

**Der Gaumenspaltverschluss nach Furlow-  
eine retrospektive monozentrisch klinische Untersuchung**

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

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

von Dr. med. dent. Martin Twieg  
geboren am 20.06.1987 in Köthen

Betreuerin: PD Dr. Dr. Konstanze Scheller

Gutachter: 1. apl. Prof. Dr. Christian Gernhardt  
2. Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas (Mainz)

04.02.2020

29.06.2020

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

„Wir können nicht viel Geld verdienen, reich oder berühmt werden. Aber wir können gute  
Menschen sein.“

(Dr. Yogi Aeron, ReSurge International)

## Referat

Lippen-Kiefer-/Gaumenspalten (LK/GS) sind weltweit bis heute eine der häufigsten Fehlbildungen des Menschen [1]. Neben der ästhetischen steht auch die funktionelle Beeinträchtigung des Patienten im Vordergrund. Die Betroffenen zeigen eine Spaltbildung des Hart- und/oder Weichgaumens (sekundärer Gaumen) mit oftmals funktionellen Defiziten in der Aussprache. Es findet sich eine nasale Artikulation der Verschluss- bzw. Plosivlaute (p, t, k, b, d, g), die durch einen inadäquaten velopharyngealen Abschluss hervorgerufen werden. Neben der anatomischen Rekonstruktion der intravelaren Muskelschlinge, ist auch die Länge des Weichgaumens von entscheidender funktioneller Bedeutung. Da sich jegliche operative Therapie im Kindesalter negativ auf das Wachstum des Individuums auswirkt, war es Ziel dieser Arbeit, den Einfluss der Gaumenrekonstruktion nach Furlow auf die Entwicklung des sekundären Gaumens und transversalen Oberkieferwachstums bei unterschiedlichen Spaltformen zu untersuchen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse (1979 bis 2017) wurde bei 367 Patienten die Entwicklung des transversalen Oberkieferwachstums (Messung des 6-Jahr-Molarenabstandes) untersucht. Bei 206 Patienten lagen kontinuierliche Datensätze vor (56,2%). In diesem Zeitraum wurde an 232 Patienten mit unterschiedlichster Spaltbildung eine Furlow-Plastik zur Weichgaumenrekonstruktion durchgeführt und statistisch mit SPSS 17.0 ausgewertet. Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zeigen im Gegensatz zu Patienten mit Spaltbildungen ohne Gaumenbeteiligung (Lippen- und Lippen-Kieferspalten) ein signifikant verzögertes und in der Breite reduziertes Oberkieferwachstum ( $p=0,024$ ). Bei velopharyngealer Insuffizienz wurden seit 1979 bei 12 Patienten Velopharynxplastiken (5,1%, Sanvenero-Rosselli) durchgeführt. Auf die Mittelgesichtsentwicklung zeigte sich kaum ein negativer Einfluss, was durch die fehlende Verwendung von Weichgewebe des harten Gaumens zur Verlängerung des weichen Gaumens bedingt ist. Die Z-Plastik nach Furlow zeigt im klinischen Alltag eine gute Praktikabilität und als funktionelles Resultat ein suffizientes Anheben des Gaumensegels. Jegliche knöcherne Beteiligung äußert sich negativ auf die transversale Entwicklung des Kiefers aus. Multizentrische Studien sollten zur weiteren Evaluation verschiedener Methoden und Behandlungsregimes (z.B. Patientenalter, OP-Methode, Wachstumsverhalten, Logopädie) erfolgen.

Twieg, Martin: Der Gaumenspaltverschluss nach Furlow– eine retrospektive monozentrisch klinische Untersuchung, Halle (Saale) Univ., Med. Fak., Diss., 70 Seiten, 2020

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten .....	1
1.1.1	Vorkommen dysontogenetischer Fehlbildungen.....	1
1.1.2	Die Problematik der sozialen Integration.....	3
1.1.3	Erbprognose .....	4
1.2	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte als kraniofaziale Fehlbildung .....	5
1.2.1	Klassifizierung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten .....	5
1.2.2	Klinisches Erscheinungsbild .....	8
1.2.3	Physiologie der Gesichts- und Gaumenentwicklung.....	15
1.2.4	Theorien der Spaltbildungen .....	18
1.2.5	Endogene und exogene Risikofaktoren.....	19
1.3	Das multifaktorielle Schwellenmodell .....	23
1.4	Der Gaumenspaltverschluss nach Furlow .....	24
1.4.1	Historischer Überblick .....	24
1.4.2	Chirurgisches Verfahren .....	26
1.4.3	Vor- und Nachteile der Furlow-Plastik .....	28
1.5	Physiologische Entwicklung und Störungen des Oberkieferwachstums .....	30
1.5.1	Physiologisches Wachstumsmuster des Oberkiefers .....	30
1.5.2	Transversalwachstum und fehlende Breitenentwicklung.....	31
1.1.2	Relevante klinische Funktionsstörungen.....	33
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b> .....	<b>34</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	<b>35</b>
3.1	Untersuchung zur prä- und postoperativen Velumlänge nach Furlow-Plastik.....	35
3.2	Untersuchung zum transversalen Oberkieferwachstum .....	35
3.3	Dokumentation und statistische Auswertung .....	36
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
4.1	Patientenspezifische Parameter .....	38
4.1.1	Darstellungszeitraum und Patientenkollektive.....	38
4.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	39
4.1.3	Allgemeinerkrankungen und genetische Komorbiditäten .....	39

4.2	Klassifikation der Spaltbildungen .....	40
4.3	Geschlechtsspezifische Analyse der Spaltformen.....	40
4.4	Operationsspezifische Ergebnisse nach Furlow-Plastik.....	42
4.4.1	Längengewinn des Velums .....	42
4.4.2	Variabilität der Ergebnisse durch unterschiedliche Operateure .....	44
4.4.3	Lokale Komplikationen nach Furlow-Plastik .....	45
4.5	Analyse des transversalen Oberkieferwachstums .....	45
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>Thesen.....</b>	<b>70</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASD	Atriumseptumdefekt
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
CI	Konfidenzintervall
ET	Elternteil
EW	Embryonalwoche
GS	Gaumenspalte
HAART	highly active antiretroviral therapy
HNO	Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde
lat.	lateral
LJ	Lebensjahr
LS / LKS / LKGS	Lippen- / Lippen-Kiefer- / Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalte
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Mm.	Musculi
mod.	modifiziert
OK	Oberkiefer
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
VSD	Ventrikelseptumdefekt
Ws	Wahrscheinlichkeit
♂	männlich
♀	weiblich
v.a.	vor allem

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

### 1.1.1 Vorkommen dysontogenetischer Fehlbildungen

Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten (LKGS) sind nach den Fehlbildungen der Gliedmaßen (Klumpfuß) eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen mit circa 11-15% [2]. Mit einer Häufigkeit von 1:500 in Europa gehören die LKGS (Abb. 1) zu den häufigsten kraniofazialen Dysplasien.

Im Rahmen der möglichen Fehlbildungen im Kopf/Halsbereich findet man neben den beschriebenen Spaltbildungen des primären und/oder sekundären Gaumens auch komplexere kraniofaziale Fehlbildungen, die oftmals mit diversen Syndromen vergesellschaftet sind. Einfache Zahnanomalien im Sinne von Doppelanlagen, Hypoplasien oder Aplasien sowie skelettale Anomalien im Sinne von Fehlbissen treten in der Bevölkerung weitaus häufiger auf. Sehr seltene Entwicklungsstörungen im Bereich der Kopfanlage und den ersten beiden Viszeralbögen mit den dazugehörigen angrenzenden Furchen finden sich in der klinischen Ausprägung von queren Gesichtsspalten.

Insgesamt werden zu den kraniofazialen Fehlbildungen neben einer Vielzahl von Syndromen (z.B. Dysostosis cleidocranialis) auch der verfrühte Verschluss von Schädelnähten, die Kraniosynostosen, Mittelgesichtshypoplasien, Akrocephalosyndaktylien, Syndaktylien und viele weitere Gesichtsdysmorphien gerechnet.

Die Lippen-Kieferspalte (LK) als Fehlentwicklung des primären Gaumens entsteht in der 5.-6. Embryonalwoche (EW), wobei isolierte Gaumenspalten (GS) als Fehlbildung des sekundären Gaumens erst später, um die 8.-9. EW beobachtet werden.

Das Fehlbildungsmonitoring registriert seit 1980 an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg angeborene organische und skelettale Fehlbildungen und Anomalien im Bundesland Sachsen-Anhalt. Es erfasst neben der Dokumentation der dysontogenetischen Fehlbildungshäufigkeiten auch soziale Begleitdaten wie die berufliche Tätigkeit der Eltern, geburtsspezifische Parameter (Schwangerschaftsverlauf, Medikamente, Familienanamnese, Besonderheiten) und die pränatale Diagnostik [3]. Im Bericht von 2016 ist für die Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte eine Prävalenz von 11,6/10.000 Geborene angegeben [4]. Somit stellt diese besondere orofaziale, während der Embryonalperiode auftretende Fehlbildung, weiterhin eine ökonomische, soziale und medizinische Herausforderung auf konstantem Niveau dar.



Abb. 1: 3 Monate alte Patientin mit linksseitiger kompletter Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.

Die mit Abstand am häufigsten angeborene Fehlbildung ist der Vorhofseptumdefekt (ASD) mit einer Prävalenz von 112,5/10.000, gefolgt vom Ventrikelseptumdefekt (VSD) mit 43,6/10.000. Auf Rang 5 findet sich dann die Extremitätenfehlbildung des Klumpfußes mit einer Prävalenz von 17,6/10.000 Geborene [4]. Betrachtet man die Gesamtheit aller registrierten skelettalen Entwicklungsanomalien zeigt sich deutlich, dass Extremitätenfehlbildungen im Vergleich den größten Anteil kongenitaler Fehlbildungen ausmachen (Abb. 2).

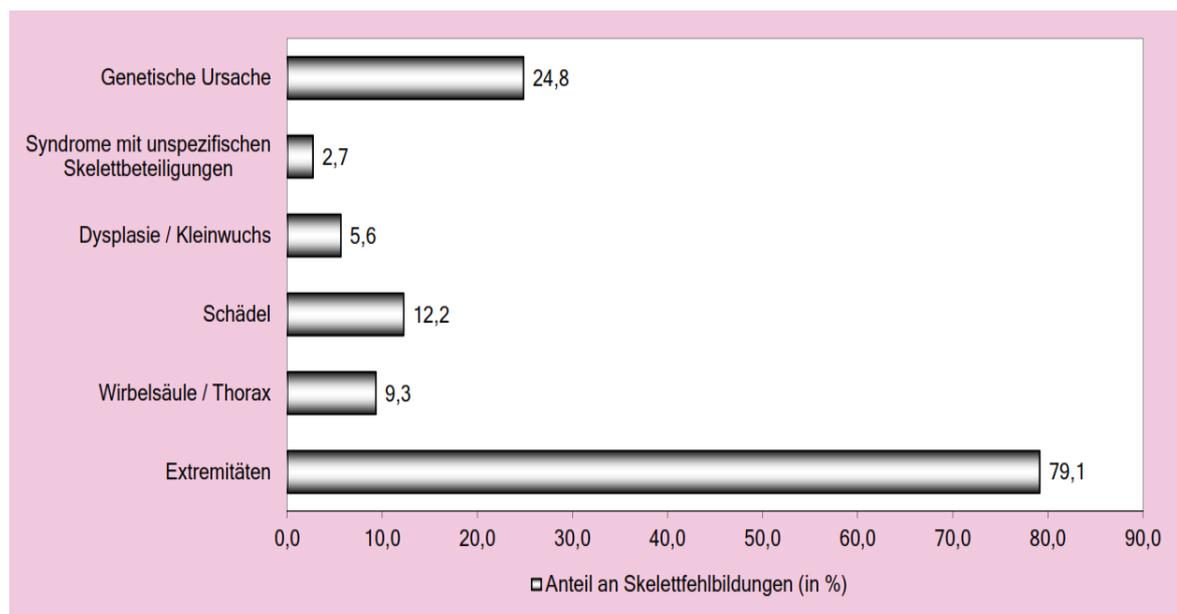


Abb. 2: Skelettfehlbildungen (2000-2016) laut Fehlbildungsmonitor Sachsen-Anhalt [4].

Eng verknüpft mit den deutschen Standards der Dokumentation gibt es auf europäischer Ebene das Register für angeborene Fehlbildungen EUROCAT (european surveillance of congenital anomalies), welches jährlich die Geburten in 22 europäischen Ländern dokumentiert. Hier wurde über den aktuellen Beobachtungszeitraum von 2012 bis 2016 die Prävalenz der Lippenspalten (L) mit 14,35/10.000, die LKGS mit 8,40/10.000 und die GS mit 5,94/10.000 angegeben [5].

### **1.1.2 Die Problematik der sozialen Integration**

Im Rahmen der ambulanten Kontrolle berichten Patienten jüngeren Alters, als auch im Zuge des Übergangs von der Jugend- in das Erwachsenenalter über Probleme in privaten als auch in beruflichen Bereichen. Auch wenn diese Situationen oftmals nur am Rande erwähnt werden, zeigen sie eine gegenüber solchen Fehlbildungen nur bedingt tolerante Gesellschaft auf. Auch in der Literatur gibt es viele Arbeiten, die sich fast ausschließlich mit der Auswirkung einer Spaltbildung auf die soziale Integrität beschäftigen. Hierbei werden v.a. Kernthemen der Stigmatisierung, Diskrimination oder sozialen Ausgrenzung untersucht [6,7,8]. Diese Untersuchungen zeigen auf, dass von Außenstehenden oftmals die Verknüpfung einer Fehlbildung zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit und beruflichem Erfolg gezogen wird, obwohl es physiologisch und psychisch keinen Anhalt für eine eingeschränkte Intelligenz oder körperliche Leistungsminderung bei Patienten mit einer orofazialen Spaltbildung gibt.

Der Einfluss der orofazialen Spaltbildung auf die Lebensqualität wurde bei Mädchen und Jungen im Schulalter (8-12 Jahre) mittels validierter Fragebögen in einer Studie erfasst. Hierbei beschrieben Kramer et al. [8], dass neben einer generell geringeren Lebensqualität vor allem Jungen von Stigmatisierung betroffen sind. Sie wiesen hierbei die höchsten Raten verminderter Lebensqualität im Vergleich zu gleichaltrigen Mädchen auf.

Umgekehrt ist aber auch das Verhältnis von Müttern gegenüber ihren Kindern bzw. Neugeborenen als psychosoziale Belastung thematisiert worden. Besonders in anderen Kulturkreisen wie z.B. in Westafrika werden, ohne den notwendigen medizinischen Background, solche Fehlbildungen als „Seele des Teufels“ oder als „Botschaft Gottes“ angesehen. Dies bedingt, dass der größte Teil der Mütter sich für ihr Kind schämen [6]. Abgesehen von der sozialen Integration, welche unter diesen Umständen in den genannten Kulturkreisen ohne zeitnahe chirurgische Versorgung sehr langwierig ist, findet man vereinzelt auch im deutschsprachigen Raum trotz der guten Vernetzung und chirurgischen Versorgung Patienten, die erstmalig im Erwachsenenalter vorstellig werden. Interessanterweise zeigte diese Studie, dass der Gedanke an die vielen operativen Eingriffe, die langwierige funktionelle Nachbehandlung und die späte berufliche Integration Gründe für verzögerte ärztliche Vorstellungen waren.

Hierbei stehen Selbsthilfegruppen, welche sowohl prä- als auch postoperativ unter gegenseitiger Kommunikation und Aufklärung über das Krankheitsbild, die Einbindung in Beruf und Privatleben erleichtern können, allen Patienten zur Verfügung [9,10]. In Sachsen-Anhalt ist die „Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger“ (IFUS) als Landesverband für familienorientierte Selbsthilfe der entsprechende Ansprechpartner. In Gruppensitzungen, Elterngesprächen und Workshops wurde hier eine Plattform für Problemdiskussionen, Förderung der frühkindlichen Entwicklungen und Erfahrungsaustausch von Eltern, Erwachsene und Kindern geschaffen, die eine gesellschaftliche Akzeptanz und Selbstsicherheit fördern [11].

### **1.1.3 Erbprognose**

Die Frequenz von LKG ist tendenziell in den letzten Jahren gestiegen [4]. Seit der letzten Jahrhundertwende konnte eine durchschnittliche Fehlbildungsrate von 1:1.700 um 1900 über 1:1.000 um die Mitte des letzten Jahrhunderts auf gegenwärtig ungefähr 1:500 in Europa und Skandinavien verzeichnet werden [12,13,14]. In Sachsen-Anhalt wurden, laut Jahresbericht des Fehlbildungsmonitoring 2016, bei 17.964 Lebendgeborenen 6,1/10.000 Gaumenspalten und 11,6/10.000 LKGS beobachtet [4]. In der Zeitspanne von 2004 - 2015 ergab sich bezogen auf die Prävalenz der Fehlbildung somit ein Anstieg von zuvor 3,8/10.000 Gaumenspalten und 11,0/10.000 LKGS. Gründe hierfür könnte die häufigere Feststellung der Spaltbildungen durch häufigere Kinderarztbesuche oder auch die steigende Rate an Geburten im Krankenhaus sein, welcher zu einer suffizienteren Registrierung der Fehlbildung führt. Auch Aspekte der besseren Diagnostik (Erfassung von Mikroformen), Senkung der Säuglingssterblichkeit, Verbesserung der chirurgischen, physiotherapeutischen und sozialen Maßnahmen sowie die flächenübergreifende Vorstellung in spezialisierten Zentren tragen zur detaillierteren Erfassung bei.

Aufgrund der mittlerweile besseren gesellschaftlichen Integration von Spaltträgern kann im Rahmen der Partnerfindung und Planung von Nachkommen eine erhöhte Vererbung von Spaltformen innerhalb der nächsten Generation bedacht werden [14].

Es ist epidemiologisch bewiesen, dass das Auftreten einer Spaltbildung einer familiären Disposition unterliegt. Die Inzidenz von Spaltformen bei Verwandten 1. Grades liegt bei circa 2-4% (nach Tolarova) [15]. Sie steigt bei Eltern ohne Spalterkrankung nach dem zweiten Kind (mit einer Spaltmanifestation) für das zu erwartende dritte Kind auf etwa 9%. Das höchste Risiko für eine Fehlbildung findet sich mit circa 13-14% für jenes Kind, das neben einem betroffenen Elternteil ein ebenso betroffenes Geschwisterkind in der Familie hat [2,16,17]. Eine Übersicht über die Wahrscheinlichkeiten (Ws) kann der folgenden Tabelle entnommen werden (Tab. 1).

Tab. 1: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Spaltbildung [2,16,17].

<i>Elternteile (ET)</i>	<i>Beide ET gesund</i>	<i>Beide ET gesund</i>	<i>Beide ET gesund</i>	<i>1 ET Spaltträger</i>	<i>1 ET Spaltträger</i>
Kinder 1. Generation	-	1 Spaltkind	2 Spaltkinder	-	1 Spaltkind
Erbprognose (%)	2-4 %	2-4 %	9 %	4-5 %	13-14 %

Trotz der aufgeführten Wahrscheinlichkeiten einer Vererbung sei nochmals auf die guten Versorgungsmöglichkeiten bis in das Erwachsenenalter hingewiesen. Die Kooperation von MKG-Chirurgen, HNO-Ärzten, Logopäden, Kieferorthopädie, Physiotherapeuten, Pädiatern und Psychologen ermöglicht eine, wenn vom Patienten gewollte, optimale interdisziplinäre Versorgung.

## 1.2 Lippen-Kiefer-Gaumenspalte als kraniofaziale Fehlbildung

### 1.2.1 Klassifizierung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Hinsichtlich ihrer Erscheinungsformen gibt es verschiedene Ausprägungen von Spaltbildungen im orofazialen Bereich. So treten isolierte Lippen- oder Lippen-Kieferspalten mit und ohne Beteiligung des Gaumens im Sinne einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte auf. Zum anderen imponieren isolierte Gaumenspalten. Bezüglich der erst genannten Formen unterscheiden wir ein- oder beidseitige sowie partielle oder totale Spaltbildung.

Historisch gesehen waren der Wissenschaftler und Anatom Meckel aus Halle/Saale (1816), Saint-Hilaire (1832), Gurlt (1831) sowie Ahlfeld (1880) Autoren und Wegbereiter für die ersten Klassifikationen von Spaltbildungen. Diese befassten sich vorwiegend im Rahmen der Zwillingsforschung unter Einbezug möglicher Fehlbildungen verschiedener Organsysteme mit dieser speziellen Thematik der Teratologie [18,19]. Im weiteren Verlauf systematisierten 1922 unter anderem Davies und Richie [20] die Gesichtsspalten, wobei der Alveolarfortsatz als Marker für die Unterteilung einer prä- und postalveolären Fehlbildung galt. Dementsprechend war es nun möglich zwischen ein- oder beidseitigen LKGS sowie Spalten des weichen und harten Gaumens zu unterscheiden. Nachfolgend spezifizierte 1931 und 1937 Veau [19,21,22] Segelspalten, Segel-Gaumen-Spalten, einseitige totale und beidseitige totale Spaltbildungen.

1942 setzte Fogh-Anderson [23,24] den Maßstab zur Etablierung einer ersten einheitlichen Einteilung mit 1. Lippenspalte, 2. Lippen-Gaumenspalte und 3. Gaumenspalte. Er postulierte, dass isolierte Gaumenspalten erblich und in ihrer Entwicklung eine besondere Form der Spaltbildung sind. Im Bezug hierauf sind LKS, LKGS und isolierte Gaumenspalten unabhängig

voneinander zu betrachten, wobei zu den primären Spalten Fehlbildungen der Oberlippe und des Kiefers (Typ I) und zu den sekundären Spaltbildungen der weiche und harte Gaumen (Typ II) zählen [24]. Kernahan et al. [25] führten eine weitere Unterteilung ein, die im Gegensatz zu Fogh-Anderson neben der Ausprägung der Spalte als morphologisches Konstrukt Aspekte der Unterteilung des primären Gaumens einbezog:

*I. Spalten des **primären** embryonalen Gaumens*

- a) Lippenspalte: links und/oder rechts
- b) Kieferspalte: links und/oder rechts

*II. Spalten des **primären und sekundären** embryonalen Gaumens*

- a) Lippenspalte: links und/oder rechts
- b) Kieferspalte: links und/oder rechts
- c) Gaumenspalte: links und/oder rechts
- d) Segelspalte: median

*III. Spalten des **sekundären** embryonalen Gaumens*

- a) Gaumenspalte: links und/oder rechts
- b) Segelspalte: median

Bethmann und Koch [26] klassifizierten 1963 im Rahmen der Entwicklung der „Thallwitzer Nomenklatur“ Fehlbildungen des Hart- und Weichgaumens unabhängig voneinander. Für den weichen Gaumen wurde der Begriff „Segel“ eingeführt und dem entsprechend eine Nomenklatur aus den Anfangsbuchstaben der betroffenen Abschnitte gebildet. Hinsichtlich der Ausprägung der unterschiedlichen Schweregrade wurden Lippen (L)-, Kiefer (K)-, Gaumen (G)- und Segel (S)- Spalten mit den Drittelmaßen von 1-3 hinsichtlich der Ausprägung versehen.

Hier findet sich auch erstmals die Erwähnung seltener Gesichtsspalten, wie mediane, schräge und querere Erscheinungsformen. Die international anerkannte Unterteilung wurde 1967 auf der Sitzung des Subcommittees on Nomenclature and Classification auf dem 4. Internationalen Kongress für Plastische und Wiederherstellende Chirurgie in Rom festgelegt (Tab. 2). Zu den Spalten des primären Gaumens gehören somit die jeweils ein- oder doppelseitig auftretende LK- und/oder L-Spalten. Die Spalten des sekundären Gaumens manifestieren sich klinisch in mediane isolierte Spalten des harten Gaumens sowie in mediane Segelspalten.

Eine kombinierte Spaltbildung findet sich dann in der stärksten Ausprägung als ein- oder doppelseitig auftretenden LKGS.

Tab. 2: Klassifikation der Spaltbildungen (mod. nach [27]).

Gruppe	I	II	III	IV
Spalten des vorderen und/oder hinteren embryonalen Gaumens	<u>a) Lippe:</u> rechts und/oder links  <u>b) Kiefer:</u> rechts und/oder links	<u>a) Lippe:</u> rechts und/oder links  <u>b) Kiefer:</u> rechts und/oder links  <u>c) Harter Gaumen:</u> rechts und/oder links  <u>d) Weicher Gaumen:</u> medial		<u>Seltene Gesichtsspalten:</u> - mediane Gesichtsspalte mit oder ohne Hypoplasie (Aplasie) der Prämaxilla - schräge Gesichtsspalten - quere Gesichtsspalten - Spalten der Unterlippe, der Nase oder andere seltene Spalten
Spalten des hinteren embryonalen Gaumens			<u>a) Harter Gaumen:</u> rechts und/oder links  <u>b) Weicher Gaumen:</u> medial	

Aktuell erfolgt die Unterteilung zumeist nach Pfeifer et al. [27,28]. Dieser differenziert v.a. Lippen- und Lippen-Kieferspalten mit und ohne Gaumenbeteiligung.

Primäre Spalten weisen eine große Spaltbreite auf und das Lippenrot verläuft kontinuierlich bis zum Naseneingang. Bei sekundären Spalten hingegen endet das Lippenrot bereits unterhalb des Naseneingangs. Somit ist unter diesen Aspekten die Subklassifizierung zum einen abhängig von der Breite der Kieferspalte, zum anderen vom Verlauf des Lippenrotes.

Untersuchungen zur embryonalen Entwicklung bestätigen, dass je früher die Lippen-Kieferspalte in der embryonalen Entwicklung auftritt, umso wahrscheinlicher folgt eine Gaumenspalte. Der Grund hierfür liegt in den anatomischen Gegebenheiten des Septums und der Gaumenfortsätze, welche sich bei sehr weiter Spaltbreite des primären Gaumens während der weiteren Entwicklung nicht mehr zur Vereinigung treffen können [2,28]. Störungen

während der sensiblen Phase der Gesichtsentwicklung bedingen somit morphogenetisch, dass es kein uniformes klinisches Erscheinungsbild bei sehr heterogenem Phänotypus gibt [29].

Abschließend sei noch auf die von der WHO präferierte und übernommene Einteilung der Spaltformen nach Koch (1968) und Kriens 1989 [30,31] hingewiesen. Hierbei erfolgt die Einordnung nach topographischer Lokalisation mit dem dazugehörigen Anfangsbuchstaben:

L=Lippe, A=Kiefer (Alveolus), H=Hartgaumen, S=Segel/Weichgaumen. Die Erscheinungsform der Spalte wird durch die Wahl der Buchstabengröße charakterisiert, wobei der Großbuchstabe eine komplette, der Kleinbuchstabe eine partielle Spalte darstellt. Hieraus ergibt sich eine vorteilhafte und praktische Handhabung in der internationalen Korrespondenz, aber auch interdisziplinär im klinischen Alltag. Sind Strukturen der Spaltregion nicht betroffen, so wird dies mit einem Minuszeichen gekennzeichnet. Der linke Teil der Formel bezeichnet die rechte Gesichtshälfte und umgekehrt, sodass als praktisches Beispiel ein Spaltträger mit dem Code LAHSHAL von einer totalen beidseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte betroffen ist. Die zusätzliche Angabe der Zahlen von 1-3 geben den Schweregrad der Ausprägung an.

Wichtig in der klinischen Diagnostik im pädiatrischen Bereich sind die Mikrosymptome, welche oftmals übersehen werden. Beispiele hierfür sind ein quergestelltes Nasenloch, eine tieferliegende Apertura piriformis, eine okkulte Kieferspalte, ein Lippenkniff oder eine Lippenkerbe sowie möglicherweise eine Uvula bifida. So kann die Uvula bifida, die bei Neugeborenen allerdings physiologisch ca. 10-mal häufiger zu finden ist als bei Erwachsenen, auf eine submuköse Gaumenspalte hinweisen und sollte fachspezifisch abgeklärt werden [32].

### **1.2.2 Klinisches Erscheinungsbild**

Orofaziale Spaltbildungen weisen in der klinischen Betrachtung bestimmte Merkmale auf. Sie sind ein- oder beidseitig und befinden sich im Bereich unterschiedlicher anatomischer Regionen. In den Untersuchungen von Keller et. al. [33] beträgt das Vorkommen der unilateralen Spalten annähernd 74% und die bilaterale Manifestation ca. 26%. Auch bei der Seitenverteilung der Lippen-(Kiefer-) Spalten und der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ergibt sich für die linke Seite ein Auftreten von ca. 64,5% und für die rechte Seite von ca. 35,5%.

Ehrenfeld et al. [35] konstatierte, dass die komplette Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte die häufigste Entität der orofazialen Fehlbildung mit 40-65% ist und die linke Seite doppelt so häufig wie die rechte Seite Ort dieser Spaltbildung ist. Lippen- und Lippen-Kiefer-Spalten sind mit etwa 20-25% eher weniger vertreten. Isolierte Gaumenspalten treten hingegen in 30% der Fälle auf und sind im Gegensatz zu den anderen genannten Spaltformen gehäuft bei weiblichen Nachkommen zu finden.

**Einseitige partielle Lippenspalten** können in Form einer Lippenkerbe (Lippenrot und/oder Lippenweiß) imponieren. Weitere Merkmale sind die Abweichung des Nasenflügels nach lateral, eine Kieferkerbe sowie eine möglicherweise Doppelanlage des zweiten Schneidezahns (Abb. 3).



Abb. 3: Einseitige partielle linksseitige Lippenspalte bei einem 4 Monate alten Kind.

**Einseitige totale Lippenspalten** weisen eine komplett gespaltene Lippe mit deformiertem Naseneingang auf. Der Nasenflügel ist nach lateral verzogen, der Flügelansatz ist nicht mit dem Nasenseptum vereinigt und das Lippenrot strahlt bogenförmig in das seitliche Oberlippengewebe ein.

**Subkutane Lippenspalten** fallen durch eine isolierte Spaltung der Lippenmuskulatur bei intakter Haut und Schleimhaut auf (Abb. 4).



Abb. 4: Subkutane rechtsseitige Lippenspalte mit intakter äußerer Haut und Schleimhaut.

**Doppelseitige partielle oder totale Lippenspalten** sind vom Erscheinungsbild etwa gleich. Die Nase ist nur unmerklich deformiert, die Oberlippe durch die doppelte Spaltung dreigeteilt mit Verifizierung des Zwischenkiefers als mittlerer Anteil.

**Einseitige Lippen-Kiefer-Spalten** fallen neben der Spaltbildung der Lippe klinisch durch einen deformierten Alveolarfortsatz auf, welcher bis zum Foramen incisivum gespalten ist. Bei einem intaktem Gaumen fehlt der vordere Anteil des Nasenbodens mit daraus resultierender stark veränderter Nasenform, wobei das Septum zur gesunden Seite verzogen ist und sich der Nasenflügel auf der genannten Seite abgeflacht darstellt.

**Doppelseitige Lippen-Kieferspalten** haben als Hauptmerkmal einen isolierten Zwischenkiefer, welcher nur am Vomer fixiert ist (Abb. 5). Sie sind im Gegensatz zu den einseitigen Lippen-Kieferspalten seltener zu finden.



Abb. 5: Lippen-Kiefer-Spalte beidseits mit isoliertem Zwischenkiefer.

**Einseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten** zeigen nunmehr die volle Ausprägung der Spaltbildung sowohl extra- als auch intraoral. Bei dieser Fehlbildung der Lippe, des Kiefers und des Gaumens fehlt der knöcherne Nasenboden, der vom Hartgaumen gebildet wird. Aufgrund der muskulären Inbalance wird die Nasenscheidewand mit dem Vomer zur gesunden Seite verzogen. Es folgt eine Asymmetrie des Mittelgesichts, wobei der Nasenflügel auf beiden Seiten unterschiedlich abgeflacht sein kann. Die einseitigen totalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind die am häufigsten in dieser Gruppe vorkommenden Spaltfehlbildungen (Abb. 6).



Abb. 6: 4 Monate altes Mädchen mit kompletter LKGS links.

**Doppelseitige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten** sind eine der schwersten embryonalen Gesichtsfehlbildungen. Klinisch fehlt bei diesen Patienten der gesamte knöcherne Nasenboden und der isoliert stehende Zwischenkiefer, welcher vom Vomer gemeinsam mit dem Septum fixiert wird, ist sehr beweglich. Der Zwischenkiefer, der von der Größe oftmals variabel erscheint, tritt meist gürtelartig nach vorne und ist nur selten im Alveolarkamm eingestellt. Der Nasensteg ist kaum ausgeprägt und die Nasenspitze durch den nach kaudal gerichteten Zug des Nasenstegs stark abgeflacht. Im Gegensatz zur Lippen-Kieferspalte ist die äußere und innere Form der Nase morphologisch stark beeinträchtigt (Abb. 7).



Abb. 7: Doppelseitige LKGS mit stark protrudiertem Oberkiefer und deformierter Nase.

**Isolierte Gaumenspalten** liegen in der Mittellinie. Bei doppelseitigen Spalten des harten und weichen Gaumens beginnt die Fehlbildung hinter dem Zwischenkiefer (Foramen incisivum) und ist im Bereich des harten Gaumens stets bilateral (Abb. 8). Unvollständige Gaumenspalten betreffen nicht den gesamten harten Gaumen posterior des Foramen incisivum und verlaufen nach dorsal bis in die Uvula (Uvula bifida).



Abb. 8: Isolierte Gaumenspalte des harten und weichen Gaumens mit gespaltener Uvula.

Einseitige Gaumenspalten kommen demnach aufgrund der embryonalen Entwicklung nur bei totalen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten vor, da hier der harte Gaumen der nicht betroffenen Seite mit dem Vomer verbunden ist. Anhand der ventralen Begrenzung am Foramen incisivum kann bei spitzer Morphologie auf schmale Spaltformen (sekundäre Spalten) geschlossen werden. Findet sich ein bogenförmiger ventraler Ausläufer ist eher von einer breiten Spalte als Form der primären Spalte zu sprechen. Aufgrund der Muskelfehlstellung im Bereich des weichen Gaumens resultiert eine wesentliche funktionelle Dysfunktion: die Mm. veli palatini setzen mit den anderen Gaumenmuskeln am hinteren Rand des harten Gaumens an, sodass sich keine Levator-Schlinge über der Mittellinie bilden kann. Die wesentliche Beeinträchtigung hieraus ist eine Tubenfunktionsstörung, die keine Mittelohrbelüftung durch das Öffnen der Eustachischen Röhre zulässt. Mittelohrschwerhörigkeit, bedingt durch eine Schalleitungsstörung, ist hieraus oftmals die Folge.

**Submuköse Gaumenspalten** als Sonderform weisen die Trias einer Uvula bifida, eine V-förmige Kerbe am Hinterrand des harten Gaumens und einen mittelständigen muskulären Defekt (transluzente Zone) auf. Die nasale und orale Schleimhaut sind intakt (Abb. 9).



Abb. 9: Submuköse Gaumenspalte mit muskulärem Defekt (transluzente Zone).

**Velumspalten**, auch Weichgaumenspalten genannt, haben eine auf die Muskulatur und die Schleimhaut des weichen Gaumens beschränkte Defektzone. Vollständige Velumspalten beginnen hinter dem harten Gaumen, unvollständige Velumspalten weisen den muskulären Defekt bei nur einem Teil des weichen Gaumens bis zur Uvula auf (Abb. 10). Die kleinste Form stellt die Uvula bifida dar. Submuköse Velumspalten (keine Vereinigung der Muskulatur) fallen klinisch erst bei der Sprachentwicklung auf (offenes Näseln).



Abb. 10: Velumspalte im Bereich des weichen Gaumens (posterior).

**Seltene orofaziale Spaltformen** betreffen die embryonalen Wachstumszonen des Gesichts und können sich in vielfältiger Form äußern [33,36,37]. Im Jahr 1976 systematisierte und klassifizierte Tessier [37] unterschiedliche Formen der Fehlbildungen im kraniofazialen Bereich. Die 15 verschiedenen Arten von Spalten können, basierend auf ihrer Lokalisation, in 4 Gruppen eingeteilt werden (Abb. 11): Mittellinienspalten, Paramedianspalten, Orbital- und Seitenspalten [38].

Die Mittellinienspalten teilen das Gesicht vertikal und können den Oberkiefer und die Nase (Tessier 0) bis zum Stirnbein (Tessier 14) betreffen. Die, den Unterkiefer betreffenden Mittellinienspalten, sind im Bereich der Zunge, der Unterlippe und Unterkiefer lokalisiert (Tessier 30). Die Zunge kann bei dieser Form gänzlich aplastisch, hypoplastisch, gespalten oder sogar dupliziert sein, sodass viele dieser Patienten nicht richtig sprechen können.

Die medianen Lippen-Kieferspalten sind eine Fehlbildung des primären Gaumens, eine Doppelanlage bspw. der Nase wird vermutet [39]. Des Weiteren gibt es mediane Unterkieferspalten, wobei eine ausbleibende Verschmelzung der Fortsätze des ersten Kiemenbogens belegt wurde. Auch die maximale Variante des „median cleft face syndrome“ begründet sich aus der Tatsache einer Verzögerung oder eines Stillstandes der Wachstumszonen im Kopfbereich [40].

Betrachtet man die schrägen Gesichtsspalten sind diese oftmals mit weiteren Fehlbildungen des skelettalen oder organischen Systems gekoppelt (Abb. 12). Neben einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte finden sich häufig Extremitätenanomalien sowie Dysplasien der Nase und Ohren [34]. Die Behandlung dieser Spaltformen ist weitaus komplexer als Spalten des primären und sekundären Gaumens und bedarf guter interdisziplinärer Zusammenarbeit.

Quere Gesichtsspalten gehen neben der klinischen Ausprägung (Spalte vom Mundwinkel bis zum Ohr, Makrostoma, präauriculäre Anhängsel) ebenfalls mit systemischen Komplikationen oben genannten Ausmaßes einher [41,42].

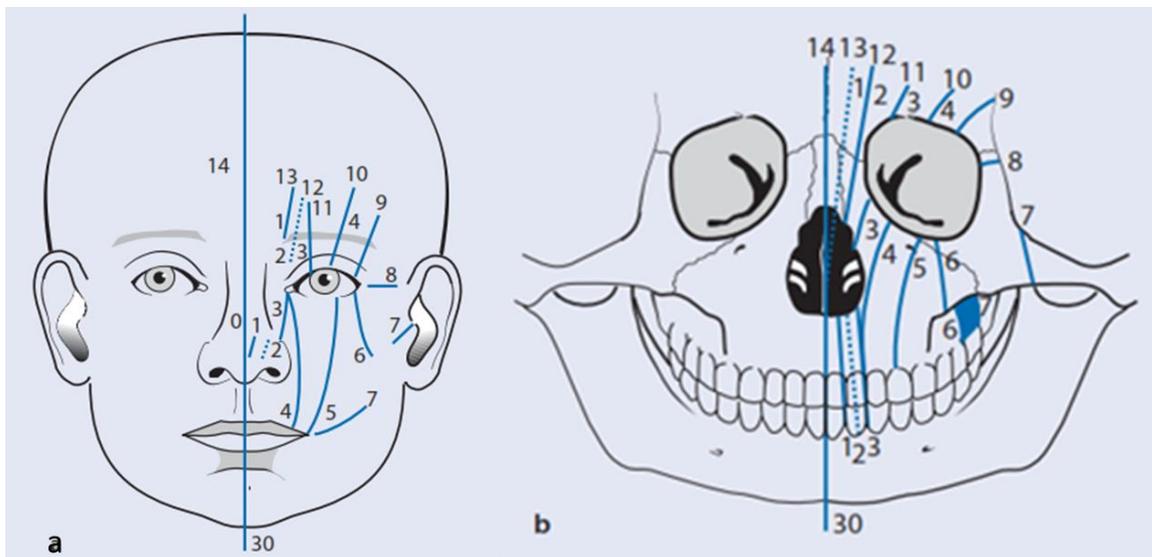


Abb. 11: Seltene Spaltformen nach Tessier mit Weichteil-(a) knöcherner Manifestation (b) [33].

In der Tabelle 3 ist eine Übersicht der möglichen Lokalisationen und Ausprägungen der multiplen Gesichtsspalten aufgeführt.

Tab. 3: Erläuterungen zu den Spaltformen nach Tessier [mod. nach 36,37].

Spalte	Typ	Spalte	Typ
0	Mediane Gesichtsspalte	8	Zygomatikofrontale Gesichtsspalte
1	Paramediane Gesichtsspalte	9	Laterale orbitokraniale Gesichtsspalte
2	Paramediane, laterale Gesichtsspalte	10	Zentrale orbitokraniale Gesichtsspalte
3	Okulonasale Gesichtsspalte	11	Mediale orbitokraniale Gesichtsspalte
4	Okulofaziale Gesichtsspalte I	12	Kraniale Fortsetzung der paramedianen, lateralen Gesichtsspalte
5	Okulofaziale Gesichtsspalte II	13	Kraniale Fortsetzung der paramedianen Gesichtsspalte
6	Zygomatikomaxilläre Gesichtsspalte	14	Kraniale Fortsetzung der medianen, lateralen Gesichtsspalte
7	Zygomatikotemporale Gesichtsspalte		



a



b

Abb.12: Schräge Weichteilgesichtsspalte(a) nach Tessier 6 mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte(b).

### 1.2.3 Physiologie der Gesichts- und Gaumenentwicklung

Die intrauterine Entwicklung findet in drei Stadien statt: die Blasto-, die Embryo- und die Fetogenese. An der Gesichtsentwicklung sind hier vor allem die Rumpf-Schwanz-Organisatorregion und die Impulszentren der Kopf/Halsregion maßgeblich beteiligt [43,44]. Bei dem Embryo treten in einem Alter von circa 4 Wochen (post conceptionem) Kiemenbögen auf, die aus einer Arterie, Knorpelspange, einem Kiemenbogennerven und der entsprechenden Muskelanlage durch das Auswandern von Zellen der Neuralleiste entstehen [45].

Während der Embryogenese (16.- 75. intrauterine Tag nach der Befruchtung) entstehen aus dem prosencephalen Impulszentrum Anteile der Schädelkalotte, der Nasenrücken mit Septum, die Oberlippenmitte (medialer Nasenwulst), das Stirnhirn und der Zwischenkiefer. Das rhombencephale Impulszentrum ist hingegen an der Entwicklung des seitlichen Mittelgesichts, des unteren Gesichtsdrittels sowie des seitlichen Hinterhaupts beteiligt. Zellmigration, Zelldifferenzierung und koordinierte Apoptose sorgen hierbei für eine strukturierte Entwicklung der Gesichtsmorphologie [2,28].

Das 1. Kiemenbogenpaar trägt die Anlagen des Unter- und Oberkieferwulstes und ist Voraussetzung für die Entwicklung von Mittel- und Untergesicht. Neben den paarigen Ober- und Unterkieferwülsten sind Stirn- und Stirnnasenwulst mit ihrer Anlage an der Begrenzung der ektodermalen Mundbucht beteiligt (Abb. 13).

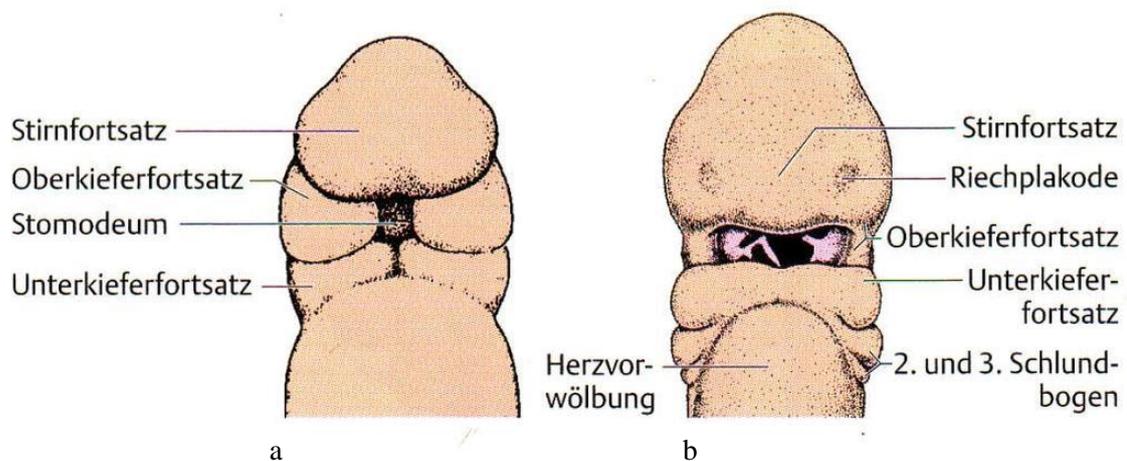


Abb. 13: Gesichtswülste (a), primitive Mundhöhle (Stomatodeum) und Riechplakoden (b) [46].

Am Ende der 4. Embryonalwoche (EW) verschmelzen die medialen Abschnitte der Unterkieferwülste und bilden den zukünftigen Unterkiefer und die Unterlippe. Ein gesteigertes Längenwachstum des Unterkiefers, die Senkung der Zunge Richtung Mundboden sowie die Vereinigung der Gaumenfortsätze mit dem Septum der Nase realisieren die Entwicklung der Mundhöhle. Die ovale Ektodermverdichtung am unteren Ende der Stirnnasenwulst tritt als Riechplakode in den Vordergrund und wird nach Proliferation des Mesenchyms mit Bildung des lateralen und medialen Nasenwulstes zur Riechgrube umgewandelt. Die nun initiierten Wachstumsprozesse bewirken eine Vergrößerung der Oberkieferwülste mit Wachstum nach medial. Dadurch kommt es zu einem Kontakt der Epithelien zwischen Oberkiefer-, medialem- sowie lateralem Nasenwulst. Die ausgebildete sogenannte „Hochstettersche Epithelmauer“ wird nach 5 - 8 Tagen einer gezielten Apoptose zugeführt [47]. Vom Übergang der 5. bis zur 7. Woche der Embryonalentwicklung fusionieren schließlich die Oberkieferwülste mit den medialen Nasenwülsten. Es bildet sich der mittlere Anteil der Oberlippe mit Philtrum und

Zwischenkiefer als zahntragender Teil der späteren Schneidezähne (Abb. 14). Der primäre Gaumen ist somit entstanden.

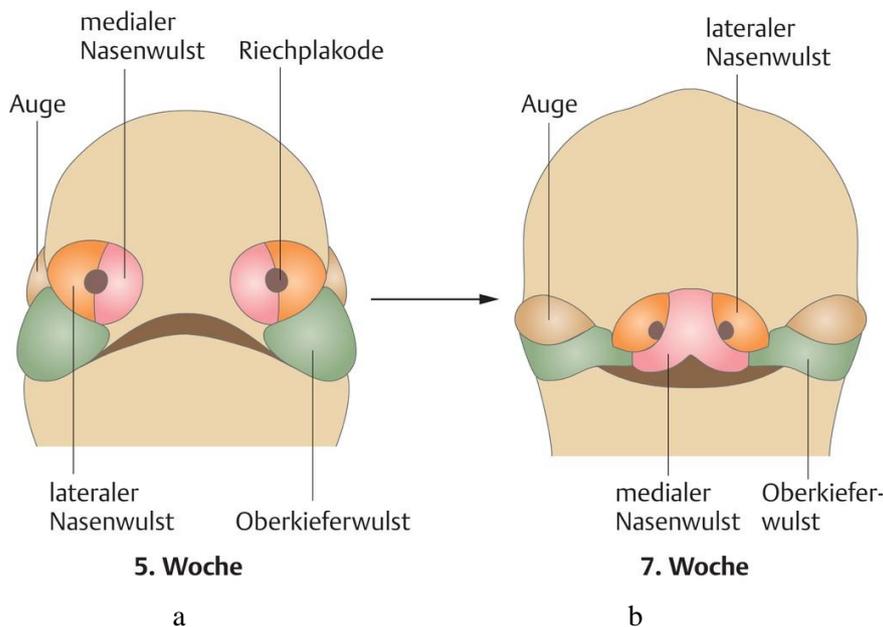


Abb. 14: Die Entwicklung der Gesichtswülste in der 5. (a) und 7. (b) Woche [48].

Der intraorale Anteil wird zum prämaxillären Teil des Oberkiefers. Aus dem Oberkieferwulst entwickeln sich die seitlichen Teile der Oberlippe, des Oberkiefers und des sekundären Gaumens [45]. Die Philtrumkanten sind somit das einzig lebenslang erhaltene diazephale Merkmal. Im Folgenden dringt Mesenchym des 2. Kiemenbogens ein, welches sich zur mimischen Muskulatur entwickelt. In diesem Zeitraum entwickelt sich aus dem Ektoderm der Mundhöhle der mittlere Zungenwulst mit zwei lateralen Anteilen und bildet die vorderen 2/3 der Zunge. Der beschriebenen Bildung des primären Gaumens folgen in der 7. EW unter stetiger Volumenzunahme und Lageänderung der Zunge nach kaudal mit forciertem Unterkieferwachstum bei Vorbissstellung („embryonale Progenie“) die Vereinigung der Gaumenfortsätze in horizontaler Ebene von anterior nach posterior. Die Auflösung des Epithels durch programmierte Apoptose und definitiver Fusion ist bis zur 12. EW weitestgehend abgeschlossen [47,49]. Schließlich bildet sich aus dem vorderen Teil der harte Gaumen und aus den hinteren Abschnitten die Uvula und das Gaumensegel. Durch weitere Differenzierung der mesenchymalen Vorläuferzellen erfolgt dann die knöcherne Durchbauung des harten Gaumens. Während der embryonalen Entwicklung signalisiert somit das Mesenchym dem Epithel die anstehende Differenzierung [50]. Nach der 14. EW bildet sich dann auch der Unterkiefervorbiss zurück und führt durch die angepasste Wachstumsgeschwindigkeit des Oberkiefers bis zur Geburt zu einer physiologischen Retrogenie.

Betrachtet man die odontogene Entwicklung bei orofazialen Fehlbildungen so zeigt sich, dass mit der Spaltbreite und Spaltform auch der Knochensubstanzmangel zunimmt. Bohn und Friede et al. [51,52] beobachteten neben der Zahl und Formanomalie des seitlichen Schneidezahns in diesen Regionen, dass Zähne und Zahnanlagen am Spaltrand oft gedreht erscheinen. Bei schmalen Spalten sind die seitlichen Schneidezähne oft doppelt angelegt, bei breiten Kieferspalten ist der seitliche Schneidezahn oftmals hochverlagert, hypoplastisch oder sogar aplastisch. Eine gehäufte Zahnüberzahl im Frontzahnbereich des Unterkiefers oder eine Agenesie von Zähnen außerhalb des Spaltbereichs sind ebenfalls häufiger als in der Normalbevölkerung zu finden [51-53].

#### **1.2.4 Theorien der Spaltbildungen**

Durch die überlappenden Entwicklungsimpulse in der Zwischenkopfregeion während der Embryogenese können Fehlbildungen von der Sella turcica über die Augenregion bis in die Philtrumkanten auftreten (vgl. Abb. 11). Alle diese Fehlbildungen treten in Abstufungen von morphologischen, morphogenetischen oder auch teratologischen Reihen auf. Hierbei unterscheidet man nach Pfeiffer et al. [54] die Aplasie, die Hypoplasie mit und ohne Dysplasie, die Normoplasie und die Hyperplasie mit oder ohne Dysplasie; hierbei sind die Übergänge oftmals fließend. Treten Defekte in bestimmten Regionen auf sind oftmals Kompensationsversuche der Weich- oder Hartgewebsstrukturen der Nachbarschaft zu erkennen. Einer Störung des Vorder- und Hinterkopforrganisators kann zu einer Spaltbildung im Gesichtsbereich auf molekularer und zellulärer Ebene im Sinne einer Entwicklungsstörung an morphogenetisch typischen Stellen führen. Hierbei ist die Zellmigration, Proliferation, die spezielle Differenzierung der mesenchymalen und epithelialen Vorläuferzellen sowie die Apoptose beeinträchtigt [55]. Die Fehlbildungen sind umso schwerwiegender, je früher diese im Entwicklungsablauf eintreten.

LKGS entstehen in der 6. Woche (36.-42. Tag) bei einer ungefähren Scheitel-Steiß-Länge (SSL) des Embryos von 8-14 mm. Isolierte Gaumenspalten als Fehlbildung des sekundären Gaumens treten in der 9. Woche (49.-56./58. Tag) auf [55,56]. Untersuchungen zur makro- und mikromorphologischen Gesichtsentwicklung sowie Theorien zur Spaltbildung führten die Wissenschaftler Töndury 1955 und Langman 1972 durch.

Töndury [46] propagierte, dass die paarigen lateralen und medialen Nasenwülste um die Riechplakoden nach kranial wachsen. Diese sind durch Furchen begrenzt, sodass die Bildung einer napfartigen Vertiefung (Riechgrube) erfolgt. Im weiteren Verlauf kommt es zur Verschmelzung des lateralen und medialen Nasenwulstes, die Entstehung einer Epithelbrücke und das spätere Auflösen derselben mit Konsequenz einer homogenen Verbindung durch die

Differenzierung der Mesenchymzellen. Die Verschmelzung beginnt zunächst am Boden der Riechgrube und setzt sich reißverschlussartig nach außen fort. Primäre Lippen- und Lippen-Kieferspalten entstehen nach seiner Theorie, wenn es bei der Bildung der Nasenhöhle, des primären Gaumens und der Oberlippe nicht zu einer Epithelmauer und zum rechtzeitigen Ersatz durch Mesenchym kommt und die Fortsätze somit nicht verschmelzen. Sekundäre Lippen- und Lippen-Kieferspalten sind Folge einer nicht aufgelösten und durch Mesenchym ersetzten Epithelmauer. Dadurch kann es beim weiteren Gesichtswachstum zum Wiedereinreißen der bereits verschmolzenen Fortsätze kommen. Oft bleiben partielle Weichteilbrücken, beispielsweise Schleimhautbrücken zurück.

Langman [55] wies in seinen Überlegungen zunächst auf die Entwicklung des Embryos in der 5. EW hin. Hierbei wachsen die paarigen Oberkieferwülste zur Mitte und drücken die medialen Nasenwülste aneinander (die paarigen Oberkieferwülste liegen kaudal der medialen Nasenwülste und sind von diesen durch Furchen getrennt). Im Wachstumsprozess und im Rahmen der Zellproliferation verschmelzen zunächst die medialen Nasenwülste miteinander. Daraufhin kommt es zur Fusion der medialen Nasenwülste mit den Oberkieferwülsten. Lippen- oder Lippen-Kieferspalten entstehen nach seinen Untersuchungen durch ungenügende Mesodermeinwanderung oder durch Gewebeabbau im Bereich der Furche zwischen medialem Nasen- und Oberkieferwulst.

### 1.2.5 Endogene und exogene Risikofaktoren

Endogene und exogene Risikofaktoren, welche die Spaltentstehung begünstigen können sind neben der theoretischen Beeinflussung im Multifaktoriellen Schwellenmodell im nachfolgenden Kapitel, immer Bestandteil in Fragestellungen der Eltern im Beratungsgespräch. Wesentliche Aspekte, die im Rahmen dieser Arbeit nur auszugsweise angesprochen werden können, sind die genetischen Faktoren und exogene Trigger im Sinne von Umweltkomponenten, die während der Schwangerschaft auf den sich entwickelnden Embryo protektiv oder teratogen einwirken können.

**Genetische Aspekte** als endogene Risikofaktoren beinhalten die Vererbung von zwei verschiedenen Spalt-Typen. Nach Fogh-Anderson [24] wird der *Typ I* (Lippenspalten mit/ohne Kiefer-Gaumenspalte) rezessiv vor allem das männliche Geschlecht betreffend ( $\text{♂}:\text{♀} = 2:1$ ) vererbt. Der *Typ II* (isolierte Gaumenspalte) als unvollständiger dominanter Erbgang betrifft gehäuft das weibliche Geschlecht ( $\text{♂}:\text{♀} = 1:2$ ) [12,24]. In Zwillingsstudien wurde von Christensen 1970-1990 und in der Neuauflage 1999 ein Konkordanzunterschied zwischen 60,0% bei monozygoten Zwillingspaaren und 10,0 % bei dizygoten Zwillingspaaren festgestellt [57,58]. Die embryologischen Wachstumsvorgänge und die genetische Prädisposition sind

möglicherweise fest an das intrauterine Nährstoffangebot, Hyper- und Hypovitaminosen, Sauerstoffmangel und weitere exogene Faktoren auf molekularer und zellbiologischer Ebene gekoppelt [1,12,54,59,60]. Ein bestimmtes Gen, welches zur Ausbildung einer bestimmten Spaltform verantwortlich ist, kann bis zum Stand der jetzigen Forschung nicht sicher identifiziert werden und bleibt weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschungsbemühungen. In den neusten Untersuchungen werden bestimmte Gen-Gen-Interaktionen in gewissen Proteinstrukturen, wie IRF6 (Interferon regulatory factor 6), MSX1 (MSH Homebox 1) und TGFB3 (Transforming growth factor beta-3), wobei ein Einfluss auf die Spaltentstehung vermutet wird. Hierbei wurden bestimmte Nucleotid-Polymorphismen und deren molekularbiologische Auswirkungen auf die Genese von Spaltbildungen untersucht [60]. Hinsichtlich der Erbprognose wird auf das Kapitel 1.1.3 verwiesen.

**Exogene Risikofaktoren** als sogenannte Trigger für Fehlbildungsentstehung im kraniofazialen Bereich können in den meisten klinischen Studien oftmals nicht als alleinige Ursache bestätigt werden, da die Anamneseerhebung mit dem Ziel eines speziellen Fokus nicht genau ist. Der frühe Zeitpunkt der embryonalen Entwicklung des primären Gaumens in der 6.-7. EW und des sekundären Gaumens in der 9. EW sind die kritischen Momente der teratogenen Wirkung von Noxen auf die Gesichtsentwicklung [2,16,43].

**Alkoholgenuss** während der Schwangerschaft tritt als systemische Auswirkung in Erscheinung. Das fetale Alkoholsyndrom beinhaltet einen intrauterinen Minderwuchs, eine psychomotorische Retardierung, Skelettanomalien (z.B. Trichterbrust, Handfurchenanomalien), Organfehlbildungen (Herzfehler, Urogenitalfehlbildungen) und typische äußere faziale Auffälligkeiten wie Epikanthus-Falte, eingesunkene Nasenwurzel oder ein verstrichenes Philtrum [61]. Hinsichtlich der teratogenen Wirkung auf die Entstehung einer LKGS herrscht weiterhin Uneinigkeit. Manche Autoren schreiben dieser Noxe einen Einfluss hinsichtlich der Entwicklung einer Spalte zu [62], andere sehen keinen Zusammenhang [2].

**Tabakkonsum** (Nikotinsubstitution im engeren Sinne) wird in Verbindung mit einer Hypoxie und daraus resultierende O<sub>2</sub>-Minderversorgung der Mutter und des Feten gebracht. Gerade in der Phase der sich entwickelnden Gesichts- und Organstrukturen ist eine suffiziente Oxygenierung der unterschiedlichen Zellstrukturen und Gewebe notwendig. Wehby et al. [63] publizierten 2017 in einer Metaanalyse mit insgesamt 4.935 betroffenen Patienten und 10.557 Kontrollpersonen die Wechselwirkung des Bodymaßindex (BMI) und des Rauchens auf die Entwicklung einer Spalte. In dieser Untersuchung wurde beobachtet, dass das Risiko zur Entwicklung einer Lippen-, Lippen-Kiefer- oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei untergewichtigen Müttern, die Nikotin konsumieren, am größten ist. Der deutlichste Zusammenhang zeigte sich hier zwischen Rauchen und niedrigem BMI am stärksten für Lippen- und Gaumenspalten. Die Odds Ratio für das Rauchen betrug 1,61 (95% Konfidenzintervall

20

[CI]: 1,39-1,86) bei einem BMI von 17. Mit steigendem BMI konnte eine stetig kleiner werdende Odds Ratio gefunden werden, die letztendlich bei einem BMI von 37 bei 1,13 (95 % CI: 0,92-1,38) lag. Dies bedeutete aber nicht, dass ein hohes Körpergewicht den negativen Faktor des Rauchens kompensieren kann. Ein klinisch relevantes Spalttrisikos war bei übergewichtigen Frauen, die rauchten, immer noch vorhanden. Moore et al. [64] lehnen das Rauchen als potentiell teratogenen Faktor bezüglich Spalten jedoch ab.

**Infektionen** werden auch als möglicher Faktor einer Fehlbildung im Gesichtsbereich diskutiert. Schwieriger scheint die klare Trennung zwischen der spezifischen Pathogenität des Erregers (der oft ein gesamtes Organsystem betrifft) und der damit verbundenen medikamentösen Maßnahmen.

Als häufigste virale Erkrankung wird somit die Infektion mit dem Influenzavirus angenommen. Es wird beschrieben, dass eine Infektion im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für das Entstehen von Neuralrohrdefekten, einer Hydrozephalie, einem Ventrikelseptumdefekt und einer Lippenpalte (nicht aber Gaumenspalte) einhergeht [65]. Ein gehäuftes Auftreten von kraniofazialen Fehlbildungen beobachteten einige Autoren nach Infektion der Mutter mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose) [66] sowie unter einer Röteln-Infektion (Rubivirus). Hier kann es neben der klassischen Röteln-Embryopathie (Katarakt, geistige Retardierung, kongenitalen Herzfehlern) zum Auftreten von Spalten des primären und sekundären Gaumens kommen [29,67]. Ein erhöhtes Risiko einer Spaltbildung bei HIV-Infektion der Mutter konnte bisher nicht nachgewiesen werden [68,69]. Im Rahmen der Anwendung der highly active antiretroviral therapy (HAART) bei HIV-positiven Müttern und Neugeborenen konnte zum aktuellen Zeitpunkt der Untersuchungen kein Zusammenhang einer medikamentös induzierten Gaumenspalte erbracht werden [68,69].

### **Systemische Medikationen**

Als Antikonvulsiva (vor allem Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Valproinsäure) [70,71] wird eine heterogene Gruppe von Arzneistoffen bezeichnet, die zur symptomatischen Behandlung von Krampfanfällen der verschiedenen Epilepsieformen eingesetzt werden. Die Antiepileptika-Embryopathie (akrofaziale Anomalien, Herzfehler, psychomotorische und neurologische Defizite) beruht auf einer direkten teratogenen Wirkung der Arzneistoffe, sodass etwa 50% aller Neugeborenen von Müttern mit antikonvulsiver Therapie Fehlbildungen aufwiesen (bei Monotherapie 48%, bei Polytherapie 56%). Auch unabhängig von der antikonvulsiven Therapie zeigen Kinder von Epileptikerinnen eine erhöhte Rate an Herzfehlbildungen und ein erhöhtes Auftreten von Lippen-Kiefer- und Gaumenspalten [71].

Teratogene Effekte in Hinblick auf die Spaltentwicklung konnten auch in einer Studie von Scheller et al. [72] im Mausmodell durch Cyclophosphamid und Dexamethason beobachtet werden. Weiterhin wurde die protektive Funktion von Vitamin B1 in diesem Zusammenhang

untersucht. Insbesondere bei männlichen Nachkommen kam es zu einer Verringerung der Rate an Spaltbildungen. Insgesamt gibt es klare Empfehlungen für die Eignung gewisser Medikamente während der Schwangerschaft und Stillzeit. Diese können vorzugsweise im jeweiligen Trimenon bezüglich der Studienlage angewandt werden [70]. Es gibt in der ärztlichen Betreuung eine strenge Indikationsstellung für eine systemische Medikation während dieser Zeit und die genaue Abwägung der Risiken und Nebenwirkungen für die Mutter und den Fetus.

**Dysplastische Faktoren** haben je nach Vergleichbarkeit und Heterogenität der Studien Auswirkungen auf die Embryonalentwicklung. Hierzu zählen das Alter der Eltern, die Anzahl von Fehlgeburten, mehrfache Schwangerschaften, Mehrlingsschwangerschaften und Aborte. Auch die Überreife des Eies, Störungen der Eierstockfunktion oder ein zu niedriges/zu hohes Alter der Mutter können ebenfalls zur Bildung einer Spalte beitragen [73,74].

**Mangelernährung** ist ein anerkannter Faktor für das Entstehen von Anomalien während der Embryonalentwicklung. Die kritische Zeit der Organbildung und der anatomischen Strukturen sowie die hohe Syntheserate der DNA benötigen eine suffiziente und ausreichende Vitaminversorgung zur Gewährleistung einer adäquaten Zellentwicklung und Differenzierung [75,76]. Durch eine mangelhafte Ernährungssituation und ungenügende Zufuhr von Vitaminen können vermehrt Spaltbildungen auftreten [77]. So führten im Tierversuch ein Mangel an Vitamin B zu einer erhöhten Rate an Gaumenspalten [75,78]. So schreiben Autoren wie Tolarova et al. [15] einer ausreichenden Vitaminsubstitution während der Schwangerschaft einen protektiven Effekt hinsichtlich der Spaltprävention zu.

Im Rahmen eines Folsäuremangels wird auch der Neuralrohrdefekt (Inzidenz circa 1,5/1.000 Schwangerschaften) beobachtet. Es wird diesbezüglich gegenwärtig diskutiert, ob eine gezielte Folsäureanreicherung von Grundnahrungsmitteln (Mehl, Salz) eine wirksame Methode zur Verhütung solcher Fehlbildungen sein könnte [79].

**Stressfaktoren** als psychische Komponente können, wenn auch nicht als alleinige Ursache, zu einer vermehrten Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Kortikosteroiden führen, welche diaplazentar den Fetus erreichen [80]. Die teratogene Wirkung von Kortikosteroiden war schon beschrieben worden. Ausschlaggebend ist die Verknüpfung der zentralen Strukturen (Hypothalamus, Hypophyse) mit den peripheren Organen (Nebennieren).

In Hinblick der bereits angesprochenen Sauerstoffversorgung können auch kardiale Erkrankungen der Mutter zu einer ischämischen Situation der Plazenta führen. In einer Studie von Lima et al. [81] wurden die Auswirkungen kardialer Erkrankungen der Mutter (Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörung, Herzklappenfehler) auf das ungeborene Kind untersucht. Demnach wiesen Frauen mit diesen Vorerkrankungen häufiger eine ischämische Plazenta mit den Folgen eines niedrigen Körpergewichts des Fetus und Anzeichen von Unreife trotz ähnlichem Gestationsalter im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Distress hat demnach eher

Einfluss als systemische Komponente als die Eigenschaft eines isolierten Faktors für eine spezifische Erkrankung.

### 1.3 Das multifaktorielle Schwellenmodell

Das multifaktorielle Schwellenmodell ist ein ätiologisches Modell für die Entstehung der LKGS und anderer möglicher Fehlbildungen, das bis heute mitunter die größte Anerkennung genießt [82]. Demnach beschreibt diese Überlegung, dass der Schwellenwert zur Ausbildung einer Fehlbildung, insbesondere einer LKGS, durch Umweltfaktoren, genetischer Disposition, d. h. dem Vorliegen bestimmter Gene und dem Grad der Verwandtschaft beeinflusst wird („multifaktoriell“). Dabei wird eine Normalverteilung eines bestimmten Merkmals (Gauß'sche Glockenkurve) der Bevölkerung angenommen. Neben den genetischen Voraussetzungen haben exogene Faktoren in ihrer additiven Wirkung ebenfalls Einfluss auf den Verlauf der Schwelle und erhöhen in ihrer Summe die Wahrscheinlichkeit ( $W_s$ ) zur Ausprägung einer Spalte. Wird dieser Schwellenpunkt überschritten, kommt es zur Manifestation dieser Fehlbildung. Der Zusammenhang ist der graphischen Darstellung aus Schubert et al. [83] in modifizierter Form zu entnehmen (Abb. 15). Neben der dargestellten Inzidenz (Gesamtfläche rechts des Schwellenpunktes) im Bezug zur Bevölkerung (Fläche unterhalb der Glockenkurve) ist zu bemerken, dass sich aufgrund protektiver Faktoren die Neigung zur Ausbildung einer Spalte vom Schwellenpunkt entfernt. In umgekehrter Richtung führen teratogene Reize zum Schwellenpunkt und darüber hinaus. Abhängige Faktoren sind die unterschiedlichen Spalttypen, das Geschlecht, nicht zu beeinflussende Umweltfaktoren, familiäre Disposition und die Rasse [83,84].

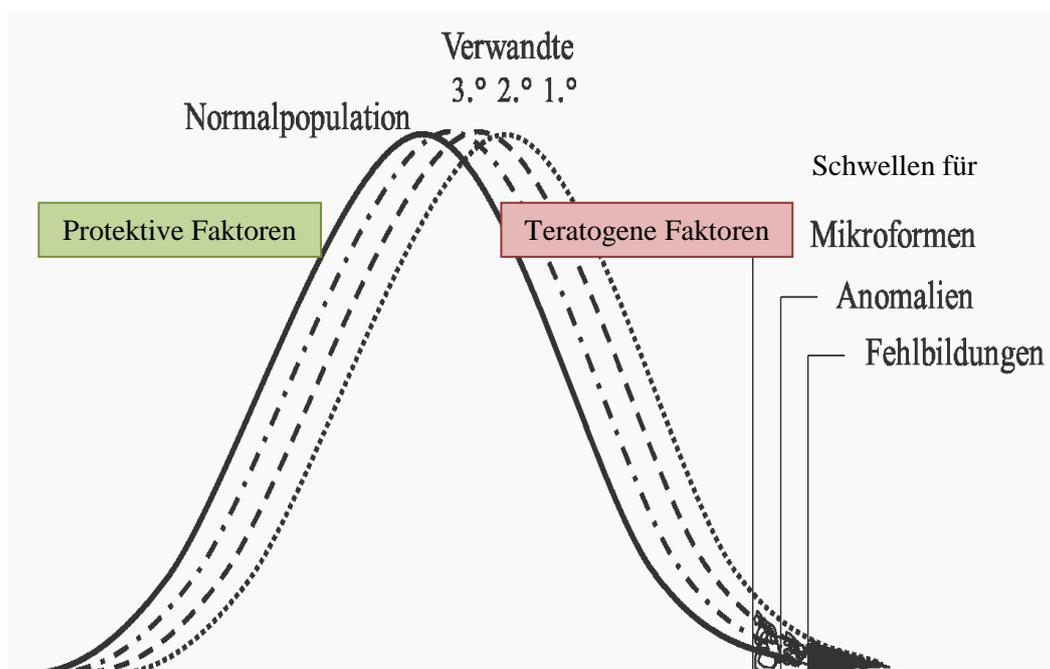


Abb. 15: Multifaktorielles Schwellenwertmodell (mod. nach Schubert 1988 [83]).

Wegbereiter für diese Theorie und die bis heute etablierte Form des Schwellenwertmodelles waren Falconer 1965 und Carter 1969 [85,86]. Die erstmalige Anwendung des Modells und die Postulierung der Gültigkeit, wenn auch nicht spezifisch für Spaltbildungen im kraniofazialen Bereich, erfolgte durch Carter bezogen auf die hypertrophe Pylorusstenose [87]. Die multifaktorielle Vererbung diskontinuierlicher phänotypischer Merkmale erfolgte demnach aufgrund einer Akkumulation von Triggerfaktoren bis zu einem bestimmten Schwellenwert. Im Vergleich zu Falconer Anfang der 1960er Jahre ging Carter von einer gleichmäßigen Verteilung der Neigung zur Entwicklung einer Fehlbildung aus. Diese war vor allem vom Genotyp bestimmt, welcher bestimmten Noxen und Umweltfaktoren ausgesetzt war. 1969 erfolgte dann durch ihn die Übertragung auf Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und findet sich in abgewandelten Formen in verschiedenen Publikationen und Themenbereichen wieder [83,84]. In den darauffolgenden Jahren erfolgten weitere Modifikationen durch Niswander 1972 und 1974 [84,88] als mögliches 2-Schwellenmodell: Hierbei erfolgte die Ausbildung einer Fehlbildung bei genetischer Prädisposition unter Einfluss von Umweltfaktoren als erste Schwelle. Sind die exogenen- und endogenen Einflüsse zu stark, kann es zum Abort als Überschreitung einer zweiten Schwelle kommen. Tolarova etablierte hierauf im Jahr 1987 4 Schwellen, welche einen Einfluss auf die Spaltbildung haben. [15,16]. Hierbei gibt es unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten und Risiken bezüglich Geschlecht und Spaltform (einseitig/beidseits). Schubert et al. beschrieb 1988 ein sogenanntes 4-Schwellen-Modell (Abb. 15): Mikroformen treten hierbei als früheste Verifizierung der Fehlbildung auf [89].

## **1.4 Der Gaumenspaltverschluss nach Furlow**

### **1.4.1 Historischer Überblick**

Der Gaumenspaltverschluss nach Furlow ist als Konzept und Technik zum Verschluss von Weichgaumenspalten in Halle seit 1991 etabliert. Die spezielle Operationstechnik erlaubt eine Rekonstruktion des Weichgaumens mit dem Ziel, die oftmals vorliegende velopharyngeale Insuffizienz auszugleichen (Abb. 16). Diese Operation wird vornehmlich im Alter von 1,5 – 2 Jahren angewendet und gilt als die 1. Wahl bei der Primäroperation oder als Korrektur-Operation [90,91]. Methodenspezifische Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Auch die Sprachergebnisse sind bei 2 von 3 der operierten Patienten nach Schubert et al. [91] gut.

Die Methode ist im Vergleich zu anderen (Veau oder Langenbeck) als gleichwertig oder sogar überlegen anzusehen [90,92,93], sei allerdings von der operativen Technik nicht einfach.

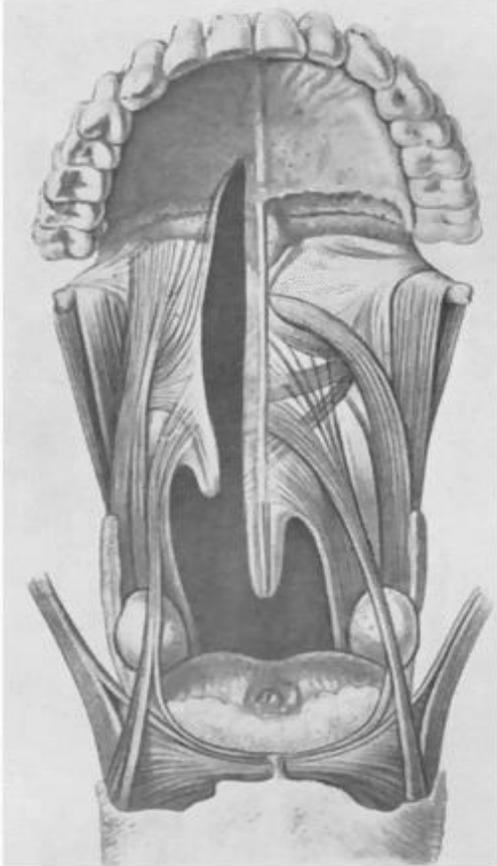


Abb. 16: Anatomie des normalen und gespaltenen weichen Gaumens (nach Victor Veau [21]).

Leonard T. Furlow war Professor an der University of Florida und entwickelte 1976 die doppelte, gegenüberliegende Z-Plastik mit Überlappen der palatinalen Muskulatur unter Bilden einer Muskelschlinge zur Rekonstruktion des Weichgaumens [92,94]. Grund dafür waren die nicht zufriedenstellenden funktionellen Ergebnisse der Langenbeck-Plastik mit einer velopharyngeale Insuffizienz bei circa 48% seiner beobachteten Patienten.

Aber nicht nur Furlow in den USA machte sich um die Problematik Gedanken. Walter und Meisel beschrieben diese Methode schon 1978, 8 Jahre vor der Veröffentlichung von Furlow, mit einem Erfahrungsschatz von 10 Jahren bei 60 Fällen [95]. Im Gegensatz zur linearen Annäherung der Gaumenmuskulatur beim Verschluss des weichen Gaumens plädierten sie damals schon aufgrund horizontaler und vertikaler Muskelzüge und der Physiologie und Anatomie für eine Operationstechnik, welche durch zwei gegensätzliche Z-Plastiken eine Verlängerung des Gaumens nach dorsal und somit suffizienteren Spaltverschluss realisieren kann. Zusätzlich beobachteten andere Autoren in aktuelleren Untersuchungen aufgrund der schrägen atraumatischen Schnittführung geringere Dehiszenzen und ein gutes funktionelles Resultat [96,97].

### 1.4.2 Chirurgisches Verfahren

Im Prinzip erfolgt die chirurgische Entwicklung eines doppelten, spiegelbildlichen Z-Lappenaustausches. Hierbei werden zunächst die Spaltränder angefrischt und mobilisiert (Abb. 17).

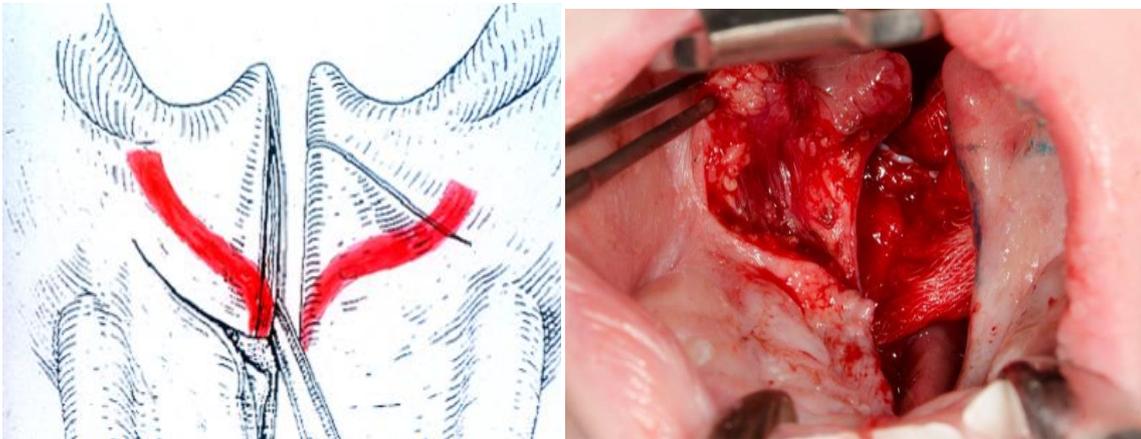


Abb. 17: Z-förmige Schnittführung in der Gaumenschleimhaut (mod. nach [90,98]).

Im zweiten Schritt erfolgen die Abtrennung der pathologisch inserierenden Muskulatur von der Hinterkante des harten Gaumens und der Einschluss in den jeweils posterior gestielten Dreieckslappen und bildet „automatisch“ die erwünschte Muskelschling (Abb. 18).

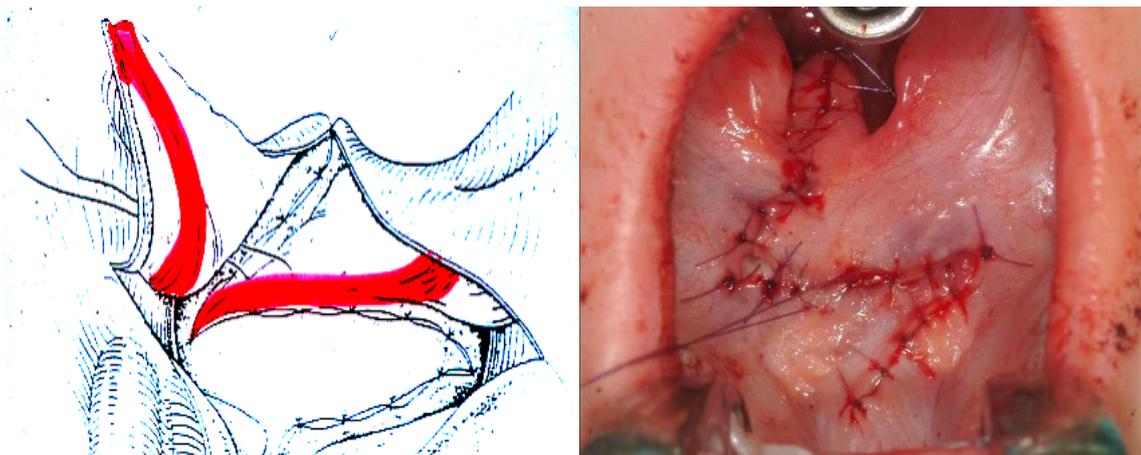


Abb. 18: Verlagerung der muskeltragenden Dreieckslappen nach posterior (mod. nach [90,98]).

Im letzten Schritt erfolgt die Verlängerung des Velums auf Kosten der Breite mit einer gewissen Mesopharynxeinengung und schichtweisem Wundverschluss (Abb. 19).

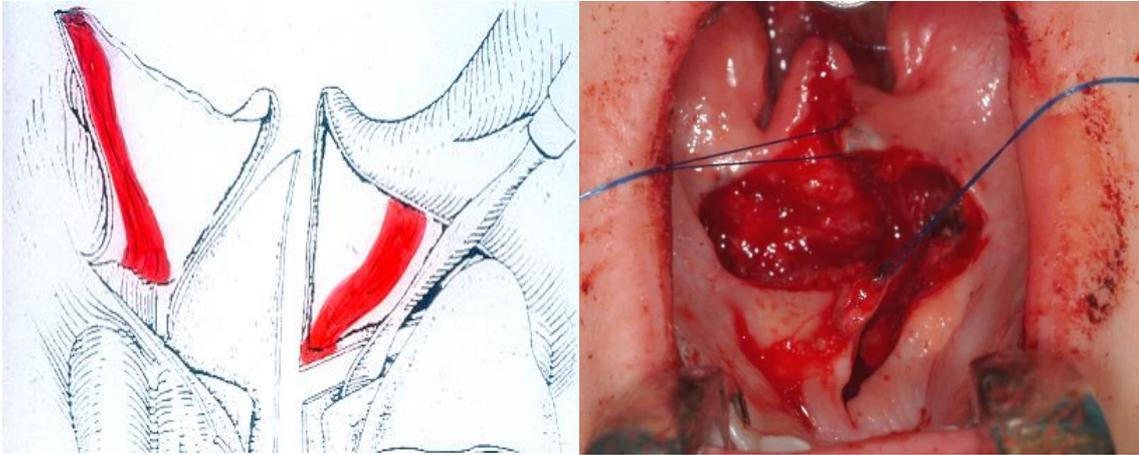


Abb. 19: Adaptation der Lappenränder und schichtweiser Wundverschluss (mod. nach [90,98]).

Bei simultanem Hartgaumenverschluss kann ein Gaumenverband zur Sicherung des Operationsergebnisses für etwa 5 Tage eingliedert werden (Abb. 20).

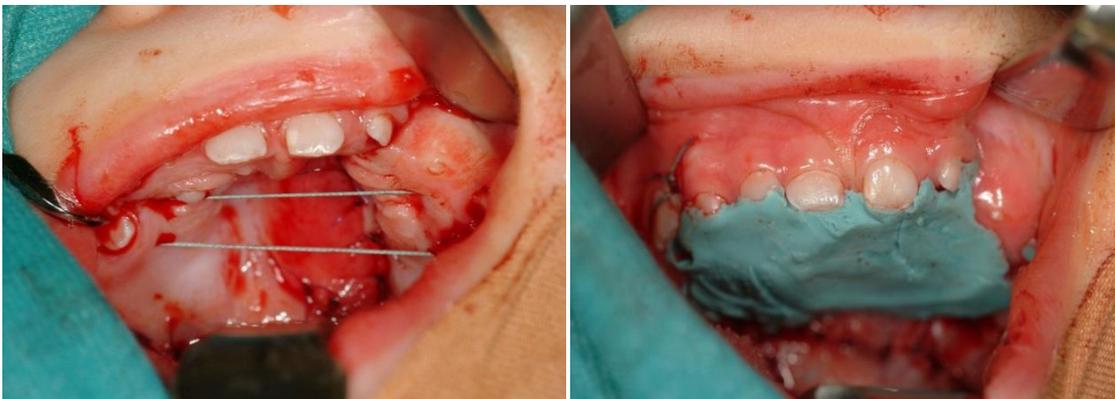


Abb. 20: Klinische Situation einer Transversalen Naht und Eingliederung einer Verbandsplatte.

Im Vergleich der prä- und postoperativen Situation ist in der nachfolgenden Abbildung die ehemals sagittale Richtung vom M. tensor- und levator veli palatini als jetzt transversale Muskelzüge dargestellt (Abb. 21).

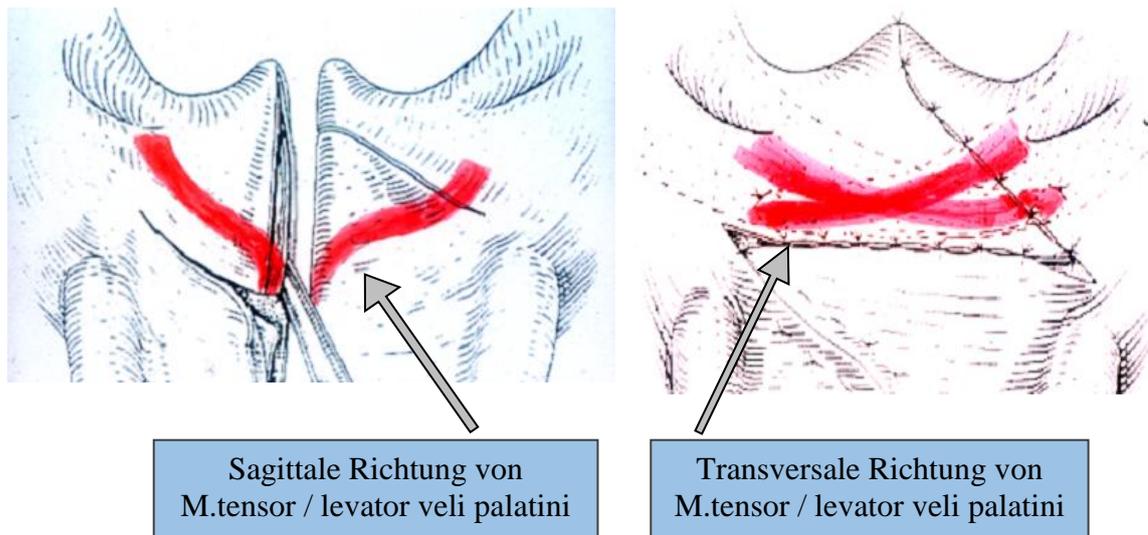


Abb. 21: Muskelverlauf M. tensor- und levator veli palatini intraoperativ (mod. nach [98]).

### 1.4.3 Vor- und Nachteile der Furlow-Plastik

Vorteilhaft zeigt sich bei der Plastik nach Furlow die Möglichkeit des einzeitigen Gaumenverschluss ohne ausgiebige Mobilisation im Hartgaumenbereich oder in Kombination mit einem Vomerlappen. Anwendung findet der Verschluss bei Spalten bis 10 mm Breite und als primär- oder Korrekturingriff bei velopharyngealer Insuffizienz [95,96,99]. Diese Operationsmethode kann sowohl für den frühen Weichgaumenverschluss (3.-6. Monat), für den späten Verschluss (12.-14.Monat), bei submukösen Spalten sowie bei Sekundärrekonstruktionen des Gaumens eingesetzt werden [99]. Weitere positive Aspekte sind die in etwa kalkulierbare Velumverlängerung, eine Velumdickenzunahme im dorsalen Anteil aufgrund der nach posterior verlagerten Muskelschlinge bei recht geringer Narbenbildung und daraus resultierender stabiler Velumfunktion [97,99]. Bei dieser Methode ist von Vorteil, dass hinsichtlich des transversalen Wachstumsverhaltens des Oberkiefers keine ausgedehnten Mucoperiostlappen oder Schnittführungen in der Region des weichen Gaumens durchgeführt werden müssen. Bekannterweise haben diese, durch die Narbenbildung, einen negativen Einfluss auf das transversale Oberkieferwachstum.

Hinsichtlich der Funktion ist das wichtigste ein suffizienter velopharyngealer Abschluss, der auch durch ein gutes Anheben des Gaumensegels (Abb. 22) klinisch beobachtet werden kann [95,98,100]. Dieser suffiziente velopharyngeale Abschluss führt so auch zu einer Verbesserung der Sprache bei älteren Kindern, die aufgrund der weiterhin bestehenden Nasalität erneut operativ therapiert werden müssen [95].

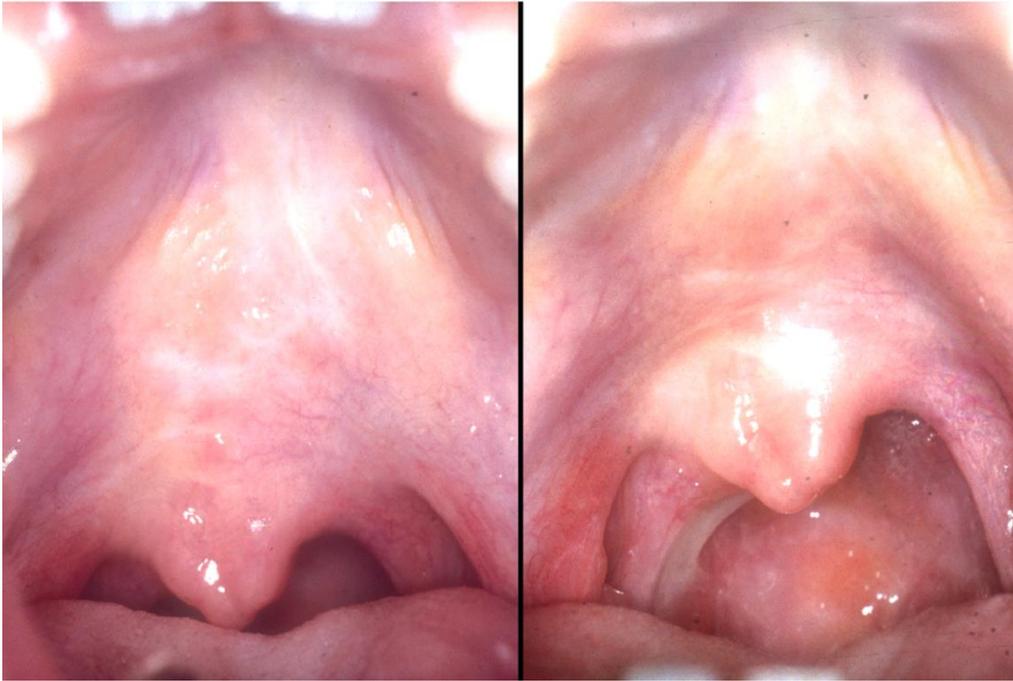


Abb. 22: Suffizientes Anhaben des Gaumensegels nach Furlow-Plastik.

Als Komplikationen werden oftmals Wundheilungsstörungen im Bereich der ausgetauschten Z-Läppchen beobachtet. Diese entstehen sicherlich durch den transversalen Narbenzug und finden sich meist am Übergang zwischen Hart- und Weichgaumen (Abb. 23). In der Literatur sind allerdings nur wenige Fälle (oftmals  $< 1\%$ ) beschrieben, die aufgrund einer ausgedehnten Perforation eine sekundäre Veloplastik bedurften [96,97].



Abb. 23: Dehiszenz im oralen Blatt der Furlow-Plastik.

Die operativ recht anspruchsvolle Technik und die Erfahrung des Operators sind hinsichtlich des Outcomes für den Patienten entscheidend. In der Planung und beim Wundverschluss ist der primäre Verschluss bei Spaltbreiten über 10 mm und die offene Granulation lateral problematisch [100]. Bei großen Defektregionen oder Spalten kann deswegen ein sogenannter

29

Widmaier Lappen angewendet werden (Abb. 24). In einer Studie von Dong et al. [101] erhielten 2012 von 88 Patienten 48 eine Furlowplastik (OP-Alter 2 - 28 Jahren) und 40 Patienten eine zweiflügelige Gaumenplastik (OP-Alter 2 - 21 Jahren). Bei gleichen stabilen Wundverhältnissen konnte jedoch mit der Furlow-Plastik ein effektiverer velopharyngealer Verschluss erreicht werden. Hierbei ist der vermutliche Grund die Reposition der divergierenden Weichgaumenmuskulatur und der durch die Überlappung derselben erreichte suffizientere Längengewinn bei der Plastik nach Furlow [101].

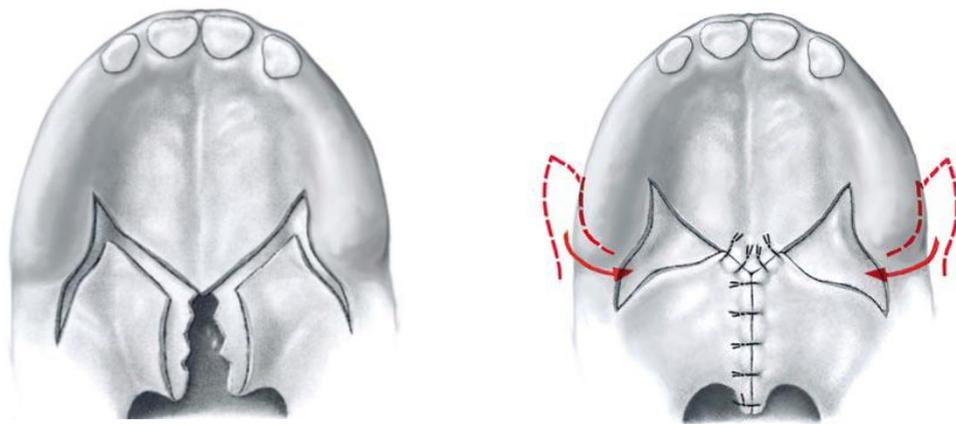


Abb. 24: Verschiebeplastik nach Widmaier (aus [94]).

Weitere Gründe für velopharyngeale Insuffizienzen nach Gaumenspaltverschluss können eine unvollständige Verlängerung der Gaumenmuskulatur, eine unvollständige Rekonstruktion der Levatorschlinge sowie die durch Narbenkontraktur bedingte Verkürzung des Velums sein [96,97]. Häufig in der Literatur auch diskutiert ist die Fistelbildung zwischen dem harten und weichen Gaumen, wobei die Angaben zwischen 0-5% mit bis zu 10% schwanken [96,97,100]. Asymmetrische Narbenzüge können eventuell mit einer transversalen Enge der Maxilla und daraus resultierendem Kreuzbiss einhergehen.

Weiterhin traten in einer Studie von Mann et al. [100] bei 4/20 Patienten ein Schlaf-Apnoe-Syndrom auf, welches sich aufgrund des durch die Velumverlängerung eingeengten Pharynx durch eine Tonsillektomie beheben ließ.

## 1.5 Physiologische Entwicklung und Störungen des Oberkieferwachstums

### 1.5.1 Physiologisches Wachstumsmuster des Oberkiefers

An der Breitenentwicklung des Oberkiefers und die dadurch ermöglichte transversale Erweiterung ist die Sutura palatina mediana maßgeblich beteiligt [102,103]. Während des 1.

Lebensjahres (LJ) mit Durchbruch der Milchfrontzähne ist das stärkste Breitenwachstum zu beobachten. Die Suture zwischen der Prämaxilla und Maxilla verknöchert mit ein bis zwei Jahren und in einem Alter von etwa 4 Jahren stellen die Suturen keinen aktiven Wachstumsbeitrag mehr da. Ein abgeschlossenes transversales Wachstum ist mit circa 18 Jahren zu verifizieren [104]. Die sich daraus ergebenden Hauptwachstumszonen sind somit nach kaudal der Alveolarfortsatz, nach dorsal der Tuber maxillae und nach kranial im engeren Sinne der Orbitaboden. Das Wachstum der Alveolarfortsätze wird durch die Zähne induziert, wobei das sagittale Wachstum mit dem Durchbruch der bleibenden Seitenzähne beginnt [101,103]. Das Tuberwachstum verlängert in dieser Zeit den Kieferbogen nach dorsal, wobei sich der Oberkiefer in seiner Ausdehnung nach dorsal, transversal und kaudal verlängert. Es entstehen somit Fusionsgrenzen, welche den Zwischenkiefer und die ehemaligen Oberkieferwülste trennen (Abb. 25).

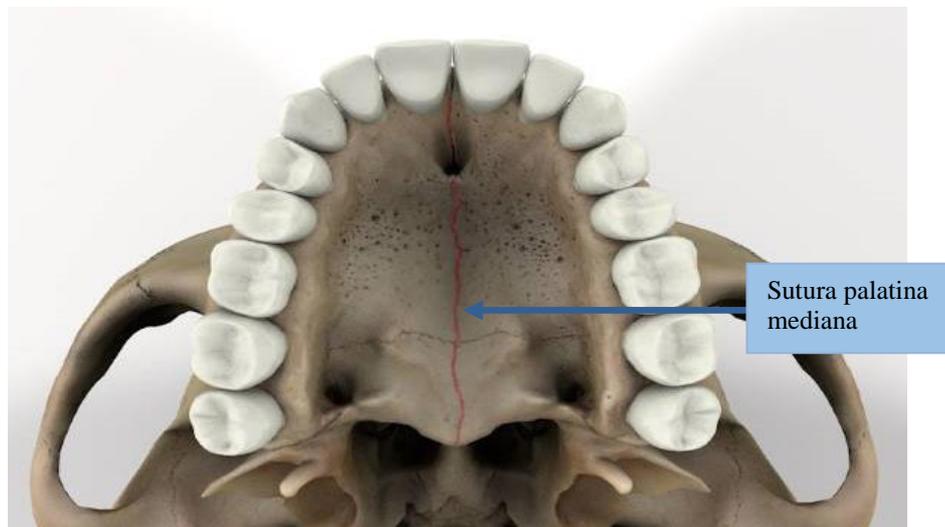


Abb. 25: Knöcherner Oberkiefer mit sutura palatina mediana und Fusionsgrenzen [105].

### 1.5.2 Transversalwachstum und fehlende Breitenentwicklung

Das Transversalwachstum wird durch die Form und späteren Ossifikation der Sutura palatina mediana bestimmt und ist in den verschiedenen Altersstufen unterschiedlich entwickelt [104]. Y-förmig stellt sie sich im Kindesalter von 8 Jahren dar. Im jugendlichen Alter (circa 12 Jahre) findet eine „Verzahnung“ beider Oberkieferhälften statt, sodass eine partielle Ossifikation im Alter von 18 Jahren zu beobachten ist. Dieser Prozess ist langwierig, sodass davon ausgegangen wird, in einem Alter von 25 Jahren erst 25 % der Suture als verknöchert ansehen zu können. Dabei läuft die Ossifikation von dorsal und nasal nach ventral und oral [102].

Eine fehlende Breitenentwicklung im Oberkiefer macht sich oftmals als erstes durch einen einseitigen Kreuzbiss bemerkbar und ist eine häufige klinische Diagnose [103,106,107]. So treten diese bei Kindern mit einer Inzidenz von 8,7 bis 23,3 Prozent auf. Die Ursachen für einen Kreuzbiss sind sowohl genetisch als auch durch äußere Einflüsse wie Habits bedingt [106,108].

Bei Kindern mit LKGS ist der Kreuzbiss vor allem im Milchgebiss bereits auffällig und dringend behandlungswürdig (Abb. 26). Klinisch als extraoraler Hinweis findet sich eine asymmetrische Unterlippe.



Abb. 26: Kreuzbiss der linken Seite im Milchgebiss bei linksseitiger LKGS.

Aufgrund der oftmals erforderlichen Mundatmung muss die Zunge ihre natürliche Lage am Gaumen (somatisches Schluckmuster) verlassen und in ein viszerales Schluckmuster übergehen: die Zunge liegt im Mundboden und presst sich gegen die Frontzähne. Dies ist nötig, damit der Atemweg durch den Mund freigehalten wird. Bei nunmehr resultierendem fehlendem Druck der Zunge gegen den Gaumen als transversaler Wachstumsstimulus kommt es zu einer fehlenden Breitenentwicklung [109].

Klinische Merkmale sind vor allem Nasenatmungsprobleme, Zahnverschachtelungen, ein mögliches abgeflachtes Mittelgesicht mit häufig einer Oberkieferrücklage. Des Weiteren ist unter dentalen Gesichtspunkten neben dem angesprochenen seitlichen Kreuzbiss ein Platzmangel für die seitlichen Schneidezähne und Eckzähne im Oberkiefer zu eruieren.

Es ergibt sich manchmal auch durch eine Parafunktion und Abrasion der Milchmolaren eine funktionell „gesicherte“ Höcker-Höcker-Verzahnung [109].

Hesse et al. [110] beobachtete in einer Studie mit Gaumennahterweiterungen, dass perspektivisch häufig schon die transversale Erweiterung des Oberkiefers als alleinige Maßnahme zu einer Beseitigung der skelettalen Asymmetrie des Unterkiefers führen kann.

### **1.5.3 Relevante klinische Funktionsstörungen**

Das Ausmaß der Funktionsstörung bei Patienten mit LKGS und fehlender Breitenentwicklung des Oberkiefers ist abhängig von der individuellen Ausprägung und dem Schweregrad, aber auch von der Stufe der aktuellen Rehabilitation (chirurgische Therapie, Logopädie und Physiotherapie) und der Motivation des Kindes und der Eltern hinsichtlich der Genesung.

Bei den Gaumenspalten sind Mund- und Nasenhöhle nicht voneinander getrennt. Dies bedeutet, dass es einen gemeinsamen Raum mit der Zunge gibt und der Gaumen als Widerlager fehlt. Es kann zu einer retrokraniale Lage kommen mit folglich Behinderung der Atmung. Vor allem gibt es Probleme bei der Nahrungsaufnahme, wobei bei Neugeborenen kein Saugen (Unterdruck wie beim Erwachsenen) sondern eine Art „ausmelken“ zwischen Zunge und Gaumen stattfindet. Weiterhin sind eine Belüftungsstörung des Mittelohres (Tuba auditiva) mit eingeschränkter oder fehlender Möglichkeit des Druckausgleichs im Mittelohr zu beobachten [12,24,109].

Bei den isolierten Lippenspalten gibt es vergleichsweise nur geringe funktionelle Störungen. Bei größeren Spalten kann das Problem der inadäquaten Umschließung der Babyflasche auftreten, besonders ausgeprägt bei LKGS.

Allen gemeinsam ist eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Störung der Lautbildung zuzuschreiben. Dies wird vor allem beim differenzierten Sprechen mit etwa 2 Jahren deutlich. Es entwickelt sich eine Rhinophonia bei fehlender Trennung von Mund- und Nase (Resonanzraum vergrößert) oder eine Rhinolalia aperta. Hierbei kann aufgrund des zu kurzen Weichgaumens kein Abschluss von Meso- und Epipharynx erfolgen. Resultat ist das Entweichen von Luft über die Nase bei Verschlusslauten [90]. Lippenspalten zeigen nur bei spätem Verschluss Sprechbehinderungen.

## 2 Zielstellung

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind eine der häufigsten Fehlbildung des Menschen [2]. Die adäquate funktionelle Wiederherstellung der durch die Spaltbildung betroffenen Strukturen ist für die Rehabilitation der Patienten von herausragendem Interesse.

Die funktionelle Rekonstruktion des Weichgaumens stellt hierbei eine besondere Herausforderung dar, da nur bei suffizientem velopharyngealem Abschluss eine normale Sprechfunktion zu erwarten ist. Die konsekutive Wachstumsbeeinträchtigung der benachbarten knöchernen Strukturen, verbunden mit einem transversalen Wachstumsdefizit, das durch die Narbenbildung nach chirurgischer Therapie verursacht wird, ist eine ernst zu nehmende behandlungsrelevante Folge. Klinische detaillierte Untersuchungen liegen diesbezüglich nicht vor.

In der retrospektiven Analyse wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Wie setzte sich das untersuchte Patientenkollektiv zusammen? Gibt es Alters- und Geschlechtsspezifische Faktoren hinsichtlich der Spaltbildungen?
2. Wie häufig kommen die verschiedenen Arten der Fehlbildungen in der Untersuchung vor?
3. Welche genetischen Komorbiditäten weist das Patientenspektrum auf?
4. Welchen Längengewinn im Weichgaumenbereich konnte durch die Furlow-Plastik erzielt werden?
5. Welche postoperativen Komplikationen wurden beobachtet?
6. Gibt es Unterschiede in der transversalen Oberkieferentwicklung in Abhängigkeit vom Geschlecht, Art oder der Lokalisation der Spaltbildung?
7. Wird das transversale Wachstum des Oberkiefers negativ beeinflusst?
8. Können die Ergebnisse der Untersuchungen mit der Literatur in Einklang gebracht werden? Wo gibt es Unterschiede in der klinischen Untersuchung und Nachbeobachtungszeit?

Die Daten sollen Aufschluss darüber geben, ob die Furlow-Plastik eine allgemein zu empfehlende Weichgaumenplastik darstellt und inwieweit das klinisch aufwendige Operationsverfahren einen aktuellen Stellenwert besitzt. Zudem sollte aufgezeigt werden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen transversaler Oberkieferentwicklung und der Art der Spaltbildung besteht.

### 3 Material und Methodik

#### 3.1 Untersuchung zur prä- und postoperativen Velumlänge nach Furlow-Plastik

Die vergleichende Betrachtung der prä- und postoperativen Velumlänge nach einer Furlow-Plastik erfolgt intraoperativ durch Messung der Distanz zwischen posteriorer Basis der Spina nasalis posterior und der Uvulabasis (Abb. 27a). Die Messung erfolgt durch Spannen eines Fadens oder Verwenden eines Stechzirkels, prä- und postoperativ.

Die Uvulabasis und nicht die Uvulaspitze wurde als konstanter Bezugspunkt gewählt, da diese durch die Operationstechnik in ihrem Bezugspunkt nicht beeinflusst wird. Die Länge der Uvula, die keinen funktionellen Beitrag zur Verbesserung einer velopharyngealen Insuffizienz leistet, ist durch einfache Z-Plastiken zu verlängern und somit in Ihrer Länge nicht mit in die Messung einzubeziehen. Hilfsmittel war ein Messzirkel und ein Lineal in sterilisierbarer Form zur intraoralen Vermessung (Abb. 27b).



Abb. 27: Distanz harter Gaumen – Uvulabasis (grüne Linie, a), Stechzirkel und Lineal (b).

#### 3.2 Untersuchung zum transversalen Oberkieferwachstum

In die Analyse des Oberkieferwachstums gingen insgesamt 367 Patienten ein, bei denen im Beobachtungszeitraum zwischen 1979 und 2017 eine LKGS in unterschiedlichster klinischer Ausprägung diagnostiziert wurde. Bei 206 Patienten aus diesem Kollektiv erfolgte die Messung der transversalen Breite des Oberkiefers (OK) zur Dokumentation und Überwachung der Entwicklung als jährliche Messung vom 2. bis circa 16./17. Lebensjahr. Hilfsmittel zur transversalen Längenmessung waren hier ebenso ein Messzirkel und ein Lineal in sterilisierbarer Form.

In die Analyse der Furlow-Plastik gingen insgesamt 232 Patienten ein. Der Unterschied der Anzahl ist durch die unterschiedliche Spaltform der untersuchten Patienten bedingt.

Die Untersuchung des transversalen Wachstums des sekundären Gaumens erfolgte als Messung des Abstandes der 6-Jahr-Molaren im permanenten Gebiss und der 2. Milchmolaren im Milch- oder Wechselgebiss (Abb. 28). Bei Kindern, bei denen die Milchmolaren noch nicht durchgebrochen oder zum Messzeitpunkt schon herausgefallen waren, wurde der transversale Abstand der Alveolarkämme in der posterioren Region als Referenzmesspunkt benutzt, sofern kein Zahn als Messpunkt verfügbar war.



Abb. 28: Transversale Breite der 6-Jahr-Molaren bei LKGS bds.

### 3.3 Dokumentation und statistische Auswertung

Die patientenspezifischen Daten wurden in einem Übersichtsblatt über den gesamten Beobachtungszeitraum vom 1. – 16./17. Lebensjahr jährlich bei Vorstellung im Rahmen der interdisziplinären Sprechstunde dokumentiert (Abb. 29).

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit pseudonymisierten Datensätzen, die lediglich auf die Art und Ausprägung der Spalte sowie die Seitenlokalisation Rückschlüsse zulassen. Bei allen Analysen waren keine Rückschlüsse auf die Patienten möglich, sodass der

Patienten- und Datenschutz im Sinne der Deklaration von Helsinki gewährleistet ist. Hinsichtlich der Fotodokumentation der gezeigten Patienten liegt die Einverständniserklärung der Eltern vor.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 17.0. Es wurden der Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ ) und Exakter Test nach Fischer eingesetzt, um den Einfluss der Parameter untereinander zu untersuchen. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt und hochsignifikante Zusammenhänge lagen bei einem p-Wert  $< 0,01$  vor.

Wachstumsverlauf Spaltträger

Alter (Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
re. Oberlippen- Höhe																
li. Alv.spaltbreite																
re. Eckz. OK- Breite																
li. 1. Mol																

Bemerkungen:

Abb. 29: Ausschnitt des Dokumentationsblattes zum Wachstumsverlauf der Spaltträger.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenspezifische Parameter

#### 4.1.1 Darstellungszeitraum und Patientenkollektive

In einem Beobachtungs- und Dokumentationszeitraum von 1979 bis 2017 wurden insgesamt 367 Patienten mit LKGS in die Studie eingeschlossen.

Hieraus ergaben sich insgesamt 4 Kollektive (Abb. 30):

Kollektiv A: Patienten mit LKGS

Kollektiv B: Patienten mit LK-Spalten

Kollektiv C: Patienten mit Lippenspalten

Kollektiv D: Patienten mit Gaumenspalten

Innerhalb der Kollektive wiesen 188 Patienten (51,23%, Kollektiv A) eine LKGS auf. Für Kollektiv B (Patienten mit LK-Spalten) gingen 37 Patienten (10,08%) und Kollektiv C (Patienten mit Lippenspalten) 24 Patienten (6,54%) in die Analyse ein. Die zweitgrößte Gruppe war mit 118 Patienten im Kollektiv D (32,15%) mit reinen Fehlbildungen des Gaumens zu finden.

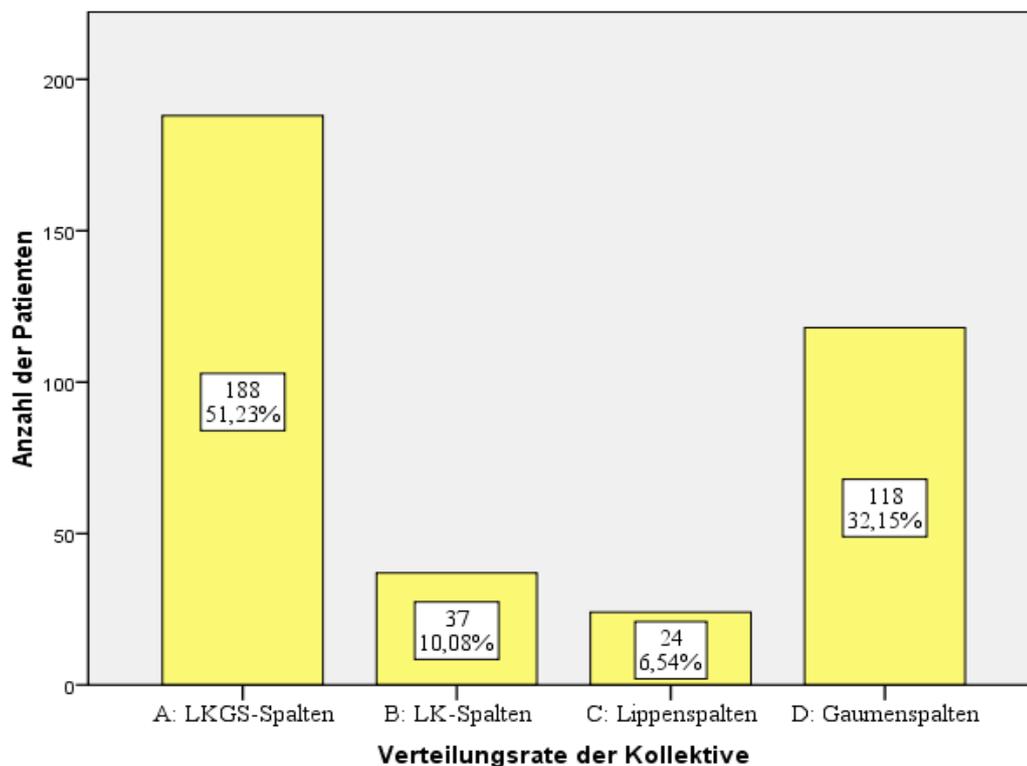


Abb. 30: Verteilung der Fehlbildungen im untersuchten Patientenkollektiv (n=367).

#### 4.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Patientenspektrum umfasste insgesamt 161 weibliche (43,87%) und 206 männliche (56,13%) Patienten (Abb. 31). Je nach Geburtsjahr und Anfang der ambulanten Beobachtung wurde diese bis zum 16./17. Lebensjahr fortgesetzt. Der älteste Patient wurde 1979 geboren, der jüngste in die Untersuchung eingeschlossene Patient 2017. Der jüngste Patient war 6 Monate alt, der älteste 5,75 Jahre (MW=22,07 Monate) bei der Furlow-Plastik (n=232).

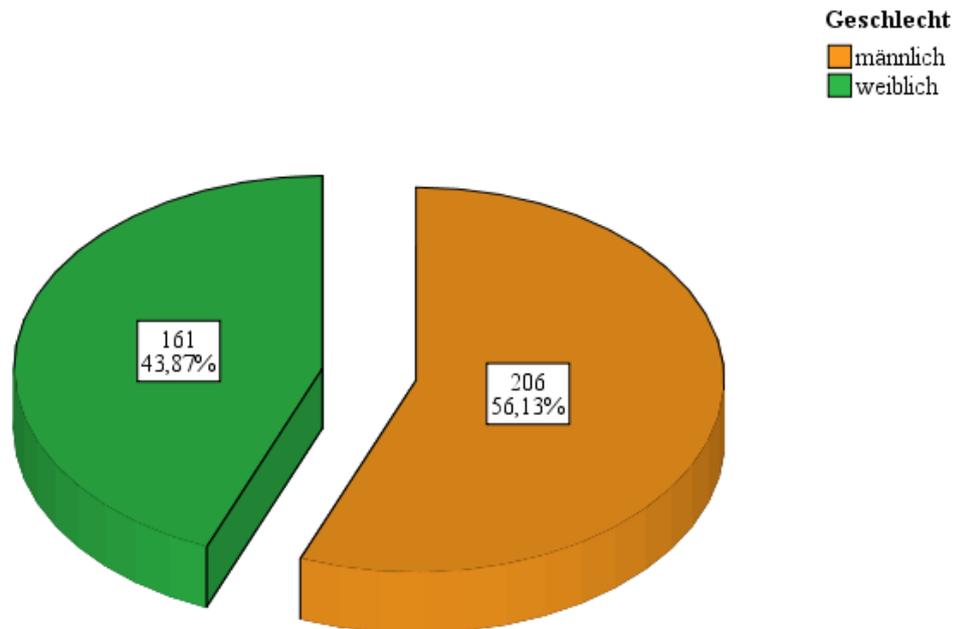


Abb. 31: Geschlechtsspezifische Verteilung der untersuchten Patienten (n=367).

#### 4.1.3 Allgemeinerkrankungen und genetische Komorbiditäten

Im Rahmen der genetischen Untersuchung der Patienten ergaben sich bei einigen Kindern eine auffällige genetische Prädisposition. Diese konnten in bestimmte Syndrome durch Strukturschädigung bestimmter genetischer Sequenzen oder Chromosomenanomalien eingeteilt werden. Bei 343 der untersuchten Patienten (93,50%) ergaben sich keine Auffälligkeiten. Hierbei handelte es sich dann um eine nicht-syndromalen Spaltbildung (Tab. 4).

Tab. 4: Verteilungsrates genetischer Komponenten (Syndrome) des Patientengutes.

Genetische Komorbidität	Piere-Robin-Sequenz (n=14)	Van der Woude-Syndrom (n=3)
	Mikrodeletion Chromosom 15q (n=1)	Mikrodeletion 7q (n=2)
	Franceschetti- Syndrom (n=1)	Partielle Duplikation 6q (n=1)
Phänotypische Auffälligkeit	Kleeblattschädel (n=2)	Deletion Chromosom 16q (n=1)

## 4.2 Klassifikation der Spaltbildungen

Betrachtet man die Verteilung der Spaltbildungen nach ihrer Erscheinungsform, so sind die Mehrzahl der Spalten einseitige LKGS (n=135) gefolgt von beidseitigen LKGS (n=53). In absteigender Reihenfolge waren einseitige LK-Spalten (n=32) und einseitige Lippenspalten (n=21) zu finden. Die Gaumenspalten werden als isolierte Lokalisation betrachtet und stellen die zweithäufigste Fehlbildung in diesem Kollektiv dar (n=118).

Hinsichtlich der Seitenlokalisierung war die linksseitige LKGS (n=96, 25,53%) am häufigsten vertreten gefolgt von der beidseitigen LKGS (n=53; 14,44%) und der rechtsseitigen LKGS (n=38; 10,35%). In absteigender Reihenfolge folgten die links- und rechtsseitige LK-Spalte zu gleichen Teilen (n=16; 4,36%). Bei den Lippenspalten war die überwiegende Lokalisation erneut wieder die linke Seite (n=17; 4,63%). Weniger häufig beobachtet wurden rechtsseitige Lippenspalten, beidseitige Lippenspalten und beidseitige LK-Spalten (Abb. 32).

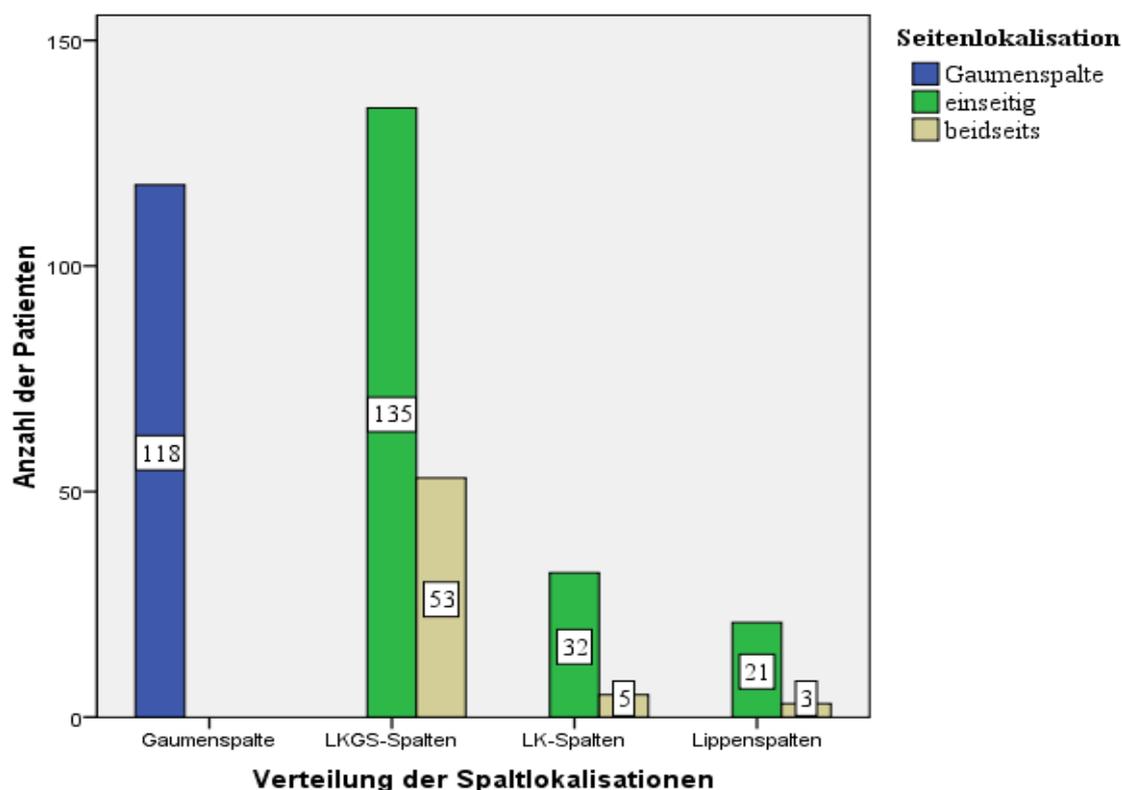


Abb. 32: Verteilung der Spalten in Abhängigkeit von der Fehlbildungsart.

## 4.3 Geschlechtsspezifische Analyse der Spaltformen

Die geschlechtsspezifische Verteilung der unterschiedlichen Spaltformen war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ). Das Geschlechterverhältnis in den unterschiedlichen Kollektiven war vor allem durch männliche Patienten mit einer LKGS bestimmt ( $\hat{\sigma} = 122$ ,  $\hat{\rho} = 66$ ), die zu einem

geschlechtsspezifischen Verhältnis von 1,85:1,0 (♂:♀) bei dieser Art der Spaltbildung führten. Auch bei der Manifestation von Lippenspalten überwog der männliche Anteil mit 2,0:1,0 (♂=16, ♀=8). LK-Spalten wiesen 21 männliche Patienten und 16 weibliche Patienten auf (1,3:1,0), auch hier überwog der Anteil der männlichen Patienten (Abb. 33). Den höchsten Anteil der insgesamt 71 Gaumenspalten sah man unter weiblichen Patienten mit 47 Betroffenen. Hier zeigte sich ein Verhältnis von 1,0:1,51 (♂:♀). Zusammenfassend wiesen männliche Patienten signifikant häufiger eine LKGS ( $p \leq 0,01$ ) und mehr weibliche Patienten eine Gaumenspalte auf.

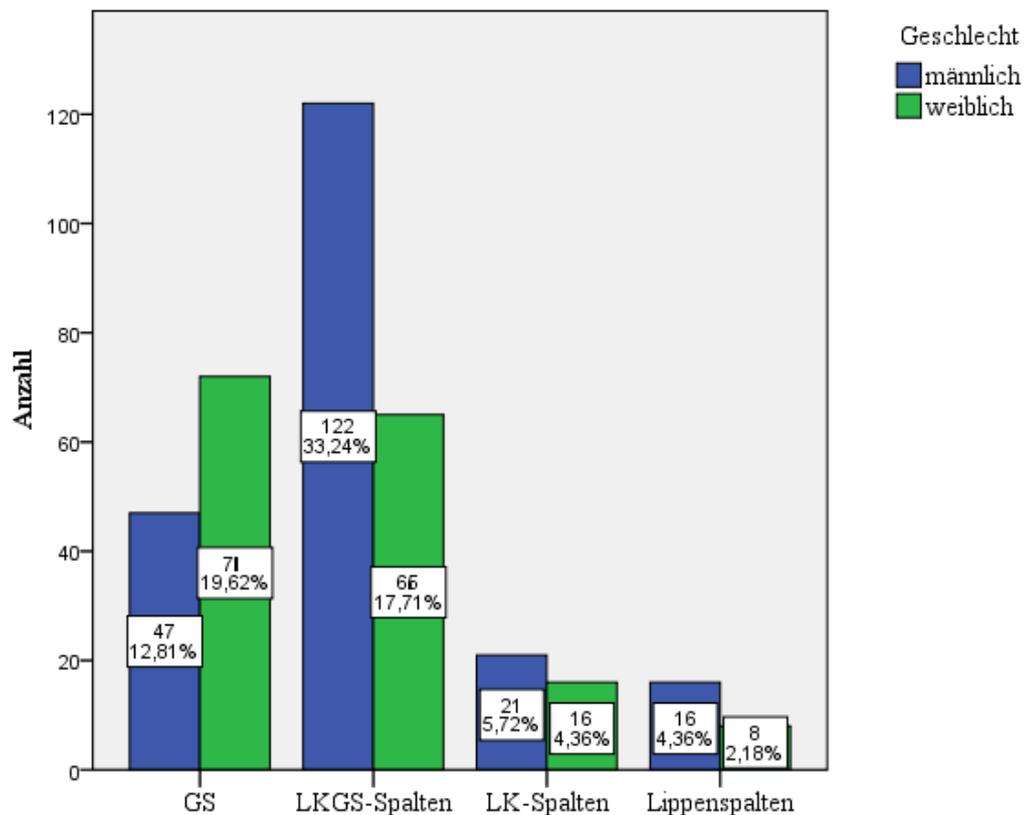


Abb. 33: Geschlechtsspezifische Verteilung der Spaltformen im Patientenkollektiv.

Eine weitere Analyse erfolgt hinsichtlich der Lokalisation der Fehlbildung in Abhängigkeit vom Geschlecht. Hierbei wiesen 59 männliche und 37 weibliche Patienten eine linksseitigen LKGS auf (59/37,  $p=0,325$ ). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Rechtsseitige LKGS (♂=24, ♀=14) und beidseitige LKGS (♂ n=39, ♀ n=14) fanden sich deutlich weniger im Patientenkollektiv. Lippen-Kiefer-Spalten (LK-Spalten) waren bei 9 männlichen und 7 weiblichen Patienten linksseitig, bei 10 männlichen und 6 weiblichen Patienten rechtsseitig und bei 5 Patienten (♂=2, ♀=3) beidseitig lokalisiert. Auch hier zeigte sich keine signifikante geschlechtsspezifische Seitenverteilung ( $p=0,738$ ). Bei den isolierten Lippenspalten (L-Spalte) überwog der männliche Anteil bei den linksseitigen (♂=13, ♀=4), während der weibliche Anteil

(♂=1, ♀=3) bei rechtsseitigen häufiger anzutreffen war. Beidseitige Lippenpalten, als sehr seltene Manifestation gab es bei nur 3 Patienten, von denen 2 männlich und 1 weiblich waren. Ein signifikanter Unterschied im Rahmen einer geschlechtsabhängigen Lokalisation einer Spaltbildung konnte in dem untersuchten Patientengut nicht nachgewiesen werden.

#### 4.4 Operationsspezifische Ergebnisse nach Furlow-Plastik

##### 4.4.1 Längengewinn des Velums

Nach dokumentiertem Gaumenspalverschluss bei insgesamt 232 Patienten erfolgten die prä- und postoperative Messungen des Velums und die Eruierung des Längengewinnes (Differenz), welcher sich aus der Furlow-Plastik ergab (Tab. 5,6,7).

Tab. 5: Geschlechtsspezifische präoperative Velumlänge (n=232).

<b>Geschlecht</b>	<b>Mittelwert (MW)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Standardabweichung</b>
Männlich (♂)	22,09 mm	n= 121	4,76 mm
Weiblich (♀)	21,71 mm	n= 111	4,46 mm
Summe	21,91 mm	n= 232	4,60 mm

Tab. 6: Geschlechtsspezifische postoperative Velumlänge (n=232).

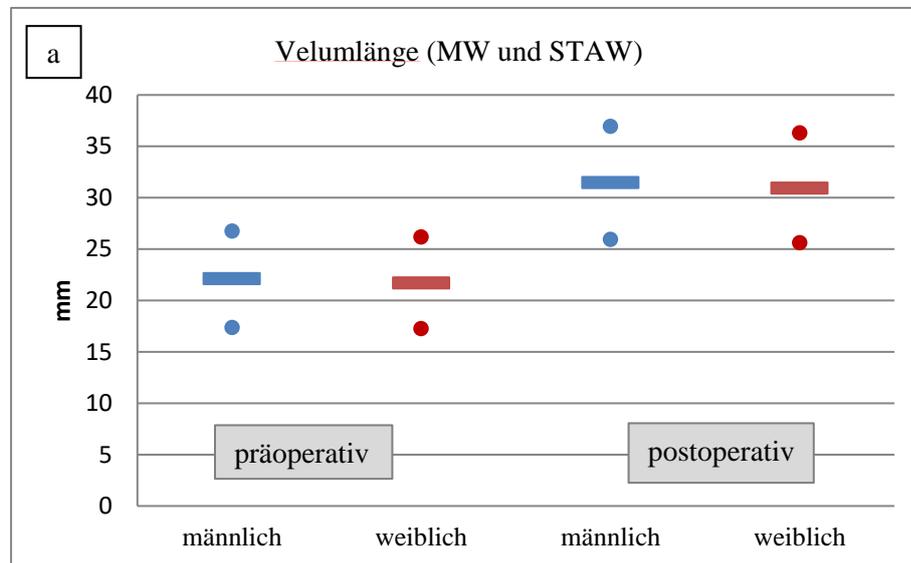
<b>Geschlecht</b>	<b>Mittelwert (MW)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Standardabweichung</b>
Männlich (♂)	31,46 mm	n= 121	5,50 mm
Weiblich (♀)	30,95 mm	n= 111	5,35 mm
Summe	31,22 mm	n= 232	5,42 mm

Tab. 7: Prä- und postoperative Velumlänge (n=232) Patienten.

<b>Geschlecht</b>	<b>Mittelwert (MW)</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Standardabweichung</b>
Männlich (♂)	9,37 mm	n= 121	3,40 mm
Weiblich (♀)	9,24 mm	n= 111	3,21 mm
Summe	9,31 mm	n= 232	3,31 mm

Bei der statistischen Auswertung findet sich so ein Längengewinn bei männlichen Patienten um  $42,4\% \pm 15,4\%$  und bei weiblichen um  $42,5\% \pm 14,8\%$ .

Es ergibt sich somit ein durchschnittlicher Längengewinn des Velums bei männlichen Patienten von 9,37 mm, bei weiblichen Patienten von 9,24 mm (Abb. 34 a).



In der nachfolgenden Analyse zeigt sich in der eingearbeiteten Regressionsgeraden eindeutig ein Längenzugewinn abhängig von der Anzahl der operierten Patienten (Abb. 34b).

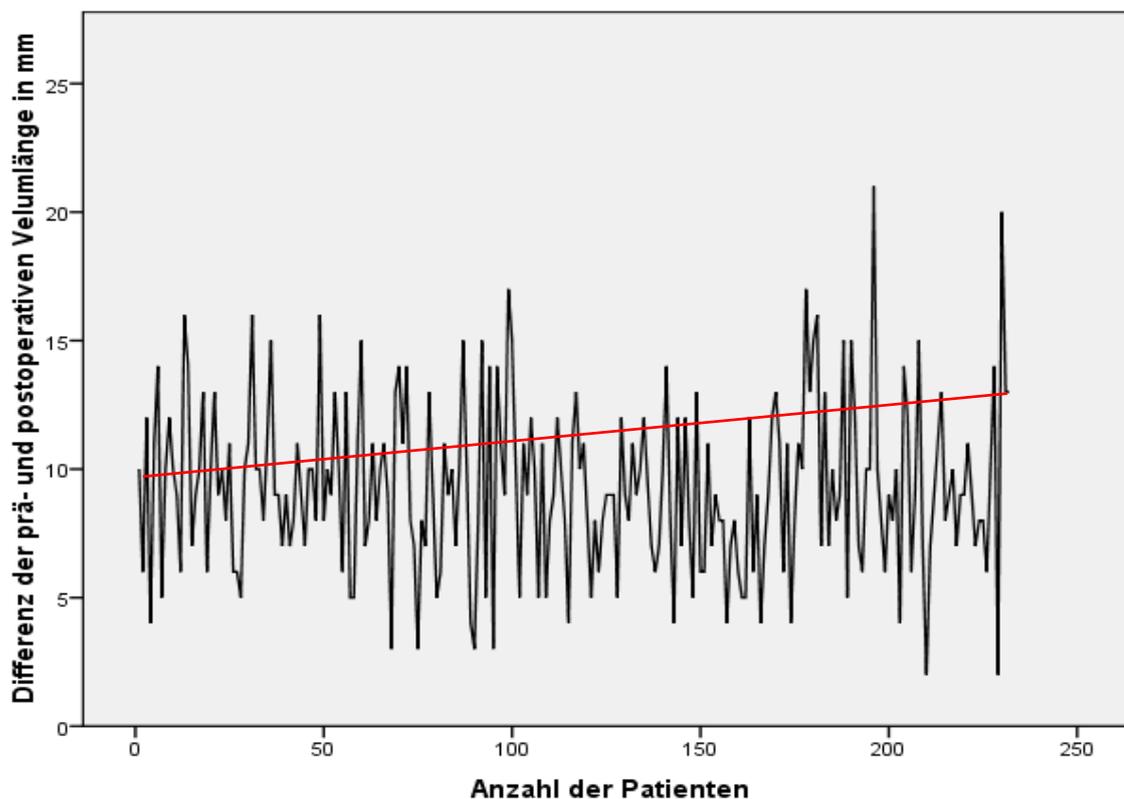


Abb. 34: Längengewinn nach Furlow-Plastik (a) im Patientenkollektiv (n= 232,b).

#### 4.4.2 Variabilität der Ergebnisse durch unterschiedliche Operateure

Ob der Längengewinn mit der unterschiedlichen chirurgischen Erfahrung der Operateure zusammenhängt bleibt der Diskussion vorbehalten. Festzuhalten ist jedoch, dass in der Analyse insgesamt 11 Operateure im Zeitraum von 1991-2017 Gaumenplastiken durchführten. Diesbezüglich führten verschieden Operateure unterschiedlich oft diesen Eingriff durch (Tab. 8).

Tab. 8: Operateur-spezifischer Längengewinn (n=232).

Operateur	Anzahl (n=232)	Längengewinn min (in mm)	Längengewinn max (in mm)	Mittelwert (in mm)	Prozent ( $\Sigma$ 100%)
1	144	2	17	9,98	62,10
2	38	2	14	7,71	16,40
3	17	6	11	8,82	7,30
4	10	5	13	8,20	4,30
Andere	23	4	17	8,11	9,90



Abb. 35: Längenzugewinn (MW) im gesamten Studienzeitraum.

Es scheint zumindest in der nachfolgenden Darstellung ein Zusammenhang zwischen einem Längenzugewinn durch die Furlow-Plastik und einer langen Erfahrung des Operateurs zu geben, wobei Operateur 1 bei 144 Operationen durchschnittlich 9,98mm Längengewinn erzielen konnte. Betrachtet man den Längengewinn durch die Operationstechnik über die Jahre, ergibt sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,245$ ) bezüglich einer Verbesserung des chirurgischen Outcomes (Abb. 35).

#### **4.4.3 Lokale und Langzeit-Komplikationen nach Furlow-Plastik**

Mögliche Komplikationen nach der Furlow-Plastik waren vor allem lokale Wundinfektionen, Dehiszenzen im Verlauf der chirurgischen Interventionsstellen sowie mögliche Asymmetrien durch postoperative Narbenzüge. Insgesamt gab es im gesamten Kollektiv ( $n=232$  Patienten) größere Dehiszenzen mit Notwendigkeit einer sekundären Rekonstruktion bei 3,8% ( $n=9$ ) der Patienten. Weiterhin fanden sich bei gleicher Patientenanzahl geringfügige Dehiszenzen. Wundinfektionen traten bei 0,9% der operierten Kinder auf ( $n=2$ ) und Uvuladehiszenzen, aus denen eine Uvula bifida resultierte, bei insgesamt 1,8% ( $n=4$ ). Asymmetrien o.g. Art konnten ebenfalls nur bei 2 Patienten verifiziert werden.

Bei allen übrigen Operationen konnten komplikationsfreie und postoperativ stabile Wundsituationen beobachtet werden.

Als Langzeitkomplikation nach der Furlow-Plastik wurde ein insuffizienter velopharyngealer Abschluss, der aufgrund des zu kurzen Velums keinen Abschluss des Nasenrachenraums gewährleistet, angesehen. So erhielten seit 1979 nur 12 Patienten Velopharynxplastiken (5,1%, Sanvenero-Roselli).

#### **4.5 Analyse des transversalen Oberkieferwachstums**

Zur Dokumentation der Entwicklung des sekundären Gaumens erfolgte die Messung des transversalen Oberkieferwachstums über einen Zeitraum von circa 16 Jahren. Bei insgesamt 206 Patienten erfolgte die vergleichende Analyse hinsichtlich patientenspezifischer Parameter unter graphischer Darstellung der MW der Abstandsmessungen der 6-Jahr-Molaren. Es ergab sich demnach eine geschlechtsspezifische Verteilung von 88 weiblichen (42,7%) und 118 männlichen Patienten (57,3%).

Nicht bei jedem Patienten bezüglich des großen Kollektivs ( $n=367$ ) wurden über die Jahre eine Dokumentation möglich. Gründe hierfür sind die weitere Betreuung in anderen Kliniken, Umzug, verspätete Kontrollen, chirurgische Interventionen in anderen Zentren oder fehlende Dokumentation. Ein Teil der Untersuchten fiel unter die Dokumentation der Furlow-Plastik

(n=232) und wiederum andere waren nur in der Beobachtung der transversalen Oberkieferentwicklung (n=206, 56,2%) eingeschlossen. Diesbezüglich ergaben sich für die Studienschwerpunkte unterschiedlich große Patientengruppen. Für die Gruppe der Furlow-Plastik bei gleichzeitiger Messung der transversalen Oberkieferbreite fanden sich in der Recherche 91 Patienten. Insgesamt war der Beginn der Messung das 2. Lebensjahr des Patienten (Abb. 36).

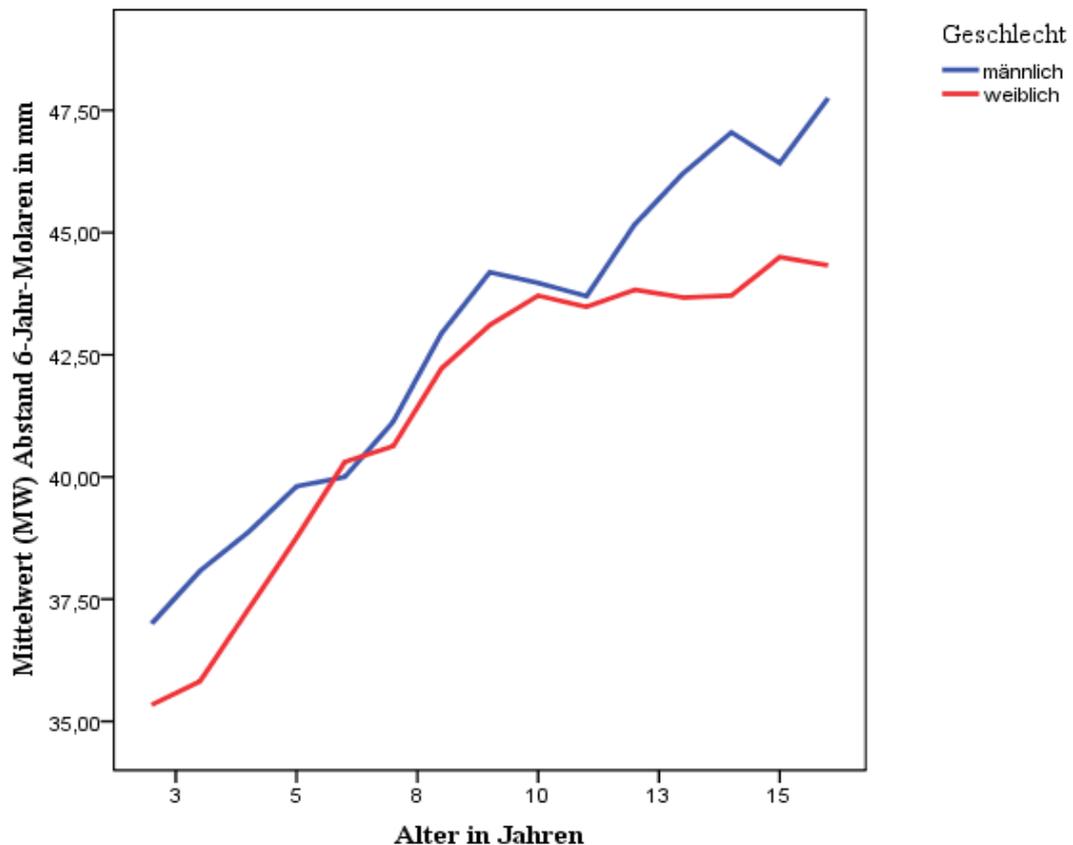


Abb. 36: Transversale Entwicklung des Oberkiefers bei 206 Patienten ( $\sigma=118$ ,  $\phi=88$ ).

In die nachfolgenden patienten- und fehlbildungsspezifischen Vergleiche gingen insgesamt 24 Gaumenspalten (11,7%), 132 Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (64,0%), 33 Lippen-Kieferspalten (16%) sowie 17 Lippenspalten (8,3%) ein. Zunächst erfolgte der Vergleich zwischen dem Geschlecht und der insgesamt betrachteten Entwicklung des sekundären Gaumens, wobei bei den männlichen Patienten insgesamt eine größere Transversalentwicklung, wenn auch nicht signifikant ( $p=0,363$ ), zu verifizieren war. Vergleicht man die transversale Oberkieferentwicklung mit der Art der Spaltbildung (GS, LKGS, LK und L), so ist bei Patienten mit einer Lippen-Kieferspalte die größte Wachstumstendenz zu beobachten (Abb. 37), wobei das Signifikanzniveau innerhalb der Gruppe jedoch nicht erreicht wurde ( $p=0,122$ ).

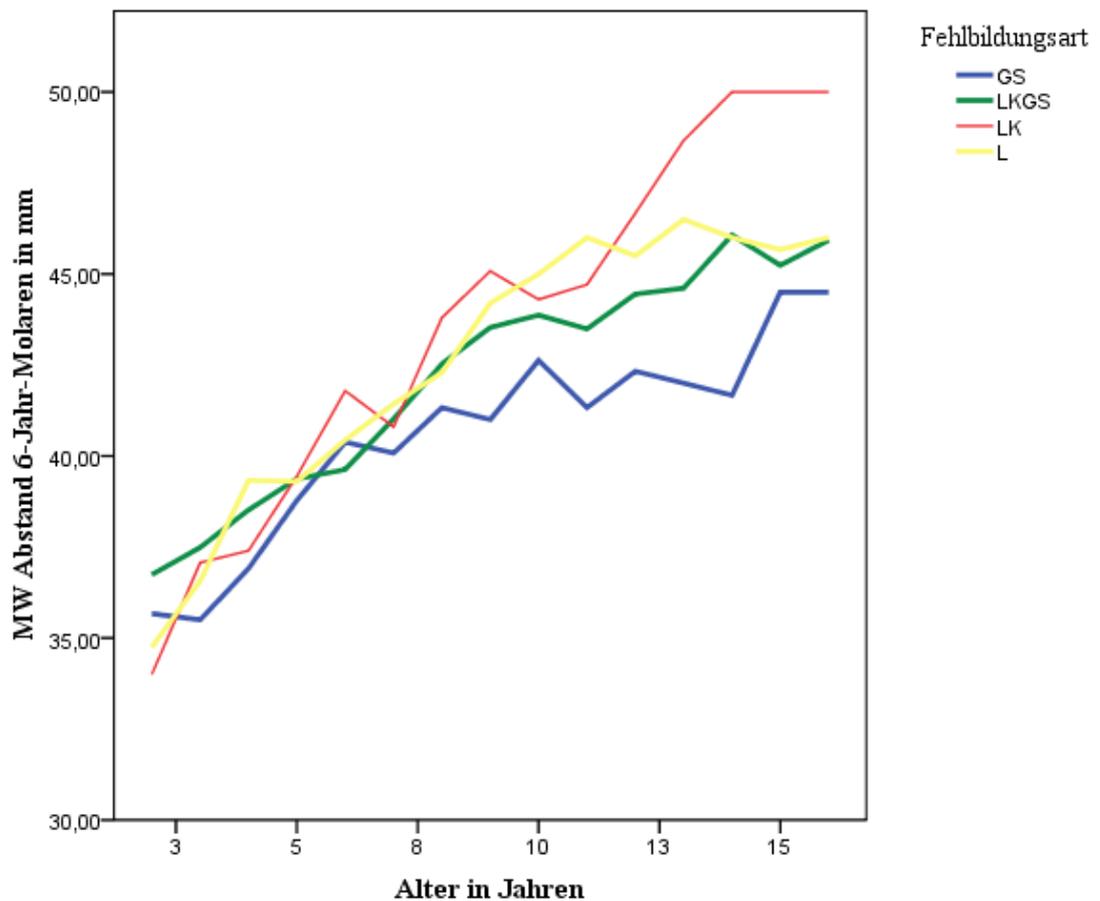


Abb. 37: Transversalwachstum des Oberkiefers bei den unterschiedlichen Spaltformen.

Bei männlichen Patienten (n=118) ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Art der Spaltbildung und dem daraus resultierendem verzögertem transversalen Wachstum zu eruieren (Abb. 38). Dies bedeutet, dass aufgrund der Knochenbeteiligung bei Gaumenspalten und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ein signifikant verzögertes und in der Breite reduziertes Oberkieferwachstum nachweisbar ist ( $p=0,024$ ), das sich im Gegensatz zu Spaltbildungen ohne Gaumenbeteiligung (Lippen- und Lippen-Kieferspalten) nicht so beobachten lässt.

Auch beim weiblichen Patientengut wurde auf diesen Zusammenhang getestet, welcher jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte ( $p=0,257$ , Abb. 39).

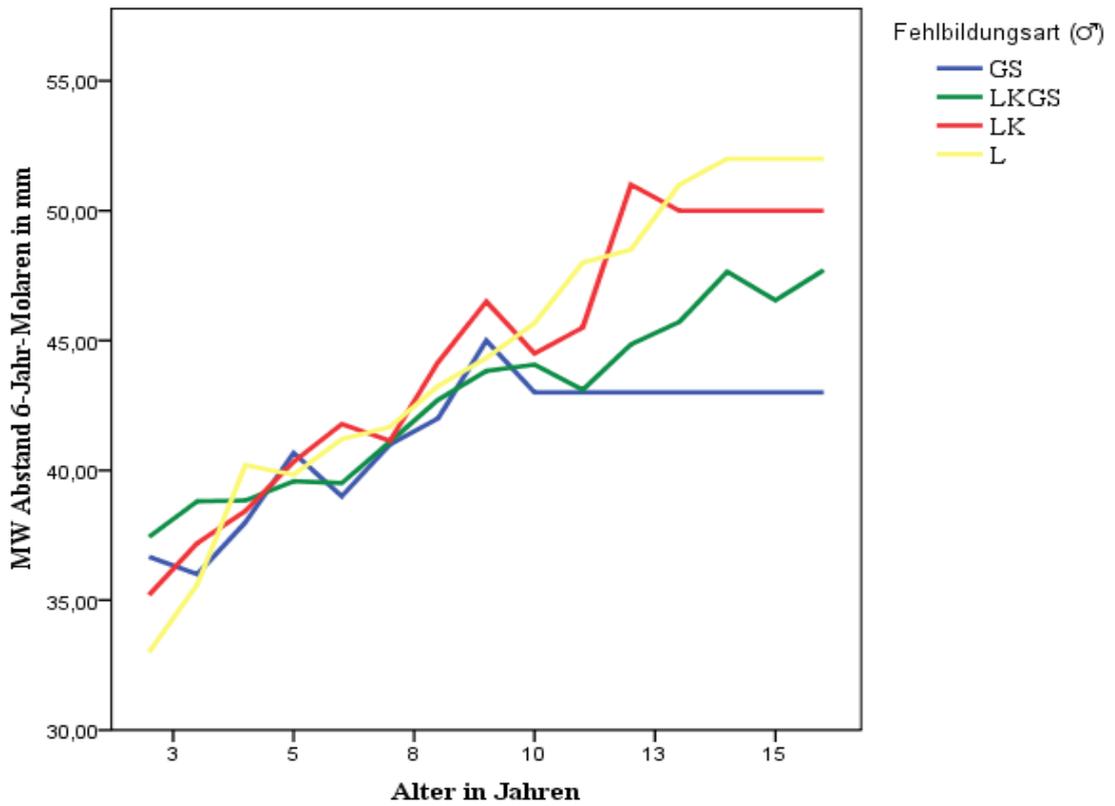


Abb. 38: Transversalentwicklung des Oberkiefers bei männlichen Probanden (n=118).

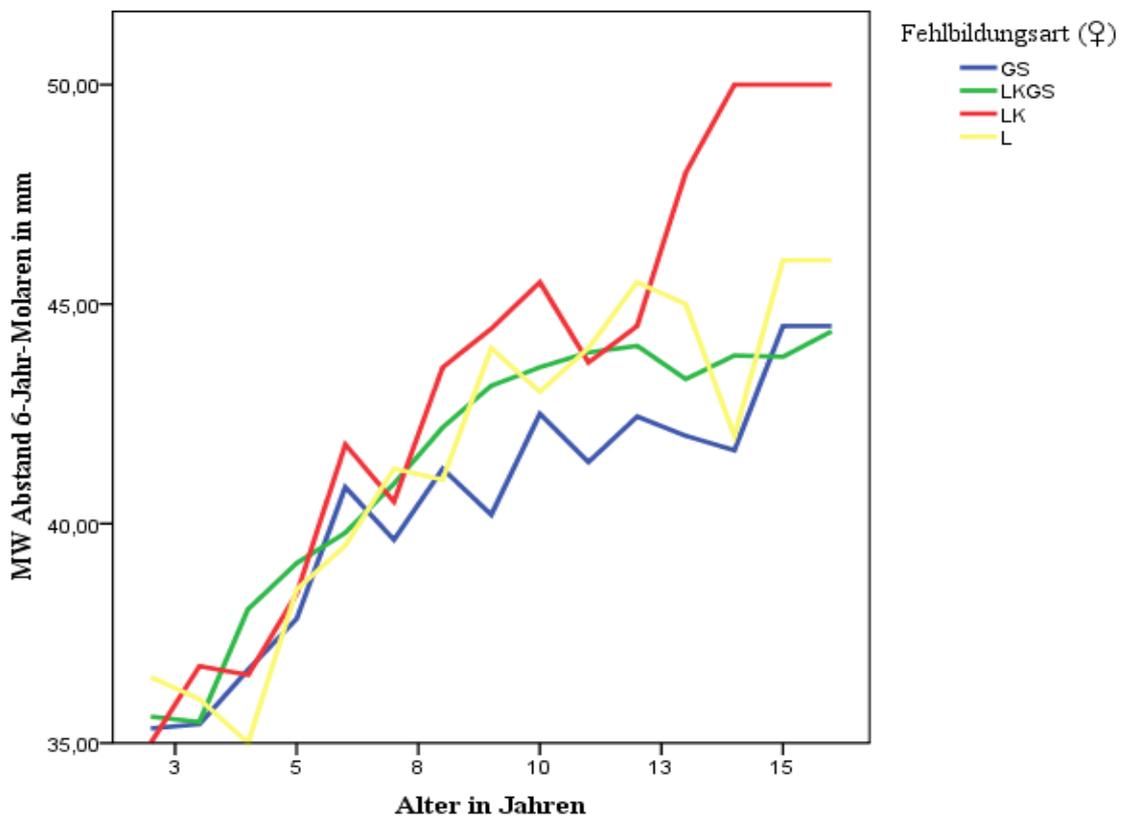


Abb. 39: Transversalentwicklung des Oberkiefers bei weiblichen Probanden (n=88).

Analysiert man speziell die transversale Breitenentwicklung bei Patienten mit Gaumenspalten, so ist hier keine geschlechtsspezifische Abhängigkeit feststellbar ( $p=0,509$ , Abb. 40).

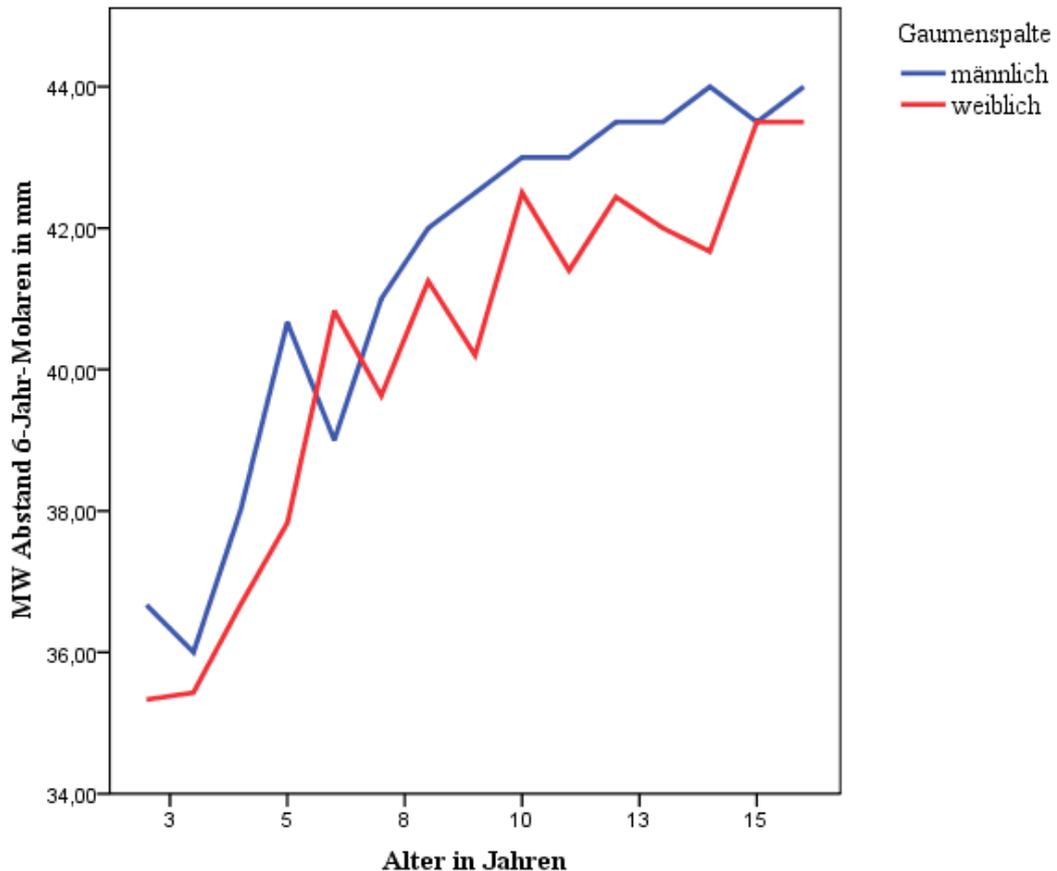


Abb. 40: Geschlechtsspezifische transversale OK-Entwicklung bei isolierten GS.

Bezüglich der transversalen Entwicklung des Oberkiefers bei Patienten mit Lippenspalten ( $p=0,576$ ) sowie mit Lippen-Kieferspalten ergaben sich erwartungsgemäß keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p=0,224$ ). Im Vergleich zu der anatomisch veränderten Gaumenregion bei Patienten mit GS und LKGS ergibt sich hier kein vordergründliches Defizit einer Wachstumsverzögerung im transversalen Oberkieferbereich.

Auch bei Patienten mit LKGS ergaben sich hinsichtlich des geschlechtsspezifischen Unterschiedes im Bezug zur transversalen OK-Entwicklung keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,464$ , Abb. 41). Weibliche und männliche Patienten zeigten somit annähernd das gleiche Wachstumsdefizit.

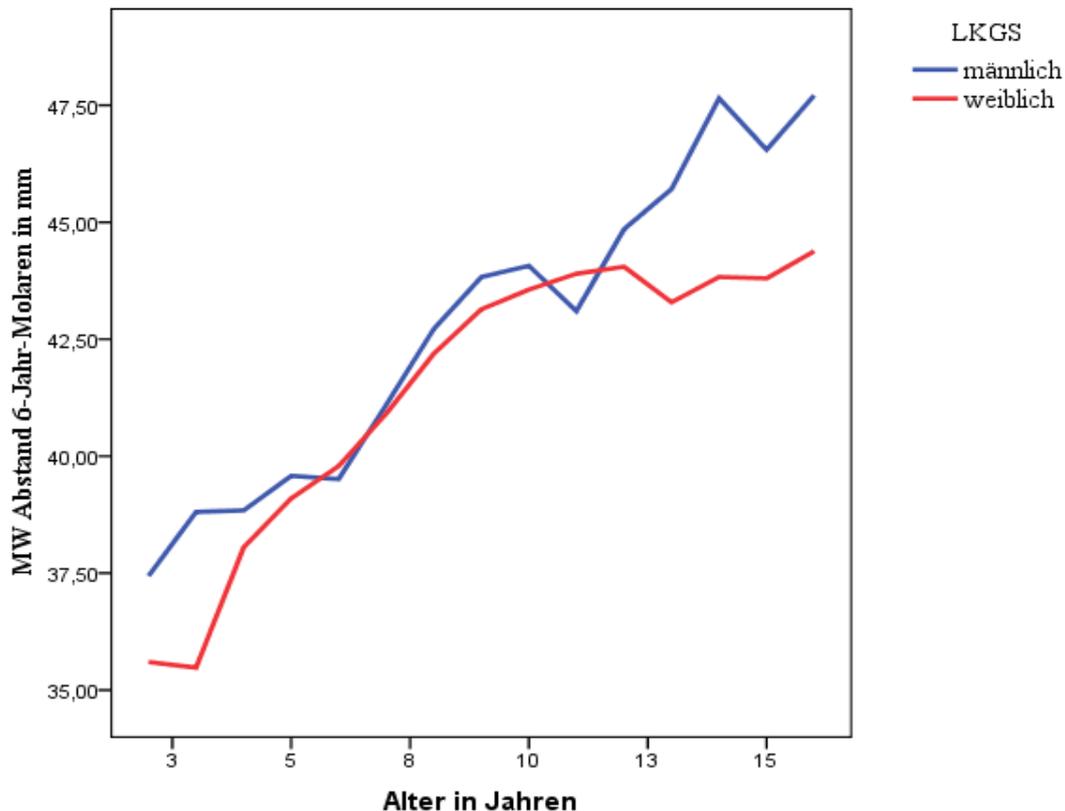


Abb. 41: Geschlechtsspezifische transversale OK-Entwicklung bei LKGS-Patienten.

In der weiteren Analyse wurde der Vergleich der Spaltlokalisationen (ein/beidseitig) bezüglich des transversalen Oberkieferwachstums durchgeführt. Bei den LKGS ergaben sich hinsichtlich dieser Parameter keine signifikanten Unterschiede bezüglich des transversalen Oberkieferwachstums ( $p=0,414$ , Abb. 42). Ein- und beidseitige Manifestationen hatten somit keinen signifikanten Einfluss auf die transversale Entwicklung.

Dasselbe Ergebnis zeigte sich erwartungsgemäß bei Manifestation der Spaltbildung als Lippen-Kieferspalten. Es fand sich kein signifikanter Unterschied einer Wachstumsverzögerung zwischen ein- oder beidseitiger Ausprägung ( $p=0,148$ ).

In einem letzten Schritt erfolgte nun die vergleichende Betrachtung zwischen der Lokalisation der LKGS in Abhängigkeit vom Geschlecht und bezüglich der transversalen OK-Entwicklung. Sowohl bei einseitigen LKGS ( $p=0,464$ , Abb. 43) sowie beidseitigen LKGS ( $p=0,363$ ) ergeben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Betrachtet man die Spaltbildungen des harten und weichen Gaumens im Vergleich zu den Lippen- und Lippen-Kieferspalten (im engeren Sinne als Kontrollgruppe ohne Beteiligung des Gaumens) ist festzustellen, dass sich jegliche Beteiligung des des Gaumens negativ auf die transversale Entwicklung des Kiefers auswirken.

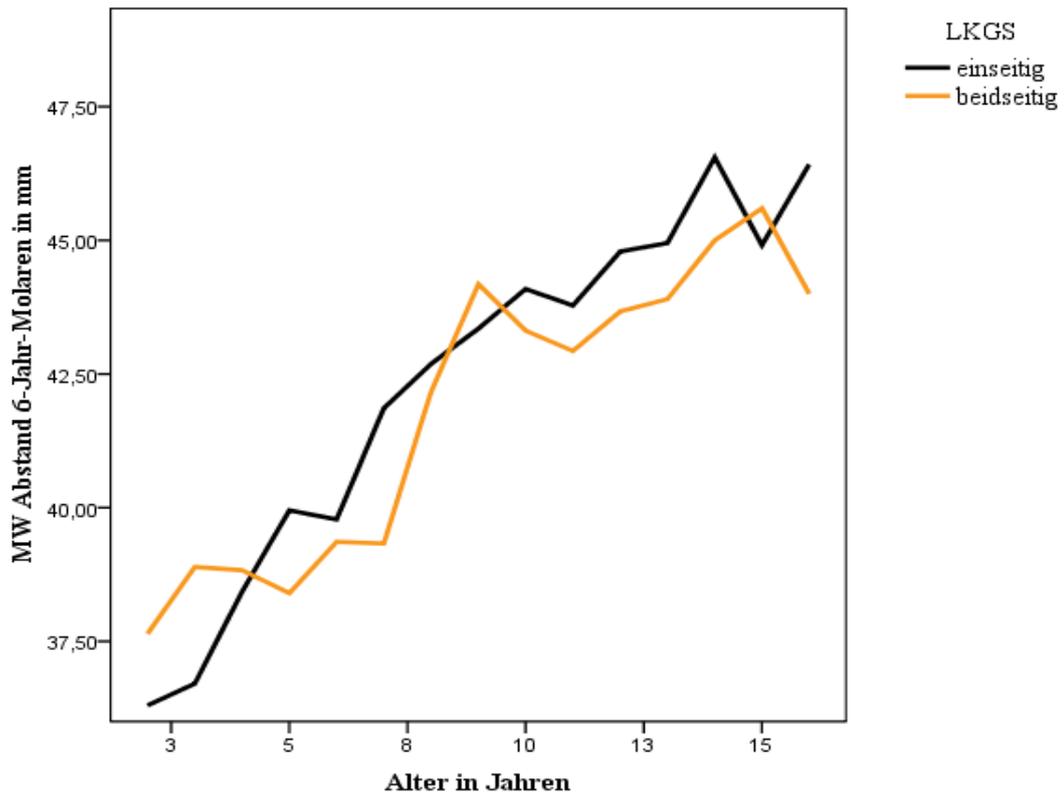


Abb. 42: Transversale OK-Entwicklung, Vergleich der Lokalisation der LKGS (ein/beidseitig).

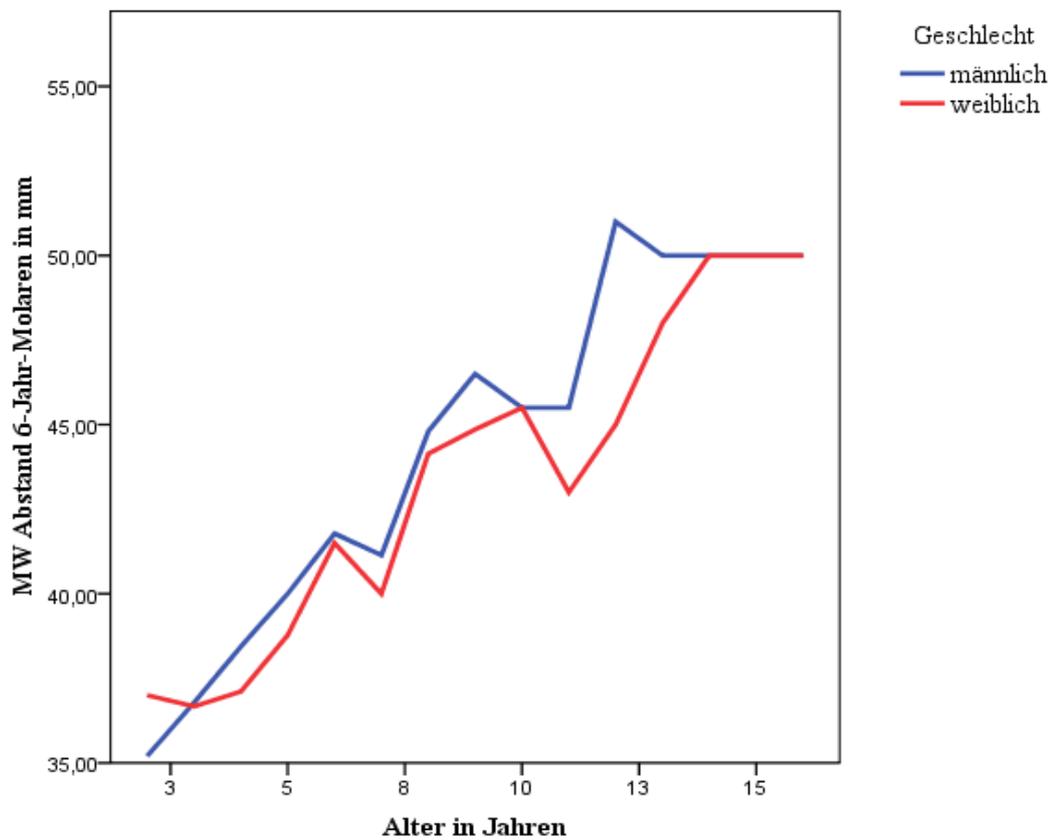


Abb. 43: Geschlechtsspezifisches transversales OK-Wachstum bei einseitigen LKGS.

## 5 Diskussion

Nach wie vor ist die Rehabilitation von Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen von der guten interdisziplinären Zusammenarbeit von unterschiedlichen Fachrichtungen wie der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, der Pädiatrie, den Zahnärzten und Kieferorthopäden sowie den involvierten Physiotherapeuten, Logopäden, Humangenetikern und im Speziellen auch Psychologen abhängig. Außerhalb der Klinik nehmen noch weitaus mehr Faktoren Einfluss auf die Entwicklung des Kindes. So wird die soziale Integration, die familiäre sowie soziale Situation von verschiedensten Seiten beeinflusst.

An dieser Stelle sei nochmal auf die zahlreichen Beratungsstellen, Arbeitskreise für Kinder und Eltern mit einer Fehlbildung oder syndromalen Erkrankung hingewiesen, die es den Familien Betroffener und Betroffenen erleichtern sollen mit dieser Fehlbildung umzugehen [4,11].

Die genauen Ursachen für die Entstehung einer Spaltbildung können bis heute noch nicht abschließend geklärt werden. Die beste Beschreibung des Entstehungsmechanismus wird in dem von Carter beschriebenen Schwellenwertmodell dargestellt. Hier wird deutlich, dass es sich bei der Spaltentstehung um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das durch unterschiedliche exogene und endogene Faktoren beeinflusst wird [2,46,80].

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 367 Patienten, die eine Fehlbildung im kraniofazialen Bereich aufwiesen, untersucht. Hierbei lag das Augenmerk bei 232 Patienten v.a. auf der klinischen Auswertung der zur Weichgaumenrekonstruktion verwendeten Furlow-Plastik und deren möglicher Einfluss auf die transversale Oberkieferentwicklung (n=206 Patienten). Der lange Studienzeitraum von 1979 - 2017 ergab die Möglichkeit einer ambulanten Nachverfolgung der Operations- und Messergebnisse bis in das junge Erwachsenenalter.

Die Erstvorstellung von Kindern in einer Klinik ist sehr heterogen und schwierig mit den vorhandenen Daten der Literatur zu vergleichen. Im Krankenhaus geborene Kinder werden sofort erfasst und bekommen einen Therapieplan, anderorts stellen sich geborene Kinder mit ihren Eltern oftmals erst im Alter von Wochen bis Monaten vor [111]. Klinisch schwer zu erfassende Befund, wie submuköse Gaumenspalten, werden manchmal erst im Alter von 4-5 Jahren vorgestellt, wenn logopädische Therapiesitzungen keinen Erfolg bringen.

Im Rahmen der Furlow-Plastik ist in unserer Analyse vor allem das Alter der Primäroperation ( $21,88 \pm 8,35$  Monaten) innerhalb der Literatur zu diskutieren. Generell findet diese Art der Weichgaumenplastik Anwendung sowohl im frühen (3-6 Monaten) oder späten (12-14

Monaten) Kindesalter [98]. In unserer Klinik wird diesbezüglich der späte Verschluss des Weichgaumens in einem Alter von 15-18 Monaten propagiert was auch von Horswell et. al [112] mit einem OP-Alter von circa 12,8 Monaten und bei Mann et al. [100] mit einem durchschnittlichen Alter von 15 Monaten bei Primärverschluss des Weichgaumens angegeben wird.

Bei Schubert et al. [91] waren die Patienten, welche aufgrund einer persistierenden velopharyngealen Insuffizienz erneut rekonstruiert werden mussten, in einem Alter von durchschnittlich 3,8 Jahren operiert worden. Studien, die zur Nutzung der Furlow-Plastik aufgrund velopharyngealer Insuffizienz durchgeführt wurden, können aber auch, je nach Zeitpunkt der Patientenvorstellung, ein deutlich älteres Patientenkontinuum aufweisen, beispielsweise zwischen 3,5 und 13 Jahren [92]. Betrachtet man unsere Ergebnisse und die hohe Standardabweichung von 8,35 Monaten bei unserem Patientenkontinuum, kann ein Einschluss in die Literatur gut erfolgen. Hierbei sind auch in unserem untersuchten Patientengut Kinder zwischen 13,53 Monaten und 30,23 Monaten vertreten. Dies war v.a. abhängig vom Primärkontakt der Kinder in unserer Klinik, der klinischen Symptomatik (z.B. submuköse Spalte) und der Compliance der Eltern. Hier sei noch einmal explizit darauf hingewiesen, dass submuköse okkulte Spalten oft sehr spät diagnostiziert werden, da sie erst in der Sprachentwicklung teilweise ab dem 4.-8. Lebensjahr auffallen.

In der Literatur zeigte sich in einer Studie über einen langen Beobachtungszeitraum von 1974-1998 von Petersen 2002 [113], dass von allen Spaltträgern männliche Patienten mit 58,47% eine ausgeprägte Form der kraniofazialen Fehlbildung aufwiesen, wobei es kleinere Schwankungen im Beobachtungszeitraum gab. Für die weiblichen Spaltträger resultierte hier ein Mittelwert von 41,53%. Die geschlechtsspezifische Verteilung der in unsere Studie einbezogenen Patienten, ergab ein ähnliches Verteilungsmuster (56,13% ♂ vs. 43,87 ♀) und fügt sich gut in die Literatur ein. Auch hier zeigte sich, dass bei weiblichen Patienten vor allem isolierte Gaumenspalten und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten vorwiegend beim männlichen Individuum zu finden waren, was mit der aktuellen Literatur im Einklang steht [16,29,56,113].

In unserem Patientengut wiesen männliche Patienten in einem Verhältnis von 1,85:1,0 eine LKGS und Lippenpalten in einem Verhältnis von 2,0:1,0 auf. Dem gegenüber fand sich bei den weiblichen Patienten die Manifestation einer Gaumenspalte in einem Verhältnis von 1,51:1,0. Zusammenfassend wiesen männliche Patienten signifikant häufiger eine LKGS und signifikant mehr weibliche Patienten eine Gaumenspalte auf.

Bei der detaillierten Untersuchung der Seitenlokalisierung zeigte sich, dass einseitige LKGS (n=135) am häufigsten und in absteigender Reihenfolge einseitige LK und isolierte Lippenspalten vertreten waren. Aber auch submuköse Gaumenspalten waren zu einem kleinen Anteil (n=6) vertreten. Im Vergleich zur Literatur beschreiben andere Autoren die beidseitige LKGS (mit durchschnittlich ca. 50% des Gesamtkomplexes) als häufigsten kraniofazialen Fehlbildungskomplex. Isolierten Gaumen- und Velumspalten (30%) sowie reine Lippen- bzw. Lippen-Kieferspalten folgten mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von etwa 20% [114]. In anderen Studien waren doppelseitige LKGS und doppelseitige LK-Spalten bei vorwiegend männlichem Patientengut nur zu ca. 20% vertreten. Gaumenspalten fanden sich bei 54% der weiblichen Patienten [113]. Darüber hinaus waren doppelseitige Lippenspalten sowohl in unserer Studie (0,81%) wie auch in der Untersuchung von Petersen [113] nur sehr selten (<1%) vertreten. Trotz des großen Patientenkollektivs (n=367) hatten wir keinen Patienten mit einer isolierten L3-Spalte.

Bei Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen wird häufig versucht, eine genetische Komponente im Erklärungsansatz zu finden. Wir konnten herausfinden, dass in unserem Patientengut insgesamt 6,5% der Untersuchten eine nachweisbare genetische Mutation aufwiesen. Am häufigsten war die Pierre-Robin-Sequenz (n=14) und das Van der Woude-Syndrom (n=3) neben unterschiedlichen Mikrodeletionen vertreten. Da die Eltern auch bewusst auf eine zusätzliche genetische Untersuchung verzichten konnten, war nur ein geringer Teil der Kinder im Fachbereich der Humangenetik registriert. In der Literaturrecherche werden über 500 verschiedene komplexe genetische Störungen, die Spaltdefekte umfassen, beschrieben. Jedoch sind die Pierre-Robin-Sequenz und das Van der Woude-Syndrom die häufigsten mit einer Spalte assoziierten Erkrankungen [115]. Diesbezüglich sei nochmals auf das Zusammenspiel mehrerer Gene sowie exogener Faktoren hingewiesen [82,83,89]. Eine getrennte Betrachtung dieses Zusammenhangs als kausaler Lösungsansatz ist nicht möglich.

Die Rehabilitation von Patienten, die eine Spaltmanifestation des sekundären Gaumens (Hart- und/oder Weichgaumenspalte) aufweisen, ist v.a. mit dem Ziel verbunden, eine funktionelle normale Aussprache und eine ungestörte Tubenbelüftung zu gewährleisten. Der velopharyngeale Abschluss, der durch einen Verschluss des Nasen-Rachenraums erreicht wird trägt dazu bei, dass Verschlusslaute ohne Entweichen der Luft über die Nase (offenes Näseln) ausgesprochen werden können. So stellt ein suffizient verlängertes Velum mit einer anatomisch rekonstruierten Muskulatur einen entscheidenden Beitrag dar.

So zeigt der postoperative Längengewinn nach Anwendung der Furlow-Plastik ein positives Outcome für den Patienten. Nach unseren Ergebnissen zeigt sich ein durchschnittlicher Längengewinn des Velums von  $9,31 \pm 3,31$ mm. Auch im Vergleich mit der Literatur konnte bei Schubert et al. [91] in einer Studie mit 114 Patienten ähnliche Ergebnisse aufgezeigt werden (mittlerer Längengewinn  $10,2 \pm 3,3$ mm). Die Steigerung des Längengewinnes ist u.a. auch von der Erfahrung des Operateurs abhängig [91], was sich in unserer Untersuchung erneut herausarbeiten lies. Da dies jedoch nicht signifikant bei der Größe des Patientenkollektives nachgewiesen werden konnte bleibt zu bemerken, dass vorrangig ein Operateur (n=114 Interventionen) diese OP bei konstant gutem Längengewinn durchführte, während in deutlich absteigender Reihenfolge weitere Chirurgen mit wesentlich weniger Erfahrung bei der Furlow-Plastik anwendeten. Wohlmöglich könnte in einer Metaanalyse zu diesem Thema die Erfahrung des Operateurs über einen Zeitraum von mehreren Jahrzehnten ein signifikantes Ergebnis aufweisen.

Schlussendlich ist aber umso wichtiger, dass diese Rekonstruktion einen kaum negativen Einfluss auf die Mittelgesichtsentwicklung zeigte und stellt weiterhin im Literaturüberblick eine gute Methode zur Korrektur-OP bei velopharyngealer Insuffizienz dar [90,93,97]. So wurden in dem untersuchten Patientengut nur 2 Patienten mittels chirurgischer GNE und 4 mittels LeFort I -Osteotomie und Oberkieferverlagerung behandelt. In allen anderen Fällen konnte eine Normalverzahnung durch funktionelle Kieferorthopädie erreicht werden.

Zur Untersuchung des postoperativen Outcomes können neben pädaudiologischen und phoniatischen auch nasoendoskopische Untersuchungen des Velumabschlusses durchgeführt werden. Bei suffizientem Operationsergebnis können hier gute Ergebnisse in funktioneller Hinsicht, in Lautbildung und Sprechvermögen erzielt werden [91,96]. Je nach Alter des Patienten bei der Primäroperation (in unserer Analyse  $21,88 \pm 8,35$  Monate) dürften auch unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der schon bereits entwickelten sprachlichen Fähigkeiten studententechnische Unterschiede ergeben, wobei das logopädische Training und eine mögliche Hörminderung einen entscheidenden Einfluss auf diese Entwicklungsstufe haben [91]. Vergleicht man die Furlow-Plastik mit anderen Rekonstruktionsarten, so bietet sich ein Vergleich mit der Longitudinalstudie (n=119) von Gunther et al. [116] bezüglich der intravelaren Veloplastik an. In dem Patientengut der intravelaren Plastik wiesen signifikant mehr Patienten eine postoperative Heiserkeit und Hypernasalität im Alter von 3 Jahren auf (34%) auf, die eine Sekundärrekonstruktion nötig machte.

In der weiterführenden Literatur gibt es auch kleinere Studien, welche Vergleiche zur Wardill-Kilner-Operationsmethode (ohne Inzision der nasalen Schleimhaut) zogen. Hierbei wurden von 21 Gaumenspaltpatienten 10 mit dieser modifizierten Plastik operiert, wobei kein unterschiedliches Outcome hinsichtlich Sprache, Wundheilung und Handling des OP-Verfahrens eruiert wurden. Die Furlow-Plastik war auch der Langenbeck-Technik hinsichtlich des Sprachklangs postoperativ überlegen. Unterschiede zwischen den artikulatorischen Fähigkeiten, Sprachverständnis, Sprachproduktion und Hörvermögen bestanden jedoch nicht [117].

Betrachtet man als zweiten Gesichtspunkt der chirurgischen Rehabilitation die möglichen Komplikationen nach Furlow-Plastik (lokale Wundinfektionen, Dehiszenzen, Asymmetrien durch Narbenzüge), so gab es in unserem gesamten Kollektiv (n=232 Patienten) nur bei 3,8% der Patienten die Notwendigkeit einer sekundären Rekonstruktion (n=9) bei größerer Dehiszenz im Bereich des Hart- oder Weichgaumens und bei 1,8% (n=4) Uvuladehiszenzen (postoperative Uvula bifida). Wundheilungsstörungen finden sich in den meisten Fällen am Übergang vom Hart- zum Weichgaumen, was sicherlich durch die anatomischen Gegebenheiten bedingt ist. Neben den bereits angesprochenen postoperativen Wundsituationen und guten funktionellen Ergebnissen seien noch einmal die geringen Dehiszenzen und Restlöcher, die geringeren Narbenzüge, die Zunahme der Dicke sowie Länge des Velums und die Möglichkeit, die Furlow-Plastik als Sekundärrekonstruktion einzusetzen, erwähnt [98,101,114]. Einige Nachteile, welche in der Beschreibung der Operationstechnik erfolgten (siehe Kapitel 1.4.3), bedingen zur Optimierung der Ergebnisse eine langjährige Erfahrung des Operateurs.

Spaltbildungen der knöchernen Regionen wie Kiefer, Hartgaumen oder Mittelgesicht, wirken sich insgesamt negativ auf das Transversalwachstum des Zwischenkiefers und Oberkiefers aus [52]. Grundsätzlich besitzt die chirurgische Therapie zwei Grundpfeiler. Der eine stellt den frühzeitigen Verschluss von Lippe und Gaumen zur Förderung der Sprachentwicklung dar. Der zweite Pfeiler besteht in dem späteren Verschluss des harten Gaumens zur Förderung des ungehinderten Wachstums der Maxilla [118]. Gerade diese Entwicklungsschritte gehen aufgrund der Fehlbildungen mit Beeinträchtigung der Artikulation und der Sprechverständlichkeit einher. Faktoren, welche diese Situation zusätzlich negativ beeinflussen können sind das transversale Defizit, die Kreuzbissstellung und die Diskrepanz der Zahnbögen [118,119]. Je nach Therapiekonzept (mit oftmals umstrittenem Zeitpunkt der chirurgischen Intervention) sehen manche Autoren den früher Gaumenverschluss als Ursache für eine retrognathe Maxilla, andere Studien propagieren bei einem frühen Gaumenverschluss kein

gestörtes Wachstum und verweisen auf eine altersentsprechend frühzeitige KFO-Therapie. Wiederum andere Untersuchungen machen die Entwicklung des Mittelgesichtes (im speziellen die transversale Oberkieferentwicklung) von der Technik des Gaumenspaltverschlusses abhängig [120].

Bei den insgesamt 206 Patienten innerhalb unserer Studie erfolgten die Abstandsmessungen der 6-Jahr-Molaren zur Beurteilung der transversalen Oberkieferentwicklung. Eine ähnliche Verteilung war mit überwiegend männlichen Patienten (57,3%) wie in dem Untersuchungsabschnitt der Furlow-Plastik zu verifizieren. Zwischen beiden Geschlechtern gab es innerhalb der Spaltgruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der transversalen Oberkieferentwicklung ( $p=0,363$ ). Spalten ohne Gaumenbeteiligung (Lippen- und Lippen-Kieferspalt) haben zumindest im männlichen Patientengut die größte Wachstumstendenz in der Breitenentwicklung ( $p=0,024$ ). Neben der angesprochenen verzögerten Entwicklungstendenz zeigt sich bei doppelseitigen Spalten eine schlechtere Entwicklungstendenz als bei einseitigen oder nur Lippenspalt. Im Rahmen unserer Untersuchung war die Gruppe an doppelseitigen Spalten jedoch zu klein, als dass im Vergleich zu einseitigen Fehlbildungen ein signifikanter Zusammenhang bestünde. In diesem Fall bietet sich eine Metaanalyse verschiedener Studien an. Ein Nachteil bei der Analyse des transversalen Oberkieferwachstums in der Studie ist die Kontrollgruppe. Da nicht alle Patienten ohne Spalte vom 1./2. bis 16./17. LJ hinsichtlich der transversalen Oberkieferentwicklung registriert wurden, wird lediglich ein Trend in der Entwicklung beschrieben. Da auch zumindest in unserer Analyse keine Berücksichtigung der bis dato durchgeführten KFO-Therapie erfolgte, könnte eine Studierweiterung den Fokus auf weitere spezifische Ergebnisse lenken. Ein Defizit der Patientenkohorte bezüglich des am Anfang großen Kollektivs von 367 Personen war die teilweise fehlende weitere ambulante Betreuung in unserer Klinik. Gründe hierfür sind die Weiterbetreuung in anderen Kliniken, Umzug, verspätete Kontrollen, chirurgische Interventionen in anderen Zentren oder fehlende Dokumentation. Diesbezüglich hätten sicherlich mehr Messungen und Verdichtungen der Ergebnisse stattfinden können.

Langfristig binden spezifische Probleme den Patienten an regelmäßige Behandlungen beim Arzt- oder Zahnarzt. Resultat der Fehlbildungen des Kiefers und des harten Gaumens ist das Einkippen der Spaltsegmente durch fehlenden Knochen. Des Weiteren ist auch das Zwischenkieferwachstum negativ beeinträchtigt, wobei eine verzögerte Dentition im Bereich der Spaltsegmente beobachtet wird [121]. Im Therapiebereich der Dysgnathie und KFO ist das Auflösen der Kreuzbissituation oftmals nur mit einem Kompromiss des linguale Einkippens der Seitenzähne möglich und birgt die Gefahr eines Rezidivs der Kreuzbissverzahnung mit

zusätzlichem Retentionsverlust. Zur Förderung des Oberkieferwachstums (transversal oder in der Spaltregion) werden primäre oder sekundäre Osteoplastiken notwendig. In der Literatur gab es diesbezüglich gute Ergebnisse mit Verbesserungen des marginalen Knochniveaus und zufriedenstellende parodontale Situationen für Zähne in der Spaltregion. Dies galt auch für durchbrechende Eckzähne, bei denen nach der Osteoplastik bei einseitigen Spalten eine ähnliche parodontale Situation im Bezug zum kontralateralen Eckzahn zu verifizieren war [51]. Perspektivisch wird sich zeigen, ob auch die Transplantation von Schädelknochen als dreidimensionales Verfahren eine Alternative zur Entnahmestelle des Beckenkammes mit ebenso guten Ergebnissen eine echte Alternative darstellt [122].

Als letztes sei erwähnt, dass unabhängig vom Wachstumsverhalten der Kiefer- und Gesichtsstrukturen, eine kontinuierliche Zusammenarbeit von Kieferorthopädie, HNO und MKG hinsichtlich der funktionellen und operativen Rehabilitation bei Kindern mit Spaltbildung essentiell ist. Die Entstehung einer kraniofazialen Fehlbildung ist multifaktoriell, komplex durch endogene und exogene Faktoren beeinflusst und bleibt Gegenstand der aktuellen Forschung.

Wesentlich ist jedoch neben der chirurgischen, logopädischen und physiotherapeutischen Rehabilitation die Unterstützung der Kinder und Eltern auf allen Ebenen um einen aufgeklärten Zutritt zur Gesellschaft zu gewährleisten.

## 6 Zusammenfassung

Die Behandlung von Patienten mit Spaltbildungen im Gesichtsbereich ist eine interdisziplinäre Aufgabe, die eine kontinuierliche Zusammenarbeit von Kieferorthopädie, HNO-Ärzten und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen voraussetzt, um eine optimale funktionelle und ästhetische Rehabilitation dieser Kinder zu gewährleisten.

Aufgrund der vielfältigen Ursachenforschung hat der erleichterte Zugang zur genetischen Beratung in den letzten Jahren zu neuen Erkenntnissen über die Ursachen spezieller Syndrome und endogener Einflüsse geführt [115]. Ein wegweisendes „Spalt-Gen“ konnte allerdings nicht eruiert werden [123].

In dieser Studie, die einen Überblick über die an einem „Zentrum“ behandelten Patienten über 38 Jahre (1979 – 2017) gibt, finden sich unter den behandelten Patienten 25 Kinder mit einer genetisch nachgewiesenen syndromalen Erkrankung. Die sehr geringe Anzahl dieser genetischen Tests und des Nachweises von Veränderungen liegt sicherlich in der Skepsis vieler Eltern gegenüber dieser Untersuchung, die sich erst in den letzten Jahren durch zunehmende Aufklärung geändert hat.

Die funktionelle und ästhetische Rehabilitation von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten erfolgt in den verschiedenen Zentren, die auf diese Therapie und die weiterführende Unterstützung der Patienten spezialisiert sind. Deutschlandweit variieren die Therapieregime hinsichtlich der angewandten Operationsmethoden und bevorzugten Operationszeitpunkte stark. Dies ist anhand der doch unterschiedlichen Behandlungsphilosophien zu begründen, in der Vertreter der frühen Operationszeitpunkte die frühfunktionelle Rehabilitation als zielführend sehen und Vertreter späterer Operationszeitpunkte v.a. die funktionelle Beeinträchtigung durch Narbenzüge und subperiostale Präparationsmethoden fürchten. So kann auch die Furlow-Plastik zur Weichgaumenrekonstruktion im frühen (3-6 Monaten) oder späteren (12-14 Monaten) Kindesalter erfolgen [100]. In unserer Studie spiegelt sich der typische Altersdurchschnitt mit 22 Monaten der Patienten wieder, welcher der Philosophie der späteren funktionellen Weichgaumenrekonstruktion entspricht. Der Längenzugewinn durch die doppelte Z-Plastik lag mit  $42,4\% \pm 15,4\%$  bei männlichen Patienten und mit  $42,5\% \pm 14,8\%$  bei weiblichen Patienten bezogen auf die primär gemessene Ausgangslänge. Diese deutliche Verlängerung erfolgte ohne Verwendung von Weichgewebe des harten Gaumens zur Verlängerung des weichen Gaumens, was sich in der Entwicklungstendenz des transversalen Oberkiefers abbildete.

Die Furlow-Plastik ist und bleibt unter Bezug zur einschlägigen Literatur eine Alternative in der Primär- und Sekundärrekonstruktion des Weichgaumens und velopharyngealer Insuffizienzen. Sowohl das funktionelle Outcome, die Längenzunahme des Velums ( $9,31 \pm 3,31$  mm) als auch

die geringe postoperative Komplikationsrate machen diese Methode zu einer sicheren Rekonstruktionstechnik.

Die funktionelle kieferorthopädische Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten stellt heute mittlerweile einen festen Therapiepfeiler der gesamten Behandlung von Spaltpatienten dar. Aufgrund der veränderten Anatomie des Gaumens ist bei Beteiligung der knöchernen Strukturen des sekundären Gaumens (Hartgaumen) ein in der Breite reduziertes Oberkieferwachstum im Gegensatz zu Spalten ohne Gaumenbeteiligung auffällig ( $p=0,024$ ). Vor allem männliche Patienten wiesen hier signifikant häufiger eine LKGS und weibliche häufiger eine Gaumenspalte auf ( $p<0,001$ ). Fehlbildungen ohne Gaumenbeteiligung haben, wenn auch nicht signifikant, die größte Wachstumstendenz in der Breitenentwicklung ( $p=0,122$ ). Diesbezüglich ist das kieferorthopädische Intervenieren bei klinischer Feststellung eines Kreuzbisses wünschenswert. Eine unterstützende präventive Maßnahme könnte die rechtzeitige Behandlung einer solchen Situation im Milch- oder frühem Wechselgebiss darstellen um eine stärkere Ausprägung und Folgeschäden zu verhindern [121].

## 7 Literaturverzeichnis

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC (2011) Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 12:167-178.
2. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC (2009) Cleft lip and palate. *Lancet* 374:1773-1785.
3. Die Entwicklung des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (2018) unter: <http://www.angeborene-fehlbildungen.com/Fehlbildungsmonitoring/Historisches.html> (abgerufen am 03.06.2018).
4. Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (2016) Jahresbericht 2016 unter: [http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz\\_mm/Dokumente/Jahresberichte/Bericht2016\\_WEB.pdf](http://www.angeborene-fehlbildungen.com/monz_mm/Dokumente/Jahresberichte/Bericht2016_WEB.pdf) (abgerufen am 03.06.2018).
5. European surveillance of congenital anomalies (2016) unter: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables> (abgerufen am 03.06.2018).
6. Adeyemo WL, James O, Butali A (2016) Cleft lip and palate: Parental experiences of stigma, discrimination, and social/structural inequalities. *Ann Maxillofac Surg* 6:195-203.
7. Searle A, Neville P, Waylen A (2017) Psychological growth and well-being in individuals born with cleft: An application of self-determination theory. *Psychol Health* 32:459-482.
8. Kramer FJ, Gruber R, Fialka F, Sinikovic B, Hahn W, Schliephake H (2009) Quality of life in school-age children with orofacial clefts and their families. *J Craniofac Surg* 20:2061-2066.
9. Chapple A, Ziebland S, McPherson A (2004) Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: Qualitative study. *BMJ* 394:1470.
10. Rowe R, Calnan M (2006) Trust relations in health care – The new agenda. *Eur J PublicHealth* 16:4–6.
11. Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger (IFUS) Information (2018) unter: <http://www.spaltkind.de/infos.htm> (abgerufen am 04.06.2018).
12. Fogh-Anderson P: Ätiologie und Epidemiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. In: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Thieme, Stuttgart-New York, 1982, S. 13.
13. Haym, J (1950) Über die Häufigkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. *Zahnärztl. Rdsch* 59:360.

14. Neumann D, Koberg W, Frank A: Die Häufigkeit der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. In: Schuchardt K, Steinhardt G, Schwenzer N (Hrsg): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Thieme, Stuttgart, 1973, S. 2.
15. Tolarova MM (1987) Orofacial clefts in Czechoslovakia: incidence, genetics, and prevention of cleft lip and palate over a 19-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg* 21:19-25.
16. Tolarová M (1987) A study of the incidence, sex-ratio, laterality and clinical severity in 3,660 probands with facial clefts in Czechoslovakia. *Acta Chir Plast* 29:77-87.
17. Hintz JA, Lindner H. 1987. Familienuntersuchungen am Spaltträgerkrankengut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unter besonderer Berücksichtigung sogenannter Mikrosymptome bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Halle: Universität.
18. Baljet B, Heyke GC (1992) History of classification systems of conjoined twins by specific consideration of the classification systems of Louis Bolk (1866-1930). *Ann Anat* 17:361-8.
19. Allori AC, Mulliken JB, Meara JG, Shusterman S, Marcus JR (2017) Classification of Cleft Lip/Palate: Then and Now. *Cleft Palate Craniofac J* 54:175-188.
20. Davis JS, Ritchie HP (1922) Classification of congenital clefts of the lip and palate. *J Am Med Assoc* 79:1323.
21. Veau, V (1931) Division palatine: Anatomie- chirurgie phonétique. By Victor Veau, Chirurgien de l'Hôpital des Enfants assistés, with the collaboration of Mme. S. Borel with 786 illustrations. Masson et Cie Fr. 140:568.
22. Veau, V (1937) Hasenscharten menschlicher Keimlinge auf der Stufe 21 - 23 mm SSL. *Anat Entwickl Gesch* 108:459-64.
23. Fogh-Andersen P: Inheritance of Hare Lip and Cleft Palate. *Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, Copenhagen, 1942, pp.15-65.*
24. Fogh-Andersen P: Incidence and aetiology. In: Edwards M, Watson AC (Eds.): *Advances in the Management of Cleft Palate.* Churchill Livingstone, Edinburgh, 1980, S. 43-8.
25. Kernahan DA, Stark, RB: A new classification for cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 22:435.
26. Bethmann W, Koch J (1967) Das Thallwitzer Modell der Einteilung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalten und die Häufigkeit dieser Mißbildungen. *Zschr ärztl Fortbild* 61:733-8.
27. Pfeifer G, Pirsig W, Wulff J, Wulff H: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: chirurgische, otologische und sprachliche Behandlung. Ernst Reinhardt Verlag, München, 1981, S. 12.

28. Pfeifer G: Craniofacial Anomalies - The Key to a Surgical Classification of Human Malformations. In: Pfeifer G (Hrsg): Craniofacial Abnormalities and Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. 4<sup>th</sup> Hamburg International Symposium. Thieme, Stuttgart-New York, 1991, pp. 27-40.
29. Neumann HJ: Entstehung, Prävention und klinisches Bild der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. In: Andrä A, Neumann HJ (Hrsg): Lippen- Kiefer- Gaumenspalten. Einhorn-Press-Verlag, Reinbeck, 1996, S. 13-91.
30. Kriens O: LAHSHAL - A concise Documentation System for Cleft Lip, Alveolus and Palate Diagnoses. In: Kriens O (ed): What is a Cleft Lip and Palate? Proceedings of an Advanced Workshop Bremen 1987. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1989.
31. Koch J: On the Diagnostics of Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. In: Celesnik F (ed): Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. Maribor, 1968, pp. 99-106.
32. Schultes G, Gaggl A, Kärcher H (1999) Comparison of Periodontal Disease in Patients with Clefts of Palate and Patients with Unilateral Clefts of Lip, Palate and Alveolus. Cleft Palate Craniofacial Journal 36:322-327.
33. Keller HU (1974) Lippenkiefergaumenspalten. Schweiz Rundschau Med (Praxis) 63. Obwegeser J, Metzler P: Kraniofaziale Anomalien. In: Kruse Gujer A, Jacobsen C, Grätz K (Hrsg) Facharztwissen Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 259-276.
34. Scheller K., Röckl T, Scheller C, Schubert J (2013) Lower concentrations of B-vitamin subgroups in the serum and amniotic fluid correlate to cleft lip and palate appearance in the offspring of A/WySn mice. J Oral Maxillofac Surg 71:1601-1607.
35. Ehrenfeld M, Schwenger N, Bacher M: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. In: Schwenger N, Ehrenfeld M (Hrsg): Spezielle Chirurgie. Thieme, Stuttgart - New York, 2002, S. 195-233.
36. Obwegeser JA (2007) Maxillary and midface deformities: characteristics and treatment strategies. Clin Plast Surg 34:519-33.
37. Tessier P (1976) Anatomical classification facial, cranio-facial and latero-facial clefts. J Maxillofac Surg 4:69-92.
38. Fearon JA (2008) Rare craniofacial clefts: a surgical classification. J Craniofac Surg 19:110-2.
39. DeMyer W (1967) The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum occultum, hypertelorism, and median cleft nose, lip, and palate. Neurology 17:961-71.
40. Bremerich A, Eufinger H, Hinrichsen K, Machtens E (1993) Die quere Gesichtsspalte, Formale Genese, klinisches Erscheinungsbild, operatives Vorgehen. Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir 17:313-314.

41. Stark R., Saunders DE (1962) The first branchial syndrome *Plast. Reconstr Surg* 29: 229-38. Spemann H: Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Springer-Verlag, Berlin, 1936, S. 91-109.
42. Schubert J: Missbildungen und Anomalien des Kiefers und des Gesichts. In: Hochstein HJ (Hrsg): Rosenthals spezielle Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Barth, Leipzig, Heidelberg, 1991, 15-30.
43. Moore KL: Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 1990. S. 220-237.
44. Sadler TW, Langmann J, Medizinische Embryologie. 9. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart – New York, 1998, 323-353.
45. Bommas-Ebert U, Voß R: Die Entwicklung der restlichen Kopfreion. In: Bommas-Ebert U, Teubner P, Voß R (Hrsg): Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 3. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 2011, S.46-66.
46. Töndury G: Über die Genese der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. In: Schuchardt K (Hrsg): Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Thieme, Stuttgart, 1955, S. 1-8.
47. Hinrichsen K: Early Development and Morphology of the Human Head. In: Pfeifer G (ed): Craniofacial Abnormalities and Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. 4<sup>th</sup> Hamburg International Symposium. Thieme, Stuttgart- New York, 1991, pp. 16-23.
48. Hinrichsen K (1985) The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 98:1-79.
49. Schweiberer GHL, Pfeiffer G: Mißbildungen und Kieferanomalien Indikation zur Operation. 1. Auflage Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1981, S. 202-211.
50. Gritli-Linde A (2007) Molecular control of secondary palate development. *Dev Biol* 301:309-326.
51. Bohn A (1963) Dental anomalies in harelip and cleft palate. *Acta Odontol Scand* 21:1-109.
52. Friede H, Johanson B (1974) A follow-up study of cleft children treated with primary bone grafting: Orthodontic aspects. *Scand J Plast Reconstr Surg* 8:88-103.
53. Andlin-Sobocki A, Eliasson LÅ, Paulin G (1995) Periodontal evaluation of teeth in bone grafted regions in patients with unilateral cleft lip and cleft palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 107:144-152.
54. Pfeifer G: Angeborene Fehlbildungen des Gesichtes, der Kiefer und der Mundhöhle. In: Opitz H, Schmid F (Hrsg): Handbuch der Kinderheilkunde, Bd IX. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1968, S. 347–400.
55. Langman J: Medizinische Embryology, 2. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1972, S. 20-45.

56. Hoppe W (1965) Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Ätiologie, Pathogenese und Therapie. Enke, Stuttgart.
57. Christensen K (1999) The 20th century Danish facial cleft population--epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofac J* 36:96-104.
58. Christensen K, Fogh-Andersen P (1993) Cleft lip (+/- cleft palate) in Danish twins, 1970-1990. *Am J Med Genet* 47:910-6.
59. Carter CO (1969) Genetics of common disorders. *Br Med Bull* 25:52-7.
60. Koch J: On the Diagnostics of Clefts of the Lip, Alveolus and Palate. In: Celesnik F (ed): *Clefts of the Lip, Alveolus and Palate*. Maribor, 1968, pp. 99-106.
61. Dörrie N, Föcker M, Freunscht I, Hebebrand J (2014) Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23:863-75
62. Romitti P, Lidral AC, Munger RG, Daak-Hirsch S, Burns TL, Murray JC (1999) Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: evaluation of genotype-environment interactions from a population-based case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 59:39-50.
63. Wehby GL, Uribe LM, Wilcox AJ, Christensen K, Romitti PA, Munger RG, Lie RT (2017) Interaction between smoking and body mass index and risk of oral clefts. *Ann Epidemiol* 27:103-107.
64. Moore KL: *Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen*. 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 1990.
65. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H (2014) Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 29:809-23.
66. Holková R, Molnárová A, Nemeč R, Brozman M, Fábry J, Horáková E (1994) Relation between toxoplasmosis and orofacial clefts in children. *Bratisl Lek Listy* 95:64-7.
67. Andreae S: *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen*, 2. Aufl., Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2008, S. 931-933.
68. James A, Oluwatosin B, Njideka G, Babafemi, Benjamin OG, Olufemi D, Leo R, Folorunso I, Phylis, Olusina O (2014) Cleft-Palate Exposed in Newborns of Mothers on Highly Active Retroviral Therapy. *Oral Surg* 7:102-106.
69. Cartos VM, Palaska PK, Zavras AI (2012) Antiretroviral prophylaxis and the risk of cleft lip and palate: preliminary signal detection in the food and drug administration's adverse events reporting system database. *Cleft Palate Craniofac J* 49:118-21.
70. Informationen zur Verträglichkeit von Arzneimitteln in Schwangerschaft und Stillzeit (2018) unter: <http://www.embryotox.de/einfuehrung.html> (abgerufen am 19.06.2018)
71. Wiedemann HR: *Wiedemanns Atlas klinischer Syndrome: Phänomenologie, Ätiologie, Differenzialdiagnose*, 6. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2010, S. 26.

72. Scheller K, Kalmring F, Schubert J (2016) Sex distribution is a factor in teratogenically induced clefts and in the anti-teratogenic effect of thiamine in mice, but not in determined cleft appearance. *J Craniomaxillofac Surg* 44:104-9.
73. Bethmann W (1975) Einige humangenetische Aspekte bei Mißbildungen und Syndromen im Kiefer-Gesichtsbereich. *Stomatol* 25: 107-118.
74. Horch HH: *Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie II: Praxis der Zahnheilkunde 10/II*, 3. Aufl., Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore, 1998, S. 21-13
75. Scheller K, Orce y Tiggers J, Schubert J (2013) Vitamin B-complex application promotes secondary palate development in a palate organ model of the A/WySnJ mouse. *J Oral Maxillofac Surg* 71:143-150.
76. Scheller K., Röckl T, Scheller C, Schubert J (2013) Lower concentrations of B-vitamin subgroups in the serum and amniotic fluid correlate to cleft lip and palate appearance in the offspring of A/WySn mice. *J Oral Maxillofac Surg* 71:1601-1607.
77. Niebyl JR, Blake DA, Rocco LE, Baumgardner R, Mellits ED (1985) Lack of maternal metabolic, endocrine, and environmental influences in the etiology of cleft lip with or without cleft palate. *Cleft Palate J* 22:20-8.
78. Schubert J, Schmidt R, Syska E (2002) B group vitamins and cleft lip and cleft palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 31:410-413.
79. Koletzko B, Pietrzik K (2004) Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Arztebl* 101:1670-81.
80. Andrä, A, Neumann, HJ: *Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Ätiologie, Morphologie, Klinik, komplexe Rehabilitation*. Barth, Leipzig, 1989.
81. Lima FV, Koutrolou-Sotiropoulou P, Parikh PB, Avila C, Butler J, Stergiopoulos K (2016) Pregnant women with heart disease: Placental characteristics and their association with fetal adverse events. *Acute Card Care* 18:56-64.
82. Schubert J, Krost B (2006) Prevention of cleft lip and palate. Reducing risk of recurrence-a 25-year clinical experience. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10:301-305.
83. Schubert J, Metzke H, Bittroff H, Hintz J, Lindner H (1988) The significance of microforms of CLP for anomalies and malformations of the jaws and face. *Acta Chir Plast* 30:14-20.
84. Niswander JD, MacLean CJ, Chung CS, Dronamraju K (1972) Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. *Lancet* 21:858-60.
85. Falconer DS (1965) The inheritance of liability to certain diseases, estimated from the incidence among relatives. *Ann Hum Genet* 29:51-76.
86. Carter CO (1969) Genetics of common disorders. *Br Med Bull* 25:52-7.
87. Carter CO (1961) The inheritance of congenital pyloric stenosis. *Br Med Bull* 17:251-4.

88. Kurisu K, Niswander JD, Johnston MC, Mazaheri M (1974) Facial morphology as an indicator of genetic predisposition to cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 26:702-14.
89. Schubert J, Metzke H, Bittroff H, Hintz J, Lindner H (1988) The significance of microforms of CLP for anomalies and malformations of the jaws and face. *Acta Chir Plast* 30:14-20.
90. Abdel-Aziz M, Nassar A, Rashed M, Naguib N, El-Tahan AR (2015) Furlow palatoplasty for previously repaired cleft palate with velopharyngeal insufficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79:1748-51.
91. Schubert J, Bartel-Friedrich S, Hemprich A (2002) Furlow palatoplasty-experiences with 114 consecutive cases. *Mund Kiefer Gesichtschir* 6:309-13.
92. Furlow LT jr (1986) Cleft palate repair by double opposing Z-plasty. *Plast Reconstr Surg* 78:724–738.
93. Arosarena OA (2007) Cleft lip and palate. *Otolaryngol Clin N Am* 40:27–60.
94. Hausamen, JE, Machtens E, Reuther JF, Eufinger H, Kübler A, Schliephake, H: *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 2012, 336.
95. Walter C, Meisel HH (1978) A new method for the closure of a cleft palate. *J Maxillofac Surg*.6:222-6.
96. Reddy RR, Reddy SG, Banala B, Bronkhorst E, Kummer AW, Kuijpers-Jagtman AM, Bergé SJ (2016) Use of a modified Furlow Z-plasty as a secondary cleft palate repair procedure to reduce velopharyngeal insufficiency. *Int J Oral Maxillofac Surg* 45:170-6.
97. Nardini G, Flores RL (2015) A systematic review comparing furrow double-opposing z-plasty and straight-line intravelar veloplasty methods of cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg* 135:927e-928e.
98. Randall P, LaRossa D, Solomon M, Cohen M (1986) Experience with the Furlow double-reversing Z-plasty for cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg* 77:569-76.
99. Schubert J, Krost B (2006) Prevention of cleft lip and palate. Reducing risk of recurrence-a 25-year clinical experience. *Mund Kiefer Gesichtschir* 10:301-5
100. Mann EA, Sidman JD (1994) Results of cleft palate repair with the double-reverse Z-plasty performed by residents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 111:76-80.
101. Dong Y, Dong F, Zhang X, Hao F, Shi P, Ren G, Yong P, Guo Y (2012) An effect comparison between Furlow double opposing Z-plasty and two-flap palatoplasty on velopharyngeal closure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:604–611.
102. Stöckli PW, Ben-Zur ED, Hotz RP: *Zahnmedizin bei Kindern und Jugendlichen*. 3. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, S. 82.
103. Van der Linden F: *Gesichtswachstum und faziale Orthopädie*. 1. Aufl. Quintessenz, München, 1984, S. 53-71.

104. Moorrees CFA (1960) The dentition of the growing child – A longitudinal study of dental development between 3 and 18 years of age. *American Journal of Orthodontics* 46:702-3.
105. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J: *Duale Reihe Anatomie*. 2. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart- New York, 2007, S. 1023.
106. Langberg BJ, Arai K, Miner RM (2005) Transverse skeletal and dental asymmetry in adults with unilateral lingual posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial* 127:6-15.
107. Santos Pinto A, Buschang PH, Throckmorton GS, Chen P (2001) Morphological and positional asymmetries of young children with functional unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 120:513-520.
108. Braun I. 2008. *Kraniometrische Querschnittsstudie über die transversEntwicklung vom Säugling bis zum Erwachsenen Korrelationen zwischen Kanium-, Gebiss- und Unterkieferbreite [Dissertation]*. Marburg: Universität.
109. Schnell B (2012) *Fehlende Breitenentwicklung des Oberkiefers: Zusammenhänge zwischen chronischen Atemwegsinfektionen und Störungen der Gebissentwicklung bei Kindern*. BZB 1:52-7.
110. Hesse KL, Artun J, Joondeph DR, Kennedy DB (1997) Changes in condylar position and occlusion associated with maxillary expansion for correction of functional unilateral posterior crossbite. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111:410-8.
111. Mølsted K (1999) *Treatment Outcome in Cleft Lip and Palate: Issues and Perspectives*. *Crit Rev Oral Biol Med* 10:225-239.
112. Horswell BB, Castiglione CL, Poole AE, Assael LA (1993) The double-reversing Z-plasty in primary palatoplasty: operative experience and early results. *J Oral Maxillofac Surg* 51:145-9.
113. Petersen S. 2002. *Patienten mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten: Eine epidemiologische Studie von 1974 bis 1998 [Dissertation]*. Bochum: Ruhr-Universität.
114. Carlisle MP, Sykes KJ, Singhal VK (2011) Outcomes of sphincter pharyngoplasty and palatal lengthening for velopharyngeal insufficiency: a 10-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:763–766.
115. Wójcicki P, Koźlik MJ, Wójcicka K (2016) Genetic Factors in Selected Complex Congenital Malformations with Cleft Defect. *Adv Clin Exp Med* 25:977-987.
116. Gunther E, Wisser JR, Cohen MA, Brown AS (1998) Palatoplasty: Furlow's double reversing Z-plasty versus intravelar veloplasty. *Cleft Palate Craniofac J* 35:546-9.
117. Spauwen PH, Goorhuis-Brouwer SM, Schutte HK (1992) Cleft palate repair: Furlow versus von Langenbeck. *J Craniomaxillofac Surg* 20:18-20.
118. Mølsted K (1999) *Treatment Outcome in Cleft Lip and Palate: Issues and Perspectives*. *Crit Rev Oral Biol Med* 10:225-239.

119. Schultes G, Gaggl A, Kärcher H (1999) Comparison of Periodontal Disease in Patients with Clefts of Palate and Patients with Unilateral Clefts of Lip, Palate and Alveolus. *Cleft Palate Craniofacial Journal* 36:322-327.
120. Zemann W, Karcher H, Drevensek M, Kozelj V (2011) Sagittal maxillary growth in children with unilateral cleft of the lip, alveolus and palate at the age of 10 years: an intercentre comparison. *J Craniomaxillofac Surg* 39:469-474.
121. Harzer W: Checklisten der Zahnmedizin: Kieferorthopädie und Behandlungsaufgaben bei der interdisziplinären Betreuung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalten. 1. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart-New York-Delhi-Rio, 2011, S. 344-346.
122. Hudak KA, Hettinger P, Denny AD (2014) Cranial bone grafting for alveolar clefts: a 25-year review of outcomes. *Plast Reconstr Surg* 133:662e-668e.
123. Mangold E, Ludwig KU, Birnbaum S, Baluardo C, Ferrian M, Herms S, Reutter H, de Assis NA, Chawa TA, Mattheisen M, Steffens M, Barth S, Kluck N, Paul A, Becker J, Lauster C, Schmidt G, Braumann B, Scheer M, Reich RH, Hemprich A, Pötzsch S, Blaumeiser B, Moebus S, Krawczak M, Schreiber S, Meitinger T, Wichmann HE, Steegers-Theunissen RP, Kramer FJ, Cichon S, Propping P, Wienker TF, Knapp M, Rubini M, Mossey PA, Hoffmann P, Nöthen MM. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Nat Genet.* 2010 Jan;42(1):24-6. doi: 10.1038/ng.506. Epub 2009 Dec 20.

## 8 Thesen

1. Bei Gaumenspalten und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten findet sich ein verzögertes und in der Breite reduziertes Oberkieferwachstum.
2. Die transversale Entwicklung des Oberkiefers bei Spaltbildungen ohne Gaumenbeteiligung (Lippen- und Lippen-Kieferspalten) zeigt diese eingeschränkte Wachstumstendenz nicht.
3. Jegliche Beteiligung der knöchernen Strukturen, wie des Kiefers und des Gaumens wirkt sich negativ auf die transversale Entwicklung des Kiefers aus.
4. Die Furlow-Plastik verzichtet auf die Verwendung von Weichgewebe des harten Gaumens zur Verlängerung des weichen Gaumens.
5. Die Furlow-Plastik zeigt einen durchschnittlichen Längengewinn von mehr als 42% bezogen auf die Ausgangsmessung.
6. Es findet sich ein Zusammenhang zwischen einem Längenzugewinn durch die Furlow-Plastik und einer langen Erfahrung des Operateurs.
7. Die transversale Breitenentwicklung ist durch die Furlow-Plastik nicht beeinträchtigt.
8. Eine sekundäre Velopharynxplastik war nur zu einem geringen Prozentsatz (5,1%) nötig.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe. Die in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikum erstellten Bilder sind mit ausdrücklichem Einverständnis der Patienten, bzw. ihrer Erziehungsberechtigten, in dieser Arbeit verwendet worden.

Halle/Saale, den

Dr. Martin Twieg

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Hiermit versichere ich, dass ich die Promotion bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Halle/Saale, den

Dr. Martin Twieg

## **Danksagung**

Im Rahmen dieser Studie und darüber hinaus danke ich insbesondere meiner Betreuerin Frau PD Dr. Dr. Scheller für die Überlassung des Themas und den vielen Informationen, mit denen erst verschiedene interessante Aspekte in der Analyse entwickelt werden konnten. Auch für die Begutachtung des Manuskriptes sowie die kreativen und kritischen Anmerkungen der verschiedenen Kapitel bin ich sehr dankbar. Die kurzen unkomplizierten Dienstwege und stets ein offenes Ohr für private Angelegenheiten schätze ich sehr.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Eckert für die Zeit in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie am Klinikum. In der Weiterbildung zum Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen bedanke ich mich für die Menschlichkeit innerhalb und außerhalb des Berufes.

Tiefe Dankbarkeit möchte ich meinen Eltern entgegenbringen, die mir stets den Rücken für meine berufliche und private Laufbahn freihalten.