Syndrome bei Gaumenspalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Partielle Trisomie 15	2
	Partielle Trisomie 3q	1
	Trisomie 18	1
	Triploidie	1
	Trisomie 13	1
Strukturelle Chromosomenaberrationen	Mikrodeletionssyndrom 22q11	1
	Translokation 1p	1
	unbalancierte Translokation (partielle Trisomie 3q27-qter, partielle Monosomie	1

	7q32-qter)	
	Mikrodeletionssyndrom 1p36	1
	Wolf-Hirschhorn-Syndrom (Deletion 4p)	1
Monogenetische Syndrome	Pierre-Robin-Sequenz	11
	Stickler-Syndrom	2
	Short-Rib-Polydactyly-Syndrom Typ II	1
	Joubert-Syndrom	1
	Undine-Syndrom	1
	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	1
	Dandy-Walker-Syndrom	1
	Cornelia-De-Lange-Syndrom	1
	Arthrogryposis multiplex congenita	1
	VACTERL-Assoziation	1
	Holoprosenzephalie-Syndrom	1
	Goldenhar-Syndrom	1
Unklares Syndrom		6
Gesamt		40

Tabelle A-34: Liste der Syndrome bei Gaumenspalten

Liste der Syndrome bei Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	27
	Trisomie 18	4
	Triploidie	3
	Trisomie 21	1
	Partielle Trisomie 14	1
	Partielle Trisomie 7	1
	Monosomie 18p (De-Grouchy-Syndrom)	1
Strukturelle Chromosomenaberrationen	Mikrodeletionssyndrom 22q11	2
	Translokation (46,XX,der(10)t(8;10)(q23;q26) pat.)	1
	Translokation (46, XX, Unbalancierte Translokation zwischen den Chr. 3 und 10 mit partieller Trisomie 3q23 bis 3qter und partielle Monosomie 10q26 bis 10qter)	1
	Translokation (46,XX,t(4;8)8q35;p11.1))	1
	Translokation (45,XY,t(13;14)(p11;q11))	1

	Deletion (46, XX, del(13)(q31))	1
	Wolf-Hirschhorn-Syndrom (Deletion 4p)	1
Monogenetische Syndrome	Holoprosenzephalie-Syndrom	4
	VACTERL-Assoziation	3
	CHARGE-Assoziation	2
	Oro-fazio-digitales-Syndrom	2
	Dandy-Walker-Syndrom	2
	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	1
	Shprintzen-Syndrom	1
	Van-der-Woude-Syndrom	1
	Meckel-Gruber-Syndrom	1
	West-Syndrom	1
	Treacher-Collins-Syndrom	1
	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	1
	Arthrogryposis multiplex congenita	1
	Muskeldystrophie Typ Duchenne	1
	Pena-Shokeir-Syndrom Typ 1	1
Unklares Syndrom		13
Gesamt		82

Tabelle A-35: Liste der Syndrome bei Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten

Liste der Syndrome bei Lippenspalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	2
	Trisomie 18	2
Strukturelle Chromosomenaberrationen	-	0
Monogenetische Syndrome	Dandy-Walker-Syndrom	1
Unklares Syndrom		0
Gesamt		5

Tabelle A-36: Liste der Syndrome bei Lippenspalten

Liste der Syndrome bei medianen Gaumenspalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Partielle Trisomie 3q	1
	Trisomie 18	1
Strukturelle Chromosomenaberrationen	Mikrodeletionssyndrom 22q11	1
Monogenetische Syndrome	Pierre-Robin-Sequenz	10

	Short-Rib-Polydactyly-Syndrom Typ II	1
	Stickler-Syndrom	1
	Undine-Syndrom	1

Tabelle A-37: Liste der Syndrome bei medianen Gaumenspalten

Liste der Syndrome bei unilateralen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	4
	Trisomie 18	2
	Trisomie 21	1
	Partielle Trisomie 14	1
Strukturelle Chromosomenaberrationen	Translokation (45,XY,t(13;14)(p11;q11))	1
Monogenetische Syndrome	VACTERL-Assoziation	2
	Arthrogryposis multiplex congenita	1
	CHARGE-Assoziation	1
	Holoprosenzephalie-Syndrom	1
	Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	1
	Muskeldystrophie Typ Duchenne	1
	Shprintzen-Syndrom	1
	Van-der-Woude-Syndrom	1

Tabelle A-38: Liste der Syndrome bei unilateralen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten

Liste der Syndrome bei bilateralen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	16
	Partielle Trisomie 7	1
	Triploidie	1
Strukturelle Chromosomenaberrationen	Mikrodeletionssyndrom 22q11	2
	Translokation (46,XX,der(10)t(8;10)(q23;q26) pat.)	1
	Translokation (46,XX,t(4;8)8q35;p11.1))	1
Monogenetische Syndrome	Oro-Fazio-Digitales-Syndrom	2
	CHARGE-Assoziation	1
	Dandy-Walker-Syndrom	1
	Holoprosenzephalie-Syndrom	1
	Meckel-Gruber-Syndrom	1
	West-Syndrom	1

Tabelle A-39: Liste der Syndrome bei bilateralen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten

Liste der Syndrome bei medianen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	4
	Triploidie	1
	De-Grouchy-Syndrom (Monosomie 18p)	1

Tabelle A-40: Liste der Syndrome bei medianen Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalten

Liste der Syndrome bei bilateralen Lippenspalten		
Numerische Chromosomenaberrationen	Trisomie 13	2
	Trisomie 18	2

Tabelle A-41: Liste der Syndrome bei bilateralen Lippenspalten

Zeitraum	Detektionsrate	
	N	%
2000	19/32	59,4
2001	17/30	56,7
2002	18/29	62,1
2003	18/32	56,2
2004	24/33	72,7
2005	22/36	61,1
2006	25/40	62,5
2007	28/39	71,8
2008	22/41	53,7
2009	25/33	75,8
2010	36/44	81,8
Gesamt	254/389	65,3

Tabelle A-42: Anzahl prä- und postnatal detektierter Feten im zeitlichen Verlauf zwischen dem Jahr 2000 und dem Jahr 2010 (Einzeljahre)

Zeitraum	Alle		Gaumenspalte		Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte		Lippenspalte	
	N	%	N	%	N	%	N	%
2000-2001	35/61	57,4	2/10	20,0	28/41	68,3	5/10	50,0
2002-2004	56/89	62,9	3/21	14,3	43/51	84,3	10/17	58,8
2005-2007	75/115	65,2	3/31	9,7	63/71	88,7	9/13	69,2

2008-2010	77/112	68,8	4/32	12,5	63/69	91,3	10/11	90,9
Gesamt	243/377	64,5	12/94	12,8	197/232	84,9	34/51	66,7

Tabelle A-43: Detektionsraten im Verlauf des Beobachtungszeitraumes

Zeitpunkt der Diagnose		
SSW	N	%
12	4	1,6
13	1	0,4
14	3	1,2
15	7	2,8
16	7	2,8
17	8	3,1
18	9	3,5
19	16	6,3
20	14	5,5
21	49	19,3
22	44	17,3
23	27	10,6
24	14	5,5
25	5	2,0
26	9	3,5
27	5	2,0
28	6	2,4
29	3	1,2
30	5	2,0
31	2	0,8
32	6	2,4
33	5	2,0
34	2	0,8
35	1	0,4
36	0	0,0
37	2	0,8
Gesamt	254	100,0

Tabelle A-44: Verteilung der Häufigkeiten der Zeitpunkte der pränatalen Detektion auf die einzelnen Schwangerschaftswochen

Falsch-positiver Fall 1	
Gruppe	1
Geburtsmodus	Spontan ohne Risiken
Hauptindikation zur Ultraschall-Untersuchung	Mütterliches Alter >34 Jahre
Untersuchungsbedingungen Detail	Eingeschränkt Ungünstige Kindslage
Fetales Outcome (Allgemein)	lebend
Fetales Outcome (SSW)	Frühgeborenes (<37+0)
Fetales Outcome (Geburtsgewicht) Geburtsgewicht (Perzentile)	Niedriges GG (< 2500g) > 5. Perzentile
Geburtslänge Perzentile	> 5. Perzentile
Kopfumfang Perzentile	> 5. Perzentile
Geschlecht des Kindes:	männlich
Spaltfehlbildungsdiagnose (pränatal)	Gaumenspalte
Ort der Diagnose	DEGUM Stufe II/III-Zentrum
Postnatal	Keine Spaltfehlbildung

Tabelle A-45: Beschreibung des falsch-positiven Falls 1

Falsch-positiver Fall 2	
Gruppe	1
Geburtsmodus	Sectio, primär, transisthmaler Querschnitt
Hauptindikation zur Ultraschall-Untersuchung	Mütterliches Alter >34 Jahre
Untersuchungsbedingungen Detail	Ausreichend -
Fetales Outcome (Allgemein)	lebend
Fetales Outcome (SSW)	Zum Termin Geborenes (>37+0 und <42+0)
Fetales Outcome (Geburtsgewicht) Geburtsgewicht (Perzentile)	Normales GG (2500 - 4499g) > 5. Perzentile
Geburtslänge Perzentile	> 5. Perzentile
Kopfumfang Perzentile	> 5. Perzentile
Geschlecht des Kindes	männlich
Spaltfehlbildungsdiagnose (pränatal)	Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte
Ort der Diagnose	DEGUM Stufe II/III-Zentrum
Postnatal	Keine Spaltfehlbildung

Tabelle A-46: Beschreibung des falsch-positiven Falls 2

Falsch-positiver Fall 3	
Gruppe	1
Geburtsmodus	Sectio, primär, Misgav-Ladach
Hauptindikation zur Ultraschall-Untersuchung	Mütterliches Alter >34 Jahre
Untersuchungsbedingungen Detail	Eingeschränkt Kindsbewegungen
Fetales Outcome (Allgemein)	lebend
Fetales Outcome (SSW)	Zum Termin Geborenes (>37+0 und <42+0)
Fetales Outcome (Geburtsgewicht) Geburtsgewicht (Perzentile)	Normales GG (2500 - 4499g) > 5. Perzentile
Geburtslänge Perzentile	> 5. Perzentile
Kopfumfang Perzentile	> 5. Perzentile
Geschlecht des Kindes	männlich
Spaltfehlbildungsdiagnose (pränatal)	Lippen-Kiefer-(Gaumen)-Spalte
Ort der Diagnose	DEGUM Stufe II/III-Zentrum
Postnatal	Keine Spaltfehlbildung

Tabelle A-47: Beschreibung des falsch-positiven Falls 3

9 Danksagung

Ich danke meiner Familie für die mentale Unterstützung sowie meinem Doktorvater für die Überlassung des Themas sowie seinen Rat und seine kontinuierliche Motivation.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Düsseldorf, den 27.01.2017

David Argov