

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie
(Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Schliephake)
im Zentrum Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Epidemiologischer Vergleich und Analyse
der operativen Versorgung von Patienten
mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten
- eine Mono-Center Analyse**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
für Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johanna Luise Charlotte Kolle

aus

Bremen

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in PD Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. A. Olthoff

Prüfungskommission

Referent/in PD Dr. med. Dr. med. dent. P. Kauffmann

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Epidemiologischer Vergleich und Analyse der operativen Versorgung von Patienten mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten - eine Mono-Center Analyse“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden für das Paper „Epidemiological and clinical evaluation of patients with a cleft in central Germany: A mono-center analysis“ verwendet, dieses befindet sich aktuell im Peer-Review.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1 Ätiopathogenese und Häufigkeit	2
1.2 Spaltformen	7
1.3 Das Göttinger Therapiekonzept	10
1.4 Fragestellung	13
2. Material und Methodik	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Katalogisierung und Datenbankerstellung	14
2.3 Statistische Auswertung	16
2.4 Datenschutz	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Entwicklung der Patientenzahl im Verlauf der Jahre	18
3.2 Häufigkeits- und Geschlechtsverteilung der Spaltformen	23
3.3 Anamnese, Komorbiditäten und Operationen	30
4. Diskussion	47
4.1 Entwicklung der Patientenzahl im Verlauf der Jahre	49
4.2 Häufigkeits- und Geschlechtsverteilung der Spaltformen	51
4.3 Anamnese, Komorbiditäten und Operationen	58
4.4 Konklusion	73
5. Zusammenfassung	74
6. Anhang	75
7. Bibliografie	76

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Gesichtsentwicklung	3
Abb. 2: Geschlechtsverteilung der LKG-Spaltpatienten	18
Abb. 3: Neugeborene LKG-Spaltpatienten ab dem Jahr 1994	19
Abb. 4: Neugeborene LKG-Spaltpatienten im Geschlechtsvergleich	21
Abb. 5: Betroffene Familienmitglieder bei positiver Familienanamnese	31
Abb. 6: Auffälligkeiten während der Schwangerschaft im Geschlechtsvergleich	32
Abb. 7: Anzahl der Patienten mit syndromaler Spaltbildung	34
Abb. 8: Verteilung der Syndrome im Geschlechtsvergleich	35
Abb. 9: Vergleich aller durchgeführten Operationen mit den Korrekturoperationen	43
Abb. 10: Übersicht der Korrekturoperationen	44
Abb. 11: Anzahl der im Untersuchungszeitraum durchgeführten Korrekturoperationen	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Göttinger Behandlungskonzept	11
Tabelle 2: Verteilung der Spaltformen	23
Tabelle 3: Verteilung der Sonderformen der Gesichtsspalten	28
Tabelle 4: Auflistung der Komorbiditäten	37
Tabelle 5: Anzahl der Komorbiditäten im Kollektiv der nicht-syndromalen Spaltpatienten mit gesonderter Betrachtung der Spaltformgruppen	39
Tabelle 6: Prozentuale Anteile der Spaltformgruppen an Untergruppen des Gesamtkollektivs	41
Tabelle A1: Übersicht der Korrekturoperationen in den Spaltformgruppen	75

Abkürzungsverzeichnis

HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
ID	Identifikator
KFO	Kieferorthopädie
LKG	Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
OK	Oberkiefer
SQL	Structured Query Language
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten gehören als kraniofaziale Dysplasien nicht nur zu den häufigsten Fehlbildungen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich (Jamilian et al. 2007), sondern zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen generell (Dixon et al. 2011). Über die letzten Jahrzehnte hinweg konnte sowohl eine steigende Inzidenz, als auch eine erhöhte Frequenz beobachtet werden (Bell et al. 2013), was auf mehrere Ursachen zurückgeführt werden kann.

Zum einen konnte die Diagnostik in den letzten Jahrzehnten erheblich verbessert werden, was dazu führte, dass z. B. auch Mikroformen der Spaltausbildung schneller erkannt werden können (Abramson et al. 2015). Zum anderen ist nicht nur die Säuglingssterblichkeit erheblich zurückgegangen, auch die Operationssterblichkeit konnte reduziert werden. Diese spielt gerade bei operativen Eingriffen im Säuglingsalter, welche bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten zum Erreichen eines optimalen Ergebnisses erforderlich sind, eine wichtige Rolle (Hodges 2010; McHeik et al. 2006).

Es hat sich gezeigt, dass eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit aller an der Behandlung von LKG-Patienten beteiligten Disziplinen essentiell für ein gelungenes Behandlungsergebnis ist, weswegen gerade in den Spaltzentren sehr viel Wert auf eine gute Zusammenarbeit aller an der Behandlung von LKG-Patienten beteiligten Fachrichtungen gelegt wird (Stanier und Moore 2004). So konnten die Therapiemöglichkeiten und damit auch die ästhetischen und funktionellen Ergebnisse verbessert werden. Als direkte Folge hat sich die gesellschaftliche Akzeptanz von Spaltpatienten gesteigert, was wiederum durch eine leichtere Partnerfindung zu einer erhöhten Vererbungswahrscheinlichkeit führt (Trost et al. 2007).

Die gestiegene Inzidenz lässt also multifaktorielle Ursachen vermuten, allerdings gibt es aus den letzten Jahren wenige zusammengestellte valide Daten, die die Entwicklung des Patientenguts beschreiben. Die Universitätsmedizin Göttingen hat sich im Laufe der Jahre zu einem großen Spaltzentrum in Deutschland entwickelt und bietet mit gesammelten Patientendaten ab dem Jahr 2001 bis zum aktuellen Zeitraum eine gute Grundlage für die Untersuchung der epidemiologischen und klinischen Entwicklung der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten im mitteldeutschen Raum.

1.1 Ätiopathogenese und Häufigkeit

Die Entstehungsgeschichte lässt sich wissenschaftlich gut erfassen, wenn man sie in die Entwicklung und die Ursachen aufgliedert.

Während der Embryonalentwicklung entsteht das Gesicht durch die Vereinigung der Gesichtswülste, die dem Neuralleistenektomesenchym entstammen. Die Gesichtswülste setzen sich zusammen aus paarig angelegten Ober- und Unterkieferwülsten und dem Stirnfortsatz mit lateralen und medialen Nasenwülsten (Bernheim et al. 2006). Zeitlich gesehen spielt sich die Gesichtsentwicklung zwischen der vierten und zehnten Embryonalwoche ab (Smarius et al. 2017). Während die Lippe in der fünften bis siebten Woche gebildet wird, vollzieht sich die Entwicklung des Gaumens erst ab der siebten bis zur zwölften Woche. Nur innerhalb dieser teratogen kritischen, also für Veränderungen empfänglichen Periode, können exogene oder genetische Einflüsse zu Spaltbildungen in diesen Bereichen führen (Wantia und Rettinger 2002).

Bei den Spaltbildungen unterscheidet man zwischen primären und sekundären Spaltbildungen. Erstere zeichnen sich dadurch aus, dass es zu einer Fusionsstörung entlang der eigentlichen Verschmelzungslinien kommt, die Gesichtswülste also keinen ausreichenden Kontakt zueinander erhalten. Nach dem derzeitigen Konsens wird davon ausgegangen, dass dies durch eine Hypoplasie der entsprechenden Gewebe, oder aber eine falsche Wachstumsrichtung verursacht wird. Sekundäre Spaltbildungen sind durch ein Aufreißen bzw. Auflösen einer bereits bestehenden Verbindung gekennzeichnet, was durch eine Nichtfusionsfähigkeit des Epithels ausgelöst wird (Greene 1963; Wilhelm und Braumann 2012).

Der Thieme Verlag veröffentlichte eine Darstellung zur Gesichtsentwicklung (Schwab W 2006), die hier modifizierter Form verwendet wird:

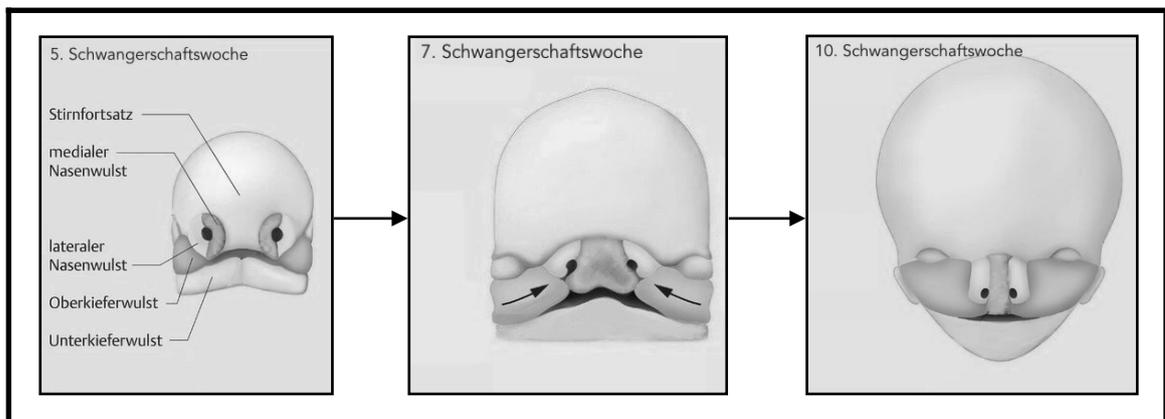


Abb.1: Schematische Darstellung der Gesichtsentwicklung; modifiziert nach Thieme, Grundlagen der Gesichts-, Gaumen-, und Zungenentwicklung, (Schwab W 2006). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

Zu Beginn der Bildung des primären Gaumens wachsen die horizontalen Fortsätze der Stirnwulst und der Oberkieferwülste in die Nasen- und Mundhöhle ein und begrenzen so das Stomodäum. Anschließend entstehen aus den medialen Nasenwülsten der zentrale Oberlippenanteil, das Prolabium und der Zwischenkiefer. Die medialen Nasenwülste verwachsen mit den sich nach medial entwickelnden Oberkiefer- bzw. den lateralen Nasenwülsten, woraufhin die Epithelbedeckungen verkleben und sich die Riechgruben ausformen, die sich dann zu den Riechschläuchen weiterentwickeln (Bernheim et al. 2006; Johnston und Bronsky 1995).

Die Mesenchyme des lateralen Nasen- und Oberkieferwulstes und des medialen Nasenwulstes sind durch die verschmolzenen Epithelschichten der beiden Fortsätze, die sogenannte „Hochstettersche Epithelmauer“, voneinander getrennt. Normalerweise löst sich diese Epithelschicht auf und die mesenchymalen Anteile verschmelzen miteinander zu primärem Gaumen und Oberlippe. Kommt es allerdings in der vierten bis fünften intrauterinen Woche zu Störungen in der Entwicklung des primären Gaumens, so kann dies zur Spaltbildung führen. Die kritische Phase ist hierbei vor allem die Umwandlung der Nasenplakoden zu den Riechgrübchen (Bernheim et al. 2006). Spalten können dann überall dort entstehen, wo sich Epithelmauern oder Epithelverklebungen bilden, also zwischen den lateralen Nasenfortsätzen, dem Oberkieferfortsatz und dem medialen Nasenfortsatz, zwi-

schen dem lateralen Nasen- und dem Oberkieferfortsatz und zwischen Oberkiefer- und Unterkieferfortsatz. Kennzeichnend für Spalten der Lippe und des primären Gaumens ist, dass sie alle am Foramen incisivum enden (Smarius et al. 2017).

Bei der Bildung des sekundären Gaumens entwickeln sich aus den Oberkieferwülsten die beiden lateralen Gaumenplatten. Zeitgleich zum Vorwachsen des Unterkiefers verlagert sich die Zunge nach kaudoventral, was das Aufrichten der Gaumenfortsätze ermöglicht, da die Zunge zuvor den oronasalen Raum zwischen den lateralen Gaumenplatten ausgefüllt hat (Johnston und Bronsky 1995). Unter Auflösung der Epithelmauern verschmelzen die lateralen Gaumenplatten normalerweise mit dem primären Gaumen und dem Nasenseptum, das zu diesem Zeitpunkt nach kaudal wächst. Die Fusion beginnt in der siebten intrauterinen Woche am Foramen incisivum und setzt sich von dort an nach dorsal fort. Am Ende der neunten intrauterinen Woche ist dann der gesamte harte Gaumen verschlossen und die Fusion schreitet im Bereich des weichen Gaumens bis zur Uvula hin fort. In der zwölften intrauterinen Woche ist der Verschmelzungsprozess dann üblicherweise beendet und es kommt zur desmalen Ossifikation des harten Gaumens (Bernheim et al. 2006; Stanier und Moore 2004). Ihr Beginn ist bereits ab der achten Woche an den Stellen erkennbar, an denen schon Nervengewebe eingewandert ist. Kommt es jedoch in der achten Embryonalwoche zu Störungen in der Entwicklung, so können isolierte Gaumenspalten resultieren. Als besonders kritische Phase gilt das Aufrichten der Gaumenfortsätze in die Horizontale in der siebten Embryonalwoche.

Obwohl die kritischen Phasen bei der Bildung des primären und sekundären Gaumens einige Wochen auseinander liegen, kommt es bisweilen zu kombinierten Fehlbildungen, also Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei nicht vereinigten Lippen und Kiefern teilweise die Voraussetzungen für die posteriore Vereinigung der seitlichen Oberkieferwülste nicht mehr optimal sind und sich auch dort dann häufig eine Spalte bildet (Harville et al. 2005).

Die Entwicklung des Kopfes und des Gesichts ist an die Gehirnentwicklung gebunden. So sind die von prosenzephalen und rhombenzephalen Organisationszentren ausgehenden Induktionsprozesse essentiell für eine normale Gesichtsentwicklung. Kommt es bei der Teilung des Prosencephalons in bilaterale Hemisphären zu einer Störung, kann dies zu einer

Holoprosenzephalie führen, die eine Ursache für viele Anomalien im Obergesichtsbereich sein kann, auch für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten.

Viele Autoren gehen davon aus, dass Spaltbildungen multifaktoriell bedingt zustande kommen, dass also sowohl exogene, als auch endogene, genetisch veranlagte Einflussfaktoren für die Ausprägung verantwortlich sind (Jamilian et al. 2017; Wyszynski und Beaty 1996).

Zu den äußeren Faktoren zählen unter anderem Vitaminmangel (Folsäure und Vitamin B), Sauerstoffmangel, Hypervitaminose (Vitamin A), Virusinfektionen, Medikamente (z. B.: Kortison, Antikonvulsiva und Zytostatika), Nikotin, das insbesondere das Risiko für Gaumenspalten erhöht, Drogen, ionisierende Strahlung, Chemikalien, Alkohol und Stress (Angulo-Castro et al. 2017; Molina-Solana et al. 2013; Reiter et al. 2012).

Zu den inneren Faktoren gehört vor allem die genetische Komponente, für die gewisse Risikofaktoren benannt werden konnten (Ludwig et al. 2012). Die Vererbungsrate von Spalten im Lippen-, Kiefer-, und Gaumenbereich beläuft sich auf bis zu 33% und verläuft polygen (Reiter et al. 2012). Es sind also mehrere Gene beteiligt, die sich von Generation zu Generation neu kombinieren können. Es wird angenommen, dass bei einer bestimmten Anzahl von prädisponierten Genen ein Schwellenwert überschritten wird und dann unter Einwirkung eines bestimmten exogenen Faktors eine Fehlbildung ausgelöst werden kann (Schwellenwert-Modell). Es konnte auch ein erhöhtes Auftreten von Spaltbildungen bei Kindern festgestellt werden, deren Eltern eine konsanguine Ehe eingegangen sind, also zu nah verwandt sind (Aquino et al. 2011).

Außerdem gilt es zwischen isolierten und syndromalen Spaltbildungen zu unterscheiden. Dabei machen die isolierten Spaltbildungen einen Anteil von ungefähr 70 % und die syndromalen einen Anteil von 30 % aus (Murthy und Bhaskar 2009; Saleem et al. 2019). Die isolierten Formen werden als multifaktorielles Geschehen betrachtet, die syndromalen hingegen sind abhängig vom übergeordneten Syndrom. Trisomie 13 und 18, sowie andere seltene Chromosomenstörungen, wie z. B. das Wolf-Hirschhorn-Syndrom, gehen häufig mit einer Spaltbildung einher (Cohen 1978). Auch Patienten mit einem Velo-Cardio-Facialen Syndrom (Mikrodeletions-Syndrom) sind häufiger von Spaltbildungen, insbesondere im Gaumenbereich, betroffen (Hardin-Jones und Chapman 2011). Mehr als 600 Syndrome

sind mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten oder Gaumenspalten assoziiert (Gil-da-Silva-Lopes und Monlleo 2014).

Die Spaltfrequenz ist bei der indigenen Bevölkerung Nordamerikas und bei Chinesen mit einem von 500 Neugeborenen am höchsten. Bei Afrikanern treten Spaltbildungen mit einem Fall unter 2500 Gesunden deutlich seltener auf. In Europa geht man von einer Häufigkeit von einem Betroffenen pro 1000 Neugeborenen aus. Weltweit zeichnet sich eine Spaltbildungstendenz von einem von 700 Neugeborenen aus bei steigender Inzidenz in den letzten Jahrzehnten (Leslie et al. 2016; Panamonta et al. 2015a).

Bei 70 % der Spaltpatienten treten keine weiteren begleitenden Fehlbildungen oder Erkrankungen auf, es liegt also eine isolierte Spaltbildung vor. Spaltbildungen in Kombination mit begleitenden Fehlbildungen oder Störungen treten hingegen bei 30 % der Patienten auf. Hierbei sind am häufigsten die oberen und unteren Extremitäten, die Wirbelsäule, das Herz, das ZNS und das Urogenitalsystem mit betroffen (Impellizzeri et al. 2019).

Betrachtet man die hereditäre Inzidenz bei vereinzeltm Auftreten von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten innerhalb einer Familie, wenn ein Elternteil oder ein Kind betroffen ist, so beträgt diese 4 %. Die Wahrscheinlichkeit steigt, je mehr Familienmitglieder betroffen sind. Sind bereits zwei Kinder betroffen, beträgt das Risiko beim dritten Kind schon 9 %, sind ein Elternteil und ein Kind betroffen, so beträgt das Risiko 15 %.

Mit abnehmendem Verwandtschaftsgrad sinkt das Inzidenzrisiko. Bei einem betroffenen Familienmitglied der Verwandtschaft 2. Grades beträgt das Risiko 1 %, bei Verwandtschaft dritten Grades beträgt das Risiko nur noch 0,5 % und ist damit doppelt so hoch, wie das Risiko in der Allgemeinbevölkerung.

Die hereditäre Inzidenz bei isolierten Gaumenspalten und einem betroffenen Familienmitglied beträgt 2 %. Ist ein Elternteil betroffen, so steigt die Wahrscheinlichkeit auf 7 % und ist zusätzlich noch ein Kind betroffen, so steigt die Wahrscheinlichkeit auf 17 % (Bernheim et al. 2006).

Ein weiterer die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spalten betreffender Einflussfaktor, ist der Schweregrad der Ausprägung bei Verwandten.

Mädchen sind generell seltener von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten betroffen als Jungen (Hagberg et al. 1998; Harville et al. 2005). Es wird angenommen, dass bei betroffenen

Mädchen eine größere genetische Disposition für die Entwicklung einer Spaltbildung vorhanden sein muss. Isolierte Gaumenspalten hingegen treten häufiger beim weiblichen Geschlecht auf (Harville et al. 2007).

Am häufigsten wird das Auftreten von ein- oder beidseitigen Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten beobachtet (ca. 40 - 50 %), bei einseitiger Ausprägung einer Spalte ist die linke Seite häufiger betroffen als die rechte. Das Auftreten von Lippen-, Kieferspalten kann nur in 20-25 % der Fälle beobachtet werden, wohingegen isolierte Gaumenspalten wieder mit einer etwas höheren Inzidenz von ca. 30-35 % vorgefunden werden (Smarius et al. 2017).

1.2 Spaltformen

Unter dem Formenkreis der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten werden viele unterschiedliche Krankheitsbilder mit verschiedenen Ausprägungen zusammengefasst. Je nach Art, Intensität und Zeitpunkt eines oder mehrerer während der frühen Schwangerschaft auftretender Störungsfaktoren, treten die Spaltbildungen in unterschiedlichen Formen und Schweregraden auf (Marazita und Mooney 2004). Hierbei wird zwischen vier Lokalisationen unterschieden, in denen Spalten auftreten können (häufig sind nicht nur die Weichteile im entsprechenden Bereich betroffen, sondern auch der Knochen). Den ersten Bereich bildet die Oberlippe bis zum Naseneingang. Der Alveolarfortsatz des Oberkiefers stellt das zweite Areal dar. Darauf folgt der harte Gaumen, begrenzt durch den knöchernen Anteil des Gaumendaches und den Nasenboden. Die letzte Lokalisation ist der weiche Gaumen bis hin zur Uvula (Koch et al. 2003).

Die Ausprägungsformen der möglichen Spaltbildungen lassen sich in drei große Hauptgruppen aufteilen. Lippenspalten oder Lippen-, Kieferspalten rechts und / oder links, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten rechts und / oder links, oder isolierte Gaumenspalten, im Hartgaumen rechts und / oder links und im Weichgaumen median (Jensen et al. 1988).

1.2.1 Lippenspalten

Lippenspalten werden zum einen unterteilt in ihren Schweregrad, zum anderen in die Spaltseitigkeit. Bei den Schweregraden unterscheidet man zwischen einem Lippenkolobom, bei dem lediglich eine isolierte Spalte in der Lippenmuskulatur vorliegt und als Kerbe im Lippenrot zu erkennen ist, einer *unvollständigen* Lippenspalte, bei der die Spalte bis ins Lippenweiß hineinreicht, eine Gewebsbrücke zwischen medialem und lateralem Spaltrand allerdings erhalten bleibt und einer *vollständigen* Lippenspalte, die sich bis hin zum Naseneingang zieht und bei der alle Gewebsschichten, also die Schleimhaut, die Muskulatur und die äußere Haut, getrennt sind (Bernheim et al. 2006).

Häufig ist die Ausprägung der Lippenspalte nicht nur auf die Lippe begrenzt, sondern spiegelt sich auch in der Nase des Betroffenen als Deformation des Naseneingangs, lateralisierendem Nasenflügel oder Septumverschiebung wider (Broadbent und Woolf 1984).

Lippenspalten treten entweder einseitig oder doppelseitig auf und liegen immer paramedian im Bereich der eigentlichen Philtrumkante (Reiter et al. 2012; Smarius et al. 2017).

1.2.2 Lippen-, Kieferspalten

Kieferspalten treten nie isoliert auf, sondern immer nur im Zusammenhang mit Lippenspalten als Lippen-, Kieferspalten, oder mit Lippen- und Gaumenspalten als durchgehende Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte. Sie können ebenfalls einseitig oder doppelseitig auftreten und auch hier reicht der Schweregrad der Ausprägung von einer Einkerbung bis hin zur vollständigen Unterbrechung des Alveolarkamms mit einem knöchernen Defekt, der bis zum Nasenboden reichen kann (Smarius et al. 2017). Häufig ist der Defekt v-förmig und im Bereich des Nasenbodens breiter als im Bereich des Alveolarfortsatzes, öffnet sich also nach kranial. Die Spalte liegt im Bereich der seitlichen oberen Schneidezähne an der Grenze des embryonalen Zwischenkiefers hin zum seitlichen Oberkiefersegment, was häufig eine ebenfalls v-förmige Kippung der spaltbegrenzten Zähne sowie eine Fehlbildung dieser Zähne bedingen kann (Bishara et al. 1976; Galie et al. 2009).

1.2.3 Gaumenspalten

Hartgaumenspalten treten nie isoliert auf, sondern nur in Kombination mit Weichgaumenspalten als Hart-, Weichgaumenspalten, oder in Kombination mit Lippen-, Kiefer-, und Weichgaumenspalten als durchgehende Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten. Sie liegen links und/oder rechts im Bereich zwischen dem Foramen incisivum und der Spina nasalis posterior, können also entweder im Zusammenhang mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten einseitig oder bei doppelseitigen Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten und Hart-, Weichgaumenspalten doppelseitig auftreten. Auch hier unterscheidet man wieder zwischen verschiedenen Schweregraden, sie können entweder partiell auftreten, oder aber eine vollständige Spaltung der oralen Schleimhaut, der knöchernen Gaumenplatte und der nasalen Schleimhaut aufweisen (Bernheim et al. 2006; Wantia und Rettinger 2002).

Weichgaumenspalten können sowohl isoliert als auch in Kombination mit Lippen-, Kiefer-, und/oder Hartgaumenspalten auftreten. Im Gegensatz zu Lippen-, Kiefer-, und Hartgaumenspalten liegen sie immer median und können sich von der Spina nasalis posterior bis hin zur Uvula erstrecken. Der geringste Schweregrad von Weichgaumenspalten ist das gespaltenen Gaumenzäpfchen. Sie können allerdings auch unvollständig oder als vollständige Spaltung der oralen Schleimhaut, der Muskulatur und der nasalen Schleimhaut auftreten (Bernheim et al. 2006). Als Sonderform der unvollständigen Weichgaumenspalten ist hier die submuköse Gaumenspalte zu erwähnen, bei der nur die Muskulatur des weichen Gaumens gespalten und fehlorientiert ist, weswegen die Spaltbildung häufig erst im Laufe der Sprachentwicklung entdeckt wird (Boyce et al. 2019; Calnan 1954).

1.2.4 Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten

Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten können entweder einseitig oder doppelseitig und unvollständig oder vollständig auftreten (Bernheim et al. 2006; Smarius et al. 2017). Neben der Spalte an sich bestehen gegebenenfalls starke Asymmetrien der Nase und der gesamten Mundregion, die nicht nur durch die Veränderung des Skelettes, sondern auch durch Weichteildeformationen zustande kommen (Precious et al. 2001).

1.3 Das Göttinger Therapiekonzept

Für die Therapie eines Spaltpatienten sollte ein interdisziplinäres Behandlungskonzept angestrebt werden, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erzielen (Connolly et al. 2019; Vlastos et al. 2009). Allein in Europa gibt es mehr als 201 Spaltzentren, die insgesamt 194 unterschiedliche Behandlungskonzepte durchführen (Shaw et al. 2001). In Göttingen besteht das Behandlungsteam aus Fachärzten und Fachzahnärzten der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, der Kieferorthopädie, der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, der Logopädie, der Psychologie und der prothetischen und konservierenden Zahnheilkunde.

Um günstigere anatomische Voraussetzungen für eine weitgehend normale Entwicklung von Morphologie und Funktion herzustellen, sind operative Eingriffe durch die Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie nötig, die von kieferorthopädischen Behandlungen zur Kompensation von Wachstumsstörungen und Stellungsanomalien begleitet werden (Semb et al. 2005; Vig und Mercado 2015). Gleichzeitig erfolgt eine regelmäßige Vorstellung in der HNO um mögliche Hörstörungen zu vermeiden (Broen et al. 1996; Flynn et al. 2013). Ebenfalls ist häufig eine frühzeitige logopädische Behandlung von Sprachlautbildungsstörungen indiziert (Bender 2000; Nagarajan et al. 2009). Da bei Spaltpatienten häufig Zahnanomalien wie Doppelanlagen oder Nichtanlagen vorliegen, ist auch die Betreuung beim Zahnarzt ein Bestandteil der Therapie (Akcem et al. 2010). Die psychische Betreuung ist zum Teil nicht nur für die Spaltpatienten wichtig (Demir et al. 2011; Sousa et al. 2009), sondern wird auch von Eltern oder werdenden Eltern eines Spaltpatienten in Anspruch genommen.

In Göttingen wird folgendes Therapieregime bei Spaltpatienten angewendet (Klinik für MKG 2021):

Tabelle 1: Göttinger Behandlungskonzept

24 - 48 Stunden nach der Geburt	Konsil der MKG und KFO , Anfertigung einer Trinkplatte zur Trennung von Mund- und Nasenhöhle zur Verbesserung der Schluck- und Saugfunktion, sowie der Atmung und um Sprach- und Lautbildungen zu ermöglichen. Gleichzeitig soll so die Zungenlage normalisiert und das Wachstum hin zu einer Verkleinerung der Spaltgröße gelenkt werden, um bei den nachfolgenden Operationen ein schonenderes und atraumatisches Vorgehen zu ermöglichen.
ab dem 3. Monat	Phoniatische, pädaudiologische Untersuchung und Hörprüfung , ggf. Besprechung der Einlage von Paukenröhrchen
5. - 6. Monat	Lippenspaltverschluss bei 5000 - 6000 g Körpergewicht und 10g/dl Hb. Ziel ist die Schaffung eines symmetrischen Bildes mit gut erkennbarem Philtrum, ästhetischer Rot-Weiß-Grenze und Cupidobogen, die Rekonstruktion der unterbrochenen Muskelschlinge, des Nasenbodens, sowie die Weichteilüberbrückung der Kieferspalte
12. Monat	Hartgaumenverschluss
15. - 18. Monat	Weichgaumenverschluss Bei isolierten Gaumenspalten erfolgt der Verschluss häufig einzeitig und möglichst früh, um eine normale Sprachentwicklung und störungsfreies Schlucken und Sprechen zu ermöglichen, sowie eine gute Muskelfunktion bei ausreichend langem Gaumensegel und Belüftung der Tuba auditiva herzustellen.
mit Beginn der Sprachentwicklung	Bei Bedarf logopädische Betreuung
mit Beginn einer frühzeitig zu therapierenden Fehlstellung	Ggf. frühe kieferorthopädische Behandlung im Milchgebiss bei extremer Wachstumsbehinderung und seitlichem Kreuzbiss.

Tabelle 1: Göttinger Behandlungskonzept

5 - 6 Jahre	Ggf. Nasenstegverlängerung und Narbenkorrektur Bei kleineren Korrekturen wird jedoch möglichst lange gewartet, da sich Vorbedingungen und Ergebnisse durch das Wachstum noch verändern. Ggf. Velopharyngoplastik Bei velopharyngealer Insuffizienz soll durch diese Operation die Sprache und Nasenatmung verbessert werden.
ab dem 5. Lebensjahr	KFO im frühen Wechselgebiss, v.a. bei frontalem Kreuzbiss und Zwangsbissstellungen.
8 - 11 Jahre	Ggf. Kieferspaltplastik Diese sollte vor dem Durchbruch der seitlichen Schneidezähne erfolgen und dient dazu die Knochenlücke zu schließen und einen regelrechten Kieferkamm zu formen, in den anschließend die dem Spalt benachbarten Zähne eingeordnet werden können. Außerdem soll anschließend eine knöcherne Unterstützung für Oberlippe und Nasenflügelansatz gewährleistet sein.
ab dem 8. Lebensjahr	KFO im späten Wechselgebiss zur Ausformung und Wachstumsförderung des Oberkiefers, v.a. bei Mikrognathie und bei Lückenschluss oder Lückenöffnung bei Nichtanlagen.
ab dem 12. Lebensjahr	KFO im bleibenden Gebiss für die Feineinstellung der Okklusion und die Zahnbogenausformung.
15 - 18 Jahre	Ggf. Durchführung einer Rhinoplastik oder Narbenkorrektur
ab dem 18. Lebensjahr	Ggf. Durchführung einer Umstellungsosteotomie
ab dem 21. Lebensjahr	Ggf. Insertion von Implantaten bei vorhandenen Nichtanlagen

1.4 Fragestellung

Im Rahmen einer retrospektiven Datenauswertung erfolgte eine systematische Katalogisierung aller seit 2001 in der Spezialsprechstunde für Patienten mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten vorstellig gewordenen Patienten der Universitätsmedizin Göttingen (UMG). Bei der Datenerhebung waren vor allem die Spaltformen der Patienten, das Geschlecht, die Herkunft und das Geburtsjahr von Interesse sowie Auffälligkeiten in der Schwangerschafts- oder auch in der Familienanamnese. Außerdem wurde untersucht, ob bei den LKG-Spaltpatienten zusätzlich andere Komorbiditäten vorlagen, oder die Spaltform sogar im Zusammenhang mit einem Syndrom oder einer Chromosomenaberration auftrat. Patientenbezogen wurden zudem die durch die MKG durchgeführten Operationen zur Wiederherstellung einer physiologischen Gesichtsanatomie und Funktion ausgewertet, sowie weitere ergriffene Behandlungsmaßnahmen und gegebenenfalls Korrekturoperationen, die von dem interdisziplinären Behandlungsteam aus der HNO, der KFO und der Zahnmedizin durchgeführt wurden. Die Zahnmedizin betreffend, wurde auch noch ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Zahnanomalien gelegt. In der Vergangenheit wurden bereits einige Studien dieser Art an anderen Kliniken durchgeführt. Es sind jedoch keine aktuellen Daten zum Kollektiv der LKG-Patienten dieser Region zu finden, weshalb eine Auswertung und vor allem eine erstmalige Auswertung der Spaltpatienten der UMG angesetzt wurde, die seit einigen Jahren als Spaltzentrum gilt und in der interdisziplinär an der Behandlung von LKG-Patienten gearbeitet wird.

Ziel dieser Arbeit war es, einen epidemiologischen Überblick über die Entwicklung des Patientenkollektivs in der Region Südniedersachsen zu bekommen und die operative Versorgung zu analysieren, eine Katalogisierung vorzunehmen und diese Daten mit der bestehenden Literatur zu vergleichen.

2. Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Um einen Überblick über das Patientenkollektiv der UMG zu gewinnen, wurde eine Liste aller Patienten aufgestellt, die von 2001 bis 2019 zur Spezialsprechstunde für LKG-Patienten erschienen sind. Die Auswahl dieses Zeitraumes wurde angesetzt, da ab 2001 das in der Einleitung beschriebene Behandlungskonzept Anwendung fand. Diese Sprechstunde findet einmal im Monat statt, wird von einem interdisziplinären Team durchgeführt und dient dazu, neue LKG-Patienten in das Behandlungskonzept des Klinikums einzuführen, sie in die Behandlungen aufzunehmen und in regelmäßigen Abständen die Behandlungsergebnisse zu kontrollieren und zu evaluieren.

Die aufgestellte Liste umfasste 466 Patienten. Von diesen waren fünf Patienten durch falsche Namensdokumentation, bzw. fehlerhafte Übertragung in das digitale Patientenregister nicht identifizierbar, zwei weitere Patienten waren durch die falsche Übertragung der Patientennummer, sechs durch falsch dokumentierte Aktenablage und fünf weitere Akten aus anderen Gründen nicht auffindbar. Neunzehn der aufgelisteten Patienten stellten sich als Patienten mit anderen Fehlbildungen oder Tumoren heraus, die aufgrund der ähnlichen plastischen Rekonstruktionsweise ebenfalls zur LKG-Spaltsprechstunde einbestellt worden waren. Bei 25 Patienten, die mit dem Verdacht auf eine submuköse Gaumenspalte zur Spaltsprechstunde gekommen waren, konnte diese Verdachtsdiagnose ausgeschlossen werden.

Somit wurden letztendlich 404 Spaltpatienten in die Auswertung eingeschlossen.

2.2 Katalogisierung und Datenbankerstellung

Zur genauen Erfassung aller Patientendaten wurde eine relationale Datenbank mit dem Programm Microsoft Access erstellt, um möglichst viele Informationen ohne das Auftreten redundanter Daten (Dopplungen) erfassen zu können und eine möglichst präzise und umfangreiche Datenauswertung zu ermöglichen. Microsoft Access ist eine Office-Anwendung, die vor allem der Datenbankerstellung und -verwaltung dient. Zur Bedienung des

Programms wird ein Computer mit Windows als Betriebssystem benötigt. Die Datenbank kann individuell gestaltet werden.

Den Grundbaustein bilden dabei Tabellen, in denen bestimmte Datensätze gespeichert werden. Diese Tabellen enthalten Primärschlüssel mit deren Hilfe die Datensätze der einen Tabelle Datensätzen anderer Tabellen zugeordnet werden können. Außerdem können sie Fremdschlüssel enthalten, die eine Verknüpfung mit anderen Tabellen ermöglichen. Diese Schlüssel- und Fremdschlüsselbeziehungen stellen sogenannte Integritätsbedingungen dar, mit denen die genaue Art der Beziehungen der Daten zueinander festgelegt werden kann. Die Festlegung strikter oder variabler Beziehungen ermöglicht unterschiedlichste Auswertungen des Datenbestands.

Für die Auswertung der Patientenakten wurden Tabellen zu den Themen Patientenstammdaten (Name, Geburtsdatum, Geburtsort, Wohnort, Geschlecht, Versicherungsart und Erstaufnahme), Spaltform, Familienanamnese, Schwangerschaftsanamnese, Syndrome, Chromosomenaberrationen, Komorbiditäten, Operationen, HNO, KFO, Zahnanomalien und Erstellung eines 3D-Fotos angelegt. Diese Tabellen mit patienteneigenen Daten sind untereinander verknüpft, sodass sich alle Eingaben immer zum jeweiligen Patienten zurückverfolgen lassen. Diese Tabellen greifen auf weitere im Hintergrund erstellte, nicht verknüpfte Wertetabellen zu, was helfen soll, Auswertungsfehler durch Schreibvarianten zu vermeiden.

Zur Dateneingabe wurde eine Bildschirmmaske erstellt, die aus vielen einzelnen Formularen und Unterformularen besteht, welche wiederum mit den jeweiligen Tabellen verknüpft sind. Der Benutzer arbeitet bei der Erfassung der Patientendaten nur mit der Bildschirmmaske und hat keinen verändernden Zugriff auf die Struktur der Tabellen, die im Hintergrund bestehen. Für die Eingabe in die Bildschirmmaske sind zum Teil gewisse Parameter festgelegt, sodass zum Beispiel nur „ja“ oder „nein“, „männlich“ oder „weiblich“ oder eine Angabe aus einer Wertetabelle ausgewählt werden kann, was ähnliche, aber nicht auswertbare Zeichenfolgen verhindern und erneut auch redundante Daten vermeiden soll.

Zur Auswertung der erfassten Fakten können in Access dann Abfragen erstellt werden, bei denen einzelne oder mehrere Tabellen in Zusammenhang gebracht und auf bestimmte Aussagen hin ausgewertet werden können. Dabei ist die Abfragenstellung entweder über einen Abfrageassistenten, oder mittels manueller Eingabe eines SQL-Befehls möglich. Diese Ab-

fragen können dann entweder zur Erstellung von tabellarischen Berichten oder der Erstellung von Diagrammen genutzt werden.

Um die Spaltausprägungen möglichst genau dokumentieren zu können, wurde das LAHS-Schema zur Auswertung der Spaltformen verwendet (Kriens 1989). Dabei steht „L“ für „Lip“, „A“ für „Alveolus“, „H“ für „Hard palate“ und „S“ für „Soft palate“. Für die Beurteilung beider Gesichtshälften wiederholt sich die Abfolge der Buchstaben nach dem „S“ spiegelbildlich (LAHSHAL), die linke Hälfte des Schemas stellt dabei die rechte Gesichtseite dar und die rechte Hälfte des Schemas die linke Gesichtseite. Nach jedem Buchstaben steht eine Zahl, die die Ausprägung des Defekts beschreibt. „0“ bezeichnet dabei eine physiologisch ausgeprägte Struktur, „1“ eine Mikroform der Spaltbildung, „2“ beschreibt eine unvollständige Spalte und „3“ stellt die vollständig ausgeprägte Spaltform dar. Eine unvollständige rechtsseitige Lippen-, Kieferspalte würde nach dem LAHS-Schema also mit „L2A2H0S0H0A0L0“ dokumentiert werden, eine vollständige linksseitige Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte ohne Beteiligung des weichen Gaumens mit „L0A0H0S0H3A3L3“ und eine vollständige Weichgaumenspalte mit unvollständiger Hartgaumenspalte mit „L0A0H2S3H2A0L0“.

2.3 Statistische Auswertung

Zur grafischen Darstellung der Daten und deren Überprüfung mittels statistischer Tests wurde das Programm Prism von GraphPad verwendet. In diesem werden die Daten zunächst in Tabellen eingepflegt, aus denen dann direkt ein Diagramm generiert wird, dessen Darstellungsform aus einem breiten Spektrum grafischer Abbildungsmöglichkeiten ausgewählt und individuell angepasst werden kann. Anschließend können diese Daten mit einer Vielzahl statistischer Tests auf unterschiedliche Fragestellungen hin untersucht werden. Diese Fragestellungen zielten bei unseren Untersuchungen häufig auf die statistische Signifikanz der Unterschiede im Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen miteinander ab. Um die zentralen Tendenzen unabhängiger Prüfgruppen miteinander vergleichen zu können, wurden zunächst Tests zur Überprüfung der Normalverteilung in diesen Gruppen durchgeführt, damit anschließend der korrekte parametrische oder nichtparametrische Test durch die vorherige Überprüfung der Voraussetzungen für diese Tests gewählt werden konnte. Da sich die Verteilung in allen Fällen, in denen zwei Variablen miteinander verglichen werden

sollten, als nicht normalverteilt darstellte, wurde jeweils der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Test gewählt. Einen statistisch signifikanten Unterschied zeigt hierbei ein p-Wert von $p \leq 0,05$ an. Da nur in einem Fall drei Variablen miteinander verglichen werden sollten und für diese eine Normalverteilung berechnet werden konnte, wurde eine ANOVA durchgeführt. Auch hier stellt sich der statistisch signifikante Unterschied der miteinander verglichenen Gruppen mit einem p-Wert von $p \leq 0,05$ dar. Außerdem wurde das Programm zur Anlage von linearen Regressionskurven genutzt, um Aussagen über deren Steigung und signifikante oder nicht signifikante Abweichung von Null und den Vergleich mehrerer Neigungen gegeneinander treffen zu können.

2.4 Datenschutz

Alle Patientendaten werden bei der Aufnahme in die Datenbank mithilfe einer mehrstelligen ID verschlüsselt (pseudonymisiert).

Die Patienten und krankheitsbezogenen Daten werden aus der jeweiligen analogen Krankenakte in einer Access Datenbank erfasst. Diese elektronische Datenbank ist durch einen Schutzwall („Firewall“) vor einem Zugriff von außen geschützt und durch ein Passwort gesichert. Insgesamt werden ausschließlich Daten erfasst, die während der medizinisch notwendigen Behandlung erhoben werden. Die Datenspeicherung erfolgt auf einem nicht mit dem externen Datennetz verbundenen PC-(PAT-LAN-Rechner).

Ausschließlich die Mitarbeiter der Forschungsgruppe haben Zugriff auf die personenbezogenen Daten und die entsprechende Pseudonymisierungsliste, dies sichert die pseudonymisierte Auswertung und Speicherung der Daten.

Für die Untersuchung liegt ein Ethikvotum mit der Antragsnummer 21/4/20 der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen vor.

3. Ergebnisse

3.1 Entwicklung der Patientenanzahl im Verlauf der Jahre

Für die Auswertung des LKG-Patientenkollektivs war zunächst das Verhältnis der Anzahl männlicher und weiblicher LKG-Spaltpatienten insgesamt zueinander von Interesse. Dafür wurde das Geschlecht aller 404 Spaltpatienten verglichen. 231 Patienten waren männlich und 173 Patientinnen weiblich. Die Geschlechtsverteilung steht also in einem Verhältnis von 1,34 : 1 (siehe Abb. 2).

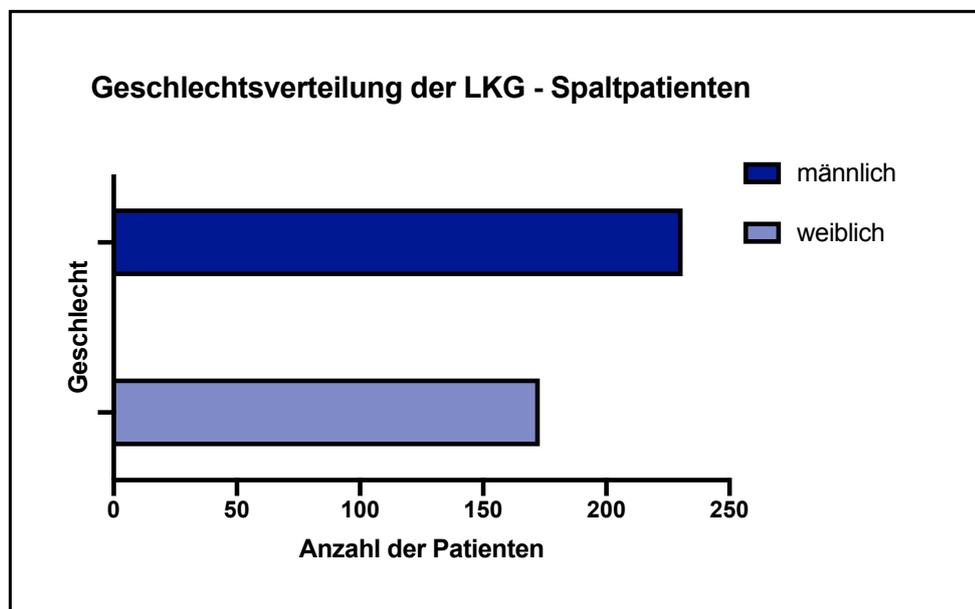


Abb. 2: Geschlechtsverteilung der LKG-Spaltpatienten im Gesamtkollektiv (n = 404).

Anschließend sollte die Entwicklung der Anzahl in der LKG-Spaltsprechstunde vorstellig gewordener Patienten im Göttinger Kollektiv hinsichtlich ihres Geburtsjahrgangs im Verlauf der Jahre beurteilt werden. Für eine näherungsweise Bestimmung ist wichtig, dass alle Patienten jährlich zur klinischen Routinekontrolle einbestellt werden. Dies erfolgte bereits vor dem Jahr 2001. Zur Bestimmung wurden die Geburtsjahrgänge aller seit 2001 in der Spezialsprechstunde aufgenommenen LKG-Patienten verglichen, die ab 1994 geboren wurden, denn in der Patientenerfassung ab 2001 sind auch LKG-Spaltpatienten vertreten,

die vor 2001 geboren wurden und ab 2001 zur jährlichen Kontrolle oder zur Besprechung weiterer Operationen erschienen sind. Die Geburtszahlen reichen also weiter in die Vergangenheit. Um jedoch eine möglichst genau Aussage über die Entwicklung der Patientenzahlen treffen zu können, musste ein Jahr für den Beginn der statistischen Auswertung gewählt werden, von dem angenommen werden konnte, dass auch 2001 nahezu alle Patienten dieses Geburtsjahrgangs zur LKG-Spaltprechstunde gekommen sind, die ursprünglich in der UMG vorstellig geworden waren. Da bis zum siebten Lebensjahr ein Großteil der Operationen zur Rekonstruktion einer LKG-Spaltbildung durchgeführt wird, wurde das Jahr 1994 als Beginn des statistischen Vergleichs der LKG-Geburtsjahrgänge gewählt, da angenommen werden kann, dass der Großteil aller im Jahr 1994 geborenen und in der UMG vorstellig gewordenen LKG-Spaltpatienten auch 2001 noch zur Spaltprechstunde erschienen ist. Somit reduzierte sich die Anzahl der in dieser Untersuchung berücksichtigten LKG-Spaltpatienten auf 334.

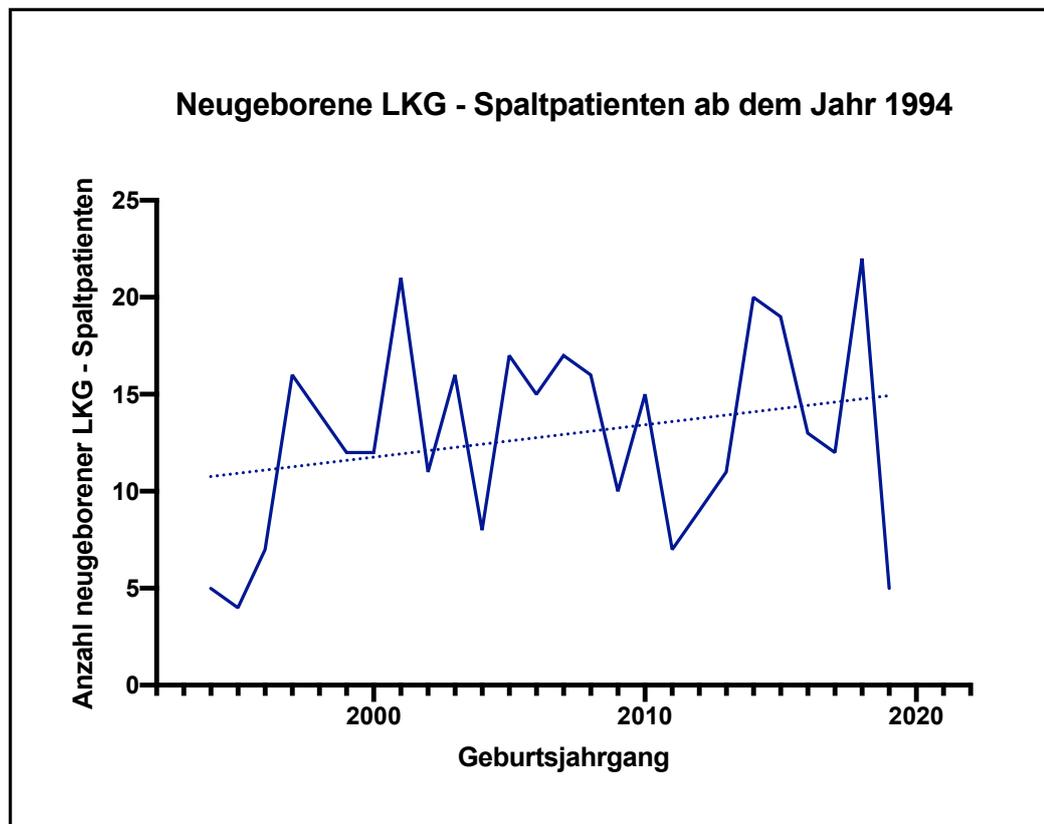


Abb. 3: Entwicklung der Anzahl neugeborener LKG-Spaltpatienten von 1994 - 2019 im Göttinger Kollektiv (n = 334) (durchgehende Linie) mit linearer Regressionskurve (gestrichelte Linie).

Hierbei wird erkennbar, dass es über die Jahre immer wieder zu Schwankungen der Anzahl in der UMG vorstellig gewordener LKG-Patienten hinsichtlich ihrer Geburtsjahrgänge kommt, die Zahlen also nicht konstant ansteigen oder abfallen (siehe Abb. 3). Um die Anzahl in Göttingen vorstellig gewordener, neugeborener LKG-Spaltpatienten bei diesen Varianzen besser beurteilen zu können, wurde eine lineare Trendlinie mit der Gleichung " $Y = 0.1668 * X - 321.9$ " angelegt, die zeigt, dass es insgesamt im Verlauf der Jahre zu einem Anstieg der Zahlen kommt. Mit einem p-Wert von $p = 0,2137$ zeigt sie jedoch keine statistisch signifikante Abweichung von Null. Vor allem für das Jahr 2019 muss in der Zukunft mit einer Korrektur der Anzahl nach oben gerechnet werden, da viele der in diesem Jahr neugeborenen Spaltpatienten erst später in der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie aufgenommen werden. Die Zahlen für dieses Jahr liegen also vermutlich höher als im Diagramm dargestellt.

Betrachtet man das arithmetische Mittel der pro Jahr neugeborenen Spaltpatienten, die in der LKG-Spaltsprechstunde vorstellig geworden sind, in den letzten Jahrzehnten, so betrug die durchschnittliche Anzahl von 1994 bis 2000 9,67 Patienten, von 2000 bis 2010 erhöhte sich die Anzahl auf 14,3 neugeborene Spaltpatienten pro Jahr und von 2010 bis 2019 blieb die Anzahl nahezu unverändert bei 14,22. Statistisch konnte eine Normalverteilung zwischen den drei Jahrzehnten berechnet werden, woraufhin eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt wurde, die zwischen den drei Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen konnte ($p = 0,1331$). Für die Berechnung der durchschnittlichen Geburtszahlen des letzten Jahrzehnts wurde das Jahr 2019 aus der Berechnung ausgeschlossen, weil es das Ergebnis verfälschen würde, da viele der im Jahr 2019 geborenen Spaltpatienten noch nicht im Klinikum aufgenommen wurden.

Untersucht wurde auch, ob sich die Anzahl in der LKG-Spaltsprechstunde vorstellig gewordener, neugeborener Patienten in Bezug auf das Geschlecht unterscheidet. Hierfür wurden, wie in Abbildung 3, die Geburtsjahrgänge der Patienten ab 1994 verglichen und für männliche und weibliche Patienten separat dargestellt. Auch hier zeigen sich deutliche Schwankungen zwischen den einzelnen Jahren (siehe Abb. 4). Es wurden wieder lineare Trendlinien mit den Gleichungen " $Y = 0.1470 * X - 287.5$ " und " $Y = 0.01983 * X - 34.40$ "

angelegt, um die durchschnittliche Entwicklung besser beurteilen zu können. Hierbei zeigt sich sowohl für das männliche als auch für das weibliche Geschlecht ein Anstieg der Zahlen über die Jahre, wobei der Anstieg der Anzahl männlicher Patienten höher ist als der weiblicher Patienten. Mit p-Werten von $p = 0,0724$ für das männliche und $p = 0,7874$ für das weibliche Geschlecht zeigt sich jedoch auch hier keine statistisch signifikante Abweichung von Null.

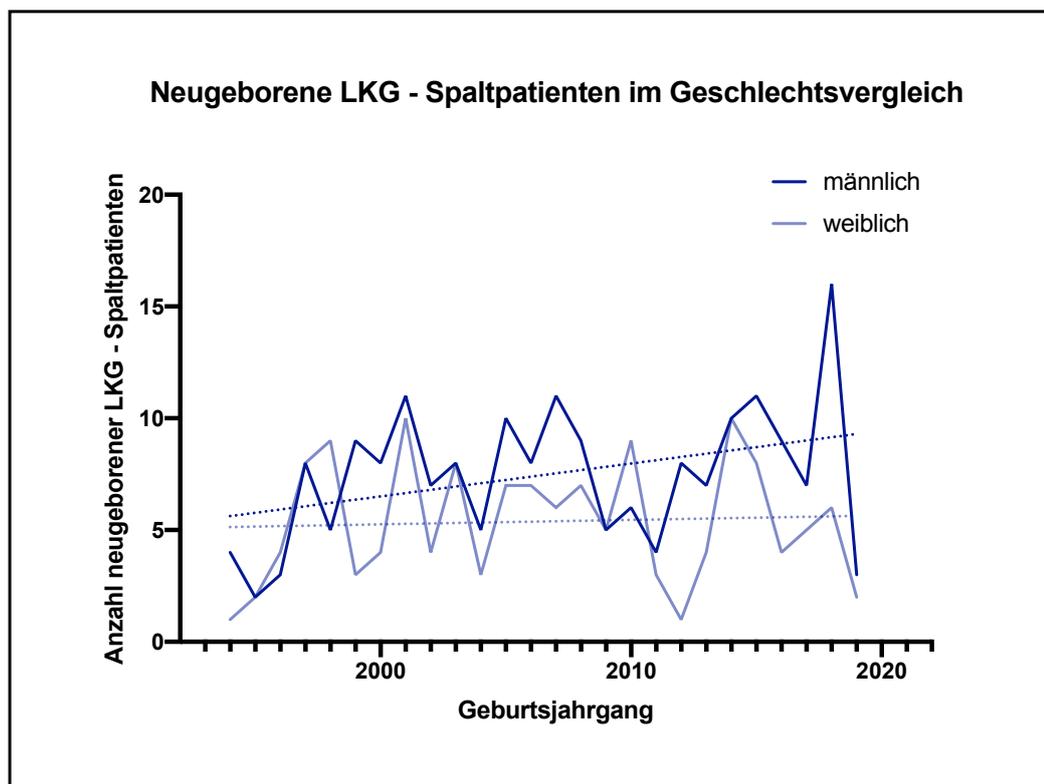


Abb. 4: Entwicklung der Anzahl neugeborener LKG-Spaltpatienten in gesonderter Betrachtung der Geschlechter von 1994 - 2019 im Göttinger Kollektiv ($n = 334$) (durchgehende Linien) mit linearen Regressionskurven (gestrichelte Linien).

Bei der Inzidenzberechnung des Göttinger Kollektivs mussten beim Festlegen einer Vergleichsgruppe einige Gegebenheiten berücksichtigt werden. Die Geburts- und Wohnorte der LKG-Spaltpatienten unterscheiden sich geografisch stark und erstrecken sich über mehrere Bundesländer. Andere Kliniken in Niedersachsen behandeln ebenfalls LKG-Patienten aus Niedersachsen und vermutlich auch aus anderen Bundesländern, Kliniken in anderen Bundesländern behandeln aber vermutlich auch LKG-Patienten aus Niedersachsen.

So ließ sich für eine Inzidenzberechnung keine geeignete Vergleichsgruppe im niedersächsischen Raum und dessen Umgebung finden, da das geografische Gebiet, das die Kliniken mit ihrer medizinischen Versorgung abdecken, zu weitläufig ist und sich mit den Versorgungsgebieten anderer Kliniken überschneidet. Um jedoch trotzdem eine Aussage über die Inzidenz treffen zu können, wurde die Berechnung nur auf die Stadt Göttingen beschränkt, da angenommen werden kann, dass alle in Göttingen geborenen LKG-Spaltpatienten auch in der LKG-Spaltprechstunde der UMG erschienen sind und in Göttingen behandelt wurden. Mit einer Inzidenzberechnung sollte das Auftreten von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltsformen in einer bestimmten Population während einer definierten Zeitspanne berechnet werden. Die Population setzte sich in diesem Fall aus den Neugeborenen der Stadt Göttingen zusammen, als Zeitspanne wurde der Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2019 definiert. Für die Berechnung wurde die Anzahl aufgetretener LKG-Spaltbildungen im Untersuchungszeitraum in Göttingen durch die Anzahl insgesamt neugeborener Kinder in Göttingen im definierten Zeitraum dividiert. Für den Untersuchungszeitraum lässt sich für den Göttinger Raum eine Inzidenz von 1 : 890 berechnen, unter 890 Neugeborenen ist also ein Neugeborenes mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte.

3.2 Häufigkeits- und Geschlechtsverteilung der Spaltformen

Da das LAHS-Schema eine sehr feine Untergliederung der verschiedenen Spaltformen erlaubt, wurden diese zunächst in Gruppen zusammengefasst, um ähnliche Spaltformen besser miteinander vergleichen zu können. In wenigen Fällen war die Spaltform nicht genau genug dokumentiert, um sie nach dem LAHS-Schema benennen zu können, sie stehen jeweils in der letzten Zeile der entsprechenden Untergruppe mit aufgelistet (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Verteilung der Spaltformen (n = 396)

Spaltform	Anzahl männlicher Patienten	Anzahl weiblicher Patientinnen	Anzahl Patienten insgesamt	prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv - %
Lippenspaltformen	32	26	58	14,65
L0A0H0S0H0A0L1	1	0	1	0,26
L0A0H0S0H0A0L2	13	9	22	5,56
L0A0H0S0H0A0L3	6	5	11	2,78
L1A0H0S0H0A0L0	1	0	1	0,26
L2A0H0S0H0A0L0	4	4	8	2,02
L3A0H0S0H0A0L0	2	4	6	1,52
L1A0H0S0H0A0L1	0	1	1	0,26
L2A0H0S0H0A0L2	1	0	1	0,26
L3A0H0S0H0A0L3	3	2	5	1,26
unvollständige Lippenspalte	1	1	2	0,51
Lippen-, Kieferspaltformen	18	22	40	10,1
L0A0H0S0H0A2L2	3	1	4	1,01
L0A0H0S0H0A2L3	0	1	1	0,26
L0A0H0S0H0A3L3	8	7	15	3,79
L2A2H0S0H0A0L0	2	2	4	1,01
L3A3H0S0H0A0L0	1	6	7	1,78
L3A3H0S0H0A0L2	0	1	1	0,26
L3A2H0S0H0A2L3	0	2	2	0,51
L3A3H0S0H0A3L3	3	2	5	1,26
Lippen-, Kieferspalte	1	0	1	0,26

Tabelle 2: Verteilung der Spaltformen (n = 396)

Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltformen	104	54	158	39,9
L0A0H0S0H3A3L3	0	2	2	0,51
L0A0H0S3H3A2L2	1	0	1	0,26
L0A0H0S3H3A3L2	4	2	6	1,52
L0A0H0S3H3A3L3	33	24	57	14,39
L0A0H3S3H3A3L3	1	0	1	0,26
L2A3H3S3H0A0L0	0	1	1	0,26
L2A2H3S3H3A0L0	1	0	1	0,26
L3A3H3S0H0A0L0	1	0	1	0,26
L3A3H3S3H0A0L0	18	9	27	6,82
L3A3H3S3H2A0L0	3	1	4	1,01
L3A3H3S3H3A0L0	0	1	1	0,26
L3A0H3S3H3A3L3	3	1	4	1,01
L3A2H0S3H3A3L3	1	0	1	0,26
L3A3H0S3H3A3L3	1	0	1	0,26
L3A3H2S3H2A0L3	1	0	1	0,26
L3A3H3S3H3A0L2	1	0	1	0,26
L3A3H3S3H3A3L3	33	11	44	11,11
Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte	2	2	4	1,01
Gaumenspaltformen	73	67	140	35,35
L0A0H0S2H0A0L0	7	7	14	3,54
L0A0H0S3H0A0L0	31	22	53	13,38
L0A0H2S3H2A0L0	7	11	18	4,55
L0A0H3S3H3A0L0	19	25	44	11,11
L0A0H0S3H0A0L2	3	0	3	0,76
L0A0H0S3H0A2L2	1	0	1	0,26
L0A0H3S3H3A0L2	1	0	1	0,26
L2A0H0S3H0A0L0	1	0	1	0,26
L2A0H2S3H2A0L0	1	0	1	0,26
L2A0H3S3H3A0L0	2	1	3	0,76
Gaumenspalte mit einseitiger Lippen- spalte	0	1	1	0,26

Sonderformen der Gesichtsspalten wurden bei dieser Betrachtung zunächst ausgeschlossen, weshalb sich in Tabelle 2 nur eine Anzahl von insgesamt 396 LKG-Patienten ergibt. Die Gruppe der Patienten mit Sonderformen der Gesichtsspalten soll im Folgenden noch gesondert betrachtet werden.

3.2.1 Lippenspaltformen

Lippenspaltformen weisen insgesamt 58 Patienten der 404 ausgewerteten Patienten auf (siehe Tabelle 2). 33 dieser Patienten sind männlich und 25 Patientinnen weiblich, was ein Verhältnis von 1,32 : 1 ergibt. Bei der statistischen Überprüfung der Normalverteilung der Geschlechter in der Gruppe der Lippenspaltpatienten stellte sich diese als nicht normalverteilt dar, woraufhin ein Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Test zur Überprüfung der Tendenzen zwischen den beiden Gruppen durchgeführt wurde. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht berechnen ($p = 0,7208$).

In Bezug auf die Spaltseitigkeit fand sich, dass 34 Patienten eine linksseitige Lippenspalte, 15 Patienten eine rechtsseitige Lippenspalte und sieben Patienten eine doppelseitige Lippenspalte aufweisen. Bei zwei Patienten konnte die Spaltseitigkeit aus den Unterlagen in der Akte nicht ermittelt werden. Die linksseitigen Spaltformen stehen im Vergleich zu den rechtsseitigen in einem Verhältnis von 2,27 : 1 zueinander. Linksseitige Lippenspaltformen sind also mehr als doppelt so häufig wie rechtsseitige. Bei der Betrachtung von einseitigen und doppelseitigen Spaltformen konnte ein Verhältnis von 7 : 1 festgestellt werden.

3.2.2 Lippen-, Kieferspaltformen

Im Vergleich dazu treten bei 40 Patienten Lippen-, Kieferspaltformen auf (siehe Tabelle 2). Die Geschlechtsverteilung zeigt 18 männliche und 22 weibliche Patienten, womit die beiden Geschlechter in diesem Fall in einem Verhältnis von 1 : 1,22 stehen und in Göttingen die einzige Spaltformgruppe darstellen, die mehr weibliche als männliche Patienten aufweist. Das Kollektiv der Lippen-, Kieferspaltpatienten hat eine etwas geringere Differenz beim Verhältnis der Geschlechtsverteilung, als das Kollektiv der Lippenspaltpatienten. Auch hier stellte sich statistisch keine Normalverteilung im Geschlechtsvergleich dar, wes-

halb wieder der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde. Dieser ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,6355$).

Die Untersuchung der Spaltseitigkeiten ergab, dass 20 Patienten eine linksseitige, elf Patienten eine rechtsseitige und acht Patienten eine doppelseitige Lippen-, Kieferspalte aufweisen, bei einem Patienten war die Spaltseitigkeit aus den Eintragungen in der Akte nicht zu entnehmen. Das Verhältnis von linksseitigen Spalten zu rechtsseitigen Spalten liegt bei $1,82 : 1$ und das Verhältnis von einseitigen Spalten zu doppelseitigen Spalten liegt bei $3,86 : 1$. Damit zeigen beide Verhältnisse geringere Differenzen auf, als bei den Lippenpalten. Jedoch ist ein ähnlicher Trend hin zu einem vermehrten Vorkommen von linksseitigen Spalten und einer höheren Häufigkeit einseitiger Spaltformen zu erkennen.

3.2.3 Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalformen

Das Kollektiv der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten weist eine Gesamtanzahl von 158 Patienten auf (siehe Tabelle 2). Dabei handelt es sich um 104 Patienten und 54 Patientinnen. Das Verhältnis von männlich zu weiblich beläuft sich damit auf $1,93 : 1$ und weist somit eine höhere Differenz auf, als bei den Lippen- und Lippen-, Kieferspaltpatienten. Insgesamt stellt diese Spaltform im Geschlechtsvergleich diejenige mit den verhältnismäßig meisten männlichen Patienten dar. In dieser Gruppe wies die Geschlechtsverteilung ebenfalls keine Normalverteilung auf, der Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht ($p = 0,1789$).

Bei 67 Patienten ist eine linksseitige, bei 35 Patienten eine rechtsseitige und bei 52 Patienten eine doppelseitige Spaltform festzustellen. Das Verhältnis von linksseitigen zu rechtsseitigen Spaltformen liegt damit bei $1,91 : 1$ und weist eine niedrigere Differenz auf als bei den Lippenpalten, jedoch eine etwas höhere als bei den Lippen-, Kieferspalten. Beim Vergleich von einseitigen zu doppelseitigen Spaltformen lässt sich ein Verhältnis von $1,96 : 1$ berechnen, was eine deutlich geringere Differenz ergibt, als bei den Lippen- und Lippen-, Kieferspalten. Des Weiteren tritt die doppelseitige Spaltform im Kollektiv der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten häufiger auf, als die rechtsseitigen Spaltformen, was bei den beiden Patientenkollektiven zuvor ebenfalls nicht beobachtet werden konnte.

3.2.4 Gaumenspaltformen

Von einer Gaumenspaltform sind 140 Patienten betroffen (siehe Tabelle 2). 73 Patienten und 67 Patientinnen, womit das Verhältnis von männlich zu weiblich bei den Gaumenspaltpatienten bei 1,09 : 1 liegt. Damit weist das Patientenkollektiv der Gaumenspaltpatienten zwar mehr männliche als weibliche Patienten auf, die Differenz des Verhältnisses ist jedoch fast ausgeglichen und damit deutlich geringer als bei den anderen Spaltformen. Wie bei den vorherigen Gruppen konnte keine Normalverteilung berechnet werden, der Mann-Whitney-U-Test zeigte auch hier keinen statistisch signifikanten Unterschied der beiden Geschlechter ($p = 0,3318$).

Bei 129 Patienten tritt die Gaumenspalte isoliert auf. Bei den restlichen elf Patienten ist zusätzlich eine Lippen- oder Lippen-, Kieferspalt ausgebildet. Das Verhältnis von isolierten Gaumenspalten zu Gaumenspalten mit zusätzlicher Spaltform liegt bei 11,73 : 1. Vier Patienten haben zusätzlich eine rechtsseitige Lippenspalte, ein Patient zusätzlich eine rechtsseitige Lippen-, Kieferspalt und fünf Patienten zusätzlich eine linksseitige Lippenspalte. Damit ist das Verhältnis bei Betrachtung der Spaltseitigkeit ausgeglichen.

3.2.5 Vergleich der Spaltformgruppen

Untersucht man nun noch die Verhältnisse des Auftretens der einzelnen Spaltformgruppen zueinander, so stehen Lippenspalten zu Lippen-, Kieferspalten in einem Verhältnis von 1,45 : 1, Lippenspalten und Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten stehen in einem Verhältnis von 1 : 2,72 zueinander und Lippenspalten zu Gaumenspalten in einem Verhältnis von 1 : 2,41. Lippen-, Kieferspalten stehen zu Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten in einem Verhältnis von 1 : 3,95 und zu Gaumenspalten in einem Verhältnis von 1 : 3,5. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten stehen zu Gaumenspalten in einem Verhältnis von 1,23 : 1.

In Bezug auf die prozentualen Anteile der einzelnen Spaltformgruppen am Gesamtkollektiv ergibt sich für die Lippenspaltpatienten ein Anteil von 14,64 %, für die Lippen-, Kieferspaltpatienten ein Anteil von 10,10 %, für die Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten ein Anteil von 39,89 % und für die Gaumenspaltpatienten ein Anteil von 35,35 %.

Die meisten Spaltgruppen weisen eine vermehrte Anzahl männlicher Patienten auf, wobei die Differenz im Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten bei Lippen-, Kiefer-,

Gaumenspaltpatienten am höchsten war und von den Lippenspaltpatienten über die Lippen-, Kieferspaltpatienten bis hin zu den Gaumenspaltpatienten abnahm. Das Kollektiv der Lippen-, Kieferspaltpatienten ist in Göttingen das einzige, in dem mehr weibliche als männliche Patienten gelistet sind.

Von einer einseitigen Spaltbildung sind 107 Patienten und 82 Patientinnen betroffen, das Verhältnis der Geschlechtsverteilung beläuft sich hier also auf 1,3 : 1. Doppelseitige Spaltbildungen treten bei 47 männlichen und 20 weiblichen Patienten auf. Hier beträgt das Verhältnis 2,35 : 1 und weist damit eine fast doppelt so hohe Differenz auf, wie das Geschlechtsverhältnis bei den einseitigen Spaltbildungen.

Die Auswertung der unterschiedlichen Spaltformen nach dem LAHS-Schema ergab, dass es sich bei 256 der Spaltbildungen um primäre Spaltformen und bei 140 der Spaltbildungen um sekundäre Spaltformen handelt. Damit stehen primäre und sekundäre Spaltformen in einem Verhältnis von 1,83 : 1. Von einer primären Spaltbildung sind 155 männliche und 101 weibliche Patienten betroffen, bei den sekundären Spaltformen belaufen sich die Zahlen auf 73 männliche und 67 weibliche Patienten. Das Verhältnis der Geschlechtsverteilung beträgt bei den primären Spaltformen also 1,53 : 1 und bei den sekundären Spaltformen 1,09 : 1. Die Sonderformen der Gesichtsspalten wurden in diese Untersuchung nicht mit aufgenommen. Sie sollten abschließend noch beurteilt werden.

3.2.6 Sonderformen der Gesichtsspalten

Tabelle 3: Verteilung der Sonderformen der Gesichtsspalten (n = 8)

Spaltform	Anzahl männlicher Patienten	Anzahl weiblicher Patientinnen	Anzahl insgesamt
laterale Gesichtsspalte rechts	1	0	1
quere Gesichtsspalte	0	1	1
quere Gesichtsspalte links	2	0	2
quere Gesichtsspalte rechts	0	1	1
schiefe Gesichtsspalte rechts	0	1	1
schräge Gesichtsspalte links	1	0	1
vertikale Gesichtsspalte links	0	1	1

Es sind über die Jahre insgesamt acht Patienten mit Sonderformen in der Spezialsprechstunde für LKG-Spaltpatienten erschienen, von denen vier männlichen Geschlechts und vier weiblichen Geschlechts sind (siehe Tabelle 3). Damit ist das Verhältnis der Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Der Mann-Whitney-U-Test ergab nach Überprüfung der Normalverteilung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,9999$).

Die Ausprägungsformen unterschieden sich von lateralen Spalten, über quere oder schiefe, bis hin zu vertikalen Gesichtsspalten, wobei die queren Gesichtsspalten mit einem Anteil von 50 % an den Sonderformen der Gesichtsspalten den größten Prozentsatz einnehmen. Es konnten vier linksseitige Spaltformen und drei rechtsseitige Spaltformen beobachtet werden, bei einem Patienten war die Spaltseitigkeit der Aktendokumentation nicht zu entnehmen. Damit stehen die linksseitigen Spaltformen zu den rechtsseitigen Spaltformen in einem Verhältnis von 1,33 : 1.

3.3 Anamnese, Komorbiditäten und Operationen

3.3.1 Familienanamnese

Im Aufnahmebogen von 44 Patienten war eine positive Familienanamnese vermerkt, eine weitere bekannte LKG-Spalterkrankung im familiären Kreis war also dokumentiert. Damit weist etwa jeder neunte Patient eine positive Familienanamnese auf. 28 hiervon waren männlich und 16 weiblich. Die Geschlechtsverteilung steht also in einem Verhältnis von 1,75 : 1. Ein Patient aus diesem Subkollektiv wies eine syndromale Spaltbildung auf (Pierre-Robin-Sequenz), die restlichen 43 Patienten mit positiver Familienanamnese zeigten eine nicht-syndromale Spaltbildung.

Bei Aufschlüsselung der positiven Familienanamnese zeigte sich, dass bei 21 Patienten eine Spalterkrankung auf Seiten der mütterlichen Familie zu finden war und bei acht Patienten seitens der väterlichen Familie. Bei den restlichen 15 Patienten mit positiver Familienanamnese war die familiäre Seite des zusätzlich betroffenen Familienmitglieds nicht dokumentiert. Damit steht die Vererbung mütterlicherseits zu väterlicherseits in einem Verhältnis von 2,63 : 1.

Betrachtet man nun die genauen verwandtschaftlichen Verhältnisse, so fällt zunächst auf, dass bei den meisten Patienten mit positiver Familienanamnese die Mutter von einer Spalterkrankung betroffen ist. Dies ist bei 17 Patienten mit positiver Familienanamnese der Fall, bei 14 dieser Patienten war nur die Mutter von einer Spalterkrankung betroffen, bei einem zusätzlich noch die Großmutter, bei zweien auch noch der Vater und bei einem Patienten ebenfalls noch eine Cousine. Im Vergleich dazu war nur bei fünf Patienten der Vater von einer Spalterkrankung betroffen und nur bei drei dieser Patienten wies ausschließlich der Vater eine Spalterkrankung auf. Bei vier Patienten waren zusätzlich Geschwister an einer Spaltbildung erkrankt, wobei bei dreien ein weiteres Geschwisterkind erkrankt war, einmal ein Bruder, einmal eine Schwester und bei einem Kind war das Geschlecht der Akte nicht zu entnehmen. Bei dem vierten Kind, das eine positive Familienanamnese aufwies, waren drei Brüder von einer Spalterkrankung betroffen (siehe Abb. 5). Bei drei Patienten war der Verwandtschaftsgrad in Bezug auf das zusätzlich betroffene Familienmitglied nicht dokumentiert.

Unter den 41 Patienten, von denen die Verwandtschaftsgrade des Ursprungs der positiven Familienanamnese bekannt waren, liegt bei 58,54 % eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades vor, bei 19,51 % bei Verwandten zweiten Grades, Verwandte dritten Grades sind in 17,07 % der Fälle betroffen und 4,88 % der Fälle weisen eine Verwandtschaft vierten Grades auf.

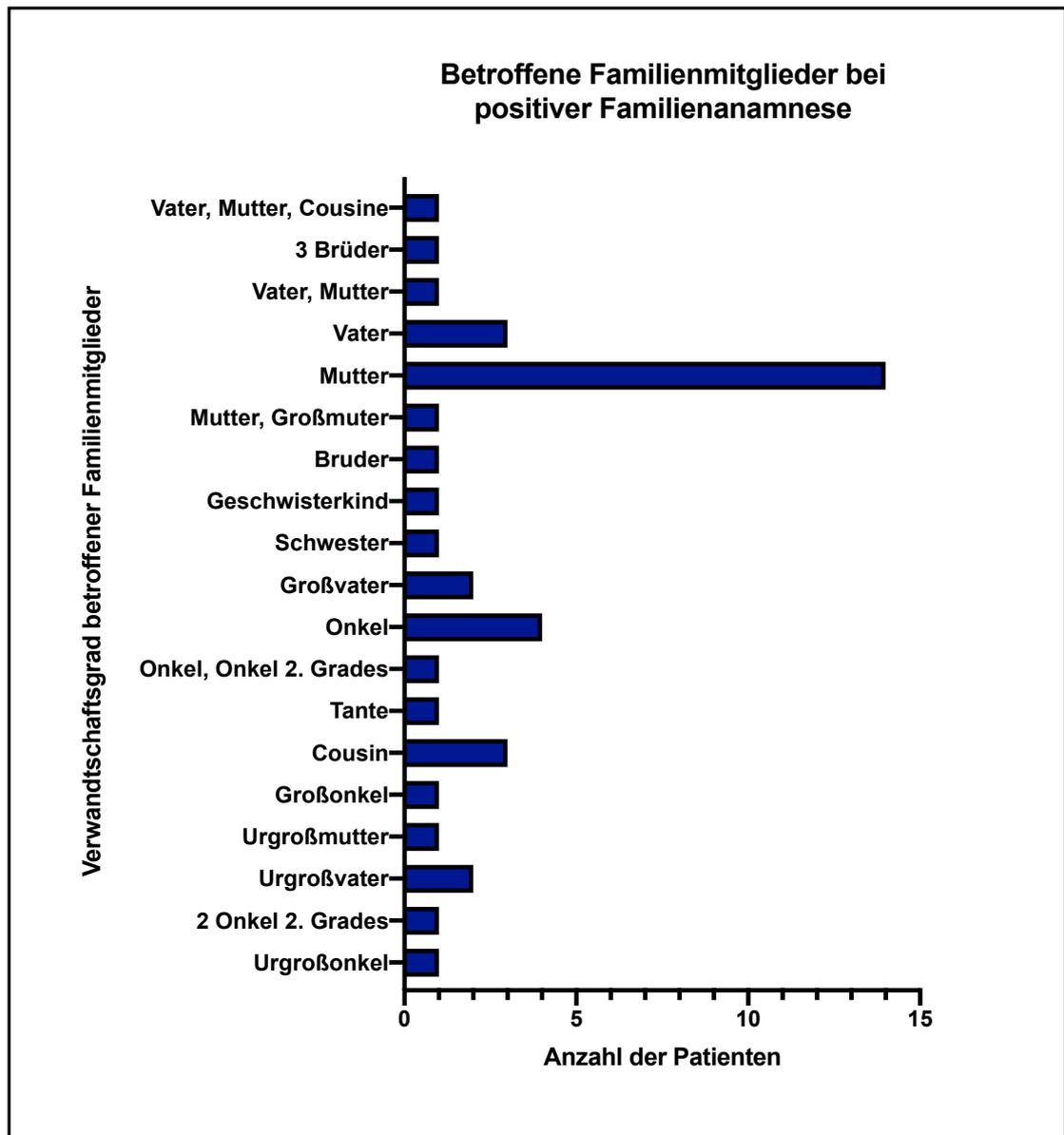


Abb. 5: Auflistung betroffener Familienmitglieder bei positiver Familienanamnese (n = 41).

3.3.2 Schwangerschaftsanamnese

Bei 46 Patienten war eine Auffälligkeit während der Schwangerschaft zu verzeichnen, das sind prozentual gesehen 11,39 % aller Schwangerschaften im Göttinger Kollektiv. Mit 31 Patienten und 15 Patientinnen liegt das Verhältnis der Geschlechtsverteilung bei 2,07 : 1. Die statistische Überprüfung der Normalverteilung setzte einen Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischen Test voraus, welcher einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht ergab ($p = 0,0240$).

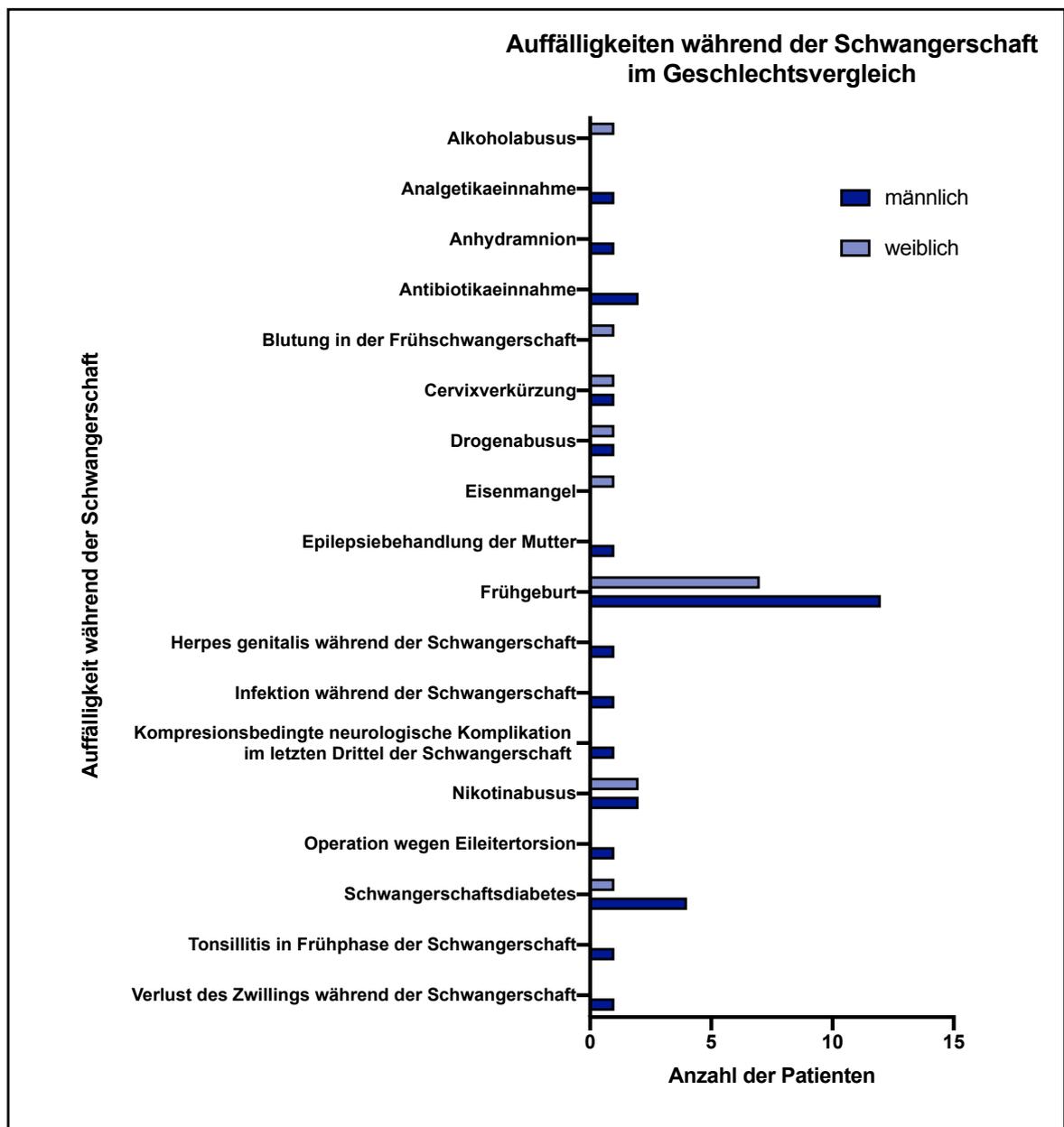


Abb. 6: Auffälligkeiten während der Schwangerschaft in gesonderter Betrachtung der Geschlechter (n = 46).

Die häufigste Auffälligkeit stellt mit insgesamt 19 Betroffenen, zwölf männlichen und sieben weiblichen, die Frühgeburt dar. Damit macht sie einen Anteil von 41,3 % der Schwangerschaftsauffälligkeiten aus.

Fünf Mütter mit Schwangerschaftsdiabetes brachten insgesamt ein Mädchen und vier Jungen zur Welt. Vier Mütter konsumierten weiterhin Nikotin während der Schwangerschaft und brachten insgesamt zwei Mädchen und zwei Jungen zur Welt. Drogenabusus, Cervixverkürzung und Antibiotikaeinnahme waren bei jeweils zwei Müttern als Auffälligkeit zu verzeichnen, wobei die Mütter mit Drogenabusus und Cervixverkürzung jeweils einen Jungen und ein Mädchen gebären, und die Mütter, die während der Schwangerschaft Antibiotika eingenommen hatten, beide einen Jungen zu Welt brachten. Bei jeweils nur einer Mutter kam es zum Verlust des Zwillings während der Schwangerschaft, zu einer Tonsillitis in der Frühphase der Schwangerschaft, einer Operation wegen einer Eileitertorsion, kompressionsbedingten neurologischen Komplikationen im letzten Drittel der Schwangerschaft, einer Infektion während der Schwangerschaft, Epilepsiebehandlung während der Schwangerschaft, Eisenmangel, Blutungen in der Frühschwangerschaft, einem Anhydramnion, Analgetikaeinnahme oder Alkoholabusus (siehe Abb. 6).

Zehn der insgesamt 46 Patienten mit auffälliger Schwangerschaftsanamnese zeigten eine syndromale Spaltbildung, was 21,74 % aller positiven Schwangerschaftsanamnesen ausmacht. Drei dieser Patienten waren von der Pierre-Robin-Sequenz betroffen, zwei vom Dymorphie-Retardierungssyndrom und jeweils einer vom Charge-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, fetalen Alkoholsyndrom, Silver-Russell-Syndrom und Goldenhar-Syndrom. Als Schwangerschaftsauffälligkeiten waren hier sechs Frühgeburten zu verzeichnen, außerdem einmal Alkohol- und einmal Drogenabusus, einmal Antibiotikaeinnahme und eine Epilepsiebehandlung der Mutter während der Schwangerschaft.

3.3.3 Syndromale Spaltbildung

Das Patientenkollektiv wurde außerdem auf den Unterschied von syndromalen und nicht-syndromalen Spaltbildungen hin untersucht. Dabei konnten 40 Patienten mit einer syndromalen Erkrankung identifiziert werden, während 354 Patienten eine nicht-syndromale Spaltbildung aufwiesen. Bei zehn Patienten konnte zum Zeitpunkt der Aktendokumentation nicht genau festgestellt werden, ob eine syndromale Erkrankung vorlag (siehe Abb. 7).

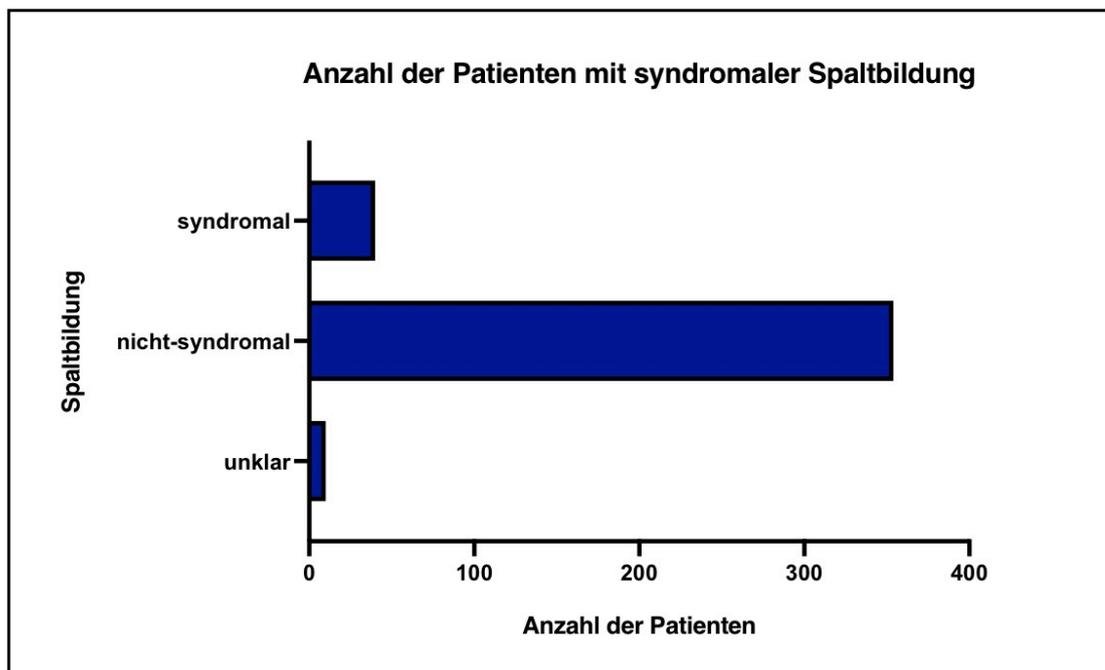


Abb. 7: Vergleich syndromaler und nicht-syndromaler Spaltbildungsformen (n = 404).

Damit liegt das Verhältnis von syndromalen zu nicht-syndromalen Patienten bei 1 : 8,85 und die syndromalen Spaltformen nehmen damit einen Anteil von 9,9 % am Gesamtkollektiv ein.

Bei einem LKG-Patient konnte das Battered-child-Syndrom festgestellt werden, eine andere LKG-Patientin war vom Horner-Syndrom betroffen. Da diese beiden Syndromformen jedoch erst im Laufe des Lebens durch körperliche oder seelische Schädigung, bzw. durch Traumata oder als Begleiterscheinung anderer Krankheiten auftreten, wurden diese Syndromformen aus der Untersuchung syndromaler Spaltformen ausgeschlossen.

Bei genauerer Betrachtung des Kollektivs der syndromalen Spaltpatienten fanden sich 27 männliche und 13 weibliche Patienten, die Geschlechtsverteilung steht also in einem Verhältnis von 2,08 : 1 zueinander (siehe Abb. 8). Mit statistischen Tests konnte berechnet werden, dass in diesem Kollektiv keine Normalverteilung der Geschlechter vorlag, weshalb ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde, der keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab ($p = 0,7393$).

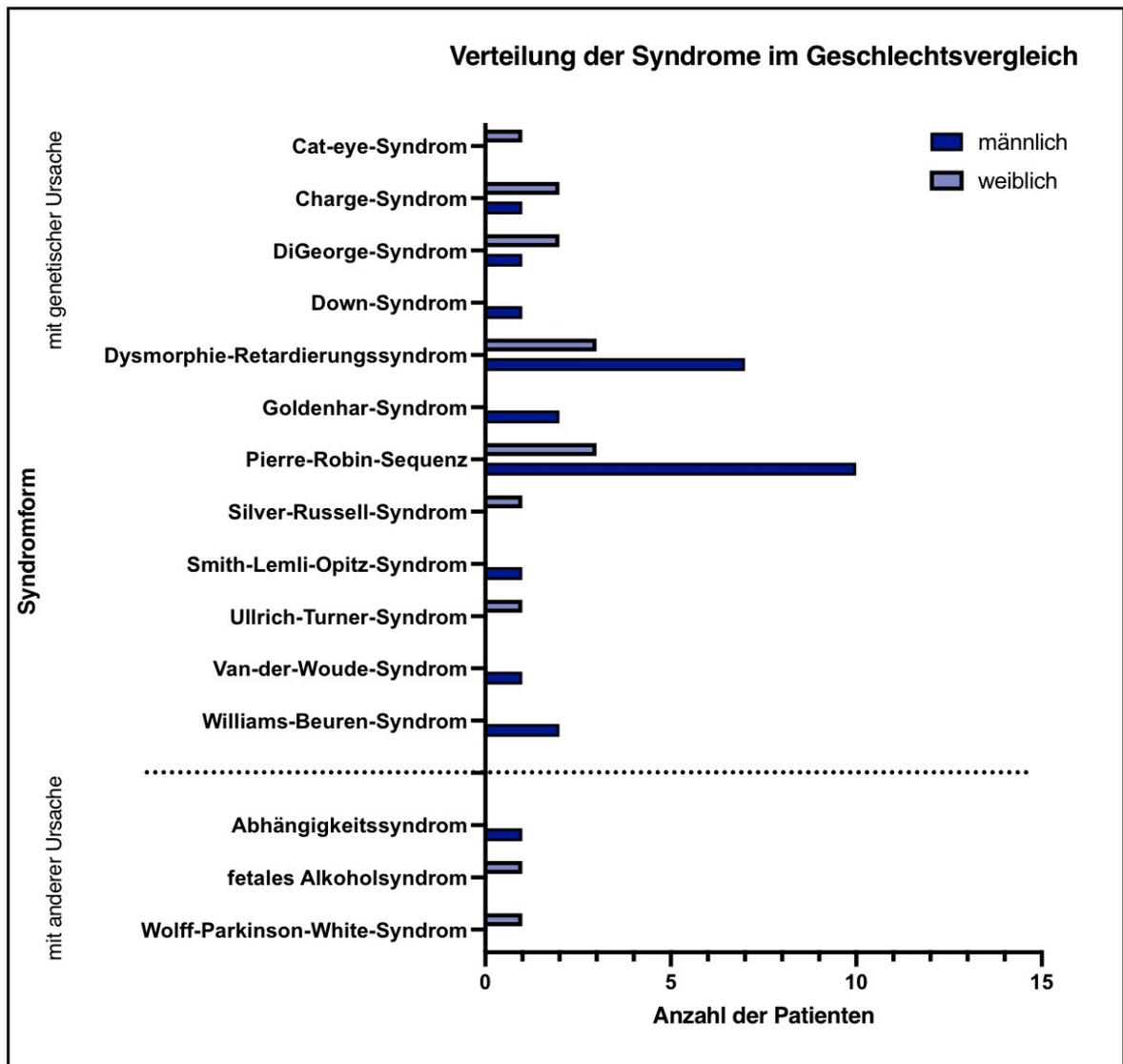


Abb. 8: Auflistung der Syndromformen im Geschlechtsvergleich ($n = 40$).

Im oberen Bereich des Diagramms (siehe Abb. 8) sind die Syndromformen aufgelistet, die entwicklungsgeschichtlich einen genetischen Hintergrund aufweisen, im unteren Bereich des Diagramms finden sich Syndromformen, die durch andere Einflussfaktoren bedingt wurden.

Am häufigsten ist die Pierre-Robin-Sequenz zu finden (siehe Abb. 8). Insgesamt sind 13 Patienten davon betroffen, zehn von ihnen sind männlich und drei weiblich. Die Geschlechtsverteilung weist in diesem Fall also ein Verhältnis von 3,33 : 1 auf und hat damit einen höheren Anteil männlicher Patienten, als ihn der Durchschnitt der syndromalen Spaltpatienten aufweist. Die Pierre-Robin-Sequenz nimmt einen Anteil von 32,5 % am Kollektiv der syndromalen Spaltpatienten ein.

Das zweithäufigste Syndrom stellt das Dysmorphie-Retardierungssyndrom dar (siehe Abb. 8). Zehn Patienten sind von diesem betroffen, sieben männliche und drei weibliche. Damit stehen die Geschlechter in einem Verhältnis von 2,33 : 1 was somit eher dem Verhältnis des Gesamtdurchschnitts ähnelt. Der Anteil der Patienten mit einem Dysmorphie-Retardierungssyndrom beträgt 25 %. Damit nehmen die beiden häufigsten Syndrome einen Anteil von mehr als 50 % aller Syndromformen ein.

Als dritthäufigstes Syndrom stellt sich das Charge-Syndrom dar (siehe Abb. 8), das jedoch nur noch drei Patienten aufweist, einen männlichen und zwei weibliche. Hier ist die Geschlechtsverteilung also zugunsten der weiblichen Bevölkerung zu einem 1 : 2-Verhältnis verschoben.

Vom Williams-Beuren-Syndrom und vom Goldenhar-Syndrom waren jeweils zwei männliche Patienten betroffen und vom Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Van-der-Woude-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom, fetalen Alkoholsyndrom, Down-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, Cat-eye-Syndrom und Abhängigkeitssyndrom jeweils nur ein Patient oder eine Patientin. Es konnten insgesamt 15 verschiedene Syndromformen im Kollektiv der syndromalen Spalterkrankungen festgestellt werden (siehe Abb. 8).

Bei zehn der 40 syndromalen Spaltpatienten konnte eine Auffälligkeit während der Schwangerschaft festgestellt werden. Damit liegt der prozentuale Anteil auffälliger Schwangerschaftsanamnesen im Kollektiv der syndromalen Spaltpatienten bei 25 %.

3.3.4 Komorbiditäten

Die Patientenakten wurden auch auf das Auftreten von weiteren Erkrankungen hin untersucht. 122 der 404 Patienten weisen zusätzlich zur Spaltbildung mindestens eine weitere Erkrankung auf. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Komorbidität beläuft sich im Gesamtkollektiv also auf 30,2 %. Bei 93 Patienten mit Komorbiditäten konnte eine nicht-syndromale LKG-Spaltbildung festgestellt werden.

Die Anzahl der Komorbiditäten reicht von einer einzelnen weiteren Erkrankung bis hin zu zehn weiteren Erkrankungen. Durchschnittlich ist einer dieser Patienten von 2,17 weiteren Erkrankungen betroffen. Insgesamt können 265 Komorbiditäten festgestellt werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Auflistung der Komorbiditäten (Patientenanzahl: n = 122)

Erkrankungsgruppe	Einzelkrankung	Anzahl insgesamt	m : w	Anzahl exklusive syndromaler LKG-Patienten
Herz & Gefäße		64	1,56 : 1	33
	Gefäßanomalie	25	1,78 : 1	10
	Ventrikelseptumdefekt	12	2 : 1	9
	Vorhofseptumdefekt	15	1,14 : 1	7
	Sonstige Störung, Kombinationsstörung	9	2 : 1	5
	Klappeninsuffizienz	3	1 : 2	2
Sprachentwicklungsstörung		44	1,59 : 1	39
Ohr / Gehör		24	3 : 1	11
	Fehlbildung	11	10 : 1	3
	Funktionsstörung	13	1,6 : 1	8
Urogenitalsystem		16	15 : 1	7
	Fehlbildung	15	14 : 1	7
	Funktionsstörung	1	1 : 0	0
Extremitäten		15	2 : 1	8
	Fehlstellung	3	3 : 0	1
	Anomalie	12	1,4 : 1	7

Tabelle 4: Auflistung der Komorbiditäten (Patientenanzahl: n = 122)

Skelett		14	2,5 : 1	5
	Schädelfehlbildung	12	2 : 1	4
	Mikrognathie	1	1 : 0	1
	Skoliose	1	1 : 0	0
Atemwege		13	2,25 : 1	8
	Fehlbildung	3	2 : 1	2
	Funktionsstörung	10	2,33 : 1	6
Auge		12	3 : 1	6
	Fehlbildung	8	7 : 1	4
	Funktionsstörung	4	1 : 1	2
ZNS		12	5 : 1	4
	Fehlbildung	4	1 : 1	1
	Funktionsstörung	8	8 : 0	3
Neoplasie/Tumor		6	1 : 2	5
	Hämangiom	4	1 : 3	4
	Andere	2	1 : 1	1
Abdomen		5	4 : 1	1
	Fehlbildung	2	2 : 0	1
	Funktionsstörung	3	2 : 1	0
Haut		5	4 : 1	5
	Neurodermitis	3	3 : 0	3
	Vitiligo	1	1 : 0	1
	Pterygium colli	1	0 : 1	1
Muskulatur		5	1 : 1,5	2
Genom-Veränderung		4	3 : 1	3
Verhaltensstörungen emotionale Störungen		4	4 : 0	3
Blut		3	3 : 0	1
Endokrine Störung		3	3 : 0	0
Gesichtsfehlbildung		3	3 : 0	3
Infektionserkrankungen		2	1 : 1	1
Sonstige		11	1,2 : 1	7

Weitere Komorbiditäten weisen insgesamt 83 männliche und 39 weibliche Patienten auf, was ein Geschlechtsverhältnis von 2,13 : 1 ergibt (siehe Tabelle 4). Die Überprüfung der Geschlechtsverteilung zeigte ein nicht normalverteiltes Patientenkollektiv, weshalb ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt wurde, der einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht ergab ($p = 0,0092$).

Tabelle 5: Anzahl der Komorbiditäten im Kollektiv der nicht-syndromalen Spaltpatienten mit gesonderter Betrachtung der Spaltformgruppen (Patientenanzahl: n = 93)

Erkrankungsgruppe	Lippen-spalten	Lippen-, Kiefer-spalten	Lippen-, Kiefer-, Gaumen-spalten	Gaumen-spalten	Sonder-formen
Herz & Gefäße	2	4	18	8	1
Sprachentwicklungs-störung	2	3	20	14	
Ohr / Gehör		1	2	7	1
Urogenitalsystem	3		4		
Extremitäten			4	3	1
Skelett	1			4	
Atemwege			2	6	
Auge	2		2	1	1
ZNS			1	3	
Neoplasie/Tumor	2		2	1	
Abdomen				1	
Haut	1		3	1	
Muskulatur	1			1	
Genom-Veränderung			1	2	
Verhaltensstörungen emotionale Störungen	1		1	1	
Blut			1		
Endokrine Störung					
Gesichtsfehlbildung				3	
Infektionserkrankungen				1	
Sonstige	1		1	5	

Die Gruppe der nicht-syndromalen LKG-Spaltpatienten sollte nochmal gesondert hinsichtlich zusätzlich auftretender Komorbiditäten untersucht werden (siehe Tabelle 5). Schließt man die syndromalen LKG-Patienten aus der Untersuchung der Patienten mit Komorbiditäten aus, so sind noch 33 Herzerkrankungen im Kollektiv der Patienten mit nicht-syndromaler LKG-Spaltbildung zu finden. 54,54 % dieser 33 Erkrankungen sind bei Patienten mit einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte manifestiert, 24,24 % bei Patienten mit einer Gaumenspalte, 12,12 % bei Patienten mit einer Lippen-, Kieferspalte, 6,06 % bei Patienten mit einer Lippenspalte und 3,03 % bei Patienten mit einer Sonderform der Spaltbildung.

Zusätzlich ist noch zu erwähnen, dass bei 179 LKG-Spaltpatienten Eingriffe zur temporären Einlage von Paukenröhrchen oder zur Parazentese durchgeführt wurden, da es im Zusammenhang mit der Spaltbildung vorübergehend zu Tubenventilationsstörungen gekommen war oder davon auszugehen war, dass sich eine solche in der Zukunft entwickeln würde.

90 LKG-Spaltpatienten weisen Zahnanomalien auf. Insgesamt sind 202 Zähne von einer Form der Anomalie betroffen, 162 im bleibenden Gebiss und 40 im Milchgebiss. Während im Milchgebiss ausschließlich der Oberkiefer von Anomalieformen betroffen war, traten Anomalien im bleibenden Gebiss sowohl im Oberkiefer als auch im Unterkiefer auf. Ankylosen konnten in zwei Fällen beobachtet werden, eine Deformation des Zahnes in 18 Fällen, Doppelanlagen konnten in 66 Fällen nachgewiesen werden, Nichtanlagen sogar in 89 Fällen. Retardierungen traten in zwei Fällen auf, während Retentionen in 21 Fällen gefunden wurden. In vier Fällen war die Art der Anomalie der Akte nicht zu entnehmen.

Bei 27 Patienten war im Laufe der Kindheit in der UMG durch die Abteilung der konservierenden Zahnheilkunde eine Zahnsanierung in Intubationsnarkose durchgeführt worden.

3.3.5 Verteilung der Spaltformen in den Subkollektiven

Die Gruppen der Patienten mit auffälliger Schwangerschaftsanamnese, syndromaler Spaltbildung und Komorbiditäten wurden jeweils auf die Verteilungen der Spaltformen hin untersucht. Eine Zusammenfassung der Spaltformgruppenaufteilung in den jeweiligen Subkollektiven findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Prozentuale Anteile der Spaltformgruppen an Untergruppen des Gesamtkollektivs (n = 210)

	Kollektiv der Patienten mit auffälliger Schwangerschaftsanamnese (n = 46)	Kollektiv der syndromalen Spaltpatienten (n = 40)	Kollektiv der Patienten mit Komorbiditäten (n = 122)
Lippenspalten	13,04 %	2,5 %	5,74 %
Lippen-, Kieferspalten	8,7 %	5 %	5,74 %
Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten	32,61 %	22,5 %	42,62 %
Gaumenspalten	41,3 %	65 %	41,8 %
Sonderformen	4,35 %	5 %	4,1 %

3.3.6 Operationen

Die durchgeführten Operationen des Göttinger Spaltkollektivs reichen zurück bis ins Jahr 1982, da Patienten, die bereits zu diesem Zeitpunkt operiert worden waren, auch nach 2001 noch zu Routineuntersuchungen oder Besprechungen möglicher weiterführender Operationen in der Spaltsprechstunde erschienen sind. Um eine möglichst genaue Aussage über die Entwicklung der Operationszahlen treffen zu können, wurden alle bei diesem Kollektiv durchgeführten Operationen mit in die Auswertung einbezogen. Betrachtet man die durchgeführten Operationen im Verlauf der letzten Jahrzehnte, so zeigen sich zwar leichte Schwankungen der Anzahl, insgesamt ist jedoch ein Anstieg der Zahlen erkennbar (siehe Abb. 9). Um den Verlauf bei den vorhandenen Schwankungen besser beurteilen zu können, wurde eine lineare Trendlinie mit der Gleichung " $Y = 1.528 * X - 3031$ " angelegt, die eine statistisch signifikante Abweichung von Null zeigt ($p = <0,0001$) und damit den Anstieg der Zahlen insgesamt bestätigt. Betrachtet man die letzten Jahrzehnte getrennt voneinander, so zeigt sich, dass in den 1980er Jahren durchschnittlich 2,2 Operationen im Jahr durchgeführt wurden, in den 1990er Jahren durchschnittlich 10,3 Operationen im Jahr, von 2000 - 2009 wurden durchschnittlich 33,4 Operationen durchgeführt und von 2010 - 2019 durchschnittlich 46,9 Operationen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich mit dem Jahr 2019 in diesem Diagramm ähnlich verhalten wird wie in Abbildung 3 und 4, die Zahlen werden vermutlich im Nachhinein höher sein, als jetzt dargestellt, da zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht alle Operationen im Jahr 2019 stattgefunden hatten. Insgesamt wurden im Kollektiv der LKG-Patienten, die von 2001 bis 2019 in der Spaltsprechstunde erschienen sind, 931 Operationen durchgeführt.

Untersucht man nun die Gesamtzahl aller durchgeführten Operationen im Hinblick auf die einzelnen Untergruppen der Spaltformen, so lässt sich für die Lippenspaltpatienten ein prozentualer Anteil am Gesamtgut der Operationen von 9,24 % errechnen. Bei den Lippen-, Kieferspaltpatienten beträgt dieser Anteil 9,67 %, bei den Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten 60,58 %, bei den Gaumenspaltpatienten 17,72 % und bei den Patienten, die eine Sonderform der Gesichtsspalte aufweisen, beträgt der Anteil 2,79 %.

Im Kollektiv der Lippenspaltpatienten wurden durchschnittlich 1,48 Operationen pro Patient durchgeführt. Bei den Lippen-, Kieferspaltpatienten lag die Anzahl mit 2,25 Operationen im Durchschnitt etwas höher. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten wurden im

Durchschnitt 3,57 mal operiert und Gaumenspaltpatienten im Durchschnitt 1,18 mal. Patienten mit Sonderformen der Gesichtsspalten wiesen im Durchschnitt 3,25 Operationen auf.

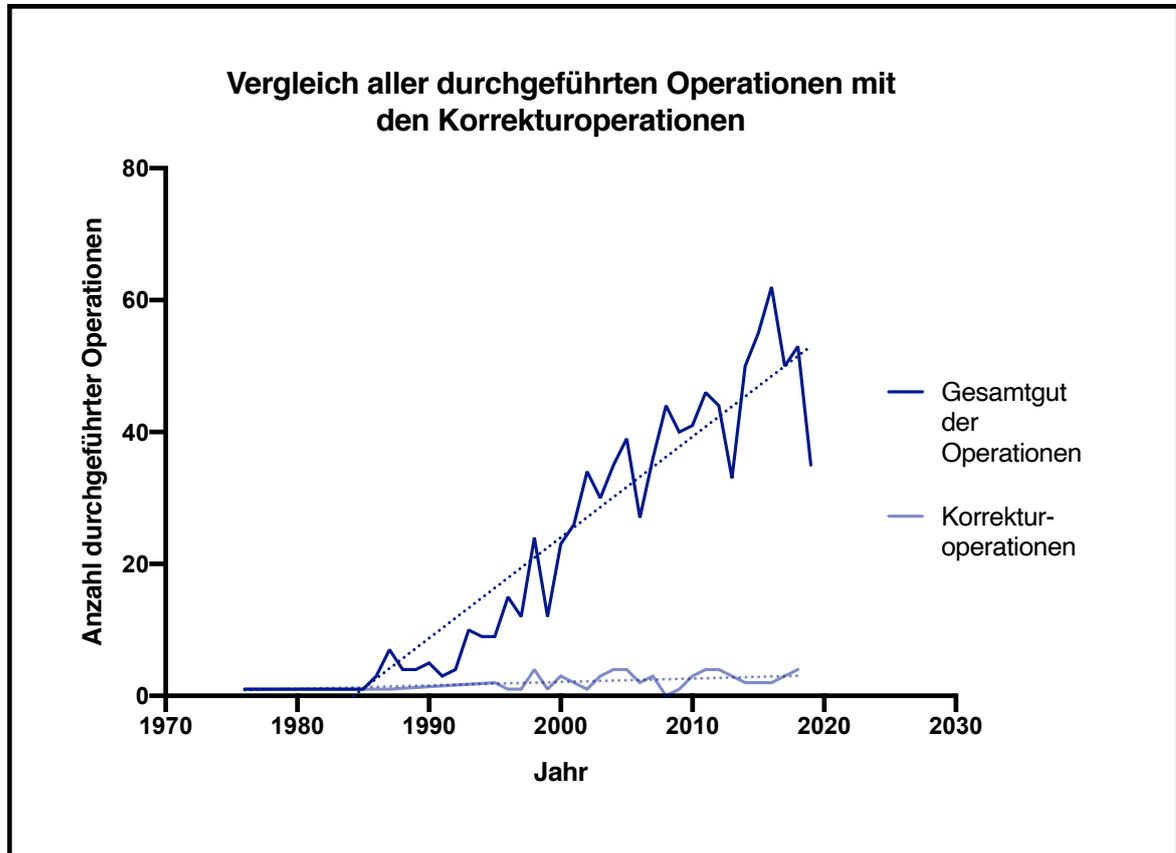


Abb. 9: Anzahl jährlich durchgeführter Operationen im zeitlichen Verlauf (n = 931) (durchgehende Linie) mit linearer Regressionskurve (gestrichelte Linie) im Vergleich zu Anzahl jährlich durchgeführter Korrekturoperationen (n = 61) (durchgehende Linie) mit linearer Regressionskurve (gestrichelte Linie).

Betrachtet man nun alle an der UMG durchgeführten Korrekturoperationen im Verlauf der Jahre, so lässt sich feststellen, dass es über die Jahre immer wieder zu ansteigenden, aber auch wieder zu abfallenden Anzahlen kam (siehe Abb. 9). Insgesamt lässt sich durch das Anlegen einer linearen Regressionskurve mit der Gleichung " $Y = 0,05194 * X - 101,8$ " jedoch eine steigende Tendenz mit statistisch signifikanter Abweichung von Null berechnen ($p = 0,0373$).

Um eine Aussage über die Anzahl durchgeführter Korrekturoperationen im Vergleich zur Gesamtanzahl durchgeführter Operationen treffen zu können, wurden die Daten der zugehörigen Tabellen zusammengefasst und in einem Diagramm mit dazugehörigen linearen Regressionskurven dargestellt. Dies ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwi-

schen den Neigungen der beiden Regressionskurven ($p = <0.0001$), die Regressionskurve aller durchgeführten Operationen zeigte einen deutlich stärkeren Anstieg als die Regressionskurve der Korrekturoperationen. Die Anzahl insgesamt durchgeführter Operationen ist im Vergleich also deutlich stärker gestiegen, als die Anzahl durchgeführter Korrekturoperationen (siehe Abb. 9).

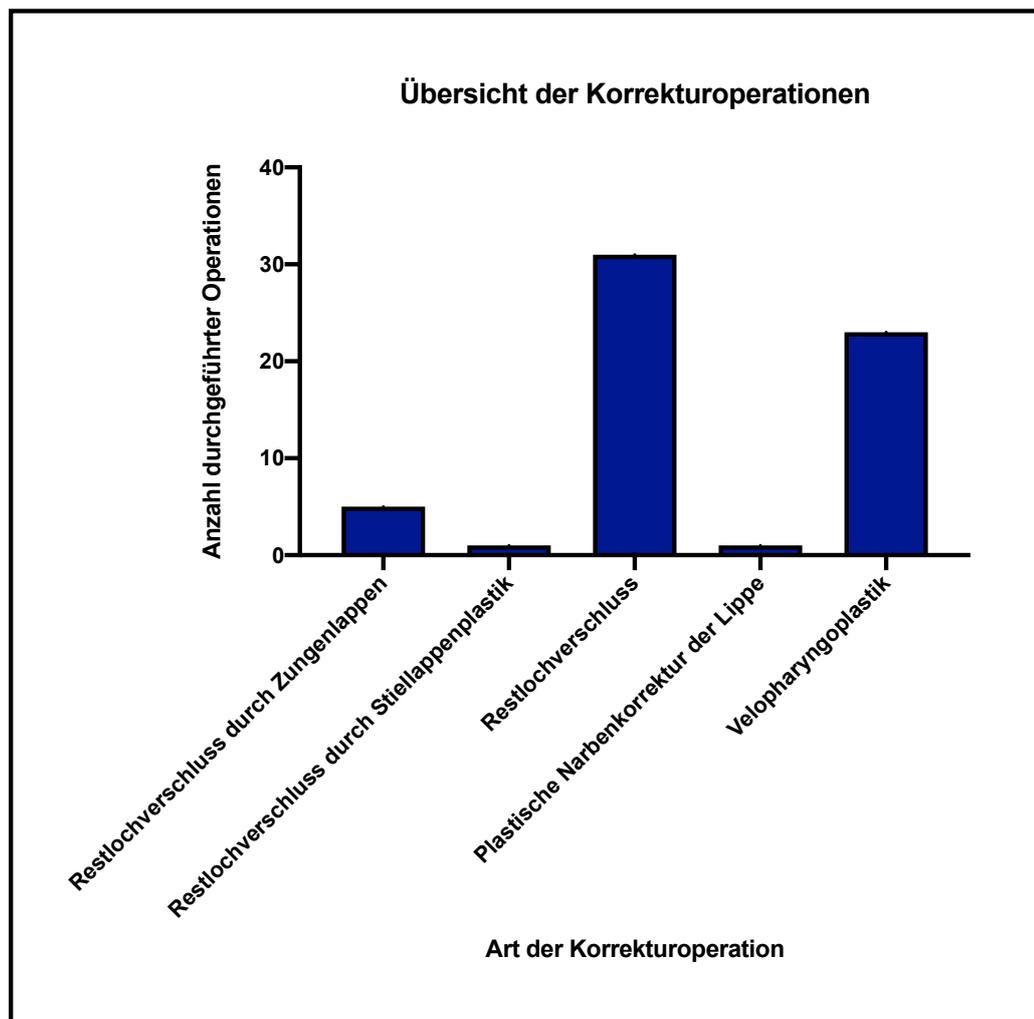


Abb. 10: Art und Anzahl durchgeführter Korrekturoperationen ($n = 61$).

Operationen, die nicht im Rahmen des Konzepts der primären und sekundären Spaltverschlüsse abgebildet sind, wurden als Korrekturoperationen definiert. Diese umfassen Restlochverschlüsse, Velopharyngoplastiken und Narbenkorrekturen (siehe Abb. 10). Restlochverschlüsse nehmen dabei an der Gesamtzahl der Korrekturoperationen einen Anteil von 60,66 % ein, Velopharyngoplastiken einen Anteil von 37,7 % und Narbenkorrekturen nehmen einen Anteil von nur 1,64 % ein. Diese Operationen wurden insgesamt bei 48 Patienten durchgeführt, waren also bei 11,88 % des Spaltkollektivs nötig. 39 der Patienten, die

eine Korrekturoperation benötigten, waren männlich und 22 Patientinnen weiblich. Damit beläuft sich das Verhältnis der Geschlechtsverteilung auf 1,77 : 1.

Nur 1,64 % der Korrekturoperationen wurden bei Patienten mit einer Lippenspalte, 3,28 % bei Patienten mit einer Lippen-, Kieferspalte, 47,54 % bei Patienten mit einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte und ebenfalls 47,54 % bei Patienten mit einer Gaumenspalte durchgeführt. Beim Kollektiv der Patienten mit Sonderformen der Gesichtsspaltgruppen waren keine Korrekturoperationen gelistet.

Eine Tabelle mit der genauen Aufschlüsselung der Korrekturoperationen in den jeweiligen Spaltformgruppen befindet sich im Anhang (siehe Tabelle A1).

Betrachtet man die prozentualen Anteile der Spaltformgruppen in der Gruppe der LKG-Patienten mit durchgeführten Korrekturoperationen exklusive der Patienten, die alio loco voroperiert wurden, so ergeben sich für die ausschließlich in der UMG operierten Patienten Prozentwerte von 0 % bei Lippenspaltpatienten, 5,13 % bei Lippen-, Kieferspaltpatienten, 48,72 % bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten und 46,15 % bei Gaumenspaltpatienten.

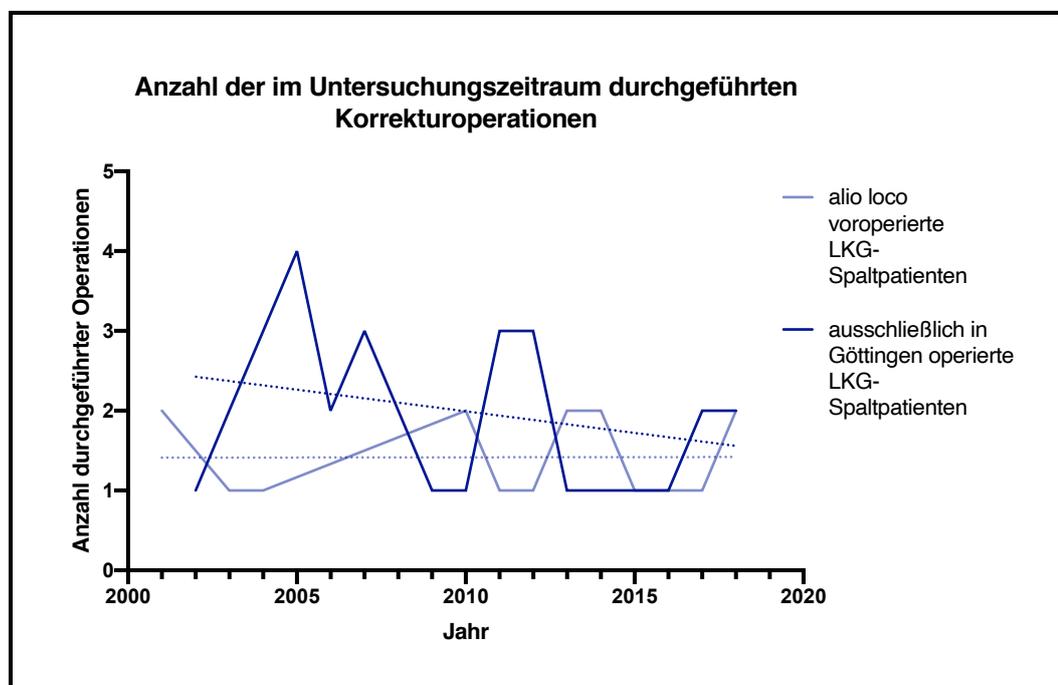


Abb. 11: Korrekturoperationen im Vergleich von alio loco und in domo voroperierten Patienten

22 der 61 Korrekturoperationen wurden bei Patienten durchgeführt, die alio loco voroperiert worden waren.

Zum Vergleich der Entwicklung der Anzahl durchgeführter Korrekturoperationen bei alio loco und in domo voroperierten Patienten im Untersuchungszeitraum wurden die Operationszahlen beider Gruppen im zeitlichen Verlauf dargestellt (siehe Abb. 11). Um die Tendenz der Entwicklung der operativen Eingriffe besser darstellen zu können, wurden wieder lineare Trendlinien an die Kurven angelegt. Die Trendlinie zu den alio loco voroperierten Patienten zeigt mit der Gleichung " $Y = 0,0004713 * X + 0,4689$ " einen leichten Aufwärtstrend, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,9872$). Im Gegensatz dazu zeigt die Trendlinie zu den ausschließlich in domo voroperierten Patienten mit der Gleichung " $Y = -0,05416 * X + 110,9$ " eine fallende Tendenz der Operationsanzahl, jedoch ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p = 0,3031$).

Bei den alio loco voroperierten Patienten wurden neun Velopharyngoplastiken, acht Restlochverschlüsse, drei Restlochverschlüsse durch Zungenlappen, ein Restlochverschluss durch Stiellappen und eine plastische Narbenkorrektur der Lippe als Korrekturoperationen durchgeführt.

Betrachtet man nun abschließend noch die in domo voroperierten Patienten, so zeigt sich, dass bei einem Großteil dieser Patienten die ersten Operationen zum primären und sekundären Spaltverschluss bereits vor 2001 durchgeführt wurden. Beschränkt man sich nun auf die Patienten, die ab 2001 ausschließlich nach dem aktuellen Behandlungskonzept therapiert wurden, so lässt sich feststellen, dass lediglich bei zwei Patienten eine Korrekturoperation notwendig war. Bei einem Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten wurde eine Velopharyngoplastik durchgeführt und bei einem Gaumenspaltpatienten ein Restlochverschluss.

4. Diskussion

Zunächst sollen die Ergebnisse und die Datenbank als Auswertungsmedium kritisch beurteilt werden. Da es sich bei dieser Untersuchung um eine retrospektive Studie handelt, musste damit gerechnet werden, dass in den zu untersuchenden Daten nicht alle für die Auswertung relevanten Merkmale fehlerfrei oder in genügender Präzision dokumentiert wurden. Die patientenbezogenen Daten wurden aus den jeweiligen Akten des Zentrums für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde zusammengetragen. Diese bestehen aus den Akten der MKG, die sich aus Krankenakten, Stations-, Ambulanz- und Op-Berichten zusammensetzen und in denen auch die Arztbriefe und OP-Berichte der HNO abgeheftet sind, sowie den Akten der konservierenden Zahnheilkunde, der Prothetik und der KFO. Da also bei fast jedem Patienten unterschiedliche Quellen zur Kontrolle der Aktenlage vorhanden waren, ist davon auszugehen, dass die Daten zum Großteil die Realität abbilden. Wenige Spaltformen waren jedoch beispielsweise nicht genau genug dokumentiert, um sie nach dem LAHS-Schema katalogisieren zu können. Auch bei der Auswertung der syndromalen Spaltbildung war zum Zeitpunkt der Aktendokumentation bei zehn Patienten noch nicht eindeutig nachzuweisen, ob sie von einer Syndromform betroffen waren. Ebenso ist bei der Familien-, und Schwangerschaftsanamnese, sowie den Komorbiditäten damit zu rechnen, dass nicht alle Daten vollständig in den Anamnesebögen erfasst wurden. Aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Dokumenten aus unterschiedlichen Abteilungen sollten diese potentiellen Ungenauigkeiten der Aktenlage jedoch vernachlässigbar sein.

Die individuelle Gestaltbarkeit einer Datenbank, die verschiedenste Auswertungen ermöglichende Verknüpfung vieler Tabellen untereinander, die Übersichtlichkeit der Dateneingabe unter Vermeidung redundanter Daten und die Auswertung der Daten im gleichen Medium unter Einhaltung der vorgegebenen Integritätsbedingungen sprechen für die Anwendung einer Datenbank, um komplexe Fragestellungen zuverlässig beantworten zu können.

Würden jedoch bei der Erstellung der Datenbank nicht alle für die spätere Auswertung relevanten Parameter bedacht, müsste dies durch eine Korrektur in der Programmstruktur behoben werden, was tiefere Kenntnisse der Microsoft-Office-Anwendung voraussetzt. Solche Änderungen sind also nicht von jeder Person durchführbar, was einen Nachteil an der Datenbank als Auswertungsmedium darstellt. Bei einer fehlerhaften Bearbeitung even-

tuell eingearbeitete Integritätsprobleme führen jedoch zur Korruption der Datenbank, die dann ausgegebenen Ergebnisse wären allerdings so offensichtlich unzutreffend, dass es kaum zu übersehen wäre. Dies mag umso deutlicher machen, dass eine in Datenbanken übliche Bildschirmmaske zur Eingabe der Daten Fehlerfassungen zu vermeiden hilft, so dass die Erfassung weiterer Daten auch problemlos delegiert werden kann, während rein tabellengestützte Untersuchungen für unbeabsichtigte und oft kaum zu bemerkende Datenänderungen empfänglich sind und zur Unübersichtlichkeit tendieren.

Insgesamt stellt sich die Datenbank als das Medium der Wahl für diese retrospektive Aktenauswertung zur Untersuchung der epidemiologischen und klinischen Gesichtspunkte im Göttinger LKG-Spaltkollektiv dar. Mögliche Nachteile einer Datenbank betreffen nicht die ursprüngliche Datenerhebung im Rahmen dieser Doktorarbeit, und die Vorteile übertreffen die Möglichkeiten, die beispielsweise eine alternative manuelle Auswertung mittels einfacher Tabellen bieten würde.

4.1 Entwicklung der Patientenanzahl im Verlauf der Jahre

Beim Vergleich der Geschlechtsverteilung aller Spaltpatienten fand sich das männliche Geschlecht häufiger von einer Spaltform betroffen als das weibliche. Diese Beobachtung konnte in gleichem Maß auch von anderen Autoren bestätigt werden (Offerdal et al. 2008; Silva et al. 2018). Eine Studie aus dem Jahr 2017 wies 55,1 % männliche Spaltpatienten und 44,9 % weibliche Spaltpatientinnen auf (Jamilian et al. 2017). Die Zahlen in Göttingen zeigen mit 57,18 % männlichen und 42,82 % weiblichen Patienten eine sehr ähnliche Tendenz. Eine mögliche Erklärung dafür stellt das Schwellenwertmodell dar, das besagt, dass der Schwellenwert des Einflusses endogener und exogener Risikofaktoren bei der Entstehung einer Spaltform bei weiblichen Patienten höher liegt als bei männlichen. Männliche Patienten entwickeln also leichter eine Spaltform (Silva et al. 2018).

Die Anzahl in Göttingen vorstellig gewordener neugeborener Spaltpatienten stieg in den letzten Jahrzehnten weder gleichmäßig, noch fiel sie ab. Vielmehr unterlag die Anzahl stetigen Schwankungen. Diese Schwankungen der Inzidenz wurden auch schon von anderen Autoren beobachtet, die nicht nur feststellten, dass die Anzahl neugeborener Spaltpatienten an sich variiert, sondern dass es auch geografisch zu unterschiedlich starken Schwankungen kommt (Gillham et al. 2009; Panamonta et al. 2015a).

Insgesamt konnte aber eine leicht steigende Tendenz der Anzahl der LKG-Patienten des Göttinger Kollektivs hinsichtlich ihres Geburtsjahrgangs beobachtet werden. Gleiches fand sich auch in der internationalen Literatur (Fogh-Andersen 1971; Kozelj 1996; Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986).

Einige Autoren vermuten, dass dies dadurch zustande kommen könnten, dass die medizinische Versorgung mittlerweile ästhetisch so gut ist, dass die Partnerfindung für betroffene Patienten leichter geworden ist, womit die Vererbungswahrscheinlichkeit steigt (Troost et al. 2007).

Da sich das Klinikum in Göttingen erst in den letzten Jahren zum größten Spaltzentrum in Südniedersachsen entwickelt hat, muss berücksichtigt werden, dass diese Entwicklung ebenfalls zu einem Anstieg der Fallzahlen in den letzten zwei Jahrzehnten geführt haben könnte, da die Nachfrage nach Behandlungen in einem Zentrum mit Schwerpunkt in diesem Bereich der Behandlung natürlich steigen könnte. Die Zahl der Patienten wird für die

letzten Jahre vermutlich in Zukunft noch weiter nach oben korrigiert werden müssen, da vor allem die 2019 geborenen Spaltpatienten zum Großteil noch nicht in der Klinik für MKG aufgenommen wurden, Gaumenspaltpatienten aus dem Jahr 2018 eventuell noch nicht in der Patientenkartei gelistet sind, weil die Operationen erst gegen Ende 2019 durchgeführt wurden und sie somit nicht im Erfassungszeitraum lagen. Außerdem wurden submuköse Gaumenspalten bei Patienten, die vor allem 2019, 2018 und 2017 geboren wurden, eventuell noch nicht entdeckt.

Die Anzahl der in der UMG vorstellig gewordenen, neugeborenen männlichen Patienten wies im Vergleich zur Anzahl der weiblichen Patientinnen einen stärkeren Anstieg auf. Diese Zahlen sprechen ebenfalls für die Theorie des Schwellenwertmodells (Silva et al. 2018).

Mit einer Inzidenz von einem neugeborenen LKG-Spaltpatienten bei 890 Neugeborenen im Göttinger Raum zeigt sich im Vergleich zum weltweiten Durchschnitt, der bei 1 : 700 liegt, ein etwas geringeres Auftreten von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten (Leslie et al. 2016). Eine Studie aus dem Jahr 2015 veröffentlichte für den europäischen Raum eine Inzidenz von 1 : 645 Geburten (Panamonta et al. 2015a). Auch im Vergleich dazu zeigen die Göttinger Zahlen ein geringeres Auftreten von LKG-Spaltpatienten bei Neugeborenen. Beim Vergleich dieser Zahlen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien aus unterschiedlichen Jahren stammen und der europäische Raum im Vergleich zur Stadt Göttingen einen bedeutend größeren Bereich mit geografischen und ethnischen Unterschieden aufweist. Außerdem darf nicht vernachlässigt werden, dass die Göttinger Inzidenz vermutlich nicht die Inzidenz des Gesamtkollektivs widerspiegelt, sondern nur die präziseste Inzidenzberechnung darstellt, die im Rahmen der Datenauswertung möglich war. Es muss also damit gerechnet werden, dass es bereits im Kollektiv der UMG für andere geografische Bereiche Abweichungen dieser Zahlen geben kann.

4.2 Häufigkeits- und Geschlechtsverteilung der Spaltformen

4.2.1 Lippenspaltformen

Lippenspaltformen wiesen ein etwas größeres Vorkommen beim männlichen Geschlecht auf. Diese Tendenz in der Geschlechtsverteilung wurde auch schon 1981 in Dänemark beschrieben (Jensen et al. 1988). In Göttingen stellte sich das Verhältnis als 1,32 : 1-Verteilung dar. Eine vergleichbare Studie aus Brasilien fand die Lippenspaltformen betreffend ein Verhältnis von 1,58 : 1 (Silva et al. 2018), es waren also auch hier mehr männliche Patienten von einer Lippenspaltform betroffen, die Differenz zum weiblichen Geschlecht war jedoch noch etwas höher als in Göttingen.

Die linke Seite zeigte sich in unserem Kollektiv als häufiger von einer Spaltform betroffen. Diese Verteilung wurde ebenfalls von anderen Autoren beobachtet (Jensen et al. 1988; Nagase et al. 2010; Shapira et al. 1999), es scheint also deutlich häufiger zu einer linksseitigen Ausprägung dieser Spaltform zu kommen. Eine Forschungsteam in Puerto Rico konnte beim Vergleich der Spaltseitigkeiten ein Verhältnis von 1,72 : 1 feststellen (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). Die Differenz zwischen den beiden Seiten zeigte sich in Göttingen mit einem Verhältnis von 2,27 : 1 sogar noch deutlicher. Das gleiche puerto-ricanische Forschungsteam untersuchte auch den Unterschied zwischen doppelseitigen und einseitigen Spaltformen und stellte hierbei ein Verhältnis von 14,5 : 1 fest (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). In unserem Kollektiv zeigt sich zwar auch ein deutlich häufigeres Vorkommen einseitiger Spaltformen, die Differenz zwischen den beiden Ausprägungen liegt hier jedoch mit 7 : 1 bei etwa der Hälfte. Es lässt sich also wieder beobachten, dass es bei unterschiedlichen geografischen Standorten durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Auswertung kommen kann, jedoch zeigen alle Studien ähnliche Tendenzen auf, die vermuten lassen, dass Lippenspalten häufiger beim männlichen Geschlecht vorkommen, auch wenn der Unterschied im Göttinger Kollektiv nicht statistisch signifikant war. Außerdem scheinen sie häufiger in einer einseitigen Ausprägungsform aufzutreten und häufiger die linke Seite zu betreffen.

4.2.2 Lippen-, Kieferspaltformen

Das Subkollektiv der Lippen-, Kieferspaltpatienten stellt in dieser Untersuchung die einzige Gruppe dar, bei der mehr weibliche als männliche Patienten betroffen sind. Das Geschlechtsverhältnis liegt in Göttingen bei 1 : 1,22 bei der Betrachtung von männlich zu weiblich. Die puerto-ricanische Studie konnte sogar ein Verhältnis von 1 : 1,5 im Geschlechtsvergleich feststellen, womit sich die Differenz sogar als eine noch größere im Vergleich zu unserem Kollektiv darstellt, prinzipiell aber den gleichen Trend aufweist (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986).

Die Seitenverteilung der Spaltform zeigt die linke Seite betreffend ebenfalls ein deutlich häufigeres Auftreten. Dies fanden auch vergleichbare Studien (Amaratunga und Chandrasekera 1989; Iregbulem 1982). Das Verhältnis der Spaltseitigkeit in der UMG lässt eine Verteilung von 1,82 : 1 bei der Betrachtung von linksseitigen zu rechtsseitigen Spaltformen erkennen. Eine vergleichbare Studie stellte ein Verhältnis von 1,91 : 1 fest, was zwar eine leicht höhere Differenz zwischen den beiden Seiten aufweist, der Göttinger Verteilung jedoch statistisch stark ähnelt (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). Die gleiche Studie untersuchte auch das Auftreten von einseitigen und doppelseitigen Spaltformen. Dort lag das Verhältnis bei 5,81 : 1, in Göttingen bei 3,86 : 1. Während sich die Daten dieser beiden Studien bei der Spaltseitigkeit also fast entsprechen, weisen sie die Ein- oder Doppelseitigkeit betreffend deutlich größere Unterschiede auf. Ein vermehrtes Auftreten dieser Spaltform beim weiblichen Geschlecht scheint nicht unüblich zu sein, auch wenn sich bei unserem Kollektiv hierbei wieder keine statistische Signifikanz errechnen ließ. Die linke Seite zeigt ebenfalls eine häufigere Betroffenheit als die rechte und die einseitige Ausprägungsform scheint ebenso häufiger aufzutreten als die doppelseitige.

4.2.3 Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltformen

Die Betrachtung der Geschlechtsverteilung unter den LKG-Spaltformen zeigte ein ähnliches Bild wie bei den Lippenspaltpatienten. Das männliche Geschlecht war häufiger von einer LKG-Spaltbildung betroffen als das weibliche. Dies wurde von vielen anderen Autoren ebenso festgestellt (Jensen et al. 1988; Martelli et al. 2012; Matthews et al. 2015; Sarmiento et al. 2018). Sie alle beschrieben ein erhöhtes Auftreten von LKG-Spalten beim

männlichen Geschlecht. Die Theorie des Schwellenwertmodells scheint also auch hier wieder Bestätigung zu finden. In Göttingen konnte ein Verhältnis von 1,93 : 1 bei Betrachtung von männlich zu weiblich berechnet werden, eine vergleichbare Studie stellte ein Verhältnis von 2,38 : 1 fest, fand also eine noch höhere Differenz zwischen den beiden Geschlechtern vor (Silva et al. 2018). Das Göttinger Spaltkollektiv zeigt in der Untergruppe der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten die höchste Differenz zwischen der Anzahl männlicher und weiblicher Patienten. Zu diesem Ergebnis kam auch schon die Langzeitstudie aus Puerto Rico (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986).

Wie schon bei den Lippen- und Lippen-, Kieferspaltpatienten konnte in unserem Kollektiv ebenfalls ein häufigeres Auftreten linksseitiger Spaltformen beobachtet werden als rechtsseitiger Spaltformen. Diese Beobachtung spiegelte sich auch in der Literatur wider (Jensen et al. 1988). Eine vergleichbare norwegische Studie untersuchte nicht nur die Spaltseitigkeit, welche eine 2,3 : 1 Verteilung bei der Betrachtung von linksseitig zu rechtsseitig aufwies, womit die Differenz zwischen den beiden Seiten etwas höher ist als im Spaltkollektiv der UMG, bei welchem das Verhältnis 1,91 : 1 betrug. Die norwegische Studie untersuchte auch den Unterschied beim Auftreten einseitiger und doppelseitiger Spaltformen. Das Verhältnis von einseitig zu doppelseitig lag in der norwegischen Studie bei 1,88 : 1, in Göttingen lag das Verhältnis bei 1,96 : 1. Die Differenz zwischen beiden Formen war in Göttingen also etwas höher, die beiden Verhältnisse sind sich jedoch sehr ähnlich (Offerdal et al. 2008). Im Vergleich mit der Literatur scheint sich für das Kollektiv der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten die Tendenz eines vermehrten Vorkommens beim männlichen Geschlecht und ein häufigeres Auftreten linksseitiger und einseitiger Spaltformen zu zeigen, wenn auch im Göttinger Kollektiv keine statistische Signifikanz für den Geschlechtsunterschied zu errechnen war.

4.2.4 Gaumenspaltformen

Die Geschlechtsverteilung bei den Gaumenspaltformen wies im Göttinger Spaltkollektiv im Vergleich zu den anderen Spaltformen ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis auf. Trotzdem waren auch hier die Fallzahlen unter den männlichen Patienten ein wenig höher als unter den weiblichen. In der internationalen Literatur lassen sich unterschiedliche Zahlen zur Geschlechtsverteilung finden. Die Mehrheit der Untersuchungen stellte für die Ge-

schlechtsverteilung fest, dass Gaumenspaltformen beim weiblichen Geschlecht etwas häufiger vorkommen, als beim männlichen Geschlecht (Matthews et al. 2015). Eine brasilianische Studie errechnete beispielsweise ein Verhältnis von 1 : 1,18 bei der Betrachtung von männlich zu weiblich (Silva et al. 2018). Es gab aber auch Studien, bei denen die Geschlechtsverteilung ausgeglichen war (Iregbulem 1982; Yanez-Vico et al. 2012). Wiederum andere Studien fanden vor, dass mehr männliche als weibliche Patienten betroffen waren, wie zum Beispiel eine norwegische Studie, in welcher das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten sogar bei 1,2 : 1 lag und damit eine noch höhere Differenz zugunsten des männlichen Geschlechts aufwies, als die des Kollektivs der UMG, bei der die Verteilung bei 1,09 : 1 liegt (Offerdal et al. 2008). Insgesamt scheint die Geschlechtsverteilung bei dieser Spaltform am wenigsten eindeutig zu sein. In der Literatur lassen sich viele unterschiedliche Ergebnisse finden, die dem Schwellenwertmodell zum Teil entsprechen, ihm zum Teil aber auch widersprechen. Es könnte sich hier um eine Sonderform bei der Geschlechtsverteilung handeln. Die Literatur ist sich überwiegend einig, dass die Differenz der Anzahl männlicher und weiblicher Patienten in dieser Spaltformgruppe am geringsten ist (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). Diese Beobachtung konnte auch im Göttinger Kollektiv gemacht werden.

Der Großteil der Gaumenspaltformen trat in Göttingen isoliert auf. Lediglich elf Patienten wiesen eine zusätzliche Spaltbildung der Lippe oder der Lippe und des Kiefers auf, wodurch sich ein Verhältnis von 11:73 : 1 beim Vergleich der isolierten Spaltbildungen zu den Fehlbildungen ergab, bei denen zusätzlich die Lippe und gegebenenfalls auch der Kieferbereich betroffen waren. Während letztere somit sogar 8,46 % der Gaumenspaltpatienten einnehmen, stellte eine vergleichbare Studie fest, dass es in ihrem untersuchten Kollektiv nur bei 0,3 % der Gaumenspaltpatienten zu einer zusätzlichen Spaltbildung im Lippen- oder Lippen-, Kieferbereich kam (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). Da die puertoricanische Studie jedoch aus dem Jahr 1986 stammt, muss damit gerechnet werden, dass dort eventuell aufgrund der damaligen diagnostischen Mittel und des damaligen Wissensstands einige Spaltformkombinationen nicht erfasst oder nicht therapiert wurden.

4.2.5 Vergleich der Spaltformgruppen

Im Vergleich der Spaltgruppen miteinander stellte sich heraus, dass in Göttingen das Vorkommen von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten mit 39,89 % am häufigsten war, gefolgt von Gaumenspalten mit 35,35 %, dann Lippenspalten mit 14,64 % und dann Lippen-, Kieferspalten mit 10,10 %. Eine brasilianische Studie zeigte ähnlich Ergebnisse mit einem Auftreten von Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten in 46,8 % der Fälle, Gaumenspalten in 35,2 % und Lippenspalten in 17,9 % der Fälle (Silva et al. 2018). Eine andere Studie errechnete für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten einen prozentualen Anteil von 49,4 %, für Gaumenspalten einen Anteil von 33,1 % und für Lippenspalten von 17,5 %. Außerdem zeigte sich in dieser Studie, dass es häufiger zur isolierten Spaltbildung der Lippe gekommen war als zu einer die Lippe und den Kiefer betreffenden Spaltbildung (Oliver-Padilla und Martinez-Gonzalez 1986). Während diese beiden Studien im Vergleich zum Göttinger Kollektiv ähnliche prozentuale Anteile aufweisen, gibt es auch Studien, die deutlich andere Ergebnisse publiziert haben. Eine kolumbianische Studie beispielsweise fand Lippenspalten als häufigste Spaltform vor (Sarmiento et al. 2018). Die Verteilung unseres Kollektivs scheint jedoch dem Durchschnitt der internationalen Literatur zu entsprechen, da deutlich mehr Literatur mit vergleichbaren Verteilungen zu finden ist. Schwankungen in der Häufigkeitsverteilung sind jedoch unübersehbar, was zufällig oder durch lokale Faktoren bedingt sein kann, da sich natürlich auch die exogenen und endogenen Einflussfaktoren bei unterschiedlichen geografischen Standorten unterscheiden können. Es muss aber auch bedacht werden, dass sich die wissenschaftlichen Unterteilungen der Spaltformgruppen geografisch und wissenschaftshistorisch unterscheiden.

In der UMG zeigte sich sowohl bei den einseitigen als auch bei den doppelseitigen Spaltformen eine höhere Anzahl männlicher Patienten als weiblicher. Die Differenz zwischen den Geschlechtsverteilungen war jedoch bei den doppelseitigen Spaltbildungen noch höher (2,35 : 1) als bei den einseitigen (1,3 : 1). Eine dänische Studie führte bei einseitigen Lippenspalten eine Geschlechtsverteilung von 1,76 : 1 mit 130 männlichen und 74 weiblichen Patienten auf, bei den doppelseitigen Lippenspalten lag das Verhältnis bei 4,67 : 1 mit 14 männlichen und drei weiblichen Patienten. Von rechtsseitigen unilateralen LKG-Spalten waren 51 männliche und 15 weibliche Patienten betroffen, woraus sich ein Verhältnis von 3,4 : 1 ergibt, bei linksseitigen unilateralen LKG-Spalten waren 76 männliche und 33 weib-

liche Patienten zu finden, was ein Verhältnis von 2,3 : 1 ergibt. Bei den bilateralen LKG-Spalten ergab sich ein Verhältnis von 1,96 : 1 mit 47 männlichen und 24 weiblichen Patienten (Jensen et al. 1988). Bei den einseitigen und doppelseitigen Lippenspalten zeigte sich hier also ein ähnlicher Trend, während die Differenz der Geschlechtsverteilung bei den LKG-Spalten bei einem bilateralen Auftreten geringer war als bei einer unilateralen Spaltform. Eine andere Studie konnte bei den doppelseitigen Spaltformen ein Geschlechtsverhältnis von 1,53 : 1 feststellen, bei den einseitigen ein Verhältnis von 1,31 : 1, bei den linksseitigen Spaltformen ließ sich ein Verhältnis von 1,31 : 1 berechnen und bei den rechtsseitigen ein Verhältnis von 2,09 : 1 (Yanez-Vico et al. 2012). Bei den doppelseitigen Spaltformen zeigt sich also im spanischen Kollektiv eine deutlich geringere Differenz, während die einseitigen Spaltformen im Vergleich zum Kollektiv der UMG fast genau das gleiche Verhältnis aufweisen. Insgesamt ist hier jedoch auch eine ähnliche Relation festzustellen.

Der Vergleich primärer und sekundärer Spaltformen zeigte in Göttingen ein Verhältnis von 1,83 : 1 auf. Ein vermehrtes Vorkommen primärer Spaltformen wurde bereits 1988 beschrieben (Jensen et al. 1988). In Göttingen verteilten sich die Geschlechter unter den primären Spaltformen in einem Verhältnis von 1,53 : 1, bei den sekundären von 1,09 : 1. Primäre Spaltformen weisen also im Vergleich mit dem Gesamtkollektiv mehr männliche Patienten auf, während von den sekundären Spaltformen vergleichsweise weniger männliche Patienten betroffen sind.

4.2.6 Sonderformen der Gesichtsspalten

Sonderformen der Gesichtsspalten traten in unserem Kollektiv bei acht Patienten auf, was am Gesamtkollektiv der LKG-Spaltpatienten einen prozentualen Anteil von 1,98 % ausmacht. Die Geschlechtsverteilung stellte sich als ausgeglichen dar, während die Spaltverteilung bei der Betrachtung von linksseitig zu rechtsseitig ein Verhältnis von 1,33 : 1 aufwies. In einer nigerianischen Studie traten Sonderformen der Gesichtsspaltbildungen nur in 0,68 % aller Spaltbildungsfälle auf, was einen geringeren Anteil als im Göttinger Kollektiv ausmacht. Dort waren neun männliche und sieben weibliche Patienten betroffen, woraus sich eine Geschlechtsverteilung von 1,29 : 1 ergibt. Während sich die Geschlechtsverteilung in der UMG also als ausgeglichen darstellte, waren in der nigerianischen Studie mehr

männliche als weibliche Patienten betroffen. Die Spaltausprägungen waren in zwei Fällen rechtsseitig, in einem Fall linksseitig, in zwei Fällen doppelseitig, in neun Fällen mittig, in einem Fall commissural, ein weiterer Patient wies multiple Spaltbildungen auf und bei einem Patienten konnte die Spaltform der Aktendokumentation nicht entnommen werden (Iregbulem 1982). Damit weisen die Spaltformen der nigerianischen Studie deutlich andere Ausprägungsformen auf, denn im Göttinger Kollektiv konnten die Spaltformen fast alle einer Gesichtsseite zugeordnet werden. Generell stellt sich der Vergleich dieses Patientenkollektivs als statistisch schwierig dar, da die Gruppe der Sonderformen jeweils nur eine sehr geringe Patientenzahl und zu viele unterschiedliche Einzelformen aufweist, weswegen überlegt werden muss, ob die Verteilungen das Geschlecht und die Spaltausprägung betreffend bei den geringen Fallzahlen nicht eher zufällig bedingt sind und sich für dieses Kollektiv kein Trend aufzeigen lässt.

4.3 Anamnese, Komorbiditäten und Operationen

4.3.1 Familienanamnese

In der Literatur lassen sich die Familienanamnese betreffend Studien finden, in denen gesunde Neugeborene und Neugeborene mit Spaltbildungen in Hinblick auf die Familienanamnese verglichen wurden. Dabei wurde festgestellt, dass im Spaltkollektiv deutlich häufiger eine positive Familienanamnese vermerkt war (Natsume et al. 2000). Die prozentualen Anteile der Patienten mit positiver Familienanamnese weisen im Vergleich deutliche Unterschiede auf. Zum Teil liegen die Werte bei etwa 42 % positiver Familienanamnesen in den untersuchten Kollektiven (Andrews-Casal et al. 1998), eine andere Studie konnte wiederum nur bei 17 % der Patienten des untersuchten Kollektivs eine positive Familienanamnese vorfinden (Kot und Kruk-Jeromini 2007), eine weitere Studie nur bei 15,7 % (Natsume et al. 2000), die prozentualen Anteile gehen sogar runter bis auf 10,7 % (Jamilian et al. 2017). Im Göttinger Spaltkollektiv konnte bei 10,9 % der Patienten eine positive Familienanamnese nachgewiesen werden. Damit ist der Anteil im Vergleich mit der internationalen Literatur eher gering, liegt jedoch immer noch deutlich über dem Anteil, der bei gesunden Neugeborenen auftritt, was die oben aufgeführte Studie bestätigt, die beschreibt, dass eine positive Familienanamnese deutlich häufiger bei LKG-Spaltpatienten auftritt. Genetische Faktoren scheinen also bei der Entstehung einer Spaltbildung von Bedeutung zu sein.

Die Betrachtung der Geschlechtsverteilung der Patienten mit positiver Familienanamnese zeigte in Göttingen bei mehr männlichen Patienten eine positive Familienanamnese als bei weiblichen Patientinnen. Auch in der Literatur sind ähnliche Zahlen zu finden. Zwei Forschungsteams kamen in ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass häufiger männliche LKG-Spaltpatienten eine positive Familienanamnese aufweisen als weibliche Patientinnen (Kot und Kruk-Jeromini 2007; Natsume et al. 2000). Allerdings muss bei der Interpretation dieser Daten auch berücksichtigt werden, dass es im Kollektiv der LKG-Spaltpatienten generell mehr männliche Patienten als weibliche Patientinnen gibt, was natürlich eine höhere Anzahl positiver Familienanamnesen mit sich bringt.

Während eine positive Familienanamnese in unserem Kollektiv mit einer Verteilung von 2,63 : 1 mütterlicherseits deutlich häufiger zu finden war als väterlicherseits, stellt die in-

ternationale Literatur eher Entgegengesetztes dar. Eine Studie konnte im Vergleich von mütterlicherseits zu väterlicherseits ein Verhältnis von 1 : 1,21 feststellen (Acuna-Gonzalez et al. 2011), eine andere Studie zeigte eine sogar noch höhere Differenz zugunsten der väterlichen Vererbung mit einem Verhältnis von 1 : 2,37 (Yanez-Vico et al. 2012). Eine weitere Studie wiederum fand eine geringere Differenz mit einer Verteilung von 1 : 1,03 vor (Kot und Kruk-Jeromini 2007). All diese Studien weisen ein höheres Aufkommen einer positiven Familienanamnese väterlicherseits auf. Eine norwegische Studie kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die Vererbungswahrscheinlichkeit mütterlicherseits und väterlicherseits gleich hoch ist (Sivertsen et al. 2008). Beim Vergleich mit der internationalen Literatur und der Interpretation der Göttinger Daten muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei 15 LKG-Patienten die familiäre Seite der zusätzlich von einer Spaltbildung betroffenen Person nicht dokumentiert war. Da diese Anzahl einen nicht unbeträchtlichen Anteil am Gesamtgut der positiven Familienanamnesen darstellt, sollte bedacht werden, dass das Vererbungsverhältnis im Göttinger Kollektiv eventuell anders verteilt ist, als es sich durch die Auswertung der Akten errechnen ließ.

Die Verwandtschaftsgrade betreffend hat eine polnische Studie untersucht, bei wie vielen LKG-Spaltpatienten die Mutter oder der Vater, Geschwister, Großeltern oder Tanten und Onkel ausschlaggebend für eine positive Familienanamnese waren. Sie fand heraus, dass bei 127 LKG-Spaltpatienten die Mutter oder der Vater betroffen waren, in 60 Fällen waren Geschwister ebenfalls von einer Spaltbildung betroffen, in 52 Fällen die Großeltern und in 151 Fällen Tanten oder Onkel. Bei den restlichen 150 positiven Familienanamnesen waren weiter entfernte Verwandte von einer Spaltbildung betroffen (Kot und Kruk-Jeromini 2007). Während in dieser Studie also sowohl Verwandte ersten Grades, als auch zweiten Grades sehr häufig ausschlaggebend für die positive Familienanamnese waren und die Verwandten zweiten Grades sogar noch etwas häufiger eine Spaltform aufwiesen, als die Verwandten ersten Grades, zeigten die Göttinger Zahlen, dass eine Verwandtschaft ersten Grades deutlich häufiger ausschlaggebend für die positive Familienanamnese war, als die Verwandtschaft zweiten Grades. Lediglich die geringeren Zahlen weiter entfernter Verwandter mit Spaltformen waren in den beiden Untersuchungen ähnlich. Eine andere Studie fand heraus, dass eine Verwandtschaft zweiten Grades zwar durchaus eine Rolle in der Vererbung von Spaltformen spielt, diese jedoch geringer ist, als bei einer Verwandtschaft ersten Grades (Grosen et al. 2010). Zwei Autoren schrieben außerdem zu multifaktorieller

Vererbung, dass das Risiko der Weitergabe an nachfolgende Generationen mit Abnahme des Verwandtschaftsgrades geringer werden würde (Bartolomei und Ferguson-Smith 2011). Die Verteilung im Kollektiv der UMG stützt diese These.

4.3.2 Schwangerschaftsanamnese

Eine Studie aus dem Jahr 2000 verglich die Schwangerschaftsanamnesen von Müttern, die Kinder mit einer Spaltbildung gebären und Müttern, die gesunde Kinder zur Welt brachten. Ihren Ergebnissen nach waren Mütter in der Gruppe der LKG-Spaltpatienten deutlich häufiger von Auffälligkeiten in der frühen Phase der Schwangerschaft betroffen, als die Gruppe der Mütter, die gesunde Babys zur Welt gebracht hatte. Die Differenz in der Anzahl positiver Schwangerschaftsanamnesen bei den beiden Gruppen lag bei 8,83 % (Natsume et al. 2000). In Göttingen wurde bei 11,39 % der Mütter eine Auffälligkeit während der Schwangerschaft gefunden.

Das Patientenkollektiv mit auffälliger Schwangerschaftsanamnese bestand in Göttingen aus 31 männlichen und 15 weiblichen Patienten, woraus sich ein Geschlechtsverhältnis von 2,07 : 1 ergibt. Zwar weist das Gesamtkollektiv der LKG-Spaltpatienten generell mehr männliche als weibliche Patienten auf, was ein vermehrtes Auftreten männlicher Patienten in dieser untersuchten Gruppe mit beeinflusst, das Verhältnis liegt hier jedoch höher als im Gesamtkollektiv, weshalb eine auffällige Schwangerschaftsanamnese eventuell häufiger beim männlichen Geschlecht zu einer Spaltbildung führen könnte als beim weiblichen. Zudem lag in diesem Kollektiv zwischen den beiden Geschlechtern ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung vor. Diese Beobachtung bestärkt wieder die Theorie des Schwellenwertmodells (Grosen et al. 2010).

Die Frühgeburt war mit 41,3 % die häufigste Auffälligkeit in der Schwangerschaft, die in unserem Kollektiv anzutreffen war. Eine Studie aus dem Jahr 2017 zeigte, dass es bei den Müttern von LKG-Spaltpatienten häufiger zum Auftreten von Frühgeburten kommt (Jamilian et al. 2017). Eine ähnliche brasilianischen Studie fand bei 13,9 % der LKG-Spaltpatienten eine Frühgeburt vor. Der prozentuale Anteil am Gesamtpatientengut in Göttingen liegt mit einem Wert von 4,7 % deutlich geringer als in der brasilianischen Studie, in welcher für andere Auffälligkeiten folgende prozentuale Anteile an der Gesamtzahl der Schwangerschaftsauffälligkeiten festgestellt wurden: Alkoholkonsum (22,5 %), Harn-

wegsinfekt (13,9 %), Rauchen (11,6 %), Hypertonie (11 %), Blutungen (8,7 %), Diabetes mellitus (5,8 %), Drogenmissbrauch (5,8 %), andere Auffälligkeiten (17,3 %) (Silva et al. 2018). Während im Göttinger Kollektiv Auffälligkeiten wie Harnwegsinfekte und Hypertonie nicht zu finden sind, sind Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Blutungen, Diabetes mellitus und Drogenabusus sehr wohl gelistet, die prozentualen Anteile der Auffälligkeiten unterscheiden sich jedoch. Während der Alkoholkonsum in der brasilianischen Studie eine der Hauptauffälligkeiten darstellte, spielt dieser im Kollektiv der UMG eher eine untergeordnete Rolle, anders als der Nikotinabusus, der in Göttingen häufiger als Auffälligkeit gelistet war. Blutungen in der Frühschwangerschaft sind in der brasilianischen Studie deutlich häufiger aufgelistet als in der UMG, im Vergleich dazu spielte Diabetes in der brasilianischen Studie jedoch eher eine untergeordnete Rolle, während es in Göttingen eine der Hauptauffälligkeiten darstellte. Drogenmissbrauch tritt in beiden Studien eher als seltenere Auffälligkeit auf.

In der brasilianischen Studie wurden die während der Schwangerschaft eingenommenen Medikamente gesondert betrachtet. Es wurden folgende Medikamente während der Schwangerschaft von den werdenden Müttern eingenommen: Folsäure (24,3 %), Eisen (21,4 %), Analgetika (17,3 %), Antibiotika (16,8 %) Antihypertensiva (8,7 %), Vitamine (6,8 %), Entzündungshemmer (4,0 %) (Silva et al. 2018). Auch dort konnte, wie im Göttinger Kollektiv, die Einnahmen von Antibiotika und Analgetika verzeichnet werden. Es zeigt sich dort jedoch auch, dass trotz der Einnahme von Eisen, Vitaminen und Folsäure Spaltbildungen auftraten, obwohl die Einnahme von Folsäure in hochdosierter Form laut Studien aus den Jahren 2002 und 2012 das Auftreten von Spaltbildungen senken soll (Kelly et al. 2012; Prescott et al. 2002). Die Zahl auftretender Auffälligkeiten während der Schwangerschaft ist bei Müttern von LKG-Spaltpatienten insgesamt höher als bei Müttern gesunder Kinder. Insgesamt weisen die Auffälligkeiten jedoch deutliche Unterschiede auf, sowohl die Art, als auch die Anzahl betreffend. Die verglichenen Studien unterscheiden sich natürlich hinsichtlich der geografischen Standorte, der gesellschaftlichen Mentalitäten, aber auch der medizinische Standards, was zu einer gewissen Varianz auftretender Auffälligkeiten führen kann.

4.3.3 Syndromale Spaltbildung

Eine syndromale Spaltbildung fand sich in Göttingen bei 40 Patientinnen und Patienten. Der Anteil am Gesamtpatientengut betrug somit 9,9 %. In der Literatur lassen sich zu den prozentualen Anteilen syndromaler Spaltbildungen sehr unterschiedliche Werte finden. Eine Studie aus dem Jahr 2001 zeigte bei nur 4,8 % der ausgewerteten LKG-Spaltpatienten eine syndromale Spaltbildung (Perrotin et al. 2001), während der prozentuale Anteil an syndromalen Spaltbildungen in einer anderen Untersuchung aus dem Jahr 2008 13 % betrug (Jaruratanasirikul et al. 2008) und bei einer Studie aus dem Jahr 2018 sogar 27,2 % der Spaltbildungen einen syndromalen Ursprung aufwiesen. In dieser Studie war bei 4 % der Patienten unklar, ob ein Syndrom vorlag oder nicht (Silva et al. 2018). Auch wenn die prozentualen Anteile syndromaler Spaltbildungen in der internationalen Literatur durchaus voneinander abweichen, liegen die Zahlen der UMG mit 9,9 % im gleichen Bereich wie die internationale Literatur.

Unser Kollektiv zeigte eine Geschlechtsverteilung von 2,08 : 1 bei der Betrachtung von männlich zu weiblich. Im Gesamtkollektiv war die Differenz dieser Verteilung mit 1,34 : 1 geringer. Mehr männliche als weibliche Patienten scheinen von einer syndromalen Spaltbildung betroffen zu sein.

Mittlerweile weiß man, dass mindestens 487 Syndrome mit Spaltbildungen assoziiert sein können (Gil-da-Silva-Lopes und Monlleo 2014; Venkatesh 2009). In Göttingen konnten 15 verschiedene Syndromformen im Zusammenhang mit einer Spaltbildung gefunden werden. Als häufigste auftretende Syndromform stellte sich in Göttingen die Pierre-Robin-Sequenz mit einem prozentualen Anteil von 32,5 % aller Syndromformen dar. Andere Studien beschrieben ebenfalls die Pierre-Robin-Sequenz als das am häufigsten auftretende Syndrom (Hudson 1992; Jensen et al. 1988; Venkatesh 2009). Mit einem Verhältnis von 3,33 : 1 weisen im Kollektiv der UMG deutlich mehr männliche als weibliche Patienten die Pierre-Robin-Sequenz auf, diese Syndromform scheint also häufiger beim männlichen Geschlecht aufzutreten. Das Dismorphie-Retardierungssyndrom war mit 25 % die zweithäufigste Syndromform. Die Geschlechtsverteilung lag bei 2,33 : 1, was der Gesamtverteilung der syndromalen Spaltbildungen tendenziell eher ähnelt, auch wenn hier ebenfalls etwas mehr männliche Patienten betroffen waren. Da die Anzahl der Patienten hier jedoch recht gering ist und nur eine leichte Abweichung auftritt, könnte der Unterschied in der Geschlechtsver-

teilung auch zufällig sein. Das Charge-Syndrom stellte mit nur noch drei Patienten die dritthäufigste Syndromform dar. Vom Williams-Beuren- und Goldenhar-Syndrom waren jeweils zwei Patienten betroffen, vom Wolff-Parkinson-White-Syndrom, Van-der-Woude-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom, fetalen Alkoholsyndrom, Down-Syndrom, DiGeorge-Syndrom, Cat-eye-Syndrom und Abhängigkeitssyndrom jeweils nur ein Patient. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl sind statistisch keine Aussagen über die Tendenzen der Geschlechtsverteilung zu treffen.

Auffälligkeiten während der Schwangerschaft waren bei 23,81 % der syndromalen LKG-Spaltpatienten zu finden, damit liegt die Anzahl im Vergleich zum Gesamtkollektiv der LKG-Spaltpatienten etwas mehr als doppelt so hoch. Syndromale Spaltbildungen gehen also deutlich häufiger mit einer auffälligen Schwangerschaftsanamnese einher als nicht-syndromale Spaltbildungen.

4.3.4 Komorbiditäten

Eine Studie aus dem Jahr 2001 fand, dass bei 42 % der Patienten mit einer Spaltform zusätzlich weitere Anomalien auftraten (Perrotin et al. 2001). Eine andere Studie aus dem Jahr 2018 stellte sogar fest, dass 45,7 % der LKG-Spaltpatienten von weiteren Anomalien betroffen waren (Silva et al. 2018). In der UMG lag der prozentuale Anteil von Patienten mit Komorbiditäten bei 30,2 %, also deutlich unterhalb der Werte der älteren Studien. Die Daten der Studien wurden allerdings in Zentren erhoben, die geografische und wissenschaftliche Unterschiede aufweisen könnten, was die Anzahl oder Erfassung der Komorbiditäten mit beeinflussen kann.

Im Vergleich dazu weisen etwa 3 % aller Neugeborenen in der Gesamtbevölkerung Erkrankungen unterschiedlichen Ausmaßes auf (Baumann und Heron 2001; Corsello und Giffre 2012). Im Göttinger Kollektiv und auch in anderen internationalen Studien stellt sich der prozentuale Anteil der Patienten, die zusätzlich zur Spaltbildung noch von weiteren Erkrankungen betroffen sind, als deutlich höher dar. Selbst wenn man nur die LKG-Patienten mit einer nicht-syndromalen Spaltbildung betrachtet, zeigen immer noch 23,02 % mindestens eine zusätzliche Erkrankung neben der Spaltbildung.

Das Kollektiv der LKG-Spaltpatienten mit Komorbiditäten wies im Durchschnitt 2,17 Erkrankungen pro Patient auf. Dabei waren die Patienten zum Teil von nur einer weiteren Erkrankung betroffen, ein Patient wies jedoch auch zehn weitere Erkrankungen auf. Die Anzahl der Begleiterkrankungen pro Patient unterliegt also einer recht weiten Spanne.

Die Geschlechtsverteilung liegt in der Gruppe der Patienten mit Komorbiditäten bei einem Verhältnis von 2,13 : 1. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv sind also auch hier wieder überproportional männliche Patienten betroffen, was dafür sprechen könnte, dass weitere Erkrankungen neben der Spaltform generell häufiger beim männlichen Geschlecht auftreten. Mit Ausnahme von zwei Erkrankungsgruppen traten alle weiteren Komorbiditäten häufiger beim männlichen Geschlecht auf. Die Ausnahmen bildeten die Tumorerkrankungen und die muskulären Erkrankungen. Die Patientenzahlen sind hier jedoch zu gering, um eine statistisch relevante Aussage über die Regelmäßigkeit oder Zufälligkeit dieser Verteilung treffen zu können.

In der brasilianischen Studie aus dem Jahr 2018 waren Anämien, Erkrankungen des Respirationstraktes, Herzerkrankungen und neurologische Auffälligkeiten wie Autismus und Epilepsie sowie Sprachentwicklungsstörungen und Entwicklungsverzögerungen im Allgemeinen als häufigste auftretende Komorbiditäten gelistet (Silva et al. 2018). In Göttingen stellten sich die Herzerkrankungen eindeutig als häufigste Komorbidität dar, auch der Respirationstrakt war häufiger von einer weiteren Erkrankung betroffen, Sprachentwicklungsstörungen gehörten ebenfalls zu den häufigsten Komorbiditäten. Anämien und neurologische Auffälligkeiten wie Autismus und Epilepsie konnten in unserem Kollektiv nicht ganz so häufig beobachtet werden, wenn auch das ZNS an sich häufiger von weiteren Erkrankungen betroffen war. In Göttingen zeigten sich jedoch auch das Ohr, die Extremitäten, das Skelett, das Urogenitalsystem und das Auge als häufiger mit erkrankt. Die Studie aus dem Jahr 2001 benannte Erkrankungen im Bereich des ZNS und der Gliedmaßen als die häufigsten weiteren Begleiterkrankungen. Außerdem zeigte sie, dass bei 24 % der von weiteren Komorbiditäten betroffenen Patienten ein Chromosomendefekt vorlag (Perrotin et al. 2001). In der UMG lag dieser Wert mit 3,28 %, also deutlich unterhalb des Wertes der anderen Studie. Eine weitere Untersuchung fand ebenfalls das Ohr und das Herz am häufigsten von Fehlbildungen betroffen, gefolgt vom Respirationstrakt, dem Abdomen, den Extremitäten, dem Auge und dem Urogenitalsystem (Jamilian et al. 2017). In einer Studie, die

unterschiedliche wissenschaftliche Veröffentlichungen miteinander verglich, zeigte sich, dass 3,9 - 23,9 % der LKG-Spaltpatienten zusätzlich an einer angeborenen Herzkrankheit litten (Panamonta et al. 2015b). In Göttingen lag der prozentuale Anteil der Patienten, die zusätzlich von einer Herzerkrankung betroffen waren, bei 12,13 % in Bezug auf das Gesamtkollektiv der LKG-Spaltpatienten. Damit liegen die Zahlen der UMG recht mittig in der Spanne der verglichenen Studien und scheinen dem Durchschnitt zu entsprechen.

Häufig sind also ähnliche Körperbereiche unter leichten Varianzen der prozentualen Anteile beteiligt, wie der Literaturvergleich zeigt.

Eine Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte das Auftreten von Herzerkrankungen bei Neugeborenen in der Allgemeinbevölkerung und konnte bei 2,77 % aller untersuchten Neugeborenen eine Herzerkrankung feststellen (Methlouthi et al. 2016). Das Göttinger LKG-Kollektiv zeigt im Vergleich einen deutlich höheren prozentualen Anteil an Herzerkrankungen. Selbst wenn man die syndromalen LKG-Spaltpatienten aus der Untersuchung der Komorbiditäten ausschließt, liegt der Anteil der Patienten mit Herzerkrankungen mit 5,94 % mehr als doppelt so hoch, wie der in der Studie errechneten prozentualen Anteil in der Allgemeinbevölkerung. Nimmt man nun noch die syndromalen Patienten dazu, die in der Studie aus dem Jahr 2016 auch mit berücksichtigt wurden, liegt der Anteil im Göttinger Kollektiv sogar bei 12,13 %. Dieser Wert ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mehr als vierfach so hoch. Weitere internationale Untersuchungen konnten ebenfalls ein deutlich häufigeres Auftreten von Herzerkrankungen feststellen (Panamonta et al. 2015b). Es kann also angenommen werden, dass Herzerkrankungen bei LKG-Patienten häufiger auftreten, als beim Durchschnitt der Bevölkerung. In der Gruppe der nicht-syndromalen LKG-Patienten der UMG zeigten sich vor allem Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten von Herzerkrankungen betroffen, gefolgt von Gaumenspaltpatienten. Berechnet man nun die prozentualen Anteile der von Herzerkrankungen betroffenen, nicht-syndromalen Patienten in den einzelnen Spaltformgruppen, so ergibt sich im Kollektiv der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten ein Anteil von 8,23 % zusätzlich von einer Herzerkrankung betroffener, nicht-syndromaler Patienten, bei den Lippen-, Kieferspaltpatienten beträgt dieser Anteil 5 %, bei den Gaumenspaltpatienten 4,29 % und bei den Lippenspaltpatienten 3,45 %. In der Gruppe der von Sonderformen der Gesichtsspalten betroffenen Patienten liegt dieser Anteil sogar bei 12,5 %, hier muss allerdings wieder berücksichtigt werden, dass diese Gruppe nur acht

Patienten umfasst, was den statistischen Aussagewert natürlich mit beeinflusst und nur ein betroffener Patient in dieser Gruppe schon zu einem prozentualen Anteil von 12,5 % führt. Betrachtet man nun jedoch nochmal die ersten vier Spaltformgruppen, so zeigen sich in allen Gruppen höhere prozentuale Anteile für das Auftreten von Herzerkrankungen, als in der Allgemeinbevölkerung. In der Gruppe der Lippenspaltpatienten liegt der Wert nur etwa 1,25 mal so hoch, in den Gruppen der Lippen-, Kieferspalt- und Gaumenspaltpatienten stellt sich der Wert jedoch schon fast als doppelt so hoch dar und in der Gruppe der Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten liegt der Wert etwa dreimal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Vor allem bei den letzten drei Spaltformgruppen sollte also anamnestisch besonders auf ein mögliches Auftreten einer Herzerkrankung geachtet werden, da sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich höheres Risiko aufzuweisen scheinen, an einer solchen Komorbidität zu erkranken.

Auch bei den Sprachentwicklungsstörungen zeigten sich vor allem Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalt- und Gaumenspaltpatienten betroffen. Selbst nach Ausschluss der syndromalen Spaltpatienten stellte sich die Anzahl von Sprachentwicklungsstörungen betroffener Patienten im Göttinger Kollektiv immer noch als sehr hoch dar. Eine Studie aus dem Jahr 2002 hat die Unterschiede der Sprachentwicklung bei LKG-Patienten und gleichaltrigen Kindern ohne Spaltform untersucht und konnte feststellen, dass vor allem beim strukturellen Verlauf deutliche Differenzen zu erkennen waren (Schaedler 2002). Die hohe Anzahl an Sprachentwicklungsstörungen im Kollektiv der UMG scheint diese Feststellung zu bestätigen.

Bei den Erkrankungen des Ohres und des Gehörs war ein Großteil der bei den nicht-syndromalen LKG-Spaltpatienten auftretenden Komorbiditäten bei Patienten mit einer Gaumenspaltform zu finden. Diese Beobachtung wurde bereits 1878 erstmals niedergeschrieben, weshalb die HNO-ärztliche Betreuung schon seit langer Zeit zum Grundbestandteil der Behandlung von Patienten mit LKG-Spaltbildung gehört (Steinhart 1997).

Das Urogenitalsystem betreffende Erkrankungen treten in der Gesamtbevölkerung in mehr als zwei Drittel der Fälle in Kombination mit anderen Fehlbildungen auf (Mücke und Kunze 2000). Die Anzahl von 16 betroffenen LKG-Patienten in der UMG scheint diese Aussage zu bestätigen. Komorbiditäten im Bereich des Urogenitalsystems waren im Göttinger Kollektiv bei den nicht-syndromalen LKG-Patienten nur bei zwei Spaltformgruppen fest-

zustellen. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten waren etwas häufiger betroffen, als Lippenspaltpatienten.

Zusätzliche Erkrankungen der Extremitäten waren vor allem bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten und Gaumenspaltpatienten zu finden.

Das Skelett zeigte sich bei den nicht-syndromalen LKG-Patienten vor allem bei den Gaumenspaltpatienten als zusätzlich von einer Komorbidität betroffen.

Komorbiditäten im Bereich der Atemwege waren ebenfalls vor allem bei Gaumenspaltpatienten zu finden, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten zeigten sich mit einer etwas geringeren Zahl als ebenfalls von Atemwegserkrankungen betroffen.

Alle weiteren Erkrankungsgruppen wiesen im Göttinger Kollektiv der nicht-syndromalen Spaltpatienten entweder eine so geringen Anzahl oder eine breitere Verteilung in den unterschiedlichen Spaltformgruppen auf, sodass eine statistische Aussage über die am häufigsten betroffene Spaltformgruppe schwer zu treffen ist.

In unserem Spaltkollektiv war bei 179 LKG-Spaltpatienten die temporäre Einlage von Paukenröhrchen nötig. Damit liegt der prozentuale Anteil dieser Patienten bei 44,31 % des Gesamtkollektivs. Den Ergebnissen eines finnischen Forschungsteams nach profitierte der Großteil der (LK)G-Spaltpatienten von der frühzeitigen Einlage von Paukenröhrchen (Klockars und Rautio 2012).

Mit 90 betroffenen Patienten weisen in Göttingen 22,28 % aller LKG-Spaltpatienten eine Zahnanomalie an 40 Milchzähnen und 162 bleibenden Zähnen, insgesamt also 202 Zähnen auf. Damit liegt das Verhältnis von Milchzähnen zu bleibenden Zähnen bei 1 : 4,05. Eine Studie aus dem Jahr 2017 fand in einem Vergleich von Anomalieformen im Milch- und im bleibenden Gebiss ebenfalls ein deutlich häufigeres Auftreten im bleibenden Gebiss (Suzuki et al. 2017). Anomalieformen im Milchgebiss traten ausschließlich im Oberkiefer auf, im bleibenden Gebiss waren sie sowohl im Oberkiefer, als auch im Unterkiefer zu finden. Schon 1986 zeigte eine Studie, die sich mit Zahnanomalien bei LKG-Spaltpatienten auseinandersetzte, dass Anomalien im bleibenden Gebiss sowohl im Oberkiefer, als auch im Unterkiefer auftreten (Ranta 1986). Als häufigste Anomalie traten Nichtanlagen in 89 Fällen auf, gefolgt von Doppelanlagen in 66 Fällen, Retentionen konnten in 21 Fällen beobachtet werden, Deformationen in 18 Fällen und Ankylosen und Retardierungen traten

jeweils in zwei Fällen auf. Die Studie aus dem Jahr 2017 fand ebenfalls Nichtanlagen als häufigste und Doppelanlagen als zweithäufigste Anomalieform vor, hier stellten jedoch die Deformationen die dritthäufigste Anomalieform dar. In der Studie sind jedoch keine Angaben zu Retentionen zu finden, es wäre also möglich, dass diese nicht berücksichtigt wurden. Insgesamt ist aber ein sehr ähnliches Verteilungsmuster der Häufigkeiten im Vergleich zu unserem Kollektiv zu erkennen (Suzuki et al. 2017). Eine Studie aus dem Jahr 2010 beschrieb diese Häufigkeitsverteilungen ebenso. Auch sie wies Nichtanlagen als die häufigste und Doppelanlage als die zweithäufigste Anomalieform auf (Tereza et al. 2010).

4.3.5 Verteilung der Spaltformen in den Subkollektiven

Die prozentuale Verteilung der Spaltformen in der Gruppe der Patienten mit auffälliger Schwangerschaftsanamnese zeigte sowohl für Lippenspalten, Lippen-, Kieferspalten, als auch für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten geringere prozentuale Anteile als im Gesamtkollektiv. Gaumenspaltformen und Sonderformen der Gesichtsspalten treten im Vergleich dazu häufiger auf, was vermuten lassen könnte, dass eine Auffälligkeit während der Schwangerschaft im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer Gaumenspaltbildung oder einer Sonderform der Spaltbildung führen kann. Eine Studie aus dem Jahr 2008 fand ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von Gaumenspaltformen bei auffälliger Schwangerschaftsanamnese, das Forschungsteam hatte die auffälligen Schwangerschaftsanamnesen jedoch auf antikonvulsive Medikamente beschränkt (Holmes et al. 2008), weshalb ein Vergleich mit unserem Kollektiv hier schwierig ist, da in Göttingen mehr Schwangerschaftsauffälligkeiten berücksichtigt wurden.

Die Gruppe der syndromalen LKG-Spaltpatienten zeigte im Vergleich zum Gesamtkollektiv bei Lippenspalten eine Differenz von 12,06 %, die diese Spaltform im Kollektiv der syndromalen LKG-Spaltpatienten weniger auftritt. Lippen-, Kieferspalten treten mit einer Differenz von 5,1 % zwar auch weniger auf als Lippenspalten, hier ist die Abweichung jedoch nicht ganz so stark. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten treten mit einer Differenz von 17,4 % bei den syndromalen LKG-Spaltpatienten deutlich seltener auf als im Gesamtkollektiv. Gaumenspalten hingegen treten mit einer Differenz von 29,65 % in die entgegengesetzte Richtung prozentual gesehen fast doppelt so häufig auf wie im Gesamtkollektiv und stellen mit Abstand die größte Spaltformgruppe der syndromalen Spaltbildungen dar. Dies

konnte eine vergleichbare Studie ebenfalls feststellen (Cohen 1978). Auch die Sonderformen treten mit einer Abweichung von 3,01 % deutlich häufiger im Kollektiv der syndromalen LKG-Spaltpatienten auf. Eine dänische Studie stellte ähnliche Tendenzen bei den syndromalen LKG-Spaltpatienten fest. Auch dort waren mit Abstand die meisten Patienten von einer Gaumenspaltform betroffen. Von einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte waren zwar immer noch mehr Patienten betroffen, als von einer Lippenspalte, im Vergleich zum Gesamtkollektiv waren die Zahlen für beide Gruppen jedoch deutlich geringer (Grosen et al. 2010). Ähnliche Tendenzen konnte auch eine US-amerikanische Studie feststellen (Nyberg et al. 1995).

Im Kollektiv der Patienten mit weiteren Komorbiditäten ergab sich im Vergleich zum Gesamtkollektiv, dass weniger Patienten mit Lippen-, und Lippen-, Kieferspaltformen von weiteren Erkrankungen betroffen waren, Patienten mit Lippenspaltformen verhältnismäßig am seltensten. Bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten, Gaumenspaltpatienten und Patienten mit Sonderformen konnten verhältnismäßig etwas häufiger Komorbiditäten festgestellt werden, wobei die Abweichung bei den Gaumenspaltformen im Vergleich am höchsten war. Insgesamt sind die prozentualen Abweichungen vom Gesamtkollektiv bei den Patienten mit Komorbiditäten jedoch geringer als zum Beispiel beim Kollektiv der syndromalen Patienten.

4.3.6 Operationen

Die Anzahl durchgeführter Operationen in Göttingen stieg in den letzten Jahrzehnten. Dies kann zum einen auf die steigende Anzahl neugeborener LKG-Spaltpatienten zurückzuführen sein, zum anderen auf die Entwicklung der UMG zum größten Spaltzentrum in Südniedersachsen. Letzteres spielt in der Entwicklung der Operationszahlen vermutlich die entscheidendere Rolle, da bei der Überprüfung der Entwicklung der Operationszahlen mit statistischen Tests bei der linearen Regressionskurve an der Gesamtzahl aller durchgeführten Operationen eine statistisch signifikante Abweichung von Null errechnet wurde, während bei der Entwicklung der Geburtszahlen zwar ein Anstieg nachgewiesen werden konnte, jedoch ohne statistisch signifikante Abweichung von Null.

Eine Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte die Entwicklung der Operationszahlen an Lehrkrankenhäusern und an Krankenhäusern ohne Lehrauftrag und fand heraus, dass die

Zahlen an den Lehrhäusern mit statistischer Signifikanz stiegen, während die Zahlen in den anderen Kliniken sanken. Komplikationen traten an Lehrkrankenhäusern deutlich seltener auf (Basseri et al. 2011). Diese Studie unterstützt die These, dass ein Anstieg der Operationszahlen in Göttingen mit der Entwicklung der UMG zum größten Spaltzentrum in Südniedersachsen zusammenhängt.

Die Art des Behandlungskonzepts bei LKG-Spaltpatienten mit einer interdisziplinären Herangehensweise und dem schrittweisen operativen Spaltverschluss hat sich erst in den letzten Jahrzehnten entwickelt (Robin et al. 2006). Auch dies hat vermutlich eine Auswirkung auf den Anstieg der Operationszahlen.

Im Vergleich mit den Häufigkeitsverteilungen der durchgeführten Operationen nehmen die Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten und Patienten mit Sonderformen bei den Operationen aufgrund der komplexeren Spaltform und der daraus resultierenden Notwendigkeit einer mehrzeitigen operativen Herangehensweise den Großteil ein. Lippen-, Kieferspaltpatienten nehmen im Vergleich zu Lippenspaltpatienten einen größeren prozentualen Anteil ein, was sich ebenfalls auf die ausgeprägteren Spaltformen bei den Lippen-, Kieferspaltpatienten und der damit einhergehenden Erfordernis der mehrzeitigen Rekonstruktion zurückführen lässt. Lippen- und Gaumenspaltpatienten nehmen im Vergleich zum Gesamtkollektiv die kleinsten Anteile in der prozentualen Verteilung der Operationszahlen ein.

Insgesamt ließ sich bei Lippenspaltpatienten ein Durchschnitt von 1,48 Operationen pro Patient errechnen. Bei Lippen-, Kieferspaltpatienten lag dieser Durchschnitt mit 2,25 Operationen etwas höher, da hier wegen des größeren Defekts eher ein mehrzeitiges Vorgehen indiziert ist. Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten wurden durchschnittlich 3,57 mal operiert und weisen damit die höchste durchschnittliche Anzahl an Operationen auf, stellen aber auch die komplexeste Form der Spaltbildung dar, weshalb hier bei der operativen Rekonstruktion immer mehrzeitig vorgegangen werden muss. Gaumenspaltpatienten müssen im Durchschnitt nur 1,18 mal operiert werden, stellen also die Spaltformgruppe dar, bei der durchschnittlich die geringste Anzahl operative Eingriffe erfolgt. Patienten mit Sonderformen der Gesichtsspalten weisen eine durchschnittliche Anzahl von 3,25 Operationen auf, bilden also nach den Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten die Spaltformgruppe, bei der die zweithäufigste Anzahl durchschnittlich durchgeführter Operationen vorliegt, was hier auch wieder auf die Komplexität und den Schweregrad der Spaltform zurückzuführen sein

dürfte. Eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigt ähnliche Tendenzen. Bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten waren durchschnittlich die meisten operativen Eingriffe nötig, während die durchschnittlichen Anzahlen bei Lippen-, und Gaumenspaltpatienten deutlich geringer waren (McIntyre et al. 2016). Eine andere Studie konnte für das Gesamtkollektiv der LKG-Spaltpatienten einen Durchschnitt von 4,8 Operationen pro Spaltpatient feststellen (Pai et al. 2019). In Göttingen stellte sich dieser Durchschnitt mit 2,3 Operationen bei Betrachtung des Gesamtguts der LKG-Spaltpatienten als deutlich geringer dar.

Korrekturoperationen wurden bei insgesamt 48 Patienten durchgeführt, womit sich der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv auf 11,88 % beläuft. Eine Studie aus dem Jahr 2019 konnte bei 56,9 % der untersuchten Spaltgruppe durchgeführte Korrekturoperationen finden (Pai et al. 2019). Eine andere Untersuchung konnte sogar bei 69,33 % der Patienten durchgeführte Korrekturoperationen feststellen (Enemark et al. 1990). Ein weiteres Forschungsteam fand nur in bis zu 33% vor, dass Korrekturoperationen durchgeführt worden waren (Mulliken et al. 2003). Im Vergleich dazu ist der prozentuale Anteil in unserem Kollektiv deutlich geringer. Eine andere Studie konnte für die dort durchgeführten Korrekturoperationen einen prozentualen Anteil von nur 10,22 % am Gesamtgut der LKG-Spaltpatienten errechnen, wobei Restlochverschlüsse im Gaumenbereich in dieser Studie nicht berücksichtigt wurden (Nkenke et al. 2013). Insgesamt scheint die UMG eine recht geringe Anzahl an Korrekturoperationen aufzuführen, was ebenfalls für das hier durchgeführte interdisziplinäre Behandlungskonzept und die operative Aufteilung in einen mehrzeitigen Spaltverschluss bei komplexeren Spaltformen spricht.

Die Geschlechtsverteilung beim Kollektiv der Patienten, die eine Korrekturoperation benötigten, lag bei 1,77 : 1 im Vergleich von männlich zu weiblich. Im Gesamtkollektiv stellte sich dieses Verhältnis mit 1,34 : 1 dar. Es wurde also bei mehr männlichen LKG-Spaltpatienten eine Korrekturoperation durchgeführt als bei weiblichen Patientinnen. Hierzu mag beitragen, dass die komplexeren Spaltformen, wie zum Beispiel Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten, häufiger beim männlichen Geschlecht vorkommen und somit eine höhere Anzahl an Korrekturoperationen notwendig machen, denn verglichen mit den anderen Spaltformgruppen machen die Lippen-, Kiefer-, Gaumenspaltpatienten neben den Gaumenspaltpatienten den größten Anteil am Patientengut mit durchgeführten Korrekturoperationen aus. Bei den weniger komplexen Spaltformen wie den Lippenspalten und Lippen-, Kieferspal-

ten sind deutlich geringere Anzahlen an Eingriffen zur Korrektur vorhergegangener Operationen gelistet. Ähnliche Tendenzen fanden auch andere Autoren (Bicknell et al. 2002; Mulliken et al. 2003). Bei den Sonderformen der Gesichtsspalten waren keine vergleichbaren Korrekturoperationen zu finden, was bei dem Schweregrad der Spaltform eigentlich zu erwarten wäre, sich aber eventuell dadurch begründet, dass die operative Herangehensweise bei diesen Spaltformen und die operativen Eingriffe an sich in diesem Subkollektiv zum Teil deutliche Unterschiede zum restlichen LKG-Kollektiv aufweisen.

In Göttingen konnte in den letzten Jahrzehnten eine steigende Tendenz aller insgesamt durchgeführten Korrekturoperationen beobachtet werden. Dies könnte zum einen auf die steigenden ästhetischen Ansprüche und das mit einer verbesserten Ästhetik einhergehende gesteigerte psychische und physische Wohlbefinden der LKG-Spaltpatienten zurückgeführt werden (Beluci und Genaro 2016), zum anderen beeinflussen natürlich auch die steigenden Fall- und Operationszahlen einen Anstieg der Korrekturoperationen. Im Göttinger Kollektiv scheint der Anstieg der Anzahl aller insgesamt durchgeführten Korrekturoperationen im statistischen Vergleich mit den steigenden Fall- und Operationszahlen eher auf diese zurückzuführen zu sein.

Beim statistischen Vergleich der linearen Regressionskurven des Diagramms die Anzahl aller durchgeführten Operationen im Verlauf der Jahre und die Anzahl der durchgeführten Korrekturoperationen im Verlauf der Jahre betreffend (Abb. 9), konnte festgestellt werden, dass sich die Neigungen der beiden Trendlinien mit statistischer Signifikanz voneinander unterscheiden. Die Regressionskurve aller durchgeführten Operationen weist eine deutlich stärkere Steigung auf, als die Regressionskurve der Korrekturoperationen.

Außerdem zeigt die Entwicklung der Anzahl durchgeführter Korrekturoperationen bei ausschließlich in Göttingen operierten Patienten beim Anlegen einer Trendlinie eine sinkende Tendenz notwendiger Eingriffe zur Korrektur vorangegangener Operationen, insbesondere bei ausschließlich nach dem aktuellen Therapiekonzept behandelten Patienten, während die Patientenzahlen und Operationszahlen insgesamt steigen.

Auch dies spricht dafür, dass das in Göttingen durchgeführte interdisziplinäre Therapieregime als erfolgreich gewertet werden kann und weiterhin so durchgeführt werden sollte, da im Vergleich zur Gesamtzahl der Operationen weniger Korrekturoperationen zur ästhetischen und funktionellen Rehabilitation der LKG-Spaltpatienten benötigt werden.

4.4 Konklusion

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass ein mehrschrittiges, interdisziplinäres Therapiekonzept, wie das der UMG, zufriedenstellende Resultate hervorbringt. Anamnestisch zeigt sich eine breite Diversität an epidemiologischen und klinischen Kofaktoren, die das Auftreten, die Ausprägung und die Therapie der Spaltformen mit beeinflussen, was die Relevanz einer interdisziplinäre Herangehensweise bei der Behandlung unterstreicht. Ein besonderes Augenmerk sollte bei der frühkindlichen Untersuchung auf eine potentiell vorhandene kardiovaskuläre Erkrankung gelegt werden, da diese auch bei nicht-syndromalen LKG-Patienten deutlich häufiger aufzutreten scheint als in der Allgemeinbevölkerung.

Um den therapeutischen Erfolg eines Behandlungskonzepts jedoch besser beurteilen zu können und weitere Ansatzpunkte zu finden, die eventuell zu einer Verbesserung der guten Therapieergebnisse beitragen könnten, müssten Daten zum ästhetischen und funktionellen Ergebnis nach beendeter Behandlung nach einem einheitlichen Schema erhoben und mit in die Auswertung einbezogen werden. Auch die Patientenzufriedenheit und psychische Entwicklung nach der Behandlung wurde bis jetzt nicht ausgewertet, sollte jedoch in die kritischen Beurteilung des Therapieerfolgs mit einbezogen werden. Diese Untersuchungspunkte sollten in zukünftigen Studien am Göttinger Spaltkollektiv Beachtung finden, um das hiesige Therapieregime perfektionieren zu können und dem LKG-Spaltkollektiv die bestmögliche interdisziplinäre Behandlung zu ermöglichen. Als Grundlage für diese weiterführenden Studien kann nun die Datenbank mit der Grundkatalogisierung des LKG-Spaltkollektivs der UMG genutzt und weitergeführt werden.

5. Zusammenfassung

Von 2001 bis 2019 stellten sich 404 Patienten in der LKG-Spaltsprechstunde der UMG vor. Das Kollektiv zeigte einen leichten Anstieg der Fallzahlen, mit stärkeren Anstiegstendenzen bei männlichen Patienten. Die Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv zwischen männlich und weiblich lag bei 1,34 : 1.

Lippenspaltsformen machten am Gesamtkollektiv einen prozentualen Anteil von 14,64 % aus, Lippen-, Kieferspalten einen Anteil von 10,10 % und Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten stellten sich mit 39,89 % als die größte Spaltformgruppe dar. Die linke Seite war häufiger betroffen und einseitige Spaltformen traten öfter auf als doppelseitige. Gaumenspalten machten mit 35,35 % die zweitgrößte Spaltformgruppe aus und lagen zum Großteil in isolierter Form vor. Abgesehen vom Kollektiv der Lippen-, Kieferspaltpatienten, waren immer mehr männliche als weibliche Patienten von einer Spaltformgruppe betroffen. Nur acht Patienten wiesen eine Sonderform der Gesichtsspalte auf.

10,89 % der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese auf, überwiegend seitens der mütterlichen Familie. Oftmals waren Familienmitglieder ersten Grades betroffen. 11,39 % der Schwangerschaften waren von Auffälligkeiten geprägt, die häufigste stellte die Frühgeburt dar, gefolgt vom Schwangerschaftsdiabetes und Nikotinabusus. 9,9 % der Patienten wiesen eine syndromale Spaltform auf, überwiegend in Kombination mit dem Pierre-Robin-Syndrom. Bei 30,2 % aller LKG-Spaltpatienten konnten weitere Komorbiditäten festgestellt werden, v. a. das Herz und die Gefäße, die Sprachentwicklung und das Ohr betreffend. Herzerkrankungen traten bei den nicht-syndromalen LKG-Patienten deutlich häufiger auf, als in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt wurden bei diesem Spaltkollektiv 931 Operationen durchgeführt, mit steigenden Operationszahlen im Verlauf der Jahre. 61 dieser Operationen dienten der Korrektur vorhergegangener Eingriffe.

Häufig waren ähnliche Ergebnisse in der Literatur zu finden, v. a. die Geschlechtsverteilung der Gaumenspaltpatienten und die Familienanamnese betreffend stellten die Studien jedoch recht unterschiedliche Tendenzen dar. Insgesamt zeigt das globale Kollektiv der LKG-Spaltpatienten eine breite Diversität, die trotz der Unabdingbarkeit festgelegter interdisziplinärer Behandlungsschemata die individuelle Behandlung eines jeden LKG-Spaltpatienten, angepasst an die breite Varianz der Anamnesen und Ausprägungsformen, fordert.

6. Anhang

Tabelle A1: Übersicht der Korrekturoperationen in den Spaltformgruppen

	Lippen- spalt- patienten	Lippen-, Kiefer- spalt- patienten	Lippen-, Kiefer-, Gaumen- spalt- patienten	Gaumen- spalt- patienten	Korrek- turopera- tionen insge- samt
Restlochverschluss durch Zungenlap- pen			5		5
Restlochverschluss durch Stiellappen- plastik				1	1
Restlochverschluss		2	16	13	31
Velopharyngo- plastik			8	15	23
Plastische Narben- korrektur der Lippe	1				1
Operationen im Subkollektiv insge- samt	1	2	29	29	61

7. Bibliografie

Abramson ZR, Peacock ZS, Cohen HL, Choudhri AF (2015): Radiology of Cleft Lip and Palate: Imaging for the Prenatal Period and throughout Life. *Radiographics* 35, 2053-2063

Acuna-Gonzalez G, Medina-Solis CE, Maupome G, Escoffie-Ramirez M, Hernandez-Romano J, Marquez-Corona Mde L, Islas-Marquez AJ, Villalobos-Rodelo JJ (2011): Family history and socioeconomic risk factors for non-syndromic cleft lip and palate: a matched case-control study in a less developed country. *Biomedica* 31, 381-391

Akcam MO, Evirgen S, Uslu O, Memikoglu UT (2010): Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate. *Eur J Orthod* 32, 207-213

Amaratunga AN, Chandrasekera A (1989): Incidence of cleft lip and palate in Sri Lanka. *J Oral Maxillofac Surg* 47, 559-561

Andrews-Casal M, Johnston D, Fletcher J, Mulliken JB, Stal S, Hecht JT (1998): Cleft lip with or without cleft palate: effect of family history on reproductive planning, surgical timing, and parental stress. *Cleft Palate Craniofac J* 35, 52-57

Angulo-Castro E, Acosta-Alfaro LF, Guadron-Llanos AM, Canizalez-Roman A, Gonzalez-Ibarra F, Osuna-Ramirez I, Murillo-Llanes J (2017): Maternal Risk Factors Associated with the Development of Cleft Lip and Cleft Palate in Mexico: A Case-Control Study. *Iran J Otorhinolaryngol* 29, 189-195

Aquino SN, Paranaiba LM, Martelli DR, Swerts MS, Barros LM, Bonan PR, Martelli Junior H (2011): [Study of patients with cleft lip and palate with consanguineous parents]. *Braz J Otorhinolaryngol* 77, 19-23

Bartolomei MS, Ferguson-Smith AC (2011): Mammalian genomic imprinting. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3, 1-26

Basseri B, Kianmahd BD, Roostaeian J, Kohan E, Wasson KL, Basseri RJ, Bradley JP (2011): Current national incidence, trends, and health care resource utilization of cleft lip-cleft palate. *Plast Reconstr Surg* 127, 1255-1262

Baumann C, Heron D (2001): [Dysmorphic syndromes at birth: what to do?]. *Arch Pediatr* 8, 1000-1005

Bell JC, Raynes-Greenow C, Bower C, Turner RM, Roberts CL, Nassar N (2013): Descriptive epidemiology of cleft lip and cleft palate in Western Australia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 97, 101-108

Beluci ML, Genaro KF (2016): Quality of life of individuals with cleft lip and palate pre- and post-surgical correction of dentofacial deformity. *Rev Esc Enferm USP* 50, 217-223

Bender PL (2000): Genetics of cleft lip and palate. *J Pediatr Nurs* 15, 242-249

Bernheim N, Georges M, Malevez C, De Mey A, Mansbach A (2006): Embryology and epidemiology of cleft lip and palate. *B-ENT* 2 Suppl 4, 11-19

Bicknell S, McFadden LR, Curran JB (2002): Frequency of pharyngoplasty after primary repair of cleft palate. *J Can Dent Assoc* 68, 688-692

Bishara SE, Krause CJ, Olin WH, Weston D, Ness JV, Felling C (1976): Facial and dental relationships of individuals with unoperated clefts of the lip and/or palate. *Cleft Palate J* 13, 238-252

Boyce JO, Sanchez K, Amor DJ, Reilly S, Da Costa A, Kilpatrick N, Morgan AT (2019): Exploring the speech and language of individuals with non-syndromic submucous cleft palate: a preliminary report. *Int J Lang Commun Disord* 54, 767-778

Broadbent TR, Woolf RM (1984): Cleft lip nasal deformity. *Ann Plast Surg* 12, 216-234

Broen PA, Moller KT, Carlstrom J, Doyle SS, Devers M, Keenan KM (1996): Comparison of the hearing histories of children with and without cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 33, 127-133

Calnan J (1954): Submucous cleft palate. *Br J Plast Surg* 6, 264-282

Cohen MM, Jr. (1978): Syndromes with cleft lip and cleft palate. *Cleft Palate J* 15, 306-328

Connolly KA, Kurnik NM, Truong TA, Muller C, Beals PH, Singh DJ, Beals SP (2019): Long-Term Outcomes for Adult Patients With Cleft Lip and Palate. *J Craniofac Surg* 30, 2048-2051

Corsello G, Giuffre M (2012): Congenital malformations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 25 Suppl 1, 25-29

Demir T, Karacetin G, Baghaki S, Aydin Y (2011): Psychiatric assessment of children with nonsyndromic cleft lip and palate. *Gen Hosp Psychiatry* 33, 594-603

Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC (2011): Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet* 12, 167-178

Enemark H, Bolund S, Jorgensen I (1990): Evaluation of unilateral cleft lip and palate treatment: long term results. *Cleft Palate J* 27, 354-361

Flynn T, Lohmander A, Moller C, Magnusson L (2013): A longitudinal study of hearing and middle ear status in adolescents with cleft lip and palate. *Laryngoscope* 123, 1374-1380

Fogh-Andersen P (1971): Epidemiology and etiology of clefts. *Birth Defects Orig Artic Ser* 7, 50-53

Galie N, Enache M, Podoleanu L, David D, Podoleanu E, Spinu T, Olteanu M (2009): Evaluation of dental and maxillary development in patients with cleft lip alveolus. *Rom J Morphol Embryol* 50, 91-95

Gil-da-Silva-Lopes VL, Monlleo IL (2014): Risk factors and the prevention of oral clefts. *Braz Oral Res* 28 Spec No, 1-5

Gillham JC, Anand S, Bullen PJ (2009): Antenatal detection of cleft lip with or without cleft palate: incidence of associated chromosomal and structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 34, 410-415

Greene JC (1963): Epidemiology of congenital clefts of the lip and palate. *Public Health Rep* 78, 589-602

Grosen D, Chevrier C, Skytthe A, Bille C, Molsted K, Sivertsen A, Murray JC, Christensen K (2010): A cohort study of recurrence patterns among more than 54,000 relatives of oral cleft cases in Denmark: support for the multifactorial threshold model of inheritance. *J Med Genet* 47, 162-168

Hagberg C, Larson O, Milerad J (1998): Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations. *Cleft Palate Craniofac J* 35, 40-45

Hardin-Jones M, Chapman KL (2011): Cognitive and language issues associated with cleft lip and palate. *Semin Speech Lang* 32, 127-140

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Abyholm F, Vindenes H (2007): Epidemiology of cleft palate alone and cleft palate with accompanying defects. *Eur J Epidemiol* 22, 389-395

Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F (2005): Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol* 162, 448-453

Hodges AM (2010): Combined early cleft lip and palate repair in children under 10 months--a series of 106 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63, 1813-1819

Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF (2008): Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology* 70, 2152-2158

Hudson EDI (1992): Anaesthesia for primary repair of cleft lip and cleft palate: a review of 244 procedures. *Pediatric Anesthesia* 2, 139-145

Impellizzeri A, Giannantoni I, Polimeni A, Barbato E, Galluccio G (2019): Epidemiological characteristic of Orofacial clefts and its associated congenital anomalies: retrospective study. *BMC Oral Health* 19, 290

Iregbulem LM (1982): The incidence of cleft lip and palate in Nigeria. *Cleft Palate J* 19, 201-205

Jamilian A, Nayeri F, Babayan A (2007): Incidence of cleft lip and palate in Tehran. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 25, 174-176

Jamilian A, Sarkarat F, Jafari M, Neshandar M, Amini E, Khosravi S, Ghassemi A (2017): Family history and risk factors for cleft lip and palate patients and their associated anomalies. *Stomatologija* 19, 78-83

Jaruratanasirikul S, Chichareon V, Pattanapreechawong N, Sangsupavanich P (2008): Cleft lip and/or palate: 10 years experience at a pediatric cleft center in Southern Thailand. *Cleft Palate Craniofac J* 45, 597-602

Jensen BL, Kreiborg S, Dahl E, Fogh-Andersen P (1988): Cleft lip and palate in Denmark, 1976-1981: epidemiology, variability, and early somatic development. *Cleft Palate J* 25, 258-269

Johnston MC, Bronsky PT (1995): Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 6, 368-422

Kelly D, O'Dowd T, Reulbach U (2012): Use of folic acid supplements and risk of cleft lip and palate in infants: a population-based cohort study. *Br J Gen Pract* 62, e466-472

<http://www.mkg.med.uni-goettingen.de/leistungsspektrum/versorgung-von-lippen-kiefer-und-gaumenspalten>; Zugriff am 21.02.2021

Klockars T, Rautio J (2012): Early placement of ventilation tubes in cleft lip and palate patients: does palatal closure affect tube occlusion and short-term outcome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 76, 1481-1484

Koch J, Koch H, Grzonka M, Gundlach KK (2003): [Facial clefts and their coding with LAHS nomenclature]. *Mund Kiefer Gesichtschir* 7, 339-344

Kot M, Kruk-Jeromini J (2007): Analysis of family incidence of cleft lip and/or palate. *Med Sci Monit* 13, CR231-234

Kozelj V (1996): Epidemiology of orofacial clefts in Slovenia, 1973-1993: comparison of the incidence in six European countries. *J Craniomaxillofac Surg* 24, 378-382

Kriens O (1989): LAHSHAL – a concise Documentation System for Cleft Lip, Alveolus and Palate Diagnoses. *What Is a Cleft Lip and Palate? A Multidisciplinary Update: Proceedings of an advanced workshop*, 30-34

Leslie EJ, Carlson JC, Shaffer JR, Feingold E, Wehby G, Laurie CA, Jain D, Laurie CC, Doheny KF, McHenry T, et al. (2016): A multi-ethnic genome-wide association study identifies novel loci for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate on 2p24.2, 17q23 and 19q13. *Hum Mol Genet* 25, 2862-2872

Ludwig KU, Mangold E, Herms S, Nowak S, Reutter H, Paul A, Becker J, Herberz R, Al-Chawa T, Nasser E, et al. (2012): Genome-wide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet* 44, 968-971

Marazita ML, Mooney MP (2004): Current concepts in the embryology and genetics of cleft lip and cleft palate. *Clin Plast Surg* 31, 125-140

Martelli DR, Machado RA, Swerts MS, Rodrigues LA, Aquino SN, Martelli Junior H (2012): Non syndromic cleft lip and palate: relationship between sex and clinical extension. *Braz J Otorhinolaryngol* 78, 116-120

Matthews JL, Oddone-Paolucci E, Harrop RA (2015): The Epidemiology of Cleft Lip and Palate in Canada, 1998 to 2007. *Cleft Palate Craniofac J* 52, 417-424

McHeik JN, Sfalli P, Bondonny JM, Levard G (2006): Early repair for infants with cleft lip and nose. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70, 1785-1790

McIntyre JK, Sethi H, Schonbrunner A, Proudfoot J, Jones M, Gosman A (2016): Number of Surgical Procedures for Patients With Cleft lip and Palate From Birth to 21 Years Old at a Single Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 76 Suppl 3, S205-208

Methlouthi J, Mahdhaoui N, Bellaleh M, Guith A, Zouari D, Ayeche H, Nouri S, Seboui H (2016): Incidence of congenital heart disease in newborns after pulse oximetry screening introduction. *Tunis Med* 94, 231-234

Molina-Solana R, Yanez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E (2013): Current concepts on the effect of environmental factors on cleft lip and palate. *Int J Oral Maxillofac Surg* 42, 177-184

Mücke J, Kunze J: Anomalien des Urogenitalsystems im Rahmen multipler Fehlbildungen. in: Wullich B, Zang KD hrsg v: Genetik von Krankheiten des Urogenitalsystems; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2000, 110-145

Mulliken JB, Wu JK, Padwa BL (2003): Repair of bilateral cleft lip: review, revisions, and reflections. *J Craniofac Surg* 14, 609-620

Murthy J, Bhaskar L (2009): Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts. *Indian J Plast Surg* 42, 68-81

Nagarajan R, Savitha VH, Subramaniyan B (2009): Communication disorders in individuals with cleft lip and palate: An overview. *Indian J Plast Surg* 42 Suppl, S137-143

Nagase Y, Natsume N, Kato T, Hayakawa T (2010): Epidemiological Analysis of Cleft Lip and/or Palate by Cleft Pattern. *J Maxillofac Oral Surg* 9, 389-395

Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W (2000): Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 38, 23-25

Nkenke E, Stelzle F, Vairaktaris E, Knipfer C (2013): Do cleft lip and palate patients opt for secondary corrective surgery of upper lip and nose, frequently? *Head Face Med* 9, 38

Nyberg DA, Sickler GK, Hegge FN, Kramer DJ, Kropp RJ (1995): Fetal cleft lip with and without cleft palate: US classification and correlation with outcome. *Radiology* 195, 677-684

Offerdal K, Jebens N, Syvertsen T, Blaas HG, Johansen OJ, Eik-Nes SH (2008): Prenatal ultrasound detection of facial clefts: a prospective study of 49,314 deliveries in a non-selected population in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31, 639-646

Oliver-Padilla G, Martinez-Gonzalez V (1986): Cleft lip and palate in Puerto Rico: A thirty-three year study. *Cleft Palate J* 23, 48-57

Pai BCJ, Hung YT, Wang RSH, Lo LJ (2019): Outcome of Patients with Complete Unilateral Cleft Lip and Palate: 20-Year Follow-Up of a Treatment Protocol. *Plast Reconstr Surg* 143, 359e-367e

Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B (2015a): Global Birth Prevalence of Orofacial Clefts: A Systematic Review. *J Med Assoc Thai* 98 Suppl 7, S11-21

Panamonta V, Pradubwong S, Panamonta M, Chowchuen B (2015b): Prevalence of Congenital Heart Diseases in Patients with Orofacial Clefts: A Systematic Review. *J Med Assoc Thai* 98 Suppl 7, S22-27

Perrotin F, de Poncheville LM, Marret H, Paillet C, Lansac J, Body G (2001): Chromosomal defects and associated malformations in fetal cleft lip with or without cleft palate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 99, 19-24

Precious DS, Goodday RH, Morrison AD, Davis BR (2001): Cleft lip and palate: a review for dentists. *J Can Dent Assoc* 67, 668-673

Prescott NJ, Winter RM, Malcolm S (2002): Maternal MTHFR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate. *J Med Genet* 39, 368-369

Ranta R (1986): A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 90, 11-18

Reiter R, Haase S, Brosch S (2012): [Orofacial clefts]. *Laryngorhinootologie* 91, 84-95

Robin NH, Baty H, Franklin J, Guyton FC, Mann J, Woolley AL, Waite PD, Grant J (2006): The multidisciplinary evaluation and management of cleft lip and palate. *South Med J* 99, 1111-1120

Saleem K, Zaib T, Sun W, Fu S (2019): Assessment of candidate genes and genetic heterogeneity in human non syndromic orofacial clefts specifically non syndromic cleft lip with or without palate. *Heliyon* 5, e03019

Sarmiento K, Valencia S, Gracia G, Hurtado-Villa P, Zarante I (2018): Clinical and Epidemiologic Description of Orofacial Clefts in Bogota and Cali, Colombia, 2001-2015. *Cleft Palate Craniofac J* 55, 517-520

Schaedler A: Untersuchung zum Sprachentwicklungsverlauf von Kindern mit Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten im Alter von 0-1;6 Jahren. *Phil. Diss. Berlin 2002*

Schwab W FR: *Gesichtsentwicklung*. 1. Auflage. Auflage; Thieme, Stuttgart 2006

Semb G, Brattstrom V, Molsted K, Prah-Andersen B, Shaw WC (2005): The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 1: introduction and treatment experience. *Cleft Palate Craniofac J* 42, 64-68

Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G (1999): The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod* 69, 523-528

Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattstrom V, Molsted K, Prahl-Andersen B, Gundlach KK (2001): The Eurocleft project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg* 29, 131-140; discussion 141-132

Silva H, Arruda TTS, Souza KSC, Bezerra JF, Leite GCP, Brito MEF, Lima V, Luchessi AD, Bortolin RH, Ururahy MAG, et al. (2018): Risk factors and comorbidities in Brazilian patients with orofacial clefts. *Braz Oral Res* 32, e24

Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, Vindenes HA, Abyholm F, Harville E, Lie RT (2008): Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 336, 432-434

Smarius B, Loozen C, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C (2017): Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World J Methodol* 7, 93-100

Sousa AD, Devare S, Ghanshani J (2009): Psychological issues in cleft lip and cleft palate. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 14, 55-58

Stanier P, Moore GE (2004): Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet* 13 Spec No 1, R73-81

Steinhart H: Ohrerkrankungen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. in: Ganz H, Iro H hrsg v: *HNO Praxis Heute*; Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 1997, 65-76

Suzuki A, Nakano M, Yoshizaki K, Yasunaga A, Haruyama N, Takahashi I (2017): A Longitudinal Study of the Presence of Dental Anomalies in the Primary and Permanent Dentitions of Cleft Lip and/or Palate Patients. *Cleft Palate Craniofac J* 54, 309-320

Tereza GP, Carrara CF, Costa B (2010): Tooth abnormalities of number and position in the permanent dentition of patients with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 47, 247-252

Trost O, Gradel J, Danino A, Malka G (2007): [Socioeconomic adjustment in young cleft lip-palate patients]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 108, 383-387

Venkatesh R (2009): Syndromes and anomalies associated with cleft. *Indian J Plast Surg* 42 Suppl, S51-55

Vig KW, Mercado AM (2015): Overview of orthodontic care for children with cleft lip and palate, 1915-2015. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 148, 543-556

Vlastos IM, Koudoumnakis E, Houlakis M, Nasika M, Griva M, Stylogianni E (2009): Cleft lip and palate treatment of 530 children over a decade in a single centre. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73, 993-997

Wantia N, Rettinger G (2002): The current understanding of cleft lip malformations. *Facial Plast Surg* 18, 147-153

Wilhelm L, Braumann B (2012): [Sonographic evaluation of fetal clefts of the lip, alveolus and palate]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 216, 63-72

Wyszynski DF, Beaty TH (1996): Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology* 53, 309-317

Yanez-Vico RM, Iglesias-Linares A, Gomez-Mendo I, Torres-Lagares D, Gonzalez-Moles MA, Gutierrez-Perez JL, Solano-Reina E (2012): A descriptive epidemiologic study of cleft lip and palate in Spain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 114, S1-4

Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie in der Universitätsmedizin Göttingen, Herrn Prof. Dr. Dr. H. Schliephake, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik anfertigen zu können. Bei Herrn PD Dr. Dr. P. Kauffmann möchte ich mich für die Überlassung des Themas der Arbeit, für die Betreuung und stete Diskussionsbereitschaft bedanken. Herrn Prof. A. Olthoff gebührt mein Dank für sein Engagement im Rahmen der Ko-Betreuung. Auch bei Herrn Dr. B. Schminke möchte ich mich für die Betreuung und stete Hilfsbereitschaft bei Fragen zur Datenerhebung und Verschriftlichung der Arbeit bedanken.