

1. BESCHREIBUNG DES MOEBIUS-SYNDROMS

1.1 Neurologische Manifestation

Das Moebius-Syndrom ist eine angeborene ein- oder beidseitige periphere Lähmung des Fazialis- (VII. Hirnnerv) und des Abduzensnervs (VI. Hirnnerv) (vgl. Strömmland, 2002, S. 35).

Die Merkmale des Erscheinungsbildes wurden erstmals 1880 von Von Graefe in seiner Beschreibung eines Patienten mit angeborener fazialer Diplegie erwähnt. 1888 folgte die Charakterisierung der Symptome als Syndrom durch Paul Julius Moebius, einem Neurologen aus Leipzig (vgl. Cronemberger, 2001, S. 156).

Verschiedene Autoren verwenden unterschiedliche Kriterien für die Diagnosestellung. Sie variieren von einer angeborenen Fazialislähmung ohne Abduzenslähmung bis hin zu angeborener Fazialislähmung mit Lähmung des Abduzensnerv und mit oder ohne craniofazialen Dysmorphien¹ und Fehlbildungen der Extremitäten (vgl. Verzijl 2003, S. 327; Kumar, 1990, S. 122). Differentialdiagnostisch muss von anderen Syndromen, die Hirnnervenlähmungen mit craniofazialen Anomalien und Gliedmaßenfehlbildungen vereinen, unterschieden werden. Dazu gehört zum Beispiel das Hanhart-Syndrom, Hypoglossie-Hypodaktylie und das Charlie M. Syndrome (vgl. Singham, 2004, S. 41).

Die Lähmung des siebenten Hirnnerven (Nervus facialis) kann ein- oder beidseitig, vollständig oder unvollständig/partiell auftreten. In den Studien schwanken die Angaben in Bezug auf das Vorkommen einer beidseitigen Lähmung von etwa 60 bis 90 %. Eine vollständige Lähmung besteht bei etwa einem Drittel der Patienten. Bei partieller Betroffenheit ist die obere Gesichtshälfte mehr involviert als die untere. Die Abduzenslähmung tendiert zur Beidseitigkeit (vgl. Verzijl, 2003, S. 328; Kumar, 1990, S. 123; Strömmland, 2002, S. 38).

Das Moebius-Syndrom kann auch weitere Hirnnervenschädigungen mit sich bringen. Der am dritthäufigsten betroffene Nerv ist der XII. (Nervus hypoglossus). In einer Studie von Cronemberger war dieser in 81 % der Fälle gelähmt, Strömmland verwies auf 64 %, bestätigt durch Sjögreen und Kumar spricht von Betroffenheit in $\frac{1}{4}$ aller Fälle.

¹ Fehlbildungen und Anomalien des Kopfes

Die Nerven X (Nervus vagus) und IX (Nervus glossopharyngeus) sind mit einer Wahrscheinlichkeit von knapp 19 % beeinträchtigt (vgl. Cronemberger, 2001, S. 158).

Weiterhin können die Nerven III (Nervus oculomotorius), VIII (Nervus statoacusticus), V (Nervus trigeminus), IV (Nervus trochlearis) und XI (Nervus accessorius) beschädigt sein – hier in absteigender Reihenfolge aufgezählt (vgl. Singham, 2004, S. 39).

1.2 Beschreibung der Symptomatologie

Der Fazialisnerv innerviert alle mimischen Muskeln. Eine Lähmung des VII. Nervs verursacht eine Beeinträchtigung im Gesichtsausdruck und der Mimik (vgl. Sjögren, 2001, S. 198). Das Gesicht erscheint emotionslos, starr und maskenhaft (siehe Anhang Bilder).

Da in den meisten Fällen der Mentalismuskel funktioniert, kann er die Lähmung des Musculus² orbicularis oris durch Hochdrücken der Unterlippe kompensieren. Das verursacht herunterhängende Mundwinkel und eine nach außen gedrehte Unterlippe. In Kombination mit einer inaktiven und verkürzten Oberlippe hat der Mund vieler Patienten eine charakteristische dreieckige Erscheinung (vgl. Strömmland, 2002, S. 38). Der Lippenschluss kann nicht vollständig ausgeführt werden. Die Nasenlippenfurchen wirken verstrichen. Stirnrunzeln und der Lidschlussreflex sind nicht möglich (vgl. Schmidt, 1986, S. 163).

Aufgrund der Lähmung des Muskels (nachfolgend abgekürzt mit M.) orbicularis oculi können die Augen nicht aktiv geschlossen werden, auch Lagophthalmus genannt. Beim Versuch das Auge zu schließen, werden die Pupille und die Iris durch Wendung nach oben hinter dem gelähmten Oberlid verborgen. Es bleibt nur noch das ‚Weiß‘ des Auges sichtbar. Dieses Ereignis wird auch als ‚Bell-Phänomen‘ bezeichnet (vgl. Poeck, 1998, S. 12). Nach Cronemberger zeigen alle Probanden diese Erscheinung.

Die meisten Patienten zeigen eine signifikante beidseitige Einschränkung der Abduktion (Bewegung des Auges zur Schläfe) aufgrund der Abduzenslähmung (vgl. Strömmland, 2002, S. 38). In der Studie von Cronemberger und in der von Verzijl (2003) betrifft das jeweils etwa 94 %. Während die horizontale Augenbewegung meist eingeschränkt ist, ist die vertikale Bewegung normal möglich (vgl. Kumar, 1990, S. 123). Kuklik beschreibt das Vorkommen von herabhängenden Oberlider (Ptosis) und Epikanthusfalten³.

² Musculus wird im weiteren Text auch durch M. abgekürzt

³ angeborene sichelförmige Hautfalte im inneren Augenwinkel

Cronemberger bestätigt das Vorhandensein solcher Falten mit einer Häufigkeit von 75 %, Verzijl (2003) untermauert dies mit 89 %. In nahezu allen Beschreibungen des Moebius-Syndroms wird über das Schielen berichtet.

Verzijl et al. (2003) konnten bei 54 % der Patienten beidseitiges und bei 11 % einseitiges Einwärtsschielen (Strabismus convergens/Esotropie) feststellen. Auswärtsschielen (Strabismus divergens/Exotropie) kam auf beiden Augen bei 9 %, auf einem Auge bei 6 % vor. Annähernd gleiche Werte werden von Cronemberger aufgeführt: 75 % Einwärtsschielen, 12,5 % Auswärtsschielen.

„Eine [Schwäche - A. R.] des M. stapedius, die aus einer Fazialislähmung resultiert, verursacht eine Hör-Überempfindlichkeit, die Hyperakusis, weil die dämpfende Wirkung des Muskels aufgehoben ist.“ (Samandari, 1994, S.56). Im Gegensatz dazu wird auch von Hörbeeinträchtigungen und an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit berichtet (vgl. Singham, 2004, S. 40; Strömmland, 2002, S. 38).

Für das Moebius-Syndrom ist eine orofaziale Symptomatologie typisch. Ein deutlich sichtbares Merkmal ist der Hypertelorismus, der durch vergrößerten Abstand der Augen und verbreitertem Nasenrücken erkennbar ist (vgl. Kumar, 1990, S. 123). Häufig beschrieben sind Anomalien der Zunge als Beweis für die hohe Auftretenswahrscheinlichkeit von Hypoglossuslähmungen (XII. Nerv). Sjögren spricht von asymmetrischer und unregelmäßig geformter Zunge mit atrophischen Gebieten und eingeschränkter Beweglichkeit. Etwa $\frac{3}{4}$ der Patienten zeigen eine Unterentwicklung der Zunge (vgl. Verzijl, 2003, S. 329) bzw. 28 % extreme Kleinheit (vgl. Strömmland, 2002, S. 39). Weiterhin wird von verringerter Größe des Mundes (Mikrostomie), abnormer Verkleinerung des Oberkiefers (Mikrognathie) und Unterentwicklung des Unterkiefers gesprochen. Außerdem wurden Gaumenspalten (17 %), gespaltenes Zäpfchen (8 %) und Lippenspalten (4 %) beobachtet. Eine Vielzahl der Betroffenen weist einen hohen und engen (gotischen) Gaumen auf (vgl. Sjögren, 2001, S. 198f; Strömmland, 2002, S. 39).

Im Zusammenhang mit der Schädigung der Hirnnerven IX und X stehen velopharyngeale Insuffizienz⁴, Asymmetrie im weichen Gaumen und/oder Schluckschwierigkeiten (vgl. Sjögren, 2001, S. 198). In der Untersuchung von Strömmland zeigen 58 % der Probanden Dysphagien, überwiegend mit Schwierigkeiten bei der oralen Vorbereitungsphase des Schluckens.

⁴ unzureichende Trennung von Mund- und Nasenhöhle durch ein zu kurzes Gaumensegel

Die Mehrzahl aller Betroffenen berichtet von Ernährungsproblemen im Säuglingsalter aufgrund ungenügender Fähigkeit zu saugen und den bereits erwähnten Schluckstörungen. Eine Gaumenschwäche sowie Regurgitation⁵ wirkt sich ebenfalls negativ auf den Ernährungsvorgang aus (vgl. Verzijl, 2003, S. 329).

Diese Fehlbildungen im Gesichts- und Mundbereich führen auch zu Problemen beim Sprechen. Strömland und Verzijl (2003) stimmen in der Aussage überein, dass etwa 75 % aller vom Moebius-Syndrom Betroffenen Sprachprobleme haben, die sich in einer Dysarthrie mit zum Teil schwer verständlicher Sprache äußern. Diese Unverständlichkeit der Sprache, der offen stehende Mund und ein daraus resultierendes Ausfließen von Speichel verursachen häufig psychosoziale Probleme (vgl. Sjögren, 2001, S. 201).

Neben den bereits aufgeführten Anomalien treten beim Moebius-Syndrom mit einer hohen Wahrscheinlichkeit Gliedmaßenfehlbildungen auf. Je nach Studie variieren die Angaben von 40 bis 86 %. In einer großen Zahl von Berichten wird angegeben, dass Klumpfuß, ein- oder beidseitig, mit 28 bis 44 % die häufigste Anomalie ist (vgl. Strömland, 2002, S. 40; Kuklik, 2000, S. 96; Verzijl, 2003, S. 329). Weiterhin wird aufgezeigt, dass Zehen, Füße und sogar Unterschenkel unterentwickelt sein können oder völlig fehlen (vgl. Singham, 2004, S. 40). Im Bereich der oberen Extremitäten werden folgende Erscheinungen aufgezählt: Syndaktylie⁶, Brachydaktylie⁷, Klinodaktylie⁸ und Kamptodaktylie⁹ der Finger. Aber auch hier kann es zum kompletten Fehlen von Fingern, Händen oder Armen kommen (vgl. Verzijl 2003, S. 329). Kuklik beruft sich auf Minguela und Cebreira, nach deren Aussage, die häufigste Anomalie der Hände fehlende Mittelglieder bzw. deren Unterentwicklung sind.

In Verbindung mit dem Moebius-Syndrom können weitere Syndrome auftreten. Dazu zählt die Poland-Anomalie, die als einseitige Anomalie der Hand und Aplasie des Pectoralis-Muskels definiert wird. Außerdem wurde in verschiedenen Fällen das Klippel-Feil-Syndrom¹⁰, das Goldenhar-Syndrom und das Kallmann-Syndrom bzw. Hypogonadismus diagnostiziert (vgl. Singham, 2004, S. 40; Kumar, 1990, S. 123).

Die Angaben zum Vorkommen von geistiger Retardierung variieren in den verschiedenen Studien von 10 bis 75 % (vgl. Singham, 2004, S. 40; Verzijl, 2003, S. 331). Aus einer aktuellen Untersuchung in den Niederlanden zur Kognition von Erwachsenen mit Moebius-

⁵ Zurückströmen von Speisen in die Mundhöhle

⁶ partielle oder totale Nichttrennung von Fingeranlagen und Verwachsung

⁷ Verkürzung einzelner od. mehrerer Finger

⁸ radiale Schiefstellung der Fingerglieder

⁹ Beugekontraktur eines Fingergelenks ohne knöcherne Veränderung

¹⁰ Eine Beschreibung der genannten Syndrome befindet sich im Anhang.

Syndrom geht hervor, dass geistige Retardierungen bei Menschen mit Moebius-Syndrom nicht häufiger auftreten als in der sonstigen niederländischen Bevölkerung.

Es zeigen sich keine Beweise für Aufmerksamkeits- oder Gedächtnisdefizite in der Probandengruppe, die nach Aussagen der Verfasser die Moebius-Population der Niederlande sehr gut repräsentiert (vgl. Verzijl, 2005a, S. 202).

Einige Autoren sehen einen großen Zusammenhang von Moebius-Syndrom und Autismus. Sie geben an, dass fast ein Drittel aller Betroffenen so genannte Autismus-Spektrum-Störungen zeigen. Diese werden hier als spezifische Abweichungen in der wechselseitigen sozialen Interaktion und Kommunikation sowie als ungewöhnliche Interessen und Verhaltensweisen definiert. Bei Moebius-Syndrom scheint die Auftretenshäufigkeit von Autismus 100-mal höher zu sein als in der Gesamtbevölkerung (vgl. Johansson, 2001, S. 339/343f; Bandim, 2003, S. 184). Eine aktuelle, bisher jedoch unveröffentlichte Studie konnte diese Annahme für Deutschland nicht bestätigen (vgl. Briegel, 2005).

1.3 Ätiologie und Pathogene

Das Moebius-Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Häufigkeit von etwa 0,0002 % (1 : 500'000) bis 0,002 % (4 : 189'000) (vgl. Kuklik, 2000, S. 95; Verzijl, 2003, S. 330).

Beide Geschlechter sind mit gleicher Wahrscheinlichkeit betroffen (vgl. Kuklik, 2000, S. 97; Kumar, 1990, S. 125).

Die Ursachen sind bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht völlig geklärt. Das weite Spektrum der angeborenen Fehlbildungen deutet auf Störungen während der frühen embryonalen Entwicklung hin und wird auf den Zeitraum 4. bis 6. Woche der Schwangerschaft geschätzt. Es existieren in der Literatur verschiedene Vermutungen und Erklärungsansätze über die Entstehung und Entwicklung des Moebius-Syndroms. Dazu zählen Unterentwicklung von Hirnnervenkernen (Kernhypoplasie), Degeneration¹¹ von Hirnnervenkernen und Hirnstammatarophie (Hirnstammrückbildung) infolge eines peripheren neuromuskulären Defekts (vgl. Singham, 2004, S.41). Bouwes-Bavnick und Weaver haben die Hypothese aufgestellt, dass eine Unterbrechung in der Blutversorgung des Hirnstamms während der Embryonalentwicklung ein möglicher Mechanismus ist, der dazu führt, dass die Hirnnervenkerne unterversorgt und damit funktionsunfähig werden.

¹¹ Degeneration bezeichnet eine Entartung zellulärer Strukturen oder Funktionen infolge einer Schädigung der Zelle.

Pathologische Befunde berichten über Kalkablagerungen im Hirnstamm und in den Kernen, welche als embryonale Unterversorgung in dieser Region gesehen werden (vgl. Verzijl, 2005b, S. 849; Singham, 2004, S. 41; Dooley, 2004, S. 41).

Es gibt viele mögliche Ereignisse während einer Schwangerschaft, die eine solche oben beschriebene Mangeldurchblutung auslösen können. In den Veröffentlichungen werden verminderte Sauerstoffversorgung (Hypoxie), Unterkühlung (Hypothermie) (vgl. Singham, 2004, S. 41) und Erhöhung der Körpertemperatur zum Beispiel infolge eines Saunabesuchs (Hyperthermie) (vgl. Lammens, 1998, S. 139) beschrieben. Auch misslungene Abtreibungen und Alkoholgenuß können ursächlich sein. Studien aus dem südamerikanischen Raum haben eine hohe Korrelation zwischen dem Moebius-Syndrom und der Einnahme von Misoprostol während der Schwangerschaft aufgezeigt. Misoprostol ist ein Medikament zur Erhöhung der Frequenz und des Ausmaßes uteriner Kontraktionen. In Brasilien wurden 96 von Moebius betroffene Menschen identifiziert, von 49 % nahmen die Mütter Misoprostol im ersten Trimester der Schwangerschaft ein (vgl. Pastuszak, 1998, S. 1881). In Deutschland sind diesbezüglich keine Fälle bekannt.

Puvabanditsin et al. führten einen Fall von Poland-Moebius-Syndrom an, bei dem beobachtete Kalkablagerungen auf Kokain-Missbrauch der Mutter im ersten Drittel der Schwangerschaft zurückzuführen sind (vgl. Puvabanditsin et al. 2005, S. 285f.).

Die meisten Fälle treten sporadisch auf, aber auch von familiären Häufungen wurde berichtet. Hierbei tritt das Moebius-Syndrom jedoch ohne Skelettanomalien auf (vgl. Singham, 2004, S.41). Autosomal-dominante, autosomal-rezessive und X-chromosomale Erbgänge wurden benannt. Die Lokalisation wurde dem Chromosom 3 (vgl. Kremer, 1996, S. 1367) bzw. 3 und 10 (vgl. Verzijl, 1999, S. 755) zugeschrieben. Eine neueste Studie, bei der Hirnstammuntersuchungen bei Familien mit autosomal-dominanter angeborener Fazialisparese durchgeführt und mit den Befunden bei Menschen mit Moebius-Syndrom verglichen wurden, hat herausgefunden, dass die vererbte angeborene Fazialislähmung und das Moebius-Syndrom zwei verschiedene Erscheinungen mit einer unterschiedlichen Pathogenese sind. Bei der vererbten Form zeigten sich bis auf eine verminderte Anzahl an Motoneuronen aufgrund eines zentralen Defekts keinerlei weitere Auffälligkeiten. Im Gegensatz dazu ist das Moebius-Syndrom Teil einer komplexeren angeborenen Anomalie mit Unterentwicklung des gesamten Hirnstamms und weiteren körperlichen Abweichungen (vgl. Verzijl, 2005c, S. 649).

Literatur:

Bandim, J. M., Ventura, L. O., Miller, M. T., Almeida, H. C. & Costa, A. E. S. (2003). Autism And Möbius Sequence: An exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 61(2-A), 181 – 185.

Cronemberger, M. F. (2001). Ocular and Clinical Manifestations of Möbius Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 38(3), 156 – 162.

Dooley, J. M. (2004). Brainstem Calcification in Möbius Syndrome. *Pediatr Neurol*, 30, 39 – 41.

Johansson, M., Wentz, E., Fernell, E., Strömmland, K., Miller, M. T. & Gillberg, C (2001). Autistic spectrum disorders in Möbius sequence: a comprehensive study of 25 individuals. *Dev Med Child Neurol*, 43, 338 – 345.

Kuklik, M. (2000). Poland-Möbius Syndrome and Disruption Spectrum Affecting the Face and Extremities: A Review Paper and Presentation of Five Cases. *Acta Chirurgiae Plasticae*, 42(3), 95 – 103.

Kumar, D. (1990). Moebius syndrome. *J Med Genet*, 27, 122 – 126.

Lammens, M. (1998). Neuropathological findings in Moebius syndrome. *Clin Genet*, 54(2), 136 – 141.

Pastuszak, A. L. (1998). Use of Misoprostol during Pregnancy and Möbius Syndrome in Infants. *N Engl J Med*, 338, 1881 – 1885.

Poeck, K. & Hacke, W. (1998). *Neurologie*. 10. Aufl. Berlin. Heidelberg; New York; Barcelona; Budapest; Hongkong; London; Mailand; Paris; Santa Clara; Singapur; Tokio: Springer.

Puvabanditsin, S., Garrow, E., Augustin, G., Titapiwatanakul, R. & Kuniyoshi, K. M. (2005). Poland-Möbius Syndrome and Cocaine Abuse: A Relook at Vascular Etiology. *Pediatr Neurol*, 32, 285 – 287.

Samandari, F. (1994). *Funktionelle Anatomie der Hirnnerven und des vegetativen Nervensystems*. 2., völlig überarb. Aufl. Berlin; New York: Walter de Gruyter.

Schmidt, D. & Malin, J.-P. (1986). *Erkrankungen der Hirnnerven*. Stuttgart; New York: Thieme.

Singham, J., Manktelow, R. & Zuker, R. M. (2004). Möbius Syndrome. *Seminars in Plastic Surgery*, 18(1), 39 – 45.

Sjögreen, L., Andersson-Norinder, J. & Jacobsson, C. (2001). Development of speech, feeding, eating, and facial expression in Möbius sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 60, 197 – 204.

Strömmland, K. (2002). Möbius sequence – a Swedish multidiscipline study. *European J Paediatr Neurol*, 6, 35 – 45.

Verzijl, H. T. F. M., Van der Zwaag, B., Cruysberg, J. R. M. & Padberg, G. W. (2003). Möbius syndrome redefined. A syndrome of rhombencephalic maldevelopment. *Neurology*, 61, 327 – 333.

Verzijl, H. T. F. M., Van Es, N., Berger, H. J. C., Padberg, G. W. & Van Spaendonck, K. P. M. (2005a). Cognitive evaluation in adult patients with Möbius syndrome. *J Neurolog*, 252, 202 – 207.

Verzijl, H. T. F. M., Valk, J., De Vries, R. & Padberg, G. W. (2005b). Radiologic evidence for absence of the facial nerve in Möbius syndrome. *Neurology*, 64, 2005b, 849 – 855.

Verzijl, H. T. F. M., Van der Zwaag, B., Lammens, M., Ten Donkelaar, H. J. & Padberg, G. W. (2005c). The neuropathology of hereditary congenital facial palsy vs Möbius syndrome. *Neurology*, 64, 649 – 653.

*** Der Moebius Syndrom Deutschland e.V. bedankt sich sehr herzlich bei Frau Anja Wolffersdorf. Der obige Text stammt aus ihrer Examensarbeit, die sie im Rahmen ihres Studiums verfasst hat.***

Wolffersdorf, geb. Richter, A. (2005). *Sprachentwicklung, Sprech- und Kommunikationsstörung bei Kindern und Jugendlichen mit Moebius-Syndrom.*