

# Kraniofaziale Fehlbildungen



➤ Gegenstand des Forschungsverbundes FACE sind komplexe, syndromale Krankheitsbilder, die mit Auffälligkeiten des Schädels (lat. cranium), des Gesichts (lat. facies) und der Halsregion einhergehen.

Kraniofaziale Störungen, die nicht zur Gruppe der reinen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten gehören, umfassen unter anderem Kieferfehlstellungen, fehlerhafte oder fehlende Zähne, Mängel bei der Verknöcherung von Gesichts- oder Schädelknochen sowie Gesichtsymmetrien. Hierzu gehören die Kraniosynostosen, die durch den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte definiert sind. Bei den betroffenen Säuglingen kommt es aufgrund eines abnormen Schädelwachstums zu Schädeldeformationen. Ist infolge des Platzmangels im Schädel auch die Gehirnentwicklung betroffen, kann es zu Entwicklungsstörungen kommen.

Ein weiteres Beispiel sind Krankheitsbilder, die auf Fehlbildungen der ersten beiden Kiemenbögen während der frühen Embryonalentwicklung zurückzuführen sind. Dazu gehört unter anderem das sogenannte Okulo-Aurikulo-Vertebrale (OAVS)/Goldenhar Syndromspektrum. Die klinischen Ausprägungen sind sehr heterogen und betreffen das Gesicht und Ohrstrukturen.

Kraniofaziale Fehlbildungen beruhen auf vielschichtigen Störungen von Entwicklungs- und anderen regulatorischen Prozessen. Die Störungen können Gene, Proteine, Gewebe und ganze Organstrukturen betreffen. Sie sind komplex, vielschichtig und selten. Betroffene findet man im gesamten Bundesgebiet, hingegen gibt es nur wenige klinische, chirurgische, genetische und molekulare Experten. Die exakte Diagnosestellung, das klinische Management, Behandlung und Verlaufskontrollen sowie die Grundlagenforschung zu diesen Erkrankungen sind bisher wenig effizient.

## Ziele

Auf die FACE-Krankheitsbilder haben sich die universitären Zentren für seltene Erkrankungen in Freiburg, Essen, Tübingen, Köln und Berlin spezialisiert, die alle Partner im FACE-Verbund sind. Der FACE-Verbund umfasst sechs sich ergänzende Teilprojekte, deren Themenspektrum von der Grundlagenforschung über die Patientenversorgung bis hin zu Therapiestudien reicht. Zudem sind FACE-Wissenschaftler in dem EU-Projekt CRANIRARE eingebunden. Gemeinsames Anliegen von FACE und CRANIRARE ist es, das Verständnis der Genetik und Biologie der kraniofazialen Strukturen in der Medizin und der Gesundheitsversorgung zu fördern.

Eine wichtige Rolle spielen umfassende molekulargenetische Analysen zur Identifizierung neuer, den Erkrankungen zugrunde liegender Gene. Diese sollen entweder in bereits bekannte Signalwege eingeordnet werden oder Hinweise auf bislang unbekannte Signalwege liefern. Dabei können die Forscher auf die im Konsor-

tium bereits etablierte Methode des Next Generation Sequencings (NGS) zurückgreifen - eine Schlüsseltechnologie, die in den letzten Jahren durch enorme Geschwindigkeit und Probenumsatz die Entzifferung genetischer Informationen revolutioniert hat.

In einem Zebrafisch-Modell werden die neu entdeckten Gene und Signalwege, die an der Entstehung kraniofazialer Erkrankungen beteiligt sind, genauer charakterisiert. Die in der FACE-Grundlagenforschung gewonnenen Informationen sollen anschließend in Modelle übertragen werden, die mittelfristig als Basis für die Entwicklung und Testung neuer therapeutischer Strategien dienen.

Ein weiterer Schwerpunkt des Verbundes ist die Etablierung eines FACE Support-Centers. Dieses vertritt die Interessen der betroffenen Individuen mit kraniofazialen Fehlbildungen und vermittelt eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten und ihrer Familien unter Einbeziehung der Selbsthilfegruppen. Die Organisation von Workshops für Patienten und ihren Familien auf der einen Seite und Ärzten und Wissenschaftlern auf der anderen Seite erlaubt die direkte Kommunikation von Studien- und Forschungsergebnissen vom FACE-Konsortium zu den Patienten und anderen Experten. Ferner dient das Support Center als zentrale Stelle für die Sammlung von Erfahrungen von Patienten und hilft, diese Erfahrungen für die Forschung zugänglich zu machen. Am „Syndromtag Klinische Genetik“ im September 2013 wurde das FACE Support-Center der Öffentlichkeit vorgestellt.

## Meilensteine

Alle Krankheitsbilder des FACE Verbundes gehören zur Gruppe der sehr seltenen Erkrankungen und ihre Versorgung ist häufig nicht zufriedenstellend, da Erfahrungen im Umgang mit den entsprechenden Krankheitsbildern limitiert sind.

Vor diesem Hintergrund ist es von besonderer Bedeutung, dass beispielsweise der Verbundpartner in Tübingen die Patientenzahl einer kraniofazialen Erkrankungsgruppe, der Pierre-Robin-Sequenz (RS), in einem nationalen Register erstmalig erfasst und eine Studie zur Frühbehandlung der Erkrankung durchführt.

Die Pierre-Robin-Sequenz ist charakterisiert durch einen kleinen Unterkiefer, eine zurückliegende Zunge und optional durch eine Gaumenspalte. Dies führt zu schweren Atmungsbehinderungen und Wachstumsstörungen, im schlimmsten Fall auch zum Tod. Es gibt einige wenige Behandlungsansätze, deren Wirksamkeit bislang meist nicht durch objektive Verfahren geprüft wurde.

In einigen deutschen Zentren wird seit einigen Jahren ein Therapiekonzept verfolgt, das zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität von Kindern mit RS und ihrer Familien führt. Es handelt sich um eine spezielle, etwas längere Gaumenplatte mit integriertem Sporn (preepiglottic baton plate; PEBP), die in die Mundhöhle eingebracht wird, den Zungengrund nach vorne drückt und so die Enge im Rachen beseitigen hilft. Hiermit scheint erstmals eine überzeugende Lösung für Säuglinge mit Pierre-Robin-Sequenz gefunden zu sein, die eine schonende Alternative zu den international propagierten, meist sehr aggressiven operativen Verfahren darstellt.

Obwohl die Effektivität im Rahmen einer randomisierten Studie nachgewiesen wurde, gibt es bislang keine Daten zur Effizienz dieser Behandlung im breiten multizentrischen Einsatz. Forschungsziel des Teilprojektes ist es daher, die Wirksamkeit der Gaumenplattentherapie auf die obstruktive Schlafapnoe abzuschätzen.

## Ausblick

Das Studium der fein abgestimmten zeitlichen und räumlichen Signalwege, die an der Entwicklung der Strukturen im Kopf-/Hals-Bereich beteiligt sind, ist entscheidend für das Verständnis menschlicher kraniofazialer Fehlbildungen.

Langfristig sollen *in vivo* und *in vitro* Krankheits-Modelle entwickelt werden, um die Ergebnisse für die Patienten in Form schonender und innovativer Therapien nutzbar zu machen. Das FACE Support-Center schafft einen Mehrwert für die Wissenschaft und soll die Organisation der Selbsthilfe und der medizinischen Versorgung von Patienten mit kraniofazialen Erkrankungen nachhaltig verbessern.



Die Identifizierung der an kraniofazialen Fehlbildungen beteiligten Gene und Signalwege ist ein erster Schritt zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Die Forscher des Verbundes FACE können hierbei auf innovative Verfahren der Hochdurchsatz-Sequenzierung zurückgreifen.

Foto: iStockphoto

## TEILPROJEKTE:

- Molekulare Pathogenese kraniofazialer Ziliopathien (PD Dr. E. Lausch, Freiburg)
- Erkrankungen des ersten und zweiten Kiemenbogens (Prof. D. Wieczorek, Duisburg-Essen)
- Etablierung eines FACE Support Centers (Prof. D. Wieczorek, Duisburg-Essen)
- Molekulare Pathogenese syndromaler Kraniosynostosen (Prof. B. Wollnik, Köln)
- Pathogenese kraniofazialer Malformationen (Prof. S. Mundlos, Berlin und Prof. E. Klopocki, Würzburg)
- Nationales Register und Kohortenstudie zur Prävalenz und Frühbehandlung der Robin Sequenz (Prof. C. Poets, Tübingen)

## KOORDINATION:

**Prof. Dr. Bernhard Zabel**  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Universitätsklinikum  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
  
**Klinik I: Sektion Pädiatrische Genetik**  
Mathildenstr. 1 | 79106 Freiburg  
**Phone:** +49 (0)761 270 – 43910  
**Fax:** +49 (0)761 270 – 44710  
**E-mail:** bernhard.zabel@uniklinik-freiburg.de

