

Fakultät für Medizin
Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff)

**3-dimensionale Effektivitätskontrolle des
prächirurgischen Nasoalveolar Moldings
bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalten**

Said Jama Scharifi

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Zahnheilkunde (Dr. med. dent.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende-/r der Dissertation:

1. Priv. - Doz. Dr. Dr. Denys J. Loeffelbein
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 24.04.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.11.2018 angenommen.

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

AB	Alar base
ABL	Alar base line
AC	Alveolar crest
BLKG	Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
BN	Base of the nose
C	Columella
CAD	Computer aided design
CAM	Computer aided manufacturing
CDA	Columella deviation angle
CL	Columella length
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
IDCFA	International Database of Craniofacial Anomalies
IL	Isolierte Lippenspalte
IQR	Interquartile range
ISAD	Intersegmental alveolar distance
ISADR	Intersegmental alveolar distance right
ISADL	Intersegmental alveolar distance left
ISLD	Intersegmental lip distance
ISLDR	Intersegmental lip distance right
ISLDL	Intersegmental lip distance left

L	Lip point
LCNH	Larger cleft nostril hight
LCNW	Larger cleft nostril width
LKG	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
MW	Mittelwert
N	Nostril point
NAM	Nasoalveolar Molding
NH	Nostril hight
NHC	Nostril hight cleft side
NHNC	Nostril hight non-cleft side
NHR	Nostril hight right
NHL	Nostril hight left
NW	Nostril width
NWL	Nostril width left
NWR	Nostril width right
NWC	Nostril width of cleft side
NWNC	Nostril width of noncleft side
PDA	Premaxillary deviation angle
PLM	Prälabium lip margin
PM	Premaxillary margin
PMMA	Polymethylmethacrylat
PNAM	Prächirurgisches Nasoalveolar Molding
Q ₁	25% Quartil
Q ₃	75% Quartil

SCNH	Smaller cleft nostril hight
SCNW	Smaller cleft nostril width
sd	Standardabweichung
STL	Stereolithographie
ULKG	Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung	8
1.1 Ätiologie und Inzidenz der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.....	10
1.2 Therapiekonzepte	12
1.3 Kieferorthopädische Frühbehandlung	12
1.3.1 Latham Apparatur	13
1.3.2 Nasal Molding.....	14
1.3.3 Prächirurgisches Nasoalveolar Molding	15
2 Material und Methode	18
2.1 Studienaufbau	18
2.2 Patientenkollektiv	18
2.3 Methode	19
2.3.1 Behandlungsablauf bis zur Operation	19
2.3.2 Therapiekontrolle.....	25
2.4 Prüfsoftware Geomagic Qualify 2013 [®]	31
2.4.1 Workflow der digitalen Auswertung	32
2.5 Statistik	40
2.5.1 Patientengruppen	40
2.5.2 Statistische Testverfahren.....	40
2.5.3 Signifikanzniveau.....	40
2.5.4 Graphische Darstellung – Boxplot	41
3 Ergebnisse	41
3.1 Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (ULKG).....	42
3.2 Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (BLKG)	48
3.3 Isolierte Lippenspalten (IL).....	57
4 Diskussion.....	62
4.1 Methode	62
4.2 Ergebnisse	64
4.2.1 Parameter.....	64
4.2.2 Untersuchungsgruppen	70
4.2.3 Symmetrie	71
4.2.4 Analoge versus digitale Vermessung	72

4.2.5 Kritische Würdigung	78
5 Zusammenfassung	80
6 Verzeichnisse	81
7 Literatur.....	84
Danksagung	96

1 Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die neu eingeführte Technik des prächirurgischen Nasoalveolar Molding (PNAM) nach 2 Jahren auf ihre Effektivität hin zu evaluieren und dies erstmals mit nicht herkömmlichen Vermessungsverfahren, sondern digital durchzuführen. Damit soll ein Grundstein für digitale 3D-Auswertungsverfahren einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG) -Therapie gelegt werden.

Die Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Cheilognathopalatochisis) kann je nach Ausprägung des Krankheitsbildes hohe Ansprüche an die Therapie stellen. Dies erfordert häufig eine interdisziplinäre Koordination von Spezialisten der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Pädiatrie, Neonatologie, Kieferorthopädie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Zahnmedizin.

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten führen zu strukturell anatomischen und funktionellen Defiziten mit teilweiser erheblicher Beeinträchtigung der Physiognomie.

Eine Charakteristik der LKG ist die immer mit einhergehende Asymmetrie der Nase sowie ein spaltseitig abgeflachter Nasenflügel (**Abb. 1**). Bei doppelseitigen LKG tritt zudem ein verkürzter Nasensteg (Columella) in Erscheinung (**Abb. 2**). Der spaltseitige Nasenflügel ist nach lateral, kaudal und dorsal verlagert und erscheint daher abgeflacht und zudem verlängert (Pai et al. 2005). Dadurch kommt es wiederum zu einer Verlagerung und Absenkung der Nasenspitze (Fisher et al. 1998, Maul et al. 1999, McComb 1985, McComb et al. 1996). Oftmals fehlt zudem spaltseitig der Nasenboden oder dieser ist stark verkürzt (Salyer 1992). Im Bereich der Kieferspalte treten häufig Zahneng- oder fehlstände aufgrund einer Unterentwicklung des Kiefers auf. Des Weiteren sind Nichtanlagen von Zähnen (Densaplasien) häufig anzutreffen. Überzählige Zähne (Denshyperplasien) treten hingegen seltener auf. Entwicklungsstörungen und operative Eingriffe im Bereich des Gaumens während der Wachstumsphase können zu einer Wachstumshemmung des Oberkiefers führen, die häufig in einer Oberkieferrücklage (maxilläre Retrognathie) mündet (Akćam et al. 2010, Al Jamal et al. 2010, Menezes et al. 2008, Pöyry et al. 1989). Da das maxilläre Wachstum schwer zu prognostizieren ist, resultiert hieraus nicht selten eine kombiniert kieferchirurgisch/kieferorthopädische Korrektur am Ende der Pubertät (Bill et al. 2006, Daskalogiannakis et al. 2009, Panula et al. 1993).

Um eine möglichst regelhafte Sprach- und Lautbildung in der Entwicklung zu gewährleisten, sollte eine Spaltfehlbildung bis zum Ende des zweiten Lebensjahres verschlossen sein, da sonst der für verbale und nonverbale Kommunikation wichtige orofaziale Bereich empfindlich gestört ist (Huyskens et al. 2006, Kramer et al. 1989, 1993).

Insbesondere besteht in der heutigen Gesellschaft eine hohe Erwartungshaltung von Seiten der Betroffenen und deren Angehörigen an Funktion und Ästhetik. Aufgrund der komplexen Ausgangslage und dem oftmals hohen sozialen Druck ist eine frühzeitige Behandlung unter Berücksichtigung des Wachstums bereits in der ersten postnatalen Phase erforderlich.



Abb. 1: Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte



Abb. 2: Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

1.1 Ätiologie und Inzidenz der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten treten als Ergebnis einer Störung im Bereich der Hochstetterschen Epithelmauer auf. Sie sind Ausdruck einer Verschmelzungsstörung von Oberkieferfortsatz mit medialem Nasenwulst (isolierte Lippenspalte) (Wantia et al. 2002), von Oberkieferfortsätze mit primärem Gaumen (Lippen-Kieferspalte) oder beim Aufrichten und Verschmelzen der Gaumenplatten (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte) (Wyszynski et al. 2002). Stark und Kaplan (1973) beschreiben die Entstehung der LKG als ein abnormes Persistieren von Furchen bei der Verschmelzung der Gesichtswülste. Cobourne (2004) und Johnston und Bronsky (1995) vertreten hingegen die Auffassung, dass LKG durch ein Wiederaufreißen der Konjunktionszone der Gesichtswülste entstehen.

Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass eine primäre Spaltbildung durch eine Konjunktionsstörung hervorgerufen wird, wohingegen eine sekundäre Spaltbildung durch das Aufreißen der Konjunktionszone entsteht.

Als Ursache für die Ausbildung einer LKG kommen hauptsächlich endogene Faktoren in Form von genetischen Veränderungen oder hereditäre Veranlagungen in Betracht. Exogene Faktoren, die teratogene Eigenschaften besitzen, wie zum Beispiel ionisierende Strahlung, Medikamente und Chemikalien, Alkohol, Tabakkonsum und Infektionen, werden als Ursache diskutiert, sind aber bislang nicht eindeutig bewiesen (Alsdorf et al. 2005, Bianchi et al. 2000, Dixon et al. 2011, Wyszynski et al. 1996). Weitere exogene Faktoren können Störungen im Bereich des Endometriums und der Plazenta, Stoffwechsel- und endokrine Erkrankungen, Anoxämie, chronisches Hungern und schwerer psychischer Stress sein (Goenjian et al. 2011, Murray 2002, Murray et al. 2004). Daneben kann eine LKG Komponente eines Syndroms sein, zum Beispiel beim Popliteal-Pterygium-Syndrom (Gorlin et al. 1968, Qasim et al. 2012), bei der Spodyloepiphysäre Dysplasie (Fluke et al. 1996, Park et al. 2001), beim Goldenhar-Syndrom (Hodgkinson et al. 2005), beim Franceschetti-Syndrom (Treacher-Collins-Syndrom) (Hodgkinson et al. 2005), beim Crouzon-Syndrom, bei der Trisomie 21 (Kjaer 2012), dem Patau-Syndrom (Trisomie 13) (Hodgkinson et al. 2005), beim Edward-Syndrom (Trisomie 18) (Hodgkinson et al. 2005), beim Cri-du-chat-Syndrom (Olive 1968), beim Mikrodeletionssyndrom 22q11 (Velocardiofaziales Syndrom oder Di-George-Syndrom) (Brito et al. 2012,

Herman et al. 2012, Hodgkinson et al. 2005, Pradel et al. 2003, Ryan et al. 1997), dem Van-der-Woude-Syndrom (verantwortlich für 2 % der LKG Spalten) (Brito et al. 2012, Hodgkinson et al. 2005, Rizos et al. 2004) oder bei der Pierre-Robin-Sequenz (Brito et al. 2012, Hodgkinson et al. 2005). Derzeit gibt es circa 400 bekannte Syndrome mit einhergehender Spaltsymptomatik (Hodgkinson et al. 2005).

Mit einer Inzidenz 1:600 zählt die LKG in Mitteleuropa zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Unterschiedliche ethnische und geografische Gegebenheiten erschweren ebenso wie die Frage der Berücksichtigung von Totgeburten und Syndromen jedoch eine genaue Interpretation der Inzidenz (Urbanova et al. 2013, Wyszynski et al. 2002). Deren Bandbreite beträgt bei amerikanischen Indianern zwischen 1:315 (Lowry et al. 1969, 1977) und 1:508 (Niswander et al. 1967), bei Afro-Amerikanern zwischen 1:5555 und 1:599 (Vanderas 1987), bei Kaukasiern zwischen 1:600 (Urbanova et al. 2013) und 1:500 (Hagberg et al. 1998), bei Japanern zwischen 1:611 (Natsume et al. 1986) und 1:559 (Tanaka 1972), bei Orientalen zwischen 1:500 und 1:577 und bei Afrikanern 1:2500 (Vanderas 1987, Vieira et al. 2008).

In Europa übernimmt die EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) die Registrierung von LKG. Im Zeitraum von 1996 – 2001 betrug die Häufigkeit für Lippenpalten mit oder ohne Gaumenspalten 9,11 pro 10.000 Neugeborene und die Inzidenz lag bei 1:1098. Seltener traten hingegen Gaumenspalten mit einer Prävalenz von 5,84 pro 10.000 Neugeborene auf. Die Inzidenz betrug 1:1712. Das Vorkommen von allen Spalten betrug 1:669 mit einer Häufigkeit von 14,95 pro 10.000 Neugeborene. Die WHO erfasst LKG in der IDCFA (International Database of Craniofacial Anomalies). Demnach beträgt die Häufigkeit von Lippenpalten ohne Gaumenspalten 3,7 pro 10.000 Neugeborene mit einer Inzidenz von 1:2702. Lippenpalten mit Gaumenspalten zeigen eine Häufigkeit von 8,0 pro 10.000 Neugeborene und eine Inzidenz von 1:1250. Lippenpalten mit oder ohne Gaumenspalten stellen kombiniert eine Häufigkeit von 11,8 pro 10.000 Neugeborene auf. Die Inzidenz beträgt 1:2041. Die Inzidenz für alle Spalten beträgt 1:599 mit einer Häufigkeit von 16,7 pro 10.000 Neugeborene.

Neben geografischen Unterschieden zeigen LKG auch geschlechtliche und topographische Tendenzen. So ist das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Betroffenen für Lippenpalten mit oder ohne Gaumenspalten 1,56:1. Somit sind mehr

männliche als weibliche Neugeborene betroffen (Fogh-Andersen 1942). LKG treten zudem auf der linken Seite doppelt so häufig wie auf der rechten Seite auf (Tolarova et al. 1998).

1.2 Therapiekonzepte

Im Rahmen der Therapie der LKG sind keine einheitlichen internationalen Standards festgelegt oder akzeptiert. Weder Behandlungsabläufe, noch chirurgisches Regime sind standardisiert (Suri et al. 2004). So sind im Verbund des EUROCLEFT zwar 201 Zentren registriert, jedoch bestehen in 194 Zentren eigene Behandlungskonzepte für LKG (Shaw et al. 2001).

Das Ergebnis unterschiedlicher Behandlungsstrategien an verschiedenen Zentren variiert somit. Die Frage, warum bei gleichem Behandlungskonzept verschiedener Zentren oder bei gleichem Behandler unterschiedliche Resultate hinsichtlich des maxillären Wachstums und des funktional ästhetischen Ergebnisses erzielt werden, ist der Komplexität des Krankheitsbildes geschuldet und noch nicht hinreichend geklärt.

Allen Behandlungskonzepten gemein ist die Unterteilung in eine Primärbehandlung und eine Sekundärbehandlung. Zur Primärbehandlung zählen alle Maßnahmen, die dem direkten oder indirekten Verschluss der LKG dienen und durch chirurgische und/oder kieferorthopädische Maßnahmen bewerkstelligt werden. Die Sekundärbehandlung dient anschließend der funktionellen und ästhetischen Korrektur.

1.3 Kieferorthopädische Frühbehandlung

Im Rahmen der Primärbehandlung wird oftmals eine kieferorthopädische Frühbehandlung zur Verschmälerung einer Gaumenspalte und zur Wachstumslenkung der Kiefersegmente vorgenommen. Dieses Konzept wurde bereits von McNeil (1950) beschrieben. Indikation hierfür ist immer eine Spaltbeteiligung des Gaumens. Seither sind zahlreiche Publikationen veröffentlicht

worden, die unterschiedlich aktive und passive kieferorthopädische Apparaturen zur prächirurgischen Behandlung von LKG beschreiben (Burston 1958, Figueroa et al. 1996, Georgiade et al. 1968, 1975; Hotz 1969, Hotz et al. 1976, Huddart 1979, Huebener et al. 1993, Jacobson et al. 1965, Latham 1980, Reisberg et al. 1988, Rosenstein et al. 1967).

Ein weitverbreiteter Ansatz dieser kieferorthopädischen Frühbehandlung ist die passive Trinkplatte. Da Neugeborene bei der Nahrungsaufnahme kein Saugen vollziehen, sondern vielmehr ein Melken, fehlt bei Patienten mit einer LKG ein entsprechendes Widerlager. Die Trinkplatte dient dem Verschluss des harten Gaumens und somit der Verbesserung der Nahrungsaufnahme des Neugeborenen. Zudem wird die Zunge daran gehindert in den Spaltbereich einzudringen und durch muskulären Druck die Oberkieferfortsätze weiter auseinander zu drängen. Somit wird einer Vergrößerung der Spalte vorgebeugt (Suri et al. 2004). Des Weiteren wird eine antero-kaudale Position der Zunge gefördert. Dies begünstigt wiederum ein anteriores Wachstum der Maxilla (Kozelj et al. 1999).

1.3.1 Latham Apparatur

Als aktives kieferorthopädisches Hilfsmittel hat vor allem die Latham-Apparatur Bekanntheitsgrad erreicht. Sie kann sowohl bei doppelseitigen als auch für einseitige Spalten genutzt werden. Im Gegensatz zur Trinkplatte ist die Latham-Apparatur eine aktive Plattenapparatur. Sie besteht im Wesentlichen aus zwei individuell angefertigten Pelotten, einem konfektionierten Steg, einer Dehnschraube, Befestigungspins und Umlenkrollen für Gummizüge. Die Pelotten werden dabei mittels Pins an den Oberkiefersegmenten fixiert und durch den konfektionierten Steg verbunden. Über einen postprämaxillären Pin wird die Prämaxilla an die Gummizüge gehängt. Die Gummizüge führen über die Umlenkrollen im konfektionierten Steg wieder nach anterior zu einem Befestigungsknopf im vorderen Segment der Pelotten, so dass eine nach posterior gerichtete Kraft auf die Prämaxilla und eine nach anterior gerichtete Kraft auf die Oberkiefersegmente wirkt. Durch die Aktivierung der Dehnschraube werden die Oberkiefersegmente aus ihrer kollabierten Position gebracht. Somit wird Platz für die Eingliederung der Prämaxilla geschaffen (Schwenzer et al. 2003). Ein elementarer Nachteil dieses Verfahrens ist die

erforderliche chirurgische Eingliederung und Invasivität der Pins, die nicht selten zu Schäden an Zahnkeimen führt. Ferner kann es durch die forcierten Kräfte zu einer Wachstumsbeeinträchtigung der Oberkiefersegmente kommen.

1.3.2 Nasal Molding

Als noninvasives Verfahren hat Matsuo zur Weichteilkorrektur und Wiederherstellung der Symmetrie der Nase das prächirurgische Nasal Molding beschrieben. Grundlage hierfür ist die postnatale Fähigkeit der Plastizität des Knorpels in den ersten sechs Lebenswochen (Matsuo et al. 1988, 1991). Diese Eigenschaft der Plastizität und Elastizität hat der Knorpel einem perinatal erhöhten Östrogenspiegel zu verdanken. Durch den erhöhten perinatalen Östrogenspiegel wird vermehrt Hyaluronsäure gebildet, wodurch Knorpel und Sehnen eine vermehrte Elastizität erfahren. Dies dient der Vorbereitung auf die Passage durch den Geburtskanal. Nach sechs Wochen fällt der Östrogenspiegel wieder und die Plastizität des Knorpels nimmt ab (Maull et al. 1999). Matsuo überträgt die Erfahrung der postnatalen nonchirurgischen Korrektur von Ohrfehlstellungen auf die Korrektur der Nase bei LKG. Der Knorpel der Ohrmuschel ist sowohl in seiner Plastizität als auch in seiner Elastizität dem Nasenknorpel sehr ähnlich. Beim prächirurgischen Nasal Molding wird durch einen Nasenretainer aus Silikon die Nase aufgerichtet und vorgeformt (Matsuo et al. 1984, 1989, 1991). Allerdings ist das Verfahren nach Matsuo nur für LKG mit intaktem Nasenboden geeignet (Maull et al. 1999). Der Nasenboden fehlt jedoch spaltseitig häufig (Salzer 1992). Matsuo ist es somit nicht möglich mit seinem Verfahren komplette LKG ohne ein vorhandenes Simonart's Band zu behandeln (Maull et al. 1999). Das Simonart's Band ist eine nur teilweise vorhandene Weichgewebsbrücke an der Nasenbasis. Komplette LKG ohne ein solches Band weisen jedoch eine deutlich höhere Asymmetrie der Nase auf und sind daher besonders behandlungsbedürftig (Maull et al. 1999, Pai et al. 2005).

1.3.3 Prächirurgisches Nasoalveolar Molding

Die Kombination einer passiven Apparatur mit aktiven Elementen führte zur Entwicklung des prächirurgischen Nasoalveolar Molding (PNAM) (Grayson et al. 1993). Im Gegensatz zum Nasal Molding ist das PNAM auch für LKG mit offenem Nasenboden geeignet. Die simultane Therapiemöglichkeit der Deformität der Nase bei kompletten LKG mittels PNAM erscheint sinnvoll. Dabei wird eine passive kieferorthopädische Apparatur um einen Nasensteg und Fixationselemente erweitert und mittels extraoral angebrachter Tapes fixiert (**Abb. 3 – 5**). Die elastischen Tapes sorgen für die nötige Kraftentwicklung und tragen somit zur aktiven Korrektur der Position der Oberkiefersegmente und Weichteile bei. Der Nasensteg dient der Aufrichtung und Formung der Nase sowie der Verlängerung der Columella. Die Symmetrie der Nase wird so in einer entscheidenden Phase der Entwicklung gefördert und auf diese Weise die Grundlage für langzeitstabile Verhältnisse geschaffen (Grayson et al. 1999, 2001; Matsuo 1984, 1989, 1991; Maull et al. 1999, Salyer 1986).

Die PNAM bietet zusammenfassend eine noninvasive Therapiemöglichkeit zur

- gezielten Behandlung in einer frühen postnatalen Phase
- Einflussnahme auf die Gesamtentwicklung der biologischen Strukturen des orofazialen Systems
- Korrektur der Oberkiefersegmente
- ästhetisch und funktionalen Korrektur der Nase
- nicht-chirurgischen Verlängerung der Columella

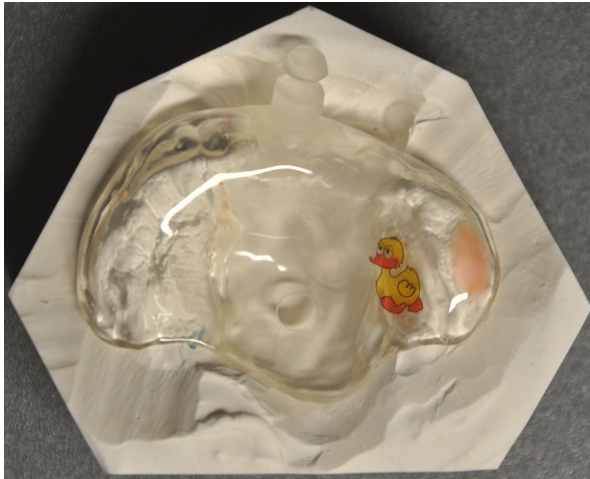


Abb. 3: NAM-Apparatur auf Modell



Abb. 4: Unilaterale LKG, NAM-Apparatur in situ



Abb. 5: Bilaterale LKG, NAM-Apparatur in situ

Die Komplexität des Krankheitsbildes der LKG und ihrer oben beschriebenen diversen prächirurgischen Therapiemöglichkeiten hat zu zahlreichen Publikationen geführt. Aber dennoch, und gerade aufgrund der Komplexität und Interdisziplinarität, ist kein allgemeingültiger Therapiekonsens vorhanden. Therapieverfahren unterliegen kontroversen Diskussionen und werfen teilweise noch ungeklärte Fragen bezüglich ihrer Effektivität, Wachstumsbeeinflussung und Langzeitwirkung auf (Kuijpers-Jagtman et al. 2000, 2003; Prah-Andersen 2005, Suri et al. 2004, Winters et al. 1995).

Um der damit einhergehenden Forderung nach bestmöglichen medizinischen Therapiemöglichkeiten gerecht zu werden, wurde das Behandlungskonzept der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar um die Methode des Nasoalveolar Molding erweitert und ergänzt und in dieser Arbeit auf Effektivität mittels digitaler Methoden untersucht.

2 Material und Methode

2.1 Studienaufbau

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der PNAM hinsichtlich ihrer Effektivität anhand von digitalisierten 3-dimensionalen Modellen, sowie der Vergleich der digitalen und manuellen Auswertung von Modellen. Hierzu wurde das Patientenkollektiv der Fakultät für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München gesichtet und eine klinische Machbarkeitsstudie erstellt. Die Datenerfassung erfolgte anhand von digitalisierten STL (Stereolithographie) Modellen von Gaumen und Nase, die zu den postnatalen Zeitpunkten 1. Woche, 6. Woche und 12. Woche, beziehungsweise zum Zeitpunkt des chirurgischen Lippenverschlusses angefertigt wurden.

2.2 Patientenkollektiv

40 Patienten der Fakultät für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München wurden im Zeitraum von März 2010 bis November 2012 mittels der prächirurgischen NAM nach Grayson therapiert (25 männliche und 15 weibliche Patienten). 18 Patienten wiesen eine unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte auf. Zehn Patienten litten unter einer bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und zwölf Patienten waren von einer unilateralen Lippen-Kieferspalte betroffen. In acht Fällen wurde die Therapie aufgrund mangelnder elterlicher Unterstützung vorzeitig abgebrochen. In fünf Fällen wurde die Therapie aufgrund von Komplikationen (ausgedehnte Hautirritationen und Ulzeration der Mundschleimhaut) zeitweilig unterbrochen. Somit haben 27 Patienten im Untersuchungszeitraum eine vollständige prächirurgische NAM Therapie erhalten (n = 27). Von diesem der Studie zugrunde liegenden Patientenkollektiv wiesen zehn Neugeborene eine doppelseitige Spalte auf (n = 10). Neun Neugeborene hatten eine Lippen-Kieferspalte (n = 9) und acht eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (n = 8). 13 Neugeborene hatten eine linksseitige Spalte und vier Neugeborene hatten eine rechtsseitige Spalte. Die

durchschnittliche Behandlungsdauer betrug intraoral 18 Wochen und extraoral 12 Wochen.

Einschlusskriterien für die Studie waren: 1. komplette unilaterale oder bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und isolierte Lippenspalte, 2. keine bekannten Syndrome, 3. vollständig durchgeführte NAM-Therapie mit regelmäßigen Abformungen von Kiefer und Nase zur Verlaufskontrolle.

2.3 Methode

2.3.1 Behandlungsablauf bis zur Operation

Nach Geburt eines Kindes mit einer LKG-Spalte jedweder Art erfolgt in der Regel innerhalb von 24h eine Konsultation der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München. Im Erstgespräch werden mit den Eltern des Patienten die notwendigen und möglichen Behandlungsschritte des Therapiekonzeptes eingehend erörtert. Dazu gehört seit 2010 auch die Möglichkeit einer prächirurgischen Nasolaveolar Molding Therapie (PNAM).

Nach der Entscheidung für eine PNAM-Therapie und entsprechender Einwilligung erfolgt zunächst die intra- und extraorale Abformung zur Herstellung von Gipsmodellen. Die intraorale Abformung wird mittels Xantopren® L (blue) und Xantopren® H (green) (Fa. Heraeus Kulzer, Grüner Weg 11, 63450 Hanau) im Sinne einer Doppelmischabformung ohne Sedierung oder Anästhesie vorgenommen. Die Eltern werden zuvor angewiesen, das Neugeborene zwei Stunden vor der Untersuchung nicht mehr zu füttern, um einem Erbrechen während der Abformung vorzubeugen. Zudem wird auf die korrekte Konsistenz des Abdruckmaterials geachtet, um ein möglichst schnelles Abbinden zu gewährleisten. Für die Abformung werden semi-konfektionierte Abformlöffel verwendet. Xantopren ist ein einphasiges kondensationsvernetzendes Silikon (C-Silikon), das in zwei Konsistenzen angeboten wird. Xantopren® L (blue) ist ein niedrigviskoses Material, wohingegen Xantopren® H (green) hochviskose Eigenschaften besitzt. Beide werden mittels Activator® Universal plus (Fa. Heraeus Kulzer, Grüner Weg 11, 63450 Hanau) katalysiert. Xantopren® gewährleistet eine hohe Detailgenauigkeit, Abformungspräzision und Dimensionstreue. Zudem ist Xantopren® geruchs- und geschmacksneutral und führt

zu keiner Irritation der Haut oder Schleimhaut. Es ist sowohl für die einzeitige einphasige Abformung geeignet als auch für die zweizeitige Korrekturabformung, falls entscheidende Bereiche unzureichend abgebildet werden. Xantopren® L (blue) besitzt eine Abbindezeit von 60 bis 90 Sekunden.

Die intraorale Abformung erfolgt in Rückenlage während der Kopf des Neugeborenen mit den Händen fixiert wird. Zuerst wird der Abdrucklöffel intraoral anprobiert, um eine korrekte Löffelgröße zu bestimmen. Anschließend wird der zuvor mit Universaladhäsiv® (Fa. Heraeus Kulzer, Grüner Weg 11, 63450 Hanau) benetzte Löffel mit den o.g. Abformmaterialien beschickt und zügig intraoral platziert. Nach circa 60 Sekunden wird die Abformung entnommen, die Mundhöhle des Neugeborenen auf etwaige Abdruckreste und Fremdkörper untersucht, die Abformung auf Genauigkeit überprüft und anschließend desinfiziert.

Die extraorale Abformung erfolgt mittels Memosil® 2 (Fa. Heraeus Kulzer, Grüner Weg 11, 63450 Hanau). Dabei wird der komplette Nasen- und Oberlippenbereich eingefasst. Hierzu wird das Memosil® 2 mittels Kartusche und einer Doppelmischspritzen spitze zügig appliziert. Ein an den Alveolarkamm platzierter Finger sichert das Eindringen des Materials nach intraoral. Die transparenten Eigenschaften von Memosil® 2 erlauben während der Abformung eine optische Kontrolle. Nach dem Abbinden des Abformmaterials wird auch hier Nasenhöhle und Spaltbereich auf etwaige Abdruckreste untersucht, die Abformung auf Genauigkeit überprüft und anschließend desinfiziert. Memosil® 2 ist ein transparentes, additionsvernetzendes Silikon (A-Silikon) mittlerer Viskosität, hoher Endhärte und hoher Reißfestigkeit, welches vor allem bei untersichgehenden Bereichen der Spalte von großer Bedeutung ist. Es ist geruchs- und geschmacksneutral und führt zu keiner Irritation der Haut oder Schleimhaut. Die Geruchlosigkeit ist bei der Abformung der Nase ein nicht zu vernachlässigender Faktor, da sie zu einer Verminderung der Stresssituation führt. Memosil® 2 wird in Doppelmischkartuschen angeboten, die eine einfache, präzise und zügige Applikation erlauben. Die Verarbeitungszeit beträgt 45 Sekunden. Die Abbindezeit beträgt circa 200 Sekunden.

Die Modellherstellung erfolgt mittels eines Klasse IV Superhartgipses nach DIN EN ISO 6873 (Sheraaqua® Firma Shera Werkstoff-Technologie GmbH & Co. KG Espohlstrasse 53, 49448 Lemförde). Die Situationsmodelle werden anschließend dreidimensional getrimmt, mittels Gipsmodellglänzer (Dentaurum GmbH & Co. KG,

Turnstraße 31, 75228 Ispringen Germany) oberflächenveredelt und mit Name, Alter, Geschlecht und Datum beschriftet. Anschließend wird dieses Modell dubliert um ein Arbeitsmodell anzufertigen.

Zur Herstellung der NAM-Apparatur wird handelsüblicher kaltpolymerisierender farbloser Kunststoff auf Basis von PMMA (Polymethylmethacrylat) und für den Nasensteg handelsüblicher federharter V2A Stahldraht der Stärke 0,7 mm verwendet. Analog zur Herstellung eines Plattenkörpers einer gewöhnlichen Trinkplatte oder einer kieferorthopädischen Plattenapparatur wird die Basis der NAM-Apparatur im Streu-Sprühverfahren auf dem intraoralen Arbeitsmodell gefertigt.

Hierzu werden Stellen, an denen der Abdrucklöffel der Schleimhaut direkt aufliegt, zuvor mit parafinfreiem Wachs ausgeblockt. Anschließend wird der Spaltbereich mit Hilfe von Play Doh® (Hasbro Deutschland GmbH, Dreieich Plaza 2a, 63303 Dreieich) derart verschlossen, dass eine therapeutisch gesteuerte Wachstumsförderung und Wachstumslenkung der Kiefersegmente vorgenommen werden kann. Eine dorsale Ausdehnung der NAM-Apparatur ist nicht gewünscht. Die NAM-Apparatur wird so dünn wie möglich hergestellt (Minimalstärke 2mm) und in den Bereichen des Lippen- und Wangenbändchens ausgespart. Im Abstand von 8 mm vom dorsalen Rand wird eine circa 6mm große kreisrunde Öffnung eingearbeitet. Diese dient als Respirationsmöglichkeit bei versehentlicher Verlegung der Atemwege durch die NAM-Apparatur.

Die Anfertigung der NAM-Apparatur erfolgt in der Regel innerhalb der ersten Lebenswoche. Somit dient sie gleichsam als Trinkplatte. Bei der ersten Einprobe wird die NAM-Apparatur intraoral auf Passgenauigkeit überprüft. Besonderes Augenmerk wird auf etwaige Druckstellen gelegt. Hier zeigt sich die Herstellung des Plattenkörpers aus farblosem Kunststoff als besonders hilfreich, da ischämische Weichteilregionen gleichsam erkannt werden können. Am Patient wird nach intraoraler Positionierung auch die Position der Pins, die zur Fixierung der Tapes notwendig sind, festgelegt. Hierzu wird die Position mittels Filzstift markiert. Bei einseitigen Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten liegt diese Position mittig im Bereich der Lippenspalte. Bei beidseitigen Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten beidseits lateral der Prämaxilla. Somit sind für beidseitige Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten zwei Pins notwendig. Die Pins werden in einem Winkel von 30 bis 40 Grad zur Okklusionsebene eingearbeitet (**Abb. 3 und 4**).

Bis zur Eingliederung der NAM-Apparatur werden die Eltern in das Taping der Oberlippe instruiert. Hierzu werden extraoral chirurgische Wundtapes (Steristrips 6,4mm x 76mm, 3M Deutschland GmbH, Carl-Schurz-Str.1, 41453 Neuss) von Wange zu Wange über den Bereich der Spalte angelegt, um die Diskontinuität der perioralen Weichteile im Sinne einer nicht-chirurgischen Lippenadhäsion zu überbrücken und eine Annäherung der Oberlippenstümpfe durch gezielte Kraftausübung zu verstärken.

Die Eingliederung der NAM-Apparatur sowie das Basis-Taping zur deren Befestigung wird den Eltern gegebenenfalls unter Zuhilfenahme einer Demonstrationspuppe vermittelt. Hierzu werden zuerst jeweils zwei sehr elastische, transparente Gummiringe der Größe 6 (Heinz & Laufer Dentalfabrik, Schwertberger Str. 3, 53177 Bonn) mittels Steristrips einzeln fixiert (Befestigungs-Tapes). Anschließend werden hydrocolloidhaltige latexfreie Wundtapes (Active Healing Bandages®, CareOne, American Sales Company, 4201 Walden Avenue Lancaster, NY 14086) auf Höhe der Wangenprominenz befestigt (Schutz-Tapes). Sie dienen als Schutz für die empfindliche Haut der Neugeborenen bei häufigem Wechsel der Befestigungs-Tapes. Die beiden vorbereiteten Befestigungs-Tapes werden jeweils mit dem Gummiring am Pin der Platte befestigt und anschließend wird die NAM-Apparatur in den Mund eingesetzt (**Abb. 4**). Die Befestigungs-Tapes werden unter moderatem Zug auf die Schutz-Tapes aufgebracht. Dabei werden die Gummiringe mindestens auf den doppelten Durchmesser gespannt. Zusätzlich wird ein Lippentape, wie bereits beschrieben, angebracht. Die Eltern werden angewiesen, die NAM-Apparatur nur zur Pflege zu entfernen.

Die fertige Apparatur wird im Bereich der Oberkieferfortsätze gezielt ausgeschliffen, um ein gesteuertes Kieferwachstum zu ermöglichen und ein Annähern der Segmente nicht zu behindern. Die Ausformung der Alveolarkämme als auch die Verschmälerung der Spalte wird hierdurch gefördert. Rauhe, spitze und scharfkantige Strukturen werden geglättet.

Im regelmäßigen wöchentlichen Abstand werden die Kontrollen und die Anpassungen der NAM-Apparatur vorgenommen. Bedingt durch das Kieferwachstum wird die NAM-Apparatur gegebenenfalls mittels Mollosil (DETAX GmbH, & Co. KG, Postfach 100225, 76256 Ettlingen) weichbleibend unterfüttert und erweitert.

Nach Ausformung der Alveolarkämme wird etwa im Lebensalter von 6 Wochen der Nasensteg in die NAM-Apparatur integriert. Hierzu wird zuvor mittels eines Wachsstiftes, der als Übertragungshilfe dient, die Länge und die Position des Nasenstegs bestimmt. Der Nasensteg entspringt der NAM Plattenbasis labial im Bereich der Spalte und führt zum medialen Anteil der Nasenöffnung auf der betroffenen Seite. Am Ende des Nasenstegs ist eine circa 5 mm große nierenförmige Kunststoffpelotte angebracht, die den Nasenflügel stützt und diesen aufrichten und im Vergleich zur Gegenseite symmetrisieren soll. Der Nasensteg kann entsprechend der vorliegenden Anatomie mittels Pattern Resin® (GC Germany GmbH Seifgrundstr.2, 61348 Bad Homburg) individualisiert werden (**Abb. 5 und 6**). Eine Anpassung und Aktivierung des Nasensteges wird wöchentlich bis zur leichten Überkorrektur vorgenommen. Idealerweise schließt sich eine wenige Wochen andauernde Retentionsphase bis zur Operation an.



Abb. 6: Unilaterale LKG, Nasensteg in situ

Bei Neugeborenen mit einer doppelseitigen Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte wird zusätzlich zu dem oben beschriebenen Verfahren parallel zur Eingliederung des Nasenstegs ein Chinsky-Tape angelegt. Hierzu werden zwei Gummringe zu einer acht miteinander verbunden. Anschließend wird ein Steristrip in Form eines Y zugeschnitten. Die Gummiringe werden mit einem zusätzlichen Steristrip an der Basis des Y befestigt. Das Chinsky-Tape wird auf dem mittleren Lippenanteil befestigt. Die Gummiringe des Chinsky-Tapes werden darauf in die Pins der zuvor in den Mund platzierten NAM-Apparatur eingehängt. Die Befestigungs-Tapes werden analog zum oben erwähnten Verfahren angebracht.

Im Lebensalter von circa drei Monaten und einem Körpergewicht von mehr als 5 kg wird der Operationstermin mit den Eltern abgestimmt. Eine Woche präoperativ wird keine weitere Anpassung der NAM-Apparatur mehr vorgenommen. Die Haut und Schleimhaut wird auf Reizfreiheit hin untersucht. Bei vorhandener Irritation der Haut oder Schleimhaut wird der Operationstermin gegebenenfalls verschoben. Die Eltern werden angewiesen die NAM-Apparatur bis zum Operationszeitpunkt dauerhaft einzugliedern. Erst im Operationssaal wird die NAM-Apparatur entnommen.

Zur postchirurgischen Stabilisierung der Nasenform wird während der Operation ein Nostril-Template anprobiert (**Abb. 7**) und der größten-konfektionierte Nasenretainer aus Silikon (Nostril Retainer®, Koken CO.LTD., Tokio, Japan) drei Wochen post operationem eingesetzt und für mindestens drei bis sechs Monate getragen.



Abb. 7: Intraoperative Einprobe des Nostril-Templates

2.3.2 Therapiekontrolle

2.3.2.1 Digitale Vermessung

Alle Modelle oben genannter Patienten während der Therapie wurden mittels eines 3D Scanners von 3Shape gescannt (3Shape D710 3D Scanner[®]; 3Shape A/S Holmens Kanal 7,4. 1060 Copenhagen Denmark) und anschließend im STL Dateiformat in die Prüfsoftware Geomagic Qualify 2013[®] (Geomagic GmbH Schöttlestrasse 34C 70597 Stuttgart) importiert und analysiert. Der D710 3D Scanner ist mit zwei biokkularen Kameras mit einer Auflösung von 1,3 Megapixeln ausgestattet. Die Lichttechnologie basiert auf einem Rotlaser und bietet eine Genauigkeit von 20 Mikrometern. Die triaxial gelagerte Scanplattform neigt und dreht das Objekt in alle Raumrichtungen, um möglichst alle auch untersichgehende Bereiche zu scannen. Dabei wird ein Scanbereich von über 350 Grad einer Kugel erreicht. Mithilfe der Prüfsoftware Geomagic Qualify 2013[®] wurden die zu analysierenden Strecken in mm und Winkel in Grad berechnet. Danach folgte der Export der Daten in eine Excel Tabelle.

Für die 3-dimensionale Analyse der eingescannten Situationsmodelle wurden bereits etablierte und auf diese Studie angepasste intraorale und extraorale anatomische Parameter benutzt (Mars et al. 1987, 1992; Honda et al. 2002, Suzuki et al. 1993, Spengler et al. 2006, Pai et al. 2005).

Jeder Punkt oder jede Strecke ist durch eine Seitenspezifikation gekennzeichnet. Diese folgt der Abkürzung durch ein R für rechtsseitig, L für linksseitig, C für spaltseitig und NC für nicht-spaltseitig. Zudem sind Punkte die medial oder kranial liegen durch ein Apostroph (´) von Punkten die lateral und kaudal liegen abgegrenzt.

Die folgenden Punkte wurden für die Intraorale Analyse festgelegt (**Abb. 8**):

Premaxillary margin (PM):

Der am weitesten lateral liegende Punkt der Prämaxilla

Alveolar crest (AC):

Der am weitesten anterior-medial liegende Punkt der Oberkieferfortsätze

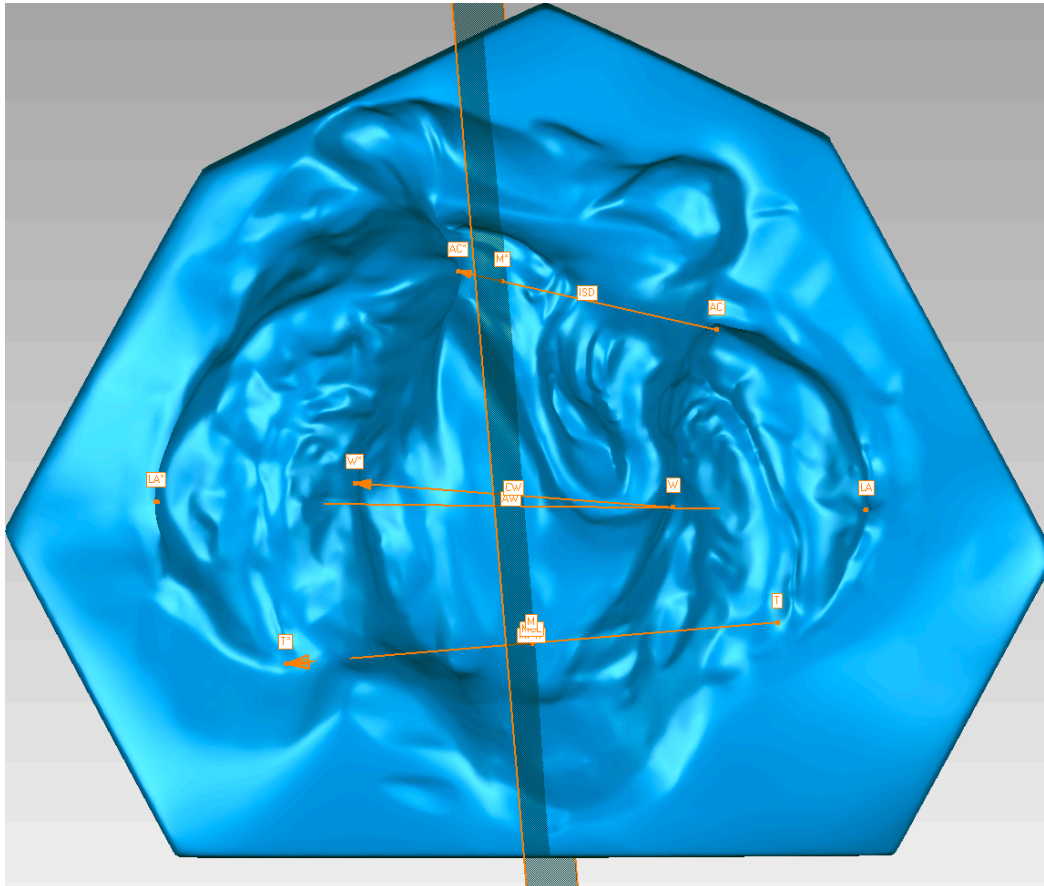


Abb. 8: Beispiel intraoraler Messpunkte

Die folgenden Strecken wurden für die Intraorale Analyse festgelegt (**Abb. 9**):

Intersegmental alveolar distance (ISAD): Strecke zwischen den Punkten ACR und ACL

Intersegmental alveolar distance right (ISADR): Strecke zwischen den Punkten ACR und PMR

Intersegmental alveolar distance left (ISADL): Strecke zwischen den Punkten ACR und PML

Der folgende Winkel wurde für die Intraorale Analyse festgelegt (**Abb. 9**):

Premaxillary deviation angle (PDA): Winkel zwischen dem Vomer und der Achse der Prämaxilla

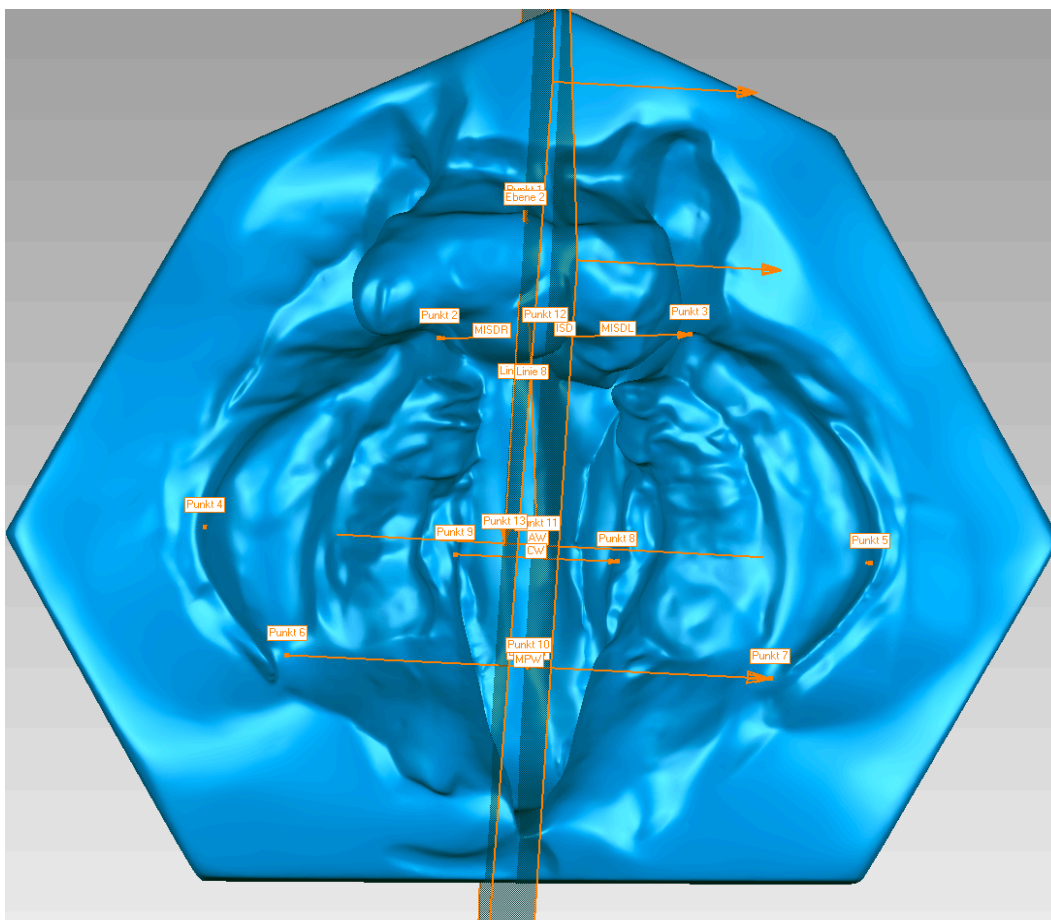


Abb. 9: Beispiel intraoraler Strecken und Winkel

Die folgenden Punkte wurden für die Extraorale Analyse festgelegt (**Abb. 10**):

Alar base (AB):	Der am weitesten lateral-kaudal gelegene Punkt des Nasenflügels
Nostril height (NH):	Der am weitesten kranial gelegene Punkt des Nasenflügels
Base of the nose (BN):	Der am weitesten kaudal gelegene Punkt der Nasenbasis
Columella (C) :	Der am weitesten kranial gelegene Punkt der Columella
Nostril point (N):	Die am weitesten lateral und medial gelegenen Punkte eines Nasenlochs
Lip point (L):	Der am weitesten anterior-medial gelegene Punkt eines Lippensegments
Prälabium lip margin (PLM):	Der am weitesten lateral liegende Punkt des Prälabiums

Die folgenden Strecken wurden für die Extraorale Analyse festgelegt (**Abb. 10**):

Alar base line (ABL):	Strecke zwischen den Punkten RAB und LAB
Nostril width (NW):	Strecke zwischen dem am weitesten lateral und medial gelegenen Punkt (N) eines Nasenlochs
Intersegmental lip distance (ISLD):	Strecke zwischen den Punkten LL und RL
Intersegmental lip distance right (ISLDR):	Strecke zwischen den Punkten PLMR und LR

Intersegmental lip distance left

(ISLDL): Strecke zwischen den Punkten PLML und LL

Columella length (CL): Strecke zwischen den Punkten BN und C

Nostril height cleft side (NHC): Strecke zwischen dem Punkt NH und der Senkrechten auf ABL für die Spaltseite

Nostril height non-cleft side (NHNC): Strecke zwischen dem Punkt NH und der Senkrechten auf ABL für die nicht Spaltseite

Nostril height right (NHR): Strecke zwischen dem Punkt NH und der Senkrechten auf ABL für den rechten Nasenflügel

Nostril height left (NHL): Strecke zwischen dem Punkt NH und der Senkrechten auf ABL für den linken Nasenflügel

Der folgende Winkel wurde für die Extraorale Analyse festgelegt (**Abb. 10**):

Columella deviation angle (CDA): Winkel zwischen der Achse der Columella und der Alar Base line (ABL)

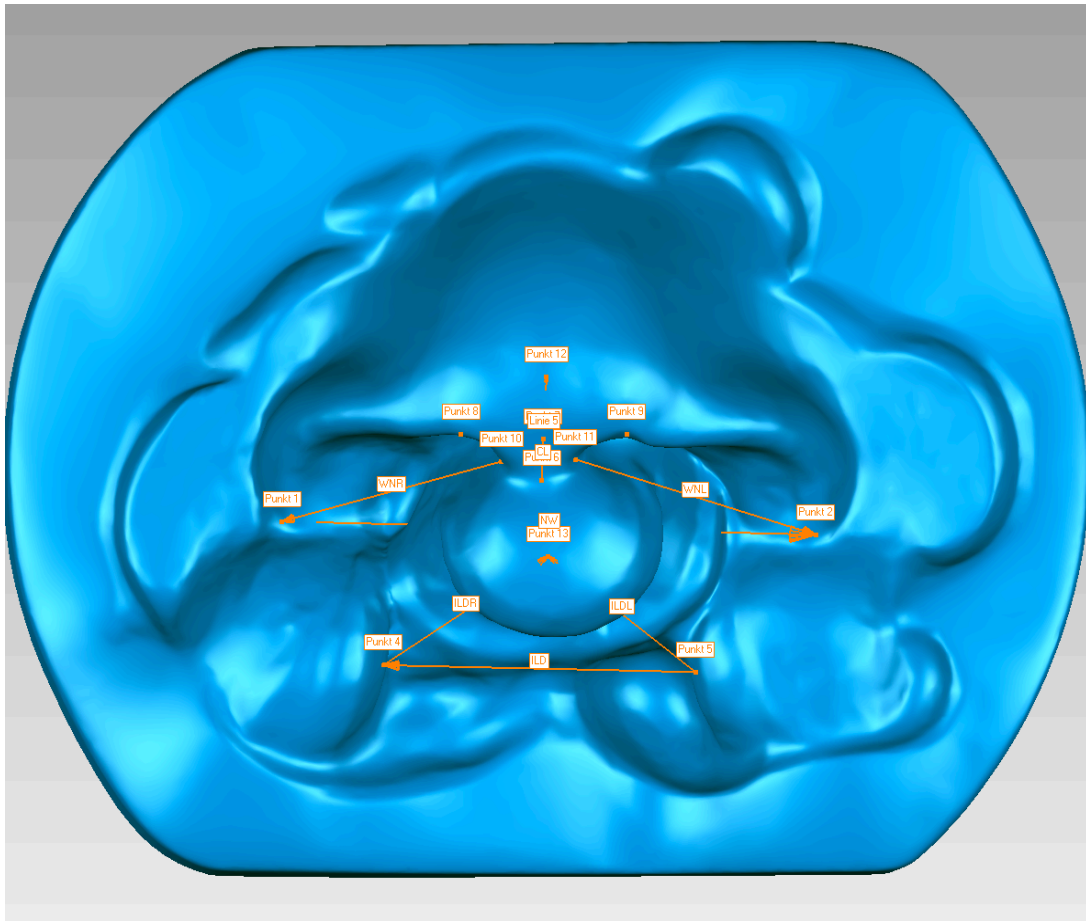


Abb. 10: Beispiel extraoraler Messpunkte, Messstrecken und Winkel

2.3.2.2 Manuelle Vermessung

Die manuelle Vermessung fand anhand der angefertigten Gipsmodelle statt. Hierfür wurden die gleichen intraoralen und extraoralen anatomischen Parameter zugrunde gelegt. Die Bestimmung und Vermessung der anthropometrischen Punkte und Winkel war identisch zur digitalen Vermessung. Als Hilfsmittel wurden Bleistift, Lineal und digitaler Messschieber (DAYTOOLS DMS-75C) mit einer Auflösung von 0,01mm verwendet (**Abb. 11**).

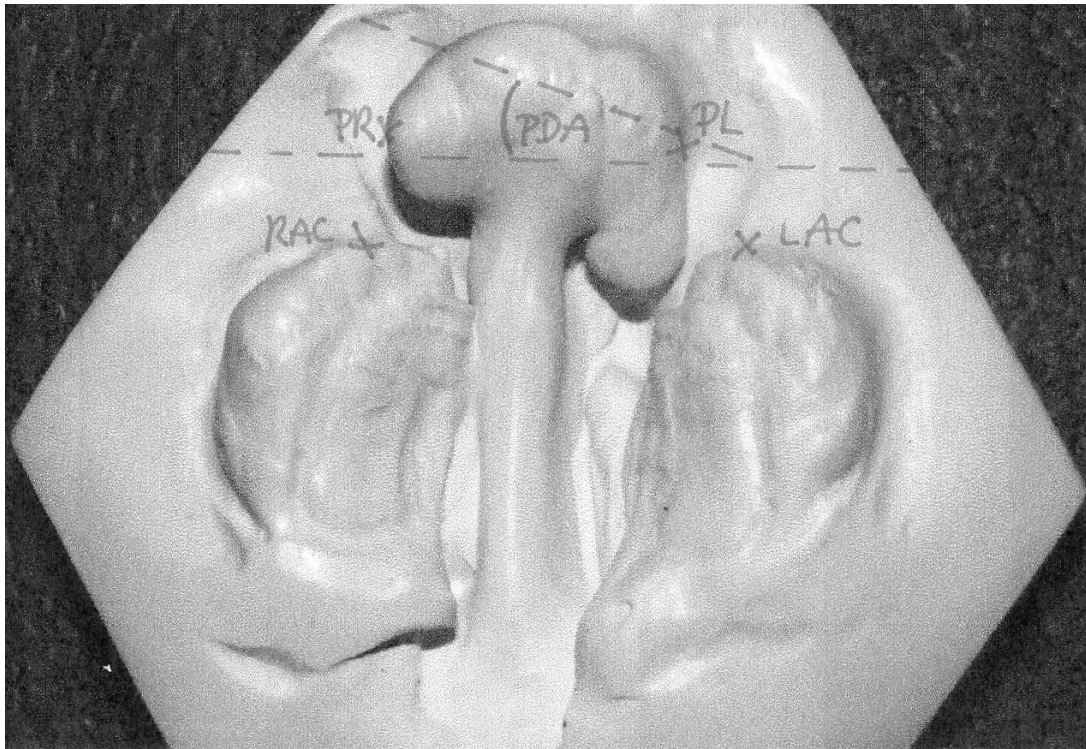


Abb. 11: Manuelle Vermessung (mit freundlicher Genehmigung von Loeffelbein et al.)

2.4 Prüfsoftware Geomagic Qualify 2013[®]

Die Software Geomagic Qualify 2013[®] ist eine hochpräzise Prüfsoftware aus dem Bereich CAD/CAM. Sie erlaubt unter anderem den Import von 3D-CAD Modellen und deren Analyse.

Für diese Studie wurden mittels eines 3D-Scanners von 3Shape die anatomischen Modelle zuerst digitalisiert. Die hierbei entstandenen virtuellen Modelle wurden im STL-Dateiformat gespeichert und anschließend in Geomagic Qualify 2013[®] importiert. Hierzu wurde erst ein Ordner angelegt, der die Bezeichnung STL erhielt. Um eine bessere Organisation zu gewährleisten, wurden 3 Unterordner erstellt. Diese erhielten die Bezeichnungen ULKG, BLKG und IL. In jeden dieser Unterordner wurde in anonymisierter Form jeweils ein Patientenordner angelegt. Dieser Patientenordner enthielt dann jeweils die intraoralen und extraoralen virtuellen Modelle im STL-Dateiformat.

2.4.1 Workflow der digitalen Auswertung

Der Import der virtuellen Modelle im STL-Dateiformat ist mittels Geomagic Qualify 2013[®] sehr einfach. Nachdem das Programm gestartet wurde, öffnet sich ein Pop-up Fenster. In diesem Fenster bietet sich die Möglichkeit zwischen *Aktuelle Dateien*, *Aufgabe* und *Ressourcen* zu wählen. Im Bereich *Aufgabe* kann mittels *Öffnen* ein weiteres Pop-up Fenster aufgerufen werden (**Abb. 12**). Unter Microsoft Windows[®] ist dies ein Explorer[®] Fenster. Dort wählt man den entsprechenden Ordner aus und öffnet die gewünschte Datei (**Abb. 13**).

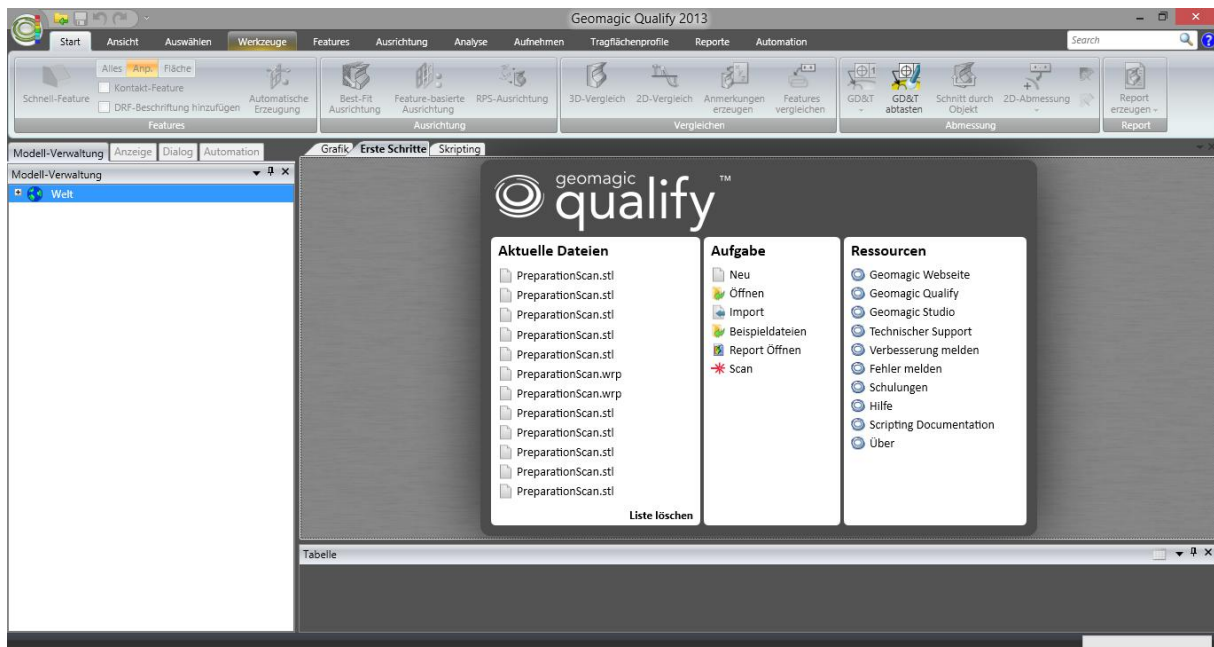


Abb. 12: Geomagic Qualify 2013: Datei öffnen

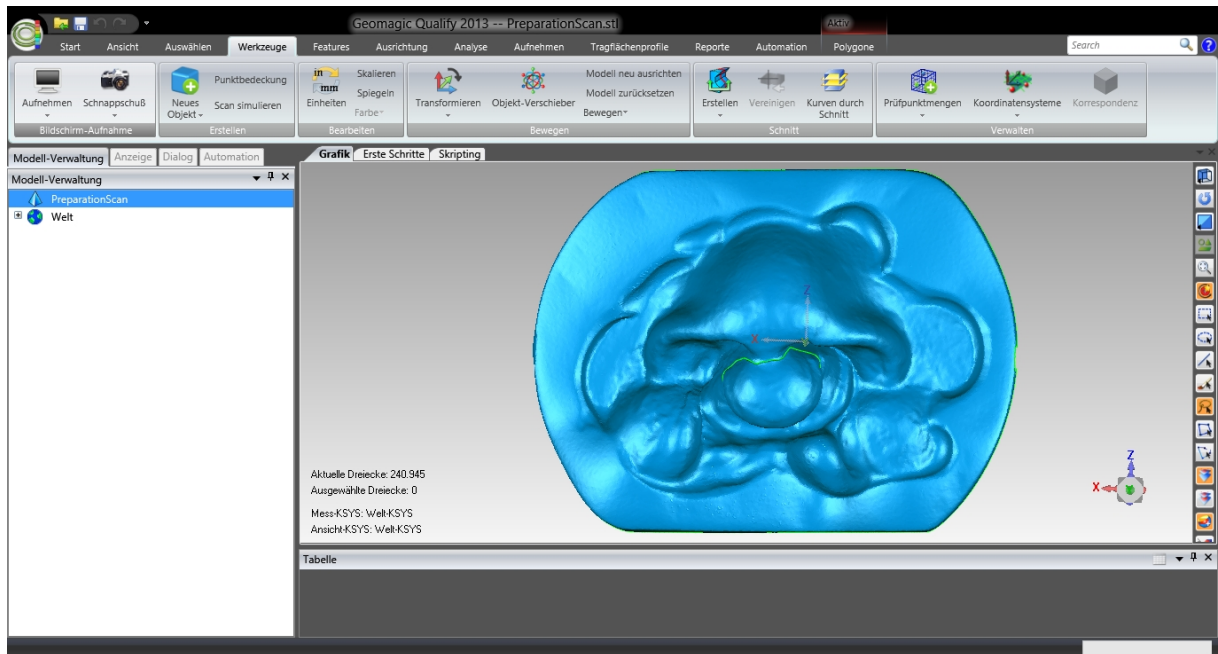


Abb. 13: Geomagic Quality 2013: Import

Die Steuerung der Oberfläche erfolgt mittels Maus und Tastatur. Mit dem Mausrad kann das Objekt vergrößert und verkleinert werden. Mittels gleichzeitiger Betätigung der Strg-Taste und rechter Maustaste kann das Objekt in sämtlichen Raumrichtungen gedreht und gekippt werden (**Abb. 14**). Mittels simultaner Betätigung der Alt-Taste und der rechten Maustaste kann das Objekt verschoben werden. Hält man die Alt-Taste und die linke Maustaste gedrückt und bewegt dabei die Maus, so verändert sich der Kontrast des Objekts.

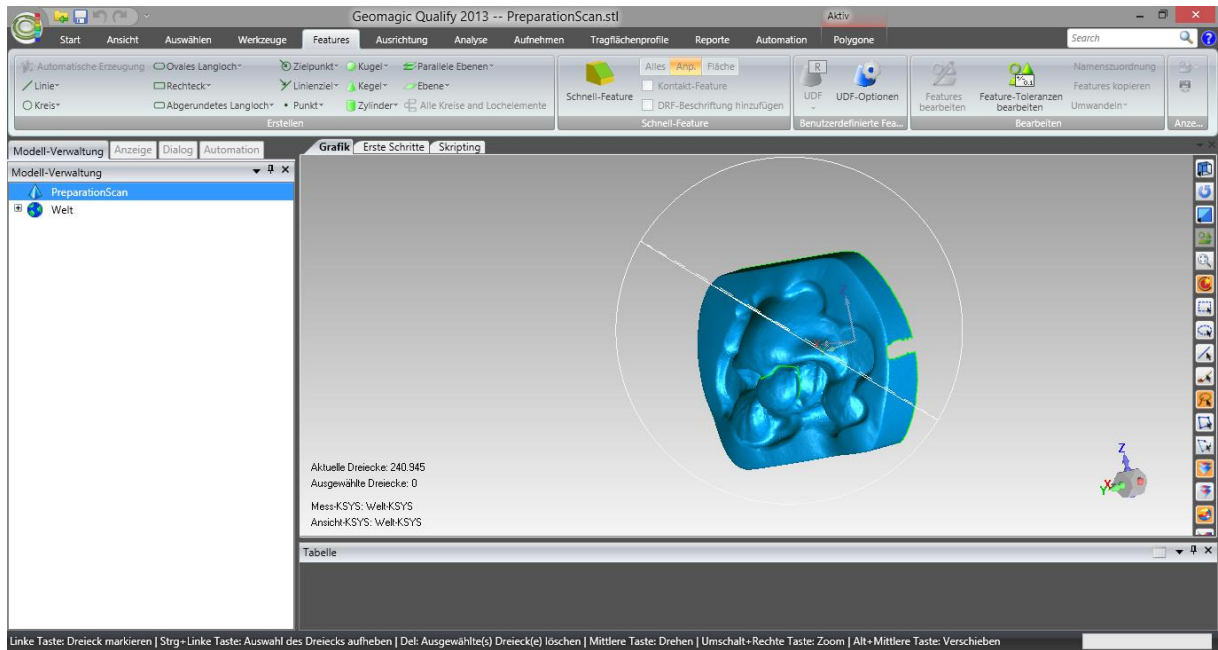


Abb. 14: Geomagic Qualify 2013: Modell Rotation

Um nun Messpunkte auf dem Modell festzulegen, wird in der oberen Menüleiste der Reiter *Features* ausgewählt. Dort klickt man auf *Punkt*. Es öffnet sich ein weiteres Untermenü. Dort wählt man die Option *Parameter* (**Abb. 15**). Auf dem virtuellen Modell wird nun der entsprechende Ort aufgesucht und mittels Betätigung der linken Maustaste der Punkt gesetzt (**Abb. 16**). Im linken *Dialog-Fenster* kann unter *Name* der gesetzte Punkt zusätzlich benannt werden. Anschließend bestätigt man die Festlegung des Punkts mit *Anwenden* und *Weiter* im selben *Dialog-Fenster*. Nachdem sämtliche Punkte gesetzt wurden, bestätigt man den Abschluss dieses Arbeitsschrittes mittels *OK* im *Dialog-Fenster*. Nun kann man mittels Geomagic Qualify 2013[®] Strecken zwischen den Punkten und Winkeln zwischen den Ebenen vermessen.

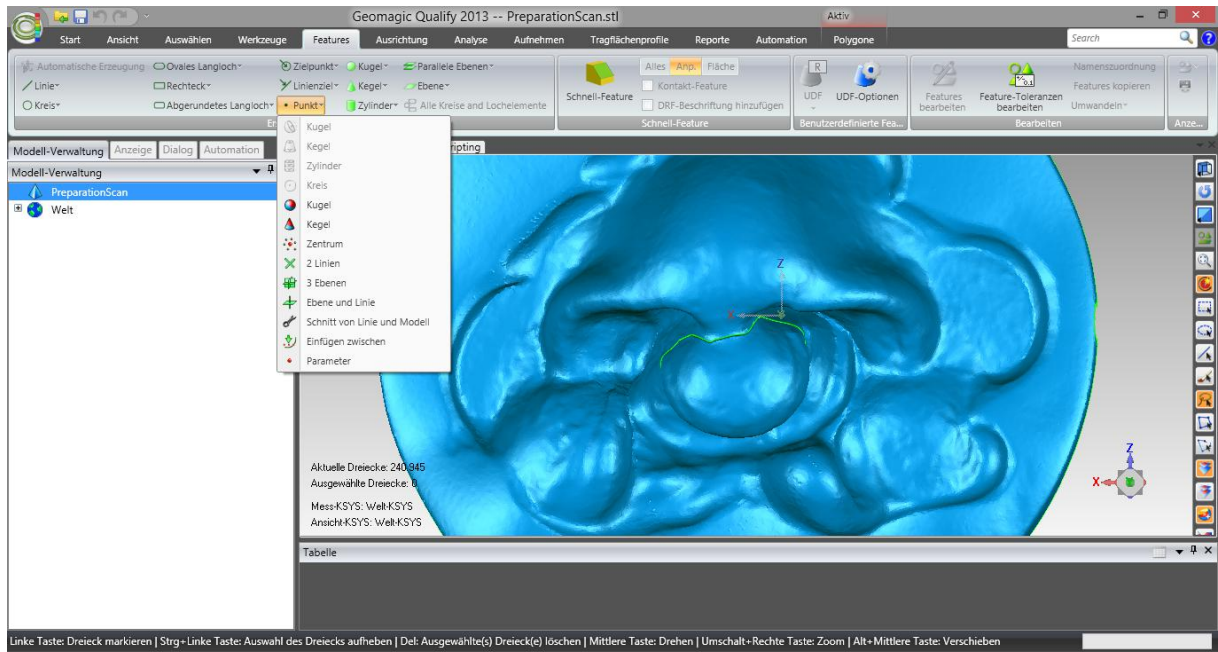


Abb. 15: Geomagic Qualify 2013: Punkt auswählen

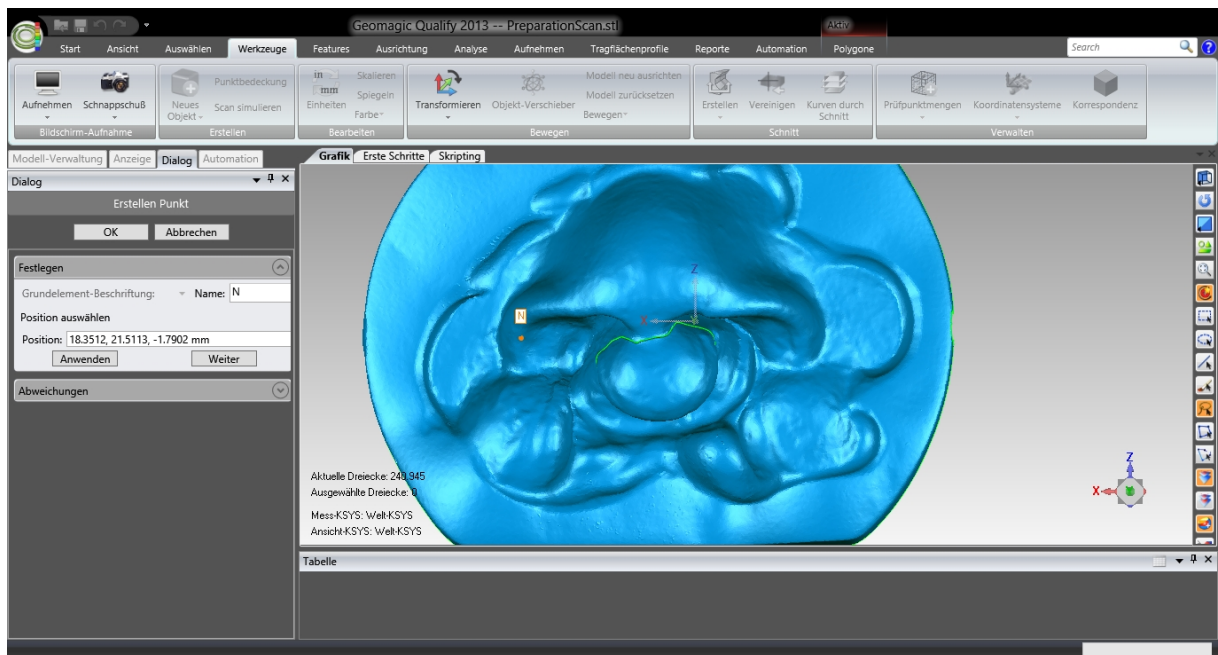


Abb. 16: Geomagic Qualify 2013: Punkt setzen

Um die Länge einer Strecke zwischen zwei Punkten zu bestimmen, wählt man in der Menüleiste den Reiter *Analyse* aus. Dort klickt man auf *3D-Abmessungen*. Es öffnet sich ein *Dialog-Fenster* auf der linken Seite (**Abb. 17**). In dem Reiter *Anzeige* kann man unter *Name* die zu bezeichnende Strecke nun benennen. Darunter befindet sich der das Merkmal *Abmessungstyp*. Dort wählt man als erstes die zu untersuchende Eben aus. In diesem Fall das Icon mit der Beschriftung *3D*. Dann wählt man das Icon *Linear* für die Vermessung einer Strecke aus. Auf dem Modell werden der Anfang und das Ende der zu bestimmenden Strecke Anhand der zuvor festgelegten Punkte ausgewählt. Mit der linken Maustaste wird der erste Punkt markiert. Anschließend wird der zweite Punkt ebenso markiert. Mit einem weiteren Klick auf denselben Punkt wird die Analyse abgeschlossen. Der gemessene Wert erscheint als Projektion auf dem Modell und wird zusätzlich unterhalb des Modells in einer Tabelle aufgeführt (**Abb. 18**).

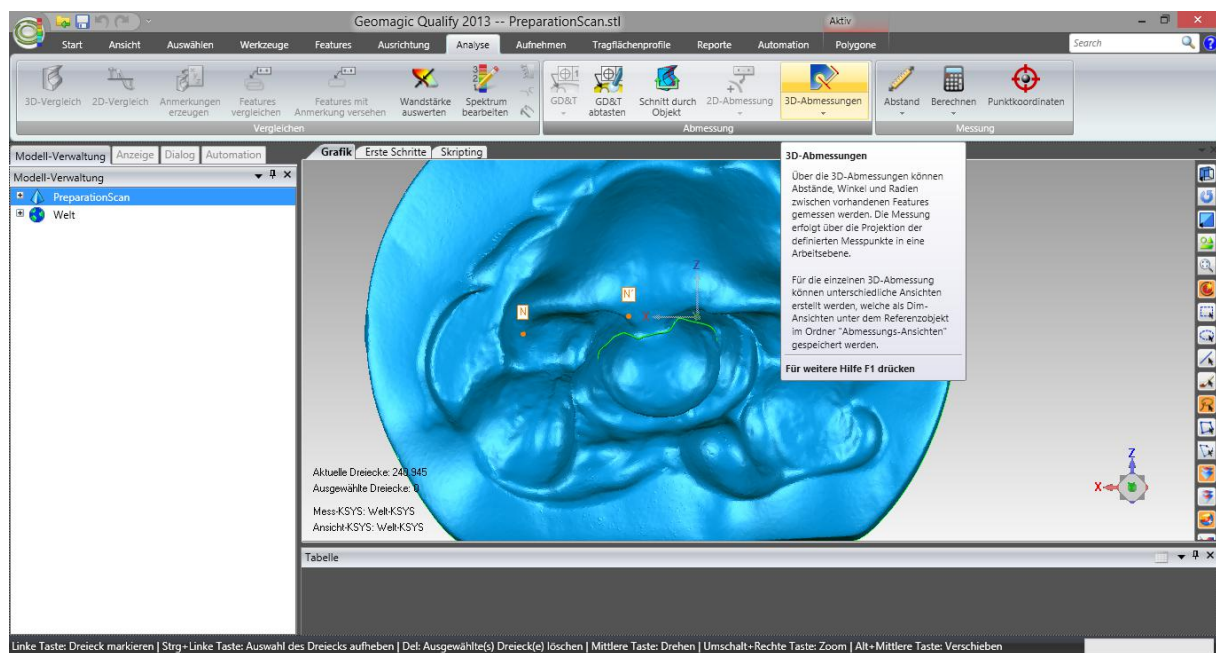


Abb. 17: Geomagic Quality 2013: 3D Analyse

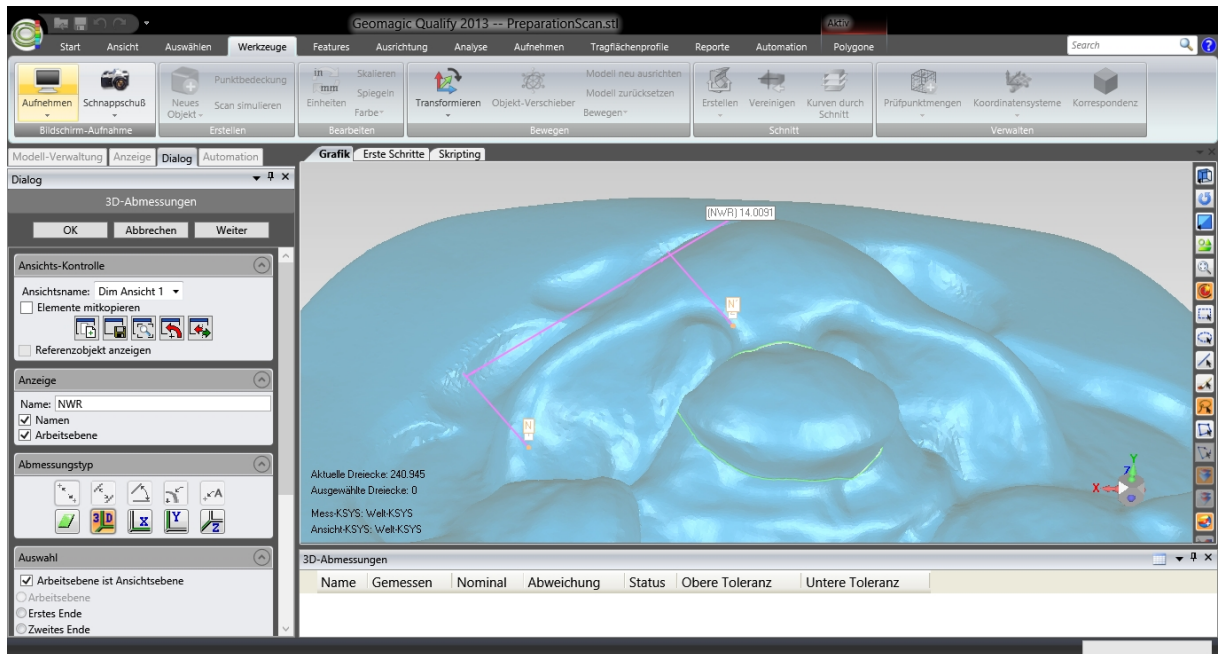


Abb. 18: Geomagic Quality 2013: Strecke messen

Um einen Winkel mittels Geomagic Quality 2013[®] zu messen, müssen zunächst vier Punkte festgelegt werden. Jeweils zwei Punkte werden dann zu einer Linie verbunden. Dafür wird unter dem Reiter *Features* die Option *Linie* ausgewählt. Im Untermenü erscheint die Option *2 Punkte*. Nachdem man diese angeklickt hat, öffnet sich links das bekannte *Dialog-Fenster*. Dort kann man der zu konstruierenden Linie einen Namen geben. Indem man beide Punkte mit der linken Maustaste auswählt und anschließend im *Dialog-Fenster* auf *Anwenden* klickt wird die Linie konstruiert. Ebenso verfährt man mit der zweiten Linie (**Abb. 19 und 20**). Anschließend wird unter dem Reiter *Analyse* die Option *3D-Abmessungen* ausgewählt. Im *Dialog-Fenster* links wird die Option *Winkel* angeklickt. Dann wird mit der linken Maustaste jede Linie einzeln markiert. Mit einem abschließenden Klick auf der zuletzt markierten Linie wird die Analyse abgeschlossen. Es erscheint der berechnete Winkel auf dem Modell (**Abb. 21 und 22**).

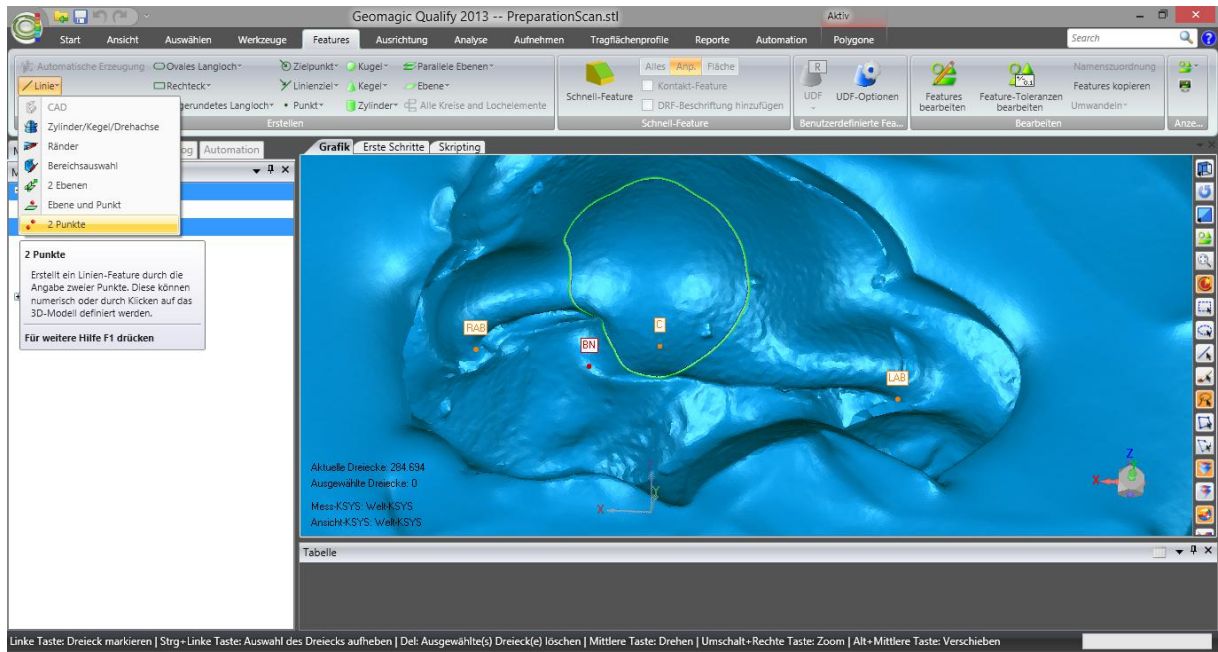


Abb. 19: Geomagic Quality 2013: Linie auswählen

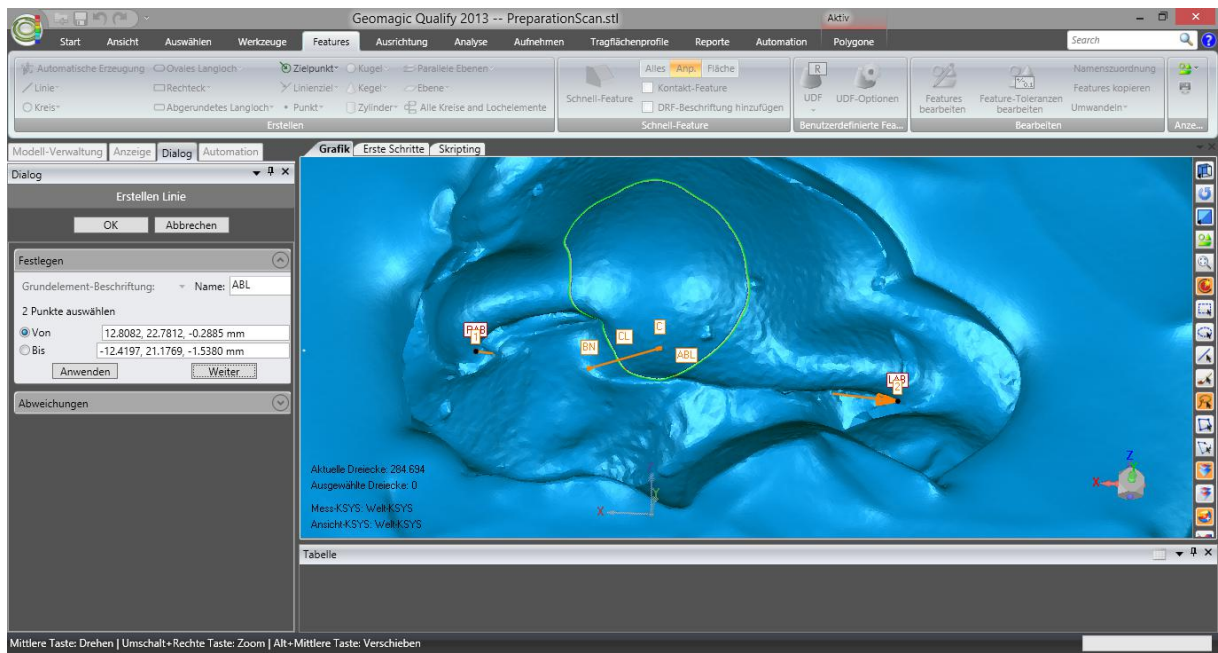


Abb. 20: Geomagic Quality 2013: Linie erstellen

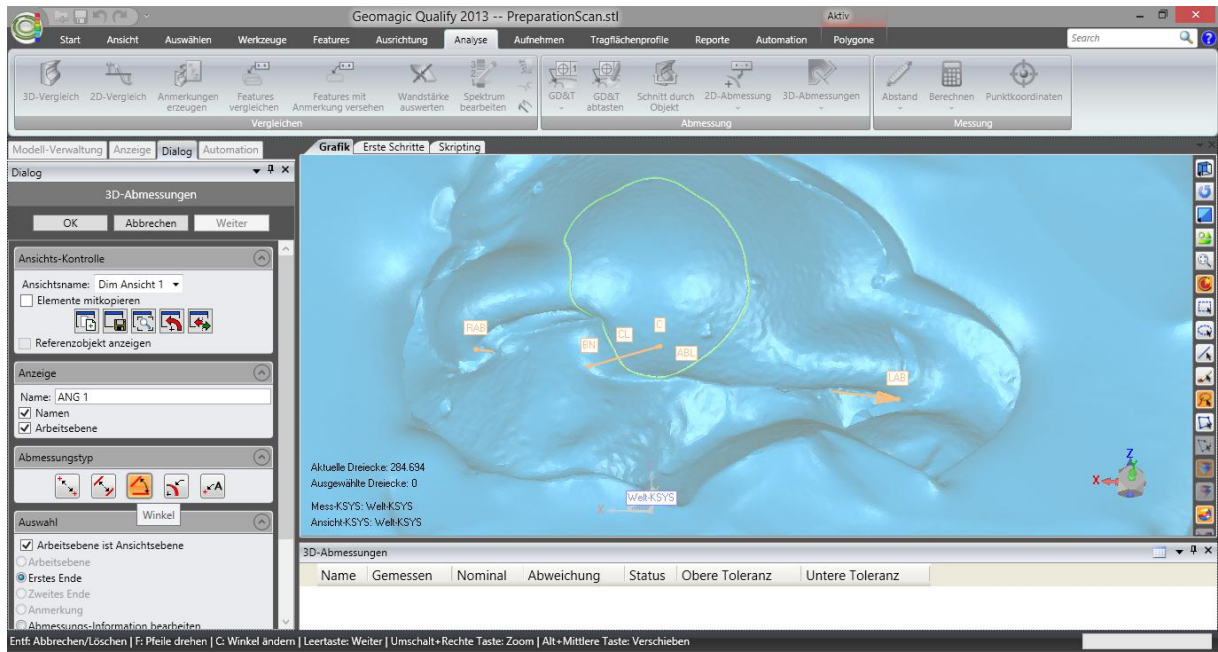


Abb. 21: Geomagic Quality 2013: Winkel auswählen

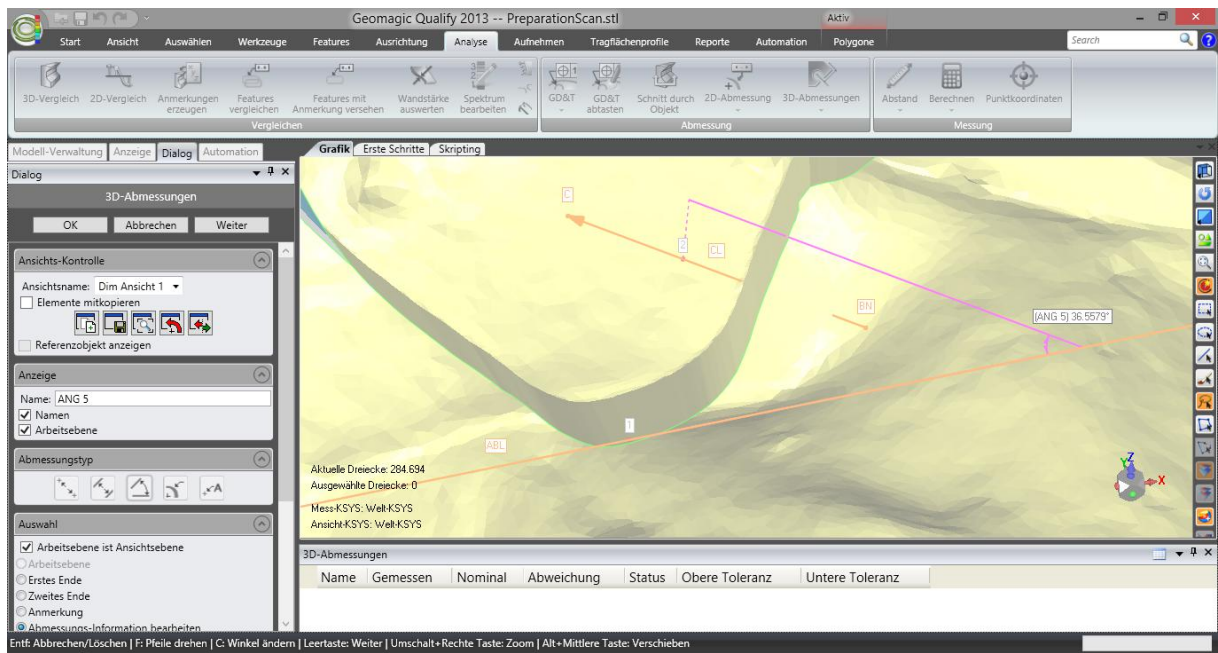


Abb. 22: Geomagic Quality 2013: Winkel messen

2.5 Statistik

Die mittels der Prüfsoftware Geomagic Qualify 2013[®] erhobenen Daten wurden mittels Excel[®] (Microsoft Office[®]) deskriptiv statistisch ausgewertet.

2.5.1 Patientengruppen

Es wurden folgende Patientengruppen für die statistische Auswertung gebildet:

- Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
- Isolierte Lippenspalte

2.5.2 Statistische Testverfahren

Da die Messwerte paarweise erhobene Stichproben unterschiedlicher Individuen zu denselben Parametern darstellen, wurde der t-Test für zwei abhängige Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ festgelegt.

2.5.3 Signifikanzniveau

Folgende Signifikanzeinteilung gilt für alle angewendeten statistischen Testverfahren (Tab. 1).

Signifikanzniveau		Darstellung
$p \geq 0,05$	nicht signifikant	
$p \leq 0,05$	signifikant	*
$p \leq 0,001$	hochsignifikant	**

Tab. 1: Signifikanzniveau

2.5.4 Graphische Darstellung – Boxplot

Das hier verwendete Boxplot-Diagramm entspricht der Definition nach John Wilder Tukey.

In diesem Fall handelt es sich um die Darstellung metrischer Daten mit einem absoluten Nullpunkt (Verhältnisskala). Daher kann die Darstellung der statistischen Ergebnisse mittels Boxplot erfolgen.

Das Boxplot setzt sich aus einem Rechteck (Box) und zwei Antennen (Whisker) zusammen. Ein Strich in der Box kennzeichnet den Median der Verteilung.

3 Ergebnisse

Um die therapeutische Aussagekraft eines PNAM zu bestimmen, wurden die zu untersuchenden Parameter für alle drei Untersuchungsgruppen hinsichtlich ihrer Veränderung auf Signifikanz überprüft.

Hierzu wurden die erhobenen Daten einer deskriptiven Analyse unterzogen und tabellarisch dargestellt.

Das arithmetische Mittel (Mittelwert, MW) stellt den durchschnittlichen Anfangswert eines Parameters vor der PNAM dar. Die Ergebnisse bilden die absolute Veränderung eines Parameters nach der PNAM ab. Sie werden aus der Differenz des anfänglichen MW vor der PNAM und des abschließenden MW nach der PNAM gewonnen.

Des Weiteren wurden zu jedem Parameter Boxplot-Diagramme angefertigt, um die Verteilung der Werte (Spannweite), die Lage- (Median) und Streuungsmaße (IQR) und den Vergleich der Verteilungen graphisch darzustellen.

3.1 Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (ULKG)

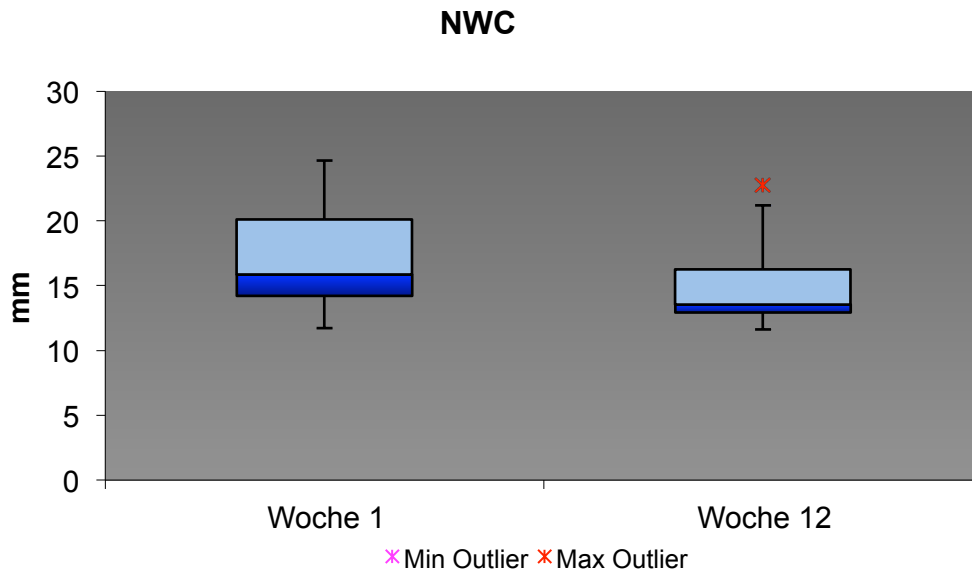
In der nachfolgenden Tabelle sind alle intraoralen und extraoralen Parameter für ULKG (n = 8) aufgeführt. Dargestellt sind die Veränderung der Nasenbreite (NW), der Nasenhöhe (NH), der Columellaachse (CDA), des Kieferkammabstands (ISAD) und des Lippenabstands (ISLD). Ersichtlich ist hierbei die Zunahme von NW, NH und CDA, wohingegen ISAD und ISLD abnehmen. Die Veränderungen sind spaltseitig (C) größer als nicht-spaltseitig (NC). Die Ergebnisse der ULKG variieren hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz. Bei der statistischen Auswertung mittels Students t-Test ($p \leq 0,05$) weisen die Parameter NHC ($p = 0,0006$), CDA ($p = 0,001$), ISAD ($p = 0,001$) und ISLD ($p = 0,0004$) eine hohe Signifikanz auf ($p \leq 0,001$). Die Ergebnisse der Parameter NWC ($p = 0,003$) und NHNC ($p = 0,018$) sind signifikant ($p \leq 0,05$). Alle Übrigen Werte sind statistisch nicht signifikant.

Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter (n = 8)	Mittelwert ± sd	Ergebnisse ± sd	p-Wert
NWC (mm)	17,10 ± 4,42	-2,17 ± 1,55	0,003*
NWNC (mm)	6,70 ± 1,09	-1,02 ± 1,64	0,06
NHC (mm)	2,04 ± 1,77	+2,35 ± 1,27	0,0006**
NHNC (mm)	4,28 ± 1,25	+0,95 ± 1,03	0,018*
CDA (°)	42,81 ± 19,97	+26,17 ± 15,96	0,001**
ISAD (mm)	12,97 ± 6,03	-8,32 ± 5,01	0,001**
ISLD (mm)	19,30 ± 2,94	-7,56 ± 3,84	0,0004**

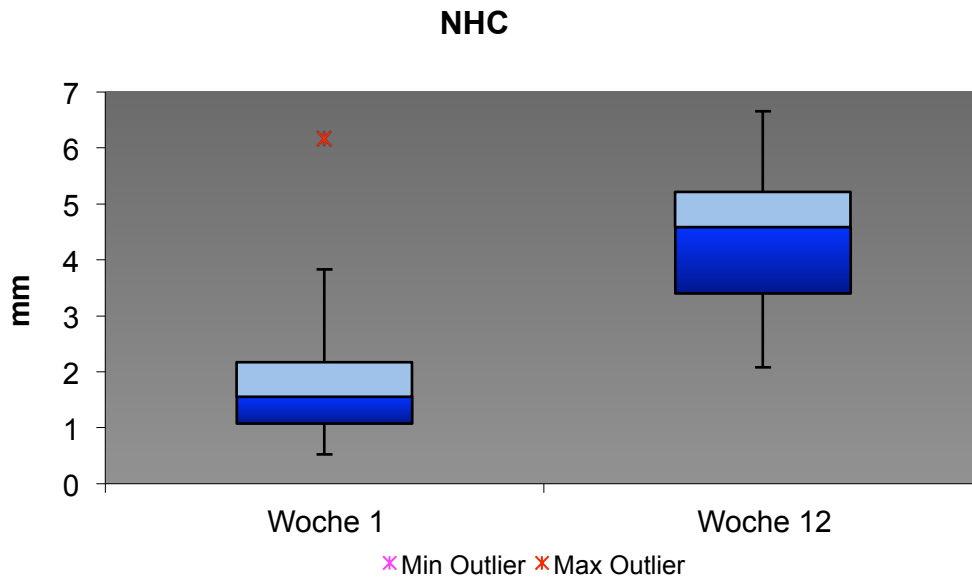
NWC = Nostril width of cleft side; NWNC = Nostril width of noncleft side; NHC = Nostril height of cleft side; NHNC = Nostril height of noncleft side; CDA = Columella deviation angle; ISAD = Intersegmental alveolar distance; ISLD = Intersegmental lip distance; sd = Standardabweichung; * $p \leq 0,05$ (signifikant); ** $p \leq 0,001$ (hochsignifikant)

Tab. 2: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für ULKG (n = 8)



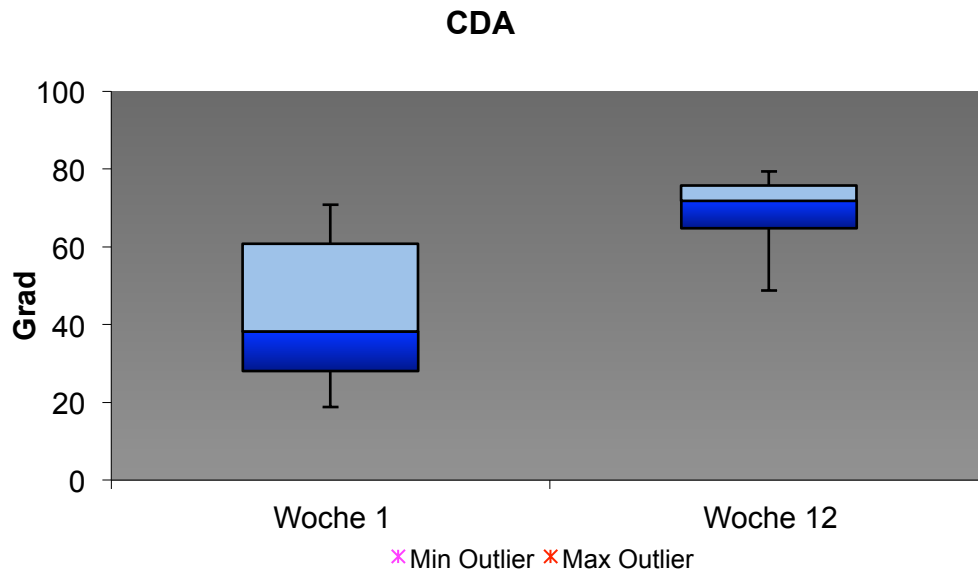
Graph. 1: Veränderung von NWC, ULKG

Graphik 1 stellt mittels eines Boxplot-Diagramms die Veränderung der spaltseitigen Nasenbreite (NWC) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem Streuungsmaß IQR und dem Lagemaß Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die spaltseitige Nasenbreite abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 11,72mm und das Maximum bei 24,64mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 11,62mm und das Maximum bei 22,75mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 14,21mm und Q3 bei 20,13mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 12,93mm und Q3 bei 16,23mm. Der Median sinkt von 15,85mm (Woche 1) auf 13,55mm (Woche 12). In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 22,75mm.



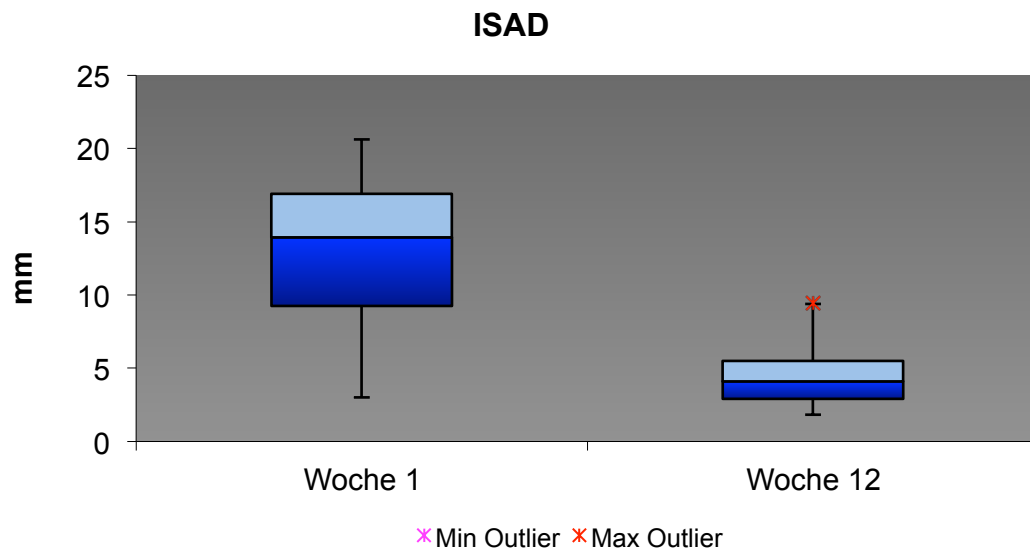
Graph. 2: Veränderung von NHC, ULKG

In Graphik 2 wird die Veränderung der spaltseitigen Nasenhöhe (NHC) dargestellt. Aufgrund der Spannweite des Boxplots, dem Streuungsmaß IQR und dem Lagemaß Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die spaltseitige Nasenhöhe zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,52mm und das Maximum bei 6,16mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 2,08mm und das Maximum bei 6,66mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 1,08mm und Q3 bei 2,18mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 3,40mm und Q3 bei 5,23mm. Der Median steigt von 1,56mm (Woche 1) auf 4,59mm (Woche 12).



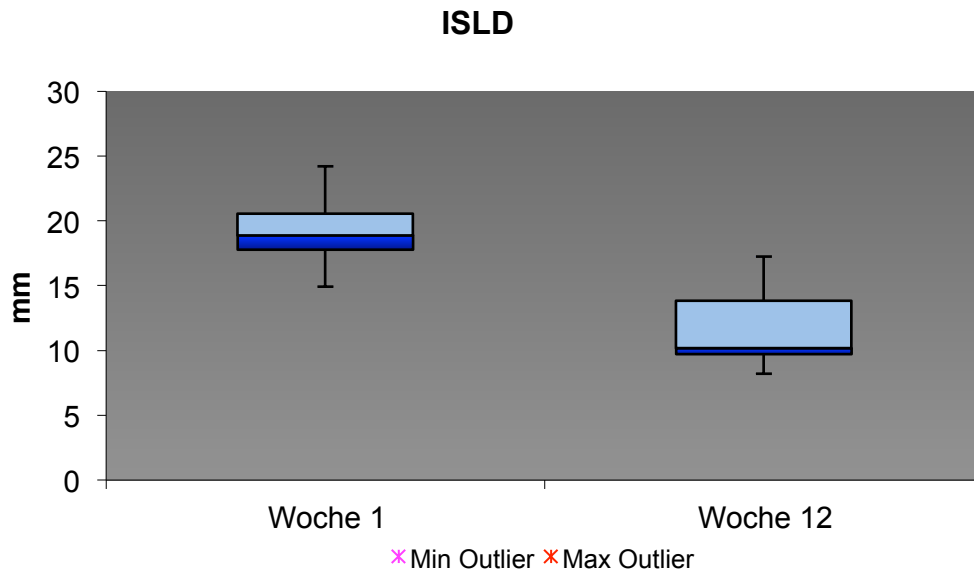
Graph. 3: Veränderung von CDA, ULKG

In Graphik 3 wird die Veränderung der Columellaachse (CDA) dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die Columellaachse zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 18,75° und das Maximum bei 70,80°. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 48,74° und das Maximum bei 79,43°. In Woche 1 liegt Q1 bei 28,03° und Q3 bei 60,79°. In Woche 12 liegt Q1 bei 64,75° und Q3 bei 75,68°. Der Median steigt von 38,17° (Woche 1) auf 71,86° (Woche 12).



Graph. 4: Veränderung von ISAD, ULKG

Graphik 4 stellt die Veränderung des Kieferkammabstands (ISAD) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem Streuungsmaß IQR und dem Lagemaß Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass der Kieferkammabstand abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 3,01mm und das Maximum bei 20,61mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 1,82mm und das Maximum bei 9,43mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 9,25mm und Q3 bei 16,88mm. In der Woche 12 liegt Q1 bei 2,91mm und Q3 bei 5,50mm. Der Median sinkt von 13,94mm (Woche 1) auf 4,11mm (Woche 12). In Woche 1 liegt eine linksschiefe Verteilung der Daten vor. In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 9,43mm.



Graph. 5: Veränderung von ISLD, ULKG

In Graphik 5 wird die Veränderung des Lippenabstands (ISAD) dargestellt. Aufgrund der Spannweite des Boxplots, dem Streuungsmaß IQR und dem Lagemaß Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass der Lippenabstands (ISAD) abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 14,91mm und das Maximum bei 24,19mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 8,18mm und das Maximum bei 17,23mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 17,77mm und Q3 bei 20,56mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 9,71mm und Q3 bei 13,81mm. Der Median fällt von 18,89mm (Woche 1) auf 10,17mm (Woche 12).

3.2 Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (BLKG)

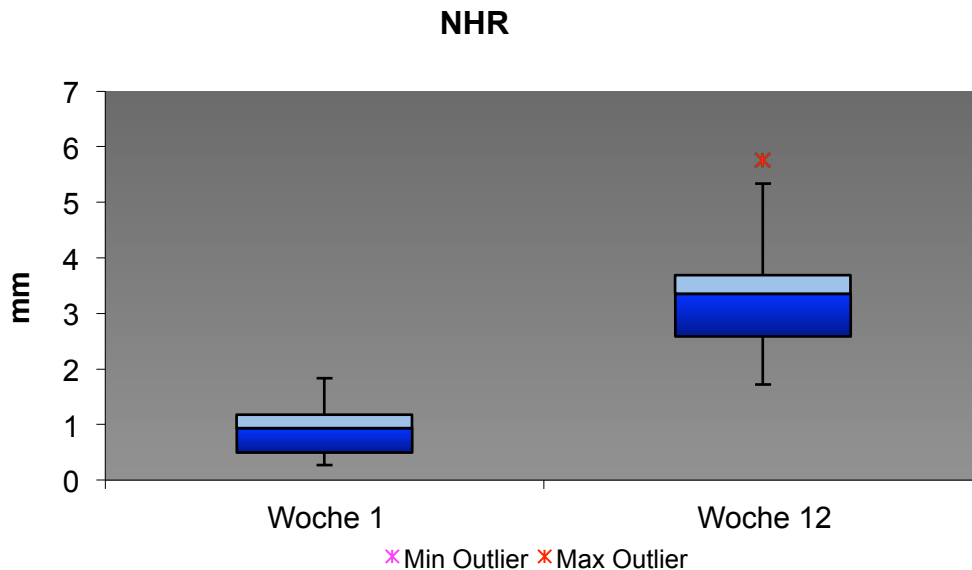
In der nachfolgenden Tabelle sind alle intraoralen und extraoralen Parameter für BLKG (n = 10) aufgeführt. Dargestellt sind die Veränderung der Nasenbreite (NW), der Nasenhöhe (NH), der Columellalänge (CL), des Kieferkammabstands (ISAD), des Lippenabstands (ISLD) und der Prämaxillaachse (PDA). Ersichtlich ist hierbei die Zunahme von NH und CL. Zugleich nehmen ISAD, ISLD und PDA ab. Im Gegensatz dazu nimmt NW rechtsseitig zu und linksseitig ab. Bei der statistischen Auswertung weisen NHR, NHL, CL, ISADR und ISADL eine hohe Signifikanz auf ($p \leq 0,001$). Die Ergebnisse für ISLDR, ISLDL und PDA sind signifikant ($p \leq 0,05$). Die Ergebnisse für NWR und NWL sind hingegen nicht statistisch signifikant.

Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter (n=10)	Mittelwert \pm sd	Ergebnisse \pm sd	p-Wert
NWR (mm)	13,74 \pm 2,03	+0,22 \pm 1,57	0,332
NWL (mm)	14,12 \pm 2,62	-0,60 \pm 1,41	0,103
NHR (mm)	0,91 \pm 0,51	+2,46 \pm 1,24	0,0001**
NHL (mm)	1,50 \pm 1,14	+1,78 \pm 0,83	0,00004**
CL (mm)	0,71 \pm 0,74	+2,49 \pm 1,04	0,00002**
ISADR (mm)	8,51 \pm 4,80	-3,49 \pm 2,16	0,0003**
ISADL (mm)	9,15 \pm 4,14	-4,47 \pm 3,10	0,0007**
ISLDR (mm)	12,70 \pm 4,34	-1,83 \pm 1,80	0,005*
ISLDL (mm)	12,03 \pm 3,90	-2,01 \pm 2,43	0,014*
PDA (°)	18,18 \pm 11,00	-10,25 \pm 8,42	0,002*

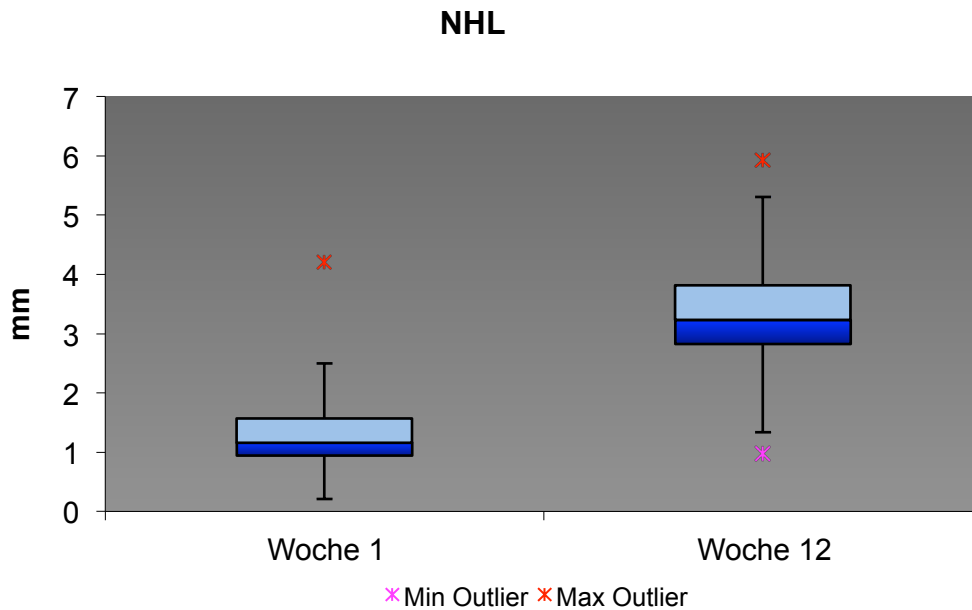
NWR = Nostril width right ; NWL = Nostril width left; NHR = Nostril height right; NHL = Nostril height left; CL = Columella length; ISADR = Intersegmental alveolar distance of the right side; ISADL = Intersegmental alveolar distance of the left side; ISLDR = Intersegmental lip distance of the right side; ISLDL = Intersegmental lip distance of the left side; PDA = Premaxillary deviation angle; sd = Standardabweichung; * $p \leq 0,05$ (signifikant); ** $p \leq 0,001$ (hochsignifikant)

Tab. 3: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für BLKG (n = 10)



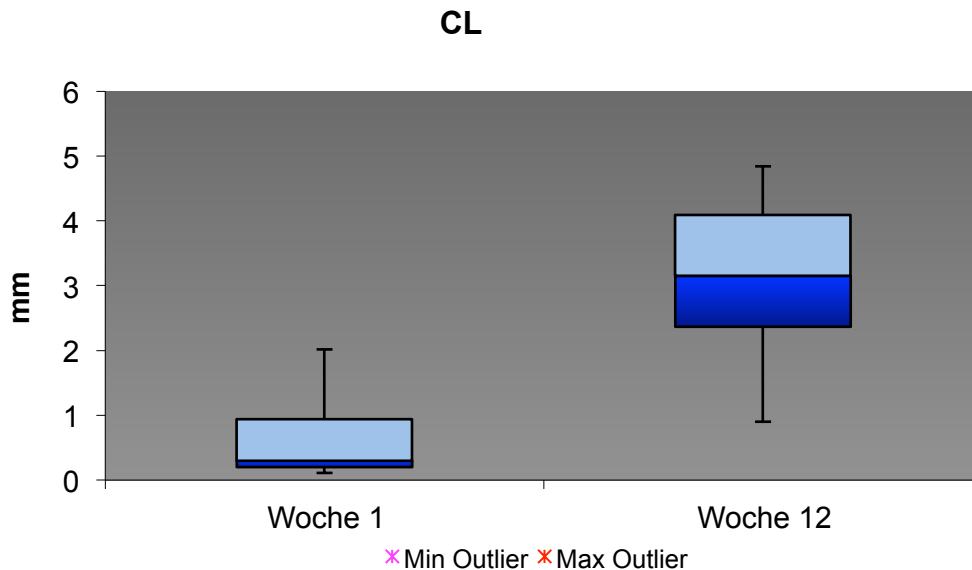
Graph. 6: Veränderung von NHR, BLKG

Graphik 6 stellt die Veränderung der rechten Nasenhöhe (NHR) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem IQR und dem Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die rechte Nasenhöhe (NHR) zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,27mm und das Maximum bei 1,83mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 1,72mm und das Maximum bei 5,76mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 0,50mm und Q3 bei 1,18mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 2,56mm und Q3 bei 3,69mm. Der Median steigt von 0,94mm (Woche 1) auf 3,35mm (Woche 12). In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 5,76mm.



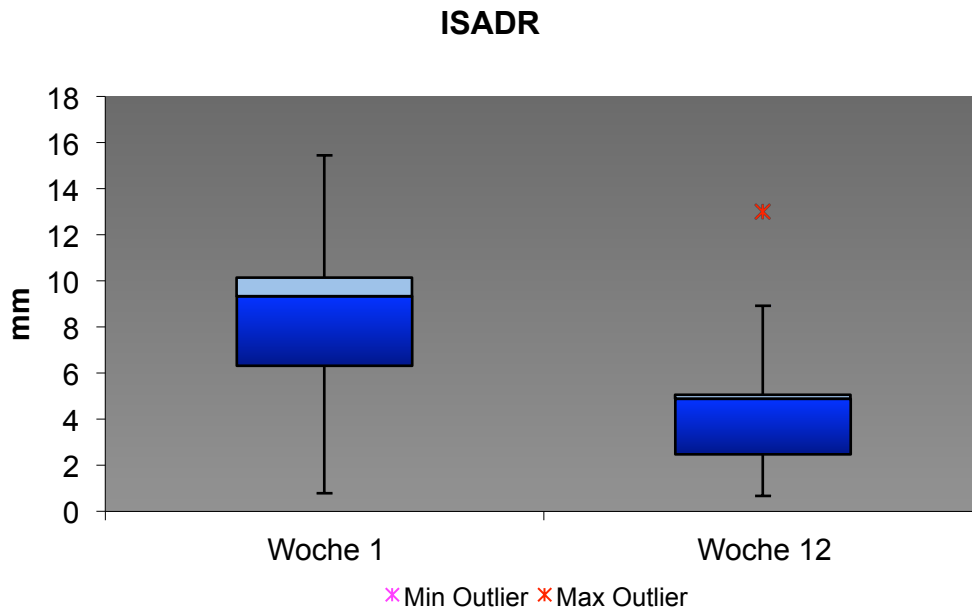
Graph. 7: Veränderung von NHL, BLKG

In Graphik 7 ist die Veränderung der linken Nasenhöhe (NHL) zwischen Woche 1 und Woche 12 dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die linke Nasenhöhe zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,21mm und das Maximum bei 2,53mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 0,98mm und das Maximum bei 5,93mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 0,94mm und Q3 bei 1,57mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 2,83mm und Q3 bei 3,82mm. Der Median steigt von 1,16mm (Woche 1) auf 3,23mm (Woche 12). In Woche 1 befindet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 4,2mm. In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 5,93mm und ein unterer Ausreißer mit dem Wert 0,98mm.



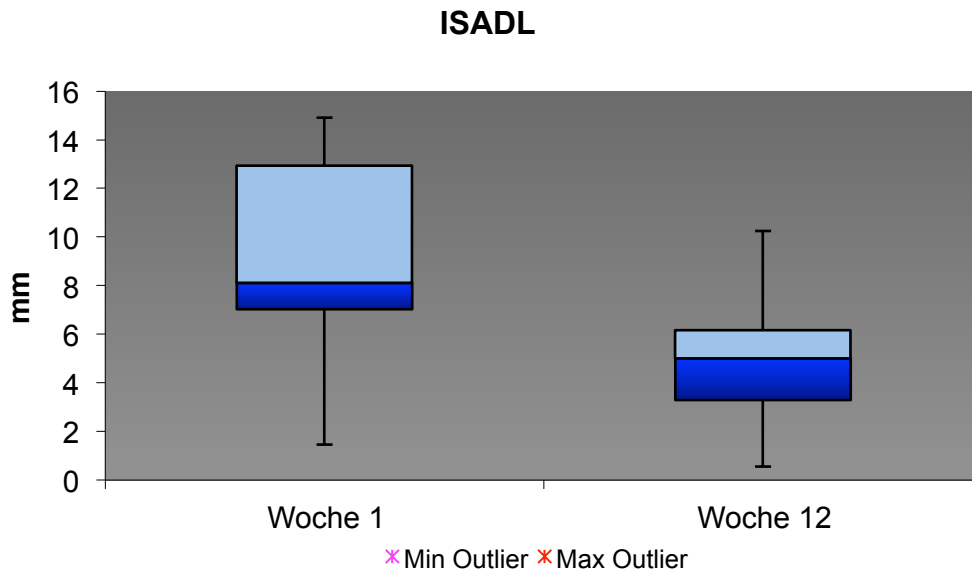
Graph. 8: Veränderung von CL, BLKG

In Graphik 8 wird die Veränderung der Columellalänge (CL) dargestellt. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem IQR und dem Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die Columellalänge (CL) zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,11mm und das Maximum bei 2,02mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 0,9mm und das Maximum bei 4,84mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 0,2mm und Q3 bei 0,94mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 2,37mm und Q3 bei 4,09mm. Der Median steigt von 0,3mm (Woche 1) auf 3,15mm (Woche 12).



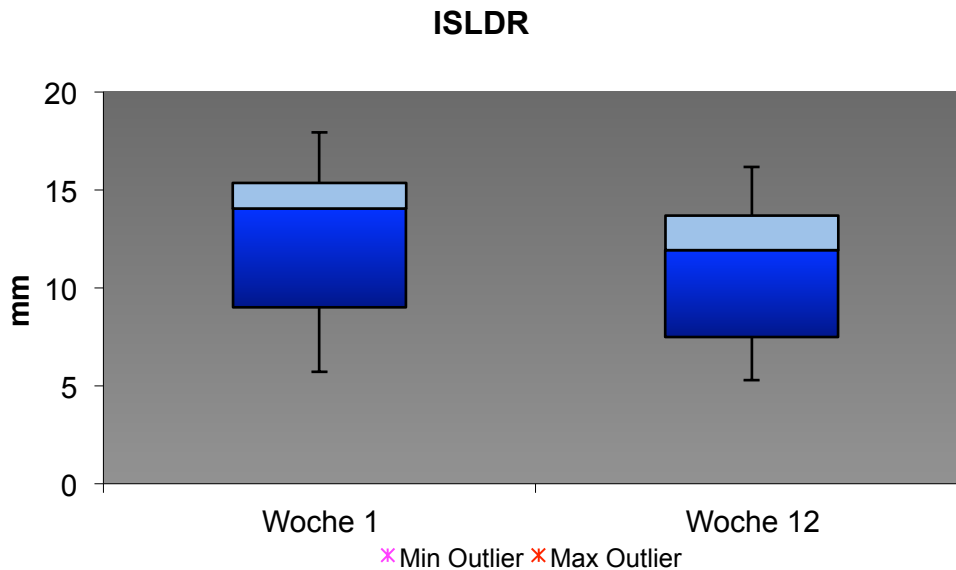
Graph. 9: Veränderung von ISADR, BLKG

Graphik 9 stellt die Veränderung des rechten Kieferkammabstands (ISADR) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass der rechte Kieferkammabstand deutlich abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,79mm und das Maximum bei 15,44mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 0,66mm und das Maximum bei 13,01mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 6,32mm und Q3 bei 10,15mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 2,48mm und Q3 bei 5,05mm. Der Median fällt von 9,34mm (Woche 1) auf 4,89mm (Woche 12). In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 13,01mm.



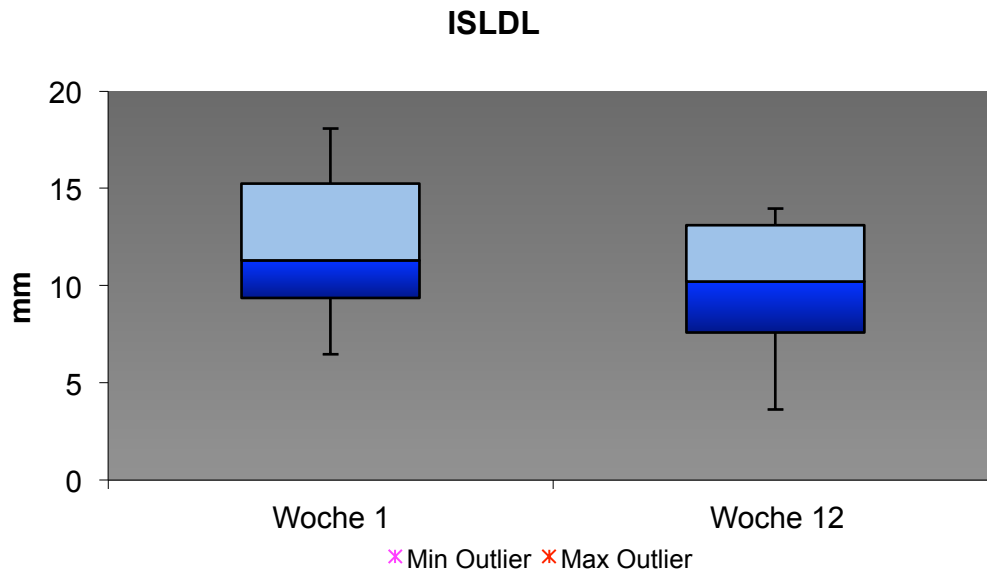
Graph. 10: Veränderung von ISADL, BLKG

Graphik 10 stellt die Veränderung des linken Kieferkammabstands (ISADL) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass der linke Kieferkammabstand deutlich abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 1,46mm und das Maximum bei 14,92mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 0,55mm und das Maximum bei 10,26mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 7,03mm und Q3 bei 12,93mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 3,29mm und Q3 bei 6,16mm. Der Median fällt von 8,11mm (Woche 1) auf 5,01mm (Woche 12).



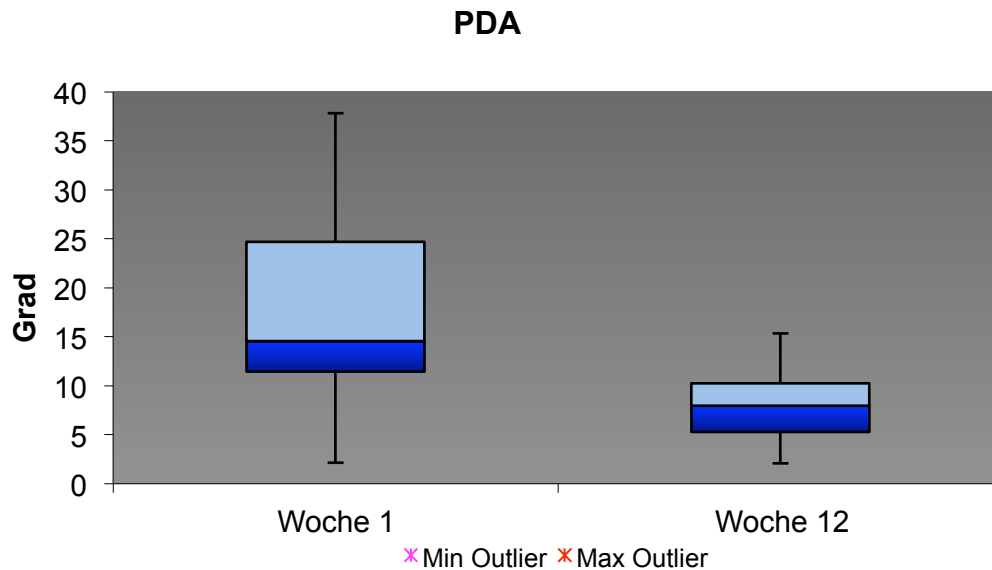
Graph. 11: Veränderung von ISLDR, BLKG

In Graphik 11 ist die Veränderung des rechten Lippenabstands (ISLDR) zwischen Woche 1 und Woche 12 dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass der rechte Lippenabstand leicht abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 5,7mm und das Maximum bei 17,95mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 5,28mm und das Maximum bei 16,18mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 9,01mm und Q3 bei 15,35mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 7,49mm und Q3 bei 13,71mm. Der Median fällt von 14,06mm (Woche 1) auf 11,93mm (Woche 12).



Graph. 12: Veränderung von ISLDL, BLKG

In Graphik 12 ist die Veränderung des linken Lippenabstands (ISLDL) zwischen Woche 1 und Woche 12 dargestellt. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem IQR und dem Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass der linke Lippenabstand leicht abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 6,47mm und das Maximum bei 18,07mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 3,63mm und das Maximum bei 13,96mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 9,37mm und Q3 bei 15,25mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 7,59mm und Q3 bei 13,09mm. Der Median fällt von 11,30mm (Woche 1) auf 10,22mm (Woche 12).



Graph. 13: Veränderung von PDA, BLKG

In Graphik 13 wird die Veränderung der Prämaxillaachse (PDA) dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die Prämaxillaachse deutlich abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 2,13° und das Maximum bei 37,86°. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 2,06° und das Maximum bei 15,38°. In Woche 1 liegt Q1 bei 11,45° und Q3 bei 24,73°. In Woche 12 liegt Q1 bei 5,29° und Q3 bei 10,23°. Der Median sinkt von 14,54° (Woche 1) auf 7,97° (Woche 12).

3.3 Isolierte Lippenspalten (IL)

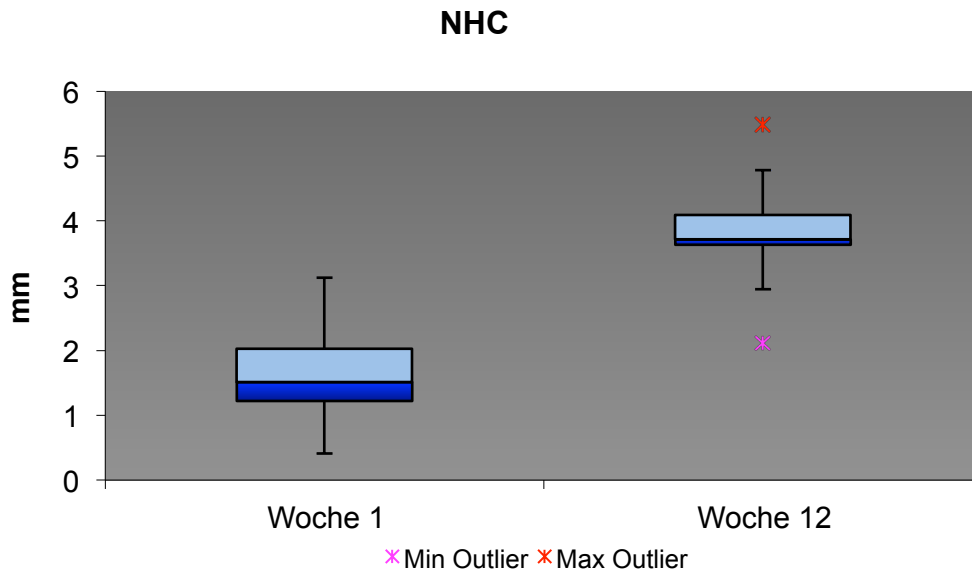
In der nachfolgenden Tabelle sind alle intraoralen Parameter für isolierte Lippenspalten (n = 9) aufgeführt. Dargestellt sind die Veränderung der Nasenbreite (NW), der Nasenhöhe (NH), der Columellaachse (CDA) und des Lippenabstands (ISLD). Ersichtlich ist hierbei die Zunahme aller Parameter. Jedoch sind für die Nasenbreite (NWC und NWNC) keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermittelt worden. Hochsignifikante Ergebnisse erzielten die Parameter NHC (p = 0,0003) und CDA (p = 0,001). Die Werte für NHNC (p = 0,005) und ISLD (p = 0,005) waren statistisch signifikant.

Isolierte Lippenspalten

Parameter (n = 9)	Mittelwert ± sd	Ergebnisse ± sd	p-Wert
NWC (mm)	10,87 ± 1,26	+0,78 ± 1,53	0,081
NWNC (mm)	5,73 ± 0,76	+0,02 ± 0,25	0,429
NHC (mm)	1,62 ± 0,79	+2,20 ± 1,19	0,0003**
NHNC (mm)	3,80 ± 0,71	+0,75 ± 0,68	0,005*
CDA (°)	57,80 ± 16,63	+18,48 ± 13,12	0,001**
ISLD (mm)	10,16 ± 6,73	+3,61 ± 3,27	0,005*

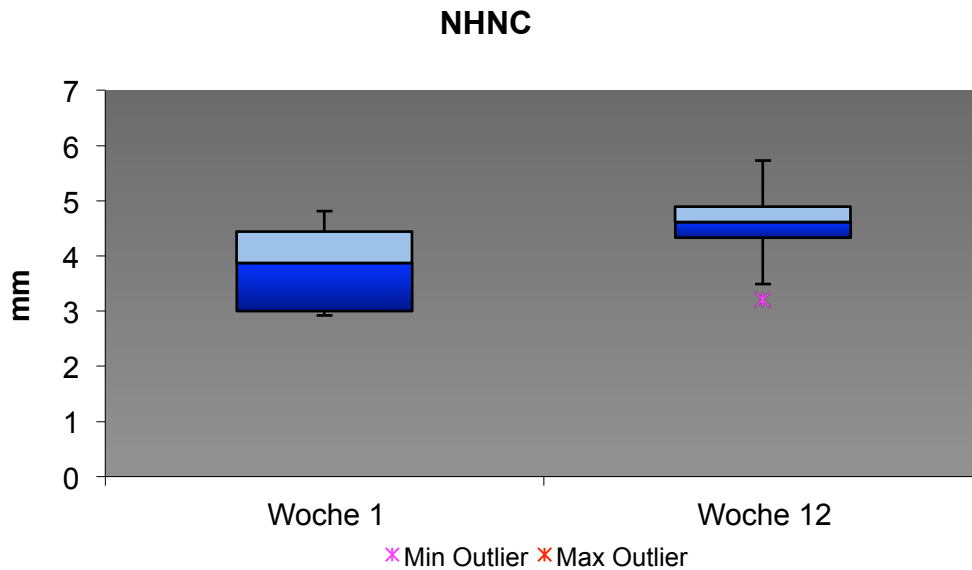
NWC = Nostril width of the cleft side; NWNC = Nostril width of the noncleft side; NHC = Nostril height of the cleft side; NHNC = Nostril height of the noncleft side; CDA = Columella deviation angle; ISLD = Intersegmental lip distance; sd = Standardabweichung; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant)

Tab. 4: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für ULK (n = 9)



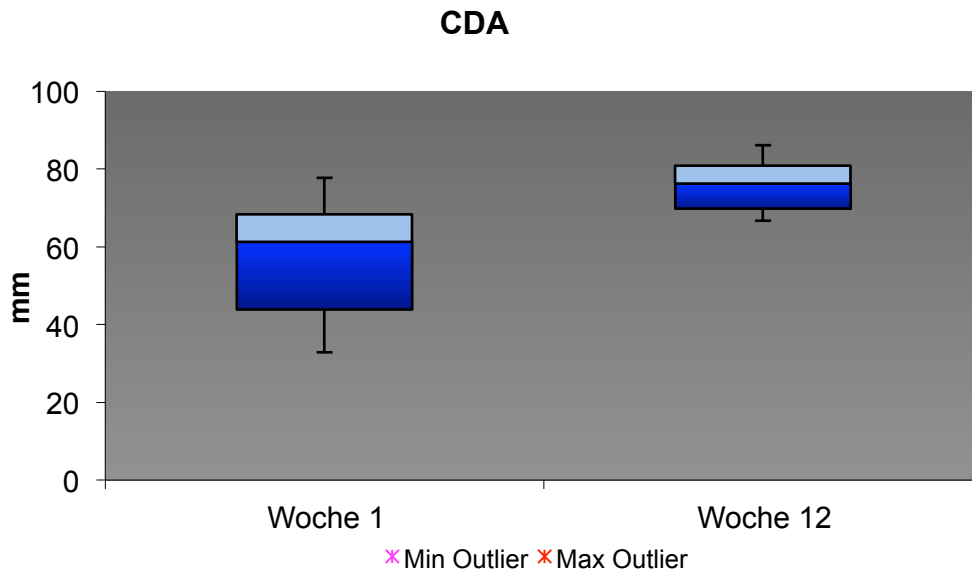
Graph. 14: Veränderung von NHC, UCL

Graphik 14 stellt die Veränderung die spaltseitige Nasenhöhe (NHC) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Anhand der Spannweite des Boxplots, dem IQR und dem Median ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die spaltseitige Nasenhöhe stark zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,41mm und das Maximum bei 3,12mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 2,11mm und das Maximum bei 5,48mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 1,22mm und Q3 bei 2,03mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 3,63mm und Q3 bei 4,09mm. Der Median steigt von 1,51mm (Woche 1) auf 3,71mm (Woche 12). In Woche 12 findet sich ein oberer Ausreißer mit dem Wert 5,48mm und ein unterer Ausreißer mit dem Wert 2,11mm.



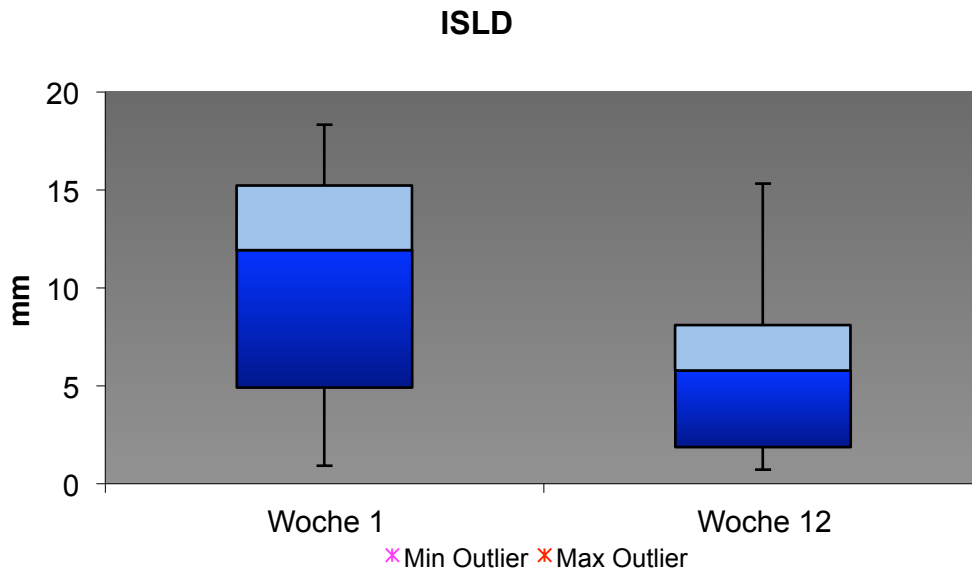
Graph. 15: Veränderung von NHNC, UCL

Graphik 15 stellt die Veränderung der nicht-spaltseitigen Nasenhöhe (NHNC) zwischen Woche 1 und Woche 12 dar. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die nicht-spaltseitige Nasenhöhe leicht zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 2,92mm und das Maximum bei 4,81mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 3,21mm und das Maximum bei 5,73mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 3,00mm und Q3 bei 4,44mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 4,33mm und Q3 bei 4,89mm. Der Median steigt von 3,87mm (Woche 1) auf 4,61mm (Woche 12). In Woche 12 findet sich ein unterer Ausreißer mit dem Wert 3,21mm.



Graph. 16: Veränderung von CDA, UCL

In Graphik 16 wird die Veränderung der Columellaachse (CDA) dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die Columellaachse zunimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 32,85° und das Maximum bei 77,79°. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 66,68° und das Maximum bei 86,10°. In Woche 1 liegt Q1 bei 43,85° und Q3 bei 68,40°. In Woche 12 liegt Q1 bei 69,79° und Q3 bei 80,90°. Der Median steigt von 61,28° (Woche 1) auf 76,25° (Woche 12).



Graph. 17: Veränderung von ISLD, UCL

In Graphik 17 wird die Veränderung des Lippenabstands (ISLD) dargestellt. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass der Lippenabstand abnimmt. Das Minimum liegt in Woche 1 bei 0,92mm und das Maximum bei 18,32mm. Das Minimum liegt in Woche 12 bei 0,72mm und das Maximum bei 15,31mm. In Woche 1 liegt Q1 bei 4,91mm und Q3 bei 15,21mm. In Woche 12 liegt Q1 bei 1,87mm und Q3 bei 8,11mm. Der Median fällt von 11,93mm (Woche 1) auf 5,78mm (Woche 12).

4 Diskussion

4.1 Methode

Die zugrundeliegende Methode dieser Studie orientiert sich an bereits etablierten Verfahren. Das prächirurgische Nasoalveolar Molding nach Grayson wurde seit seiner Einführung zahlreich beschrieben und gilt heute als ein weit verbreitetes Verfahren in der Spalttherapie (Grayson et al. 1999, Grayson und Cutting 2001, Grayson 2014, Pai et al. 2005, Liou et al. 2004, Fedeles et al. 2012, Loeffelbein et al. 2013). So beschreiben Sischo et al. (2012), dass von 117 U.S. amerikanischen Zentren, die mehr als 25 Spaltpatienten pro Jahr therapieren, 43 (37%) eine NAM-Therapie anbieten.

Der Ablauf des prächirurgischen Nasoalveolar Molding hingegen ist höchst unterschiedlich. Er variiert hinsichtlich Beginn, Dauer sowie Art und Weise der Therapie (Loeffelbein et al. 2013, Spengler et al. 2006, Pai et al. 2005, Liou et al. 2004, Bennun et al. 2006). Allen gemein ist jedoch, dass in den ersten Lebenswochen das Nasoalveoläre Molding stattfindet.

Liao et al. (2014) vergleichen die Techniken nach Figueroa (Figuero und Polley 2006) und Grayson und kommen zu dem Resultat, dass beide Verfahren geeignet sind, um Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zu therapieren. Grayson propagiert das Nasalmolding erst nachdem die Kiefersegmente mittels Alveolar Molding bis auf unter 5 mm angenähert wurden. Hintergrund ist die Befürchtung einer unerwünschten Verlängerung des Nasenflügels infolge der anfänglichen überdehnten und weichen Beschaffenheit. Figueroa et al. (2006) favorisieren hingegen ein gleichzeitiges postnatales Alveolar- und Nasalmolding. Suri (2004, 2012) pflichtet Grayson bei und nennt als weitere Gründe, die für ein verzögertes Nasalmolding sprechen, mukosales Trauma, Gewebenekrosen und Einkerbungen im medialen Bereich des Nasenflügels.

Das Verfahren nach Grayson weist Liao et al. (2014) zufolge eine höhere Inzidenz (26%) von mukosalen Ulzerationen im Vergleich zur Technik nach Figueroa (3%) auf. Das Vorkommen von mukosalen Ulzerationen kann in dieser Höhe in der

vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Lediglich fünf Patienten mussten aufgrund dieser Komplikation die Therapie abbrechen (12,5%).

Einige Studien verwendeten als Grundlage für die Analyse plastische Modelle (Loeffelbein et al. 2013, Spengler et al. 2006). Andere verwendeten dagegen Fotografien oder das Verfahren der 3-dimensionalen digitalen Stereophotogrammetrie (Pai et al. 2005, Liou et al. 2004, Singh et al. 2005). Bennun et al. (1999) und Maull et al. (1999) nutzten digitale virtuelle Modelle. In dieser Studie wurden für die Analyse virtuelle 3-dimensionale Modelle mittels eines Laserscanners erstellt. Der wesentliche Vorteil in der Verwendung digitaler Modelle liegt in der Verfügbarkeit, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und einfachen Archivierung. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu manuell ausgewerteten plastischen Modellen besteht allerdings nicht (Loeffelbein et al. 2013).

Für die Analyse der eingescannten Situationsmodelle wurden bereits etablierte und auf diese Studie angepasste intraorale und extraorale anatomische Parameter benutzt (Mars et al. 1987, 1992; Honda et al. 2002, Suzuki et al. 1993, Spengler et al. 2006, Pai et al. 2005).

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Parameter

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die prächirurgische NAM-Therapie statistisch signifikante Ergebnisse in den Bereichen Alveolarabstand (ISAD), Lippenabstand (ISLD), Nasenflügelhöhe (NH), Nasenflügelbreite (NW), Columellaachse (CDA) und Columellalänge (CL) erzielt und dass kein Unterschied zwischen dem analogen und digitalen Messverfahren besteht.

Eine statistisch signifikante Verbesserung des Alveolarabstands, des Lippenabstands (ISLD) und der Nasenflügelhöhe (NH) konnte sowohl für unilaterale als auch für bilaterale Spaltformen erzielt werden. Die Verringerung der Nasenflügelbreite (spaltseitig) (NWC) war lediglich für unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten statistisch signifikant. Die Verlängerung der Columella (CL) bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zeigt ebenso wie das Aufrichten der Columella (CDA) bei unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten statistisch signifikante Ergebnisse.

Im Gegensatz zu Studien von Fedeles et al. (2012) und Chang et al. (2010) konnte in der vorliegenden Studie eine statistisch signifikante Anhebung des Nasenflügels (NH) bei gleichzeitiger Verringerung der Nasenflügelbreite (NW) erzielt werden. Chang et al. (2010) wiesen eine Ratio von 1,23 sowohl für die Gruppe der primären Rhinoplastie als auch für die Gruppe des Nasoalveolar Molding aus. Auch Fedeles et al. (2012) fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Nasenhöhe, Nasenflügelbreite, Columellalänge und Alveolarabstand. Dies könnte jedoch einerseits auf die Größe des Patientenkollektivs (Fedeles et al. 2012 n = 18) als auch auf das Studiendesign zurückzuführen sein. So beschreiben Fedeles et al. (2012) einen interindividuellen Vergleich zwischen unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und inkompletten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die keines prächirurgischen Moldings bedürfen. Pai et al. (2005) weisen darauf hin, dass inkomplette Spalten einen geringeren Grad an nasaler Asymmetrie aufweisen. Chang et al. (2010) legen zwar einen intraindividuellen Vergleich zu Grunde, vergleichen aber die Spaltseite mit der Nicht-Spaltseite. In der vorliegenden Studie wird hingegen ein intraindividueller Vergleich zwischen prä- und post-NAM-Therapie

vorgenommen, um die Effektivität der PNAM hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirksamkeit zu überprüfen. Eine solche Systematik haben auch Spengler et al. (2006) und Liou et al. (2007) zugrunde gelegt.

Eine statistisch signifikante Verbesserung der Nasenflügelbreite (NW) konnte nur spaltseitig bei unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (NWC) nachgewiesen werden. Dies könnte jedoch darauf zurückzuführen sein, dass unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine stark einseitige Asymmetrie der Nase mit einhergehender Verlagerung der Columellaachse und nicht verkürzter Columella aufweisen. Bei erfolgreicher PNAM Therapie wird die Columellaachse aufgerichtet, die Nasenhöhe entwickelt und dadurch die Nasenflügelbreite reduziert. Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten weisen hingegen eine stark verkürzte Columella, eine harmonische Columellaachse und keine bis geringfügige Asymmetrie der Nase auf. Vor allem durch die stark verkürzte Columella führt die PNAM Therapie primär zu einer Verlängerung der Columella und einer Entwicklung der Nasenhöhe. Die Nasenflügelbreite bleibt indes nahezu unverändert. Für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Nasenflügelbreite beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Spengler et al. (2006) (LCNW $p = 0,172$ und SCNW $p = 0,143$) und Liou et al. (2007) (NW $p > 0,05$).

Pai et al. (2005) und Liou et al. (2004) belegen in ihren Studien zu unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, dass eine statistisch signifikante Verbesserung der Nasenflügelhöhe, Nasenflügelbreite, Columellalänge und Columellaachse mittels einer PNAM erzielt werden kann. Auch die Symmetrie der Nase wird hierdurch signifikant verbessert (Liou et al. 2004). Jedoch referieren beide Studien, dass trotz PNAM spaltseitig der Nasenflügel breiter war. Pai et al. (2005) führen dies auf den fehlenden Nasenboden zurück. Liou et al. (2004) begründen dies mit der noch unverschlossenen Alveolarspalte. Beide Studien sehen in einer Cheiloplastie die Möglichkeit diesen Umstand zu korrigieren.

Auch in der vorliegenden Studie konnte, wie bereits erwähnt, eine statistisch signifikante Verbesserung der Nasenflügelbreite (NW) für unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten nachgewiesen werden. Jedoch ist spaltseitig (NWC) der Nasenflügel posttherapeutisch breiter als die Gegenseite (NWNC). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Pai et al. (2005) und Liou et al. (2004).

Die Nasenflügelhöhe (NH) konnte in dieser Studie statistisch signifikant angehoben werden. Dies gilt sowohl für unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, unilaterale Lippen-Kieferspalten als auch für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen von Pai et al. (2005), Liou et al. (2004, 2007) und Spengler et al. (2006) überein.

Matsuo und Hirose (1984, 1988, 1989, 1991) geben als optimalen Zeitraum für das Formen des Nasenknorpels die neonatale Phase bis zur sechsten Lebenswochen an. Die in dieser Studie vorgestellte Variante der PNAM Therapie beinhaltet das Einbringen des Nasenstegs in der sechsten Lebenswoche, wenn die Kieferkammsegmente einen geringeren Abstand als sechs mm aufweisen. Dies liegt am Ende, aber noch innerhalb des von Matsuo und Hirose (1984, 1988, 1989, 1991) vorgeschlagenen Zeitraums. Der Grund hierfür liegt in der Annäherung der Kiefersegmente in den ersten Lebenswochen. Das Vorgehen stimmt mit dem von Spengler et al. (2006) und Grayson und Shetye (2009) überein. Pai et al. (2005) fügen den Nasensteg in der ersten Lebenswoche ein. Liou et al. (2004, 2007) favorisieren hingegen ein simultanes Vorgehen von Alveolar- und Nasalmolding. Die guten Ergebnisse dieser Studie können unter anderem auf den zeitversetzten Beginn des Nasalmolding zurückgeführt werden (Grayson et al. 1993, Suri 2004, 2012, Liao et al. 2014). Ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit der Studie von Liou et al. (2004) für unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist zwar nicht möglich, da sie in ihrer Studie die quantitative Asymmetrie der Nase bestimmen und daher die lineare Differenz zwischen Nicht-Spaltseite und Spaltseite ermitteln. Ein indirekter Vergleich ist jedoch möglich, da zum einen ein positiver Wert für eine breitere oder höhere Spaltseite steht und zum anderen der prä- und posttherapeutische Unterschied Rückschlüsse auf die Veränderung der Spaltseite zulässt. Nimmt man zum Beispiel die Nasenflügelbreite, so ist posttherapeutisch eine Veränderung von $-3,4 \text{ mm} \pm 1,9 \text{ (sd)}$ angegeben. Dies bedeutet, dass die Asymmetrie und somit die Nasenflügelbreite der Spaltseite stärker zurückgegangen ist als die Zunahme der Nicht-Spaltseite. Die tatsächliche Nasenflügelbreite ist aus den Werten jedoch nicht ersichtlich.

Im Gegensatz dazu ist ein direkter Vergleich zwischen der vorliegenden Studie und der von Liou et al. (2007) für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten möglich. So zeigt der direkte Vergleich der Ergebnisse für die Nasenflügelbreite (NW), Nasenflügelhöhe (NH) und Columellalänge (CL) folgendes:

Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter	Ergebnisse	Ergebnisse	p	p
(n=22 Liou)	(Liou et al.)	(Scharifi)	(Liou)	(Scharifi)
(n=10 Scharifi)	± sd	± sd		
NW (mm)	-0,5 ± 1,8	-0,38 ± 1,51	n.s.	0,289
NH (mm)	+1,9 ± 1,8	+2,12 ± 0,83	< 0,001**	0,00000002**
CL (mm)	+2,0 ± 1,06	+2,49 ± 1,04	< 0,001**	0,00002**

NW= Nostril width; NH = Nostril height CL = Columella length; sd = Standardabweichung; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant); n.s. (nicht signifikant)

Gemittelte Werte der rechten und linken Seite für NW und NH.

Tab. 5: Vergleich der Ergebnisse von Liou et al. (2007) und Scharifi (2014) für BLKG

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnte im Vergleich zu Liou et al. mit Hilfe der Technik nach Grayson eine längere Columella entwickelt werden. Auch im Bereich der Nasenflügelhöhe konnte ein deutlicher Unterschied erzielt werden. Auch Spengler et al. (2006), die das Verfahren nach Grayson bevorzugen, kommen zu besseren Ergebnissen als Liou et al..

Im Vergleich zu Spengler et al. (2006) sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie für die Nasenflügelhöhe und Columellalänge deutlich besser (Tabelle 6). Dies kann mitunter am Taping liegen. In der vorliegenden Studie wird für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ein Chinsky-Tape verwendet, das einen positiven Effekt auf die Verlängerung der Columella zu haben scheint. Das Taping Verfahren von Spengler et al. (2006) ist hingegen nicht bekannt. Es entsteht der Eindruck, als ob das Verfahren nach Grayson gegenüber dem simultanen Alveolar- und Nasenmolding bessere Ergebnisse erzielt. Das Taping Verfahren spielt möglicherweise ebenso eine entscheidende Rolle für den Ausgang der Therapie.

Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter	Ergebnisse	p-Wert
(n=10)	(Scharifi oben)	
(n=8)	(Spengler et al. unten)	
	± sd	
NWR (mm)	+0,22 ± 1,57	0,332
SCNW (mm)	+1,35	0,172
NWL (mm)	-0,60 ± 1,41	0,103
LCNW (mm)	-1,48	0,143
NHR (mm)	+2,46 ± 1,24	0,0001**
SCNH (mm)	+1,48	0,003*
NHL (mm)	+1,78 ± 0,83	0,00004**
LCNH (mm)	+1,44	0,006*
CL (mm)	+2,49 ± 1,04	0,00002**
CL (mm)	+1,46	0,000**

NWR = Nostril width right; SCNW = Smaller Cleft nostril width; NWL = Nostril width left; LCNW = Larger cleft nostril width; NHR = Nostril height right; SCNH = Smaller cleft nostril height; NHL = Nostril height left; LCNH = Larger cleft nostril height; CL = Columella length; sd = Standardabweichung; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant); n.s. (nicht signifikant)

Tab. 6: Vergleich der Ergebnisse von Spengler et al. (2006) und Scharifi (2014) für BLKG

Der Alveolarabstand (ISAD) als auch der Lippenabstand (ISLD) konnte für alle drei Untersuchungsgruppen (ULK, BLKG und IL) statistisch signifikant reduziert werden. So konnte im Gegensatz zu Spengler et al. (2006) eine statistisch signifikante Abnahme des Alveolarabstandes nachgewiesen werden.

Das Hauptaugenmerk bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten liegt in der Veränderung der Columellalänge (CL) und der Achse der Prämaxilla (PDA). Durch die weit protrudierte Stellung der Prämaxilla ist die Columella sehr stark verkürzt. Spengler et al. (2006), Liou et al. (2007), Suri et al. (2012) und Da Silveira et al. (2003) untersuchten in ihren Studien die Effektivität der PNAM bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Sie stellten eine statistisch signifikante Verlängerung der

Columella fest. Zugleich wurde eine statistisch signifikante Retrusion der Prämaxilla mit einhergehender Harmonisierung der Prämaxillaachse beobachtet. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen dieser Studie überein.

Liou et al. (2004) als auch Yeow et al. (1999) weisen darauf hin, dass es postoperativ infolge der Elastizität des Knorpels, aufgrund von Narben und dem unterschiedlichen Wachstum zwischen Spaltseite und Nicht-Spaltseite zu einem Rezidiv kommen kann. Das größte Rezidivpotential besteht ein Jahr postoperativ (Liou et al. 2004, Yeow et al. 1999). Dabei beziehen sich Liou et al. (2004) in ihrer Studie auf unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, während sie (2007) für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten Rezidive für die Nasenhöhe und Nasenbreite feststellen können. Die Columellalänge weist postoperativ jedoch keine statistisch signifikante Veränderung auf und bleibt über einen Betrachtungszeitraum von drei Jahren nahezu unverändert (+0,1 mm \pm 0,9). Liou et al. (2007) führen dies auf ein unterschiedliches Wachstumsmuster von Columella und restlicher Nasenstruktur zurück. Ein weiterer Grund hierfür könnte sein, dass Liou et al. (2004, 2007) zwei verschiedene Retentionsphasen propagieren. So geben sie bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine Retentionsphase mittels Nasenretainer von sechs bis neun Monaten an, bei unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten hingegen von drei bis sechs Monaten. In dieser Studie wird eine Retentionsphase mittels Nasenretainer von drei bis sechs Monaten, sowohl für unilaterale als auch für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, angestrebt. Um eine Aussage über die Rezidivhäufigkeit des Patientenkollektivs dieser Studie vorzunehmen, wäre eine längere Beobachtungszeit notwendig gewesen.

4.2.2 Untersuchungsgruppen

Die prächirurgische NAM-Therapie ist sowohl für unilaterale als auch für bilaterale Spaltformen geeignet. Im direkten Vergleich zwischen unilateralen Lippenspalten (UL) und unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (ULKG) konnte gezeigt werden, dass die PNAM für beide Spaltformen ähnlich effektiv ist. Jedoch konnten für die Gruppe der ULKG deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Der Grund hierfür liegt an der schon beschriebenen unterschiedlichen Spaltsymptomatik. So sind die Nasenflügelbreite (NW), Nasenflügelhöhe (NH) und Alveolarabstand (ISAD) bei ULKG deutlich ausgeprägter als bei UL. Vor allem die statistisch signifikante Verbesserung der Nasenflügelbreite (NW) in der Gruppe der ULKG ist auf die unterschiedliche Ausgangssituation zurückzuführen. Eine Verbesserung der Symmetrie konnte für beide Untersuchungsgruppen erzielt werden.

Im Vergleich von unilateralen (ULKG) und bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (BLKG) konnten unterschiedliche Therapieergebnisse ermittelt werden. Bei ULKG wurden wesentliche Verbesserungen hinsichtlich der Nasenflügelhöhe (NH), Nasenflügelbreite (NW), Columellaachse (CDA) und des Alveolarabstandes (ISAD) erzielt. Die Ergebnisse bei BLKG waren vor allem in den Bereichen Nasenflügelhöhe (NH), Columellalänge (CL), Prämaxillaachse (PDA), Alveolarabstand (ISAD) und Lippenabstand (ISLD) von therapeutischem Interesse. Als wesentlicher therapeutischer Unterschied bei der Behandlung von ULKG und BLKG mittels PNAM können die Nasenflügelbreite (NW) und Columellalänge (CL) angesehen werden. Das PNAM führt bei ULKG zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Nasenflügelbreite (NW). Dieselbe Therapie bei BLKG konnte jedoch keine nominale Verbesserung der Nasenflügelbreite (NW) aufweisen. Dafür konnte das PNAM bei BLKG eine statistisch signifikante Verbesserung der Columellalänge (CL) erzielen.

Auch hier lag der Unterschied bei den Therapieergebnissen in der höchst differenten Ausgangssituation. Während ULKG eine Asymmetrie mit einhergehendem, spaltseitig abgeflachtem und verbreitetem Nasenflügel aufweisen, sind BLKG symmetrisch mit einhergehenden, beidseits abgeflachten und verbreiteten Nasenflügeln und verkürzter Columella.

Die anatomischen Gegebenheiten bei Beginn der Therapie entscheiden demnach auch über die Therapieziele.

4.2.3 Symmetrie

Die Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München orientiert sich bei der prächirurgischen NAM-Therapie an dem Vorgehen nach Grayson. Das nasale Molding sollte demnach sechs Wochen postnatal beginnen, wenn die Kiefersegmente bis auf unter 6 mm angenähert wurden. Die Erfahrung der Behandler zeigt, dass ein nasale molding von sechs bis acht Wochen zumeist ausreicht, um ein suffizientes Ergebnis hinsichtlich der Symmetrie der Nase zu erzielen. So konnte in dieser Studie die Ratio für die Nasenhöhe (NH) prätherapeutisch von 0,44 auf posttherapeutisch 0,85 erhöht werden. Um die Ergebnisse zu stabilisieren, wird eine Retentionsphase von einer bis drei Wochen präoperativ angestrebt. Dazu verbleibt die NAM Apparatur bis zum Tag der Operation in situ. Eine leichte vertikale Überkonturierung der Nase wird intraoperativ vorgenommen. Postoperativ wird ein Nasenretainer eingebracht um eine weitere Retentionsphase zu gewährleisten. Der Lippenverschluss erfolgte in einer modifizierten Technik nach Millard.

Maul et al. (1999) weisen nach einem durchschnittlichen Zeitraum von vier Jahren und sechs Monaten nach erfolgter PNAM eine statistisch signifikant verbesserte Symmetrie der Nase nach. Auch Pai et al. (2005) konnten mittels PNAM eine Verbesserung der Symmetrie erreichen. Ebenso konnten Liou et al. (2004) eine Verbesserung der Nasensymmetrie feststellen. Jedoch stellten sie auch ein Jahr postoperativ ein statistisch signifikantes Rezidiv fest (Pai et al. 2005, Liou et al 2004). Im weiteren Verlauf der Studie von Liou et al. (2004) blieben die Ergebnisse drei Jahre postoperativ weitestgehend stabil.

Sowohl Liou et al. (2004), Wong et al. (2002) als auch Kim et al. (2004) propagieren eine chirurgisch vertikale Überkonturierung der Nase. Hierdurch soll ein mögliches Rezidiv ausgeglichen werden. Dieses Prozedere deckt sich mit dem Vorgehen der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München.

4.2.4 Analoge versus digitale Vermessung

Der Vergleich von manueller Vermessung plastischer Modelle mit der digitalen Auswertung virtueller Modelle weist zumeist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Loeffelbein et al. 2013).

Der manuellen Vermessung sind sowohl im Zehntelmillimeterbereich als auch im Millimeterbereich Grenzen gesetzt. Dies ist besonders am Beispiel von NWNC für isolierte Lippenspalten zu erkennen. Während die manuelle Vermessung keine Werte ermitteln konnte, war es bei der digitalen Methode aufgrund der Vergrößerungsfunktion möglich, eine exakte Bestimmung der anatomischen Punkte zu gewährleisten und somit Werte zu ermitteln.

Auch die Erreichbarkeit einzelner anatomischer Punkte auf den plastischen Modellen erweist sich mitunter als kompliziert. So sind Punkte, die in schwer zugänglichen Bereichen, Unterschnitten, Vertiefungen oder Wölbungen liegen nur eingeschränkt erreichbar. Zu diesen Punkten zählen der Nostril Point (N), Base of the nose (BN), Alar Base (AB) und Nostril height (NH). Ein wesentlicher Vorteil der digitalen Technik liegt in der Möglichkeit der Vergrößerung von Strukturen, so dass Punkte und Abstände exakter vermessen werden können. Schwer zugängliche Bereiche, Unterschnitte, Vertiefungen oder Wölbungen spielen bei der digitalen Vermessung eine untergeordnete Rolle.

Dennoch ist auch in der digitalen Vermessung die exakte Lokalisation einzelner Punkte mitunter anspruchsvoll. Punkte auf gewölbten Oberflächen wie Alveolar Crest (AC), Columella (C), Lip point (L) und Prälabium lip margin (PLM) sind leicht zu lokalisieren. Punkte in Unterschnitten und Vertiefungen wie zum Beispiel Nostril Point (N), Base of the nose (BN), Alar Base (AB) und Nostril height (NH) sind deutlich anspruchsvoller zu bestimmen. Dies liegt oft an der Qualität der Modelle. So sind einzelne Bereiche mitunter suboptimal abgebildet. Vor allem im Bereich der Nasenflügel und der Lippen-Kieferspalte sind häufig unklare Bereiche vorhanden. Oft ist das Abformmaterial nicht ausreichend in den Spaltbereich vorgedrungen, um ihn exakt genug darzustellen. Auch die einfarbige und kontrastarme Darstellung der digitalen Modelloberfläche kann mitunter hinderlich sein. Sie muss bei schwierigen Punkten wie N und AB oft im Kontrast nachbearbeitet werden. Dies ist aber innerhalb

des Programms Geomagic Qualify © mittels der gedrückten ALT-Taste und gleichzeitiger Betätigung der linken Maustaste uneingeschränkt möglich.

Beiden Verfahren gemein ist, dass die zu bestimmenden Vermessungspunkte keinen standardisierten Koordinaten entsprechen. Sie bilden auch keine anatomischen Korrelate ab. Vielmehr sind es willkürlich festgelegte Punkte. Das Problem besteht in der Vereinheitlichung dieser Punkte. Wo genau zum Beispiel der äußerste Punkt eines Kieferkammabschnitts liegt, ist je nachdem wie man das Modell betrachtet, unterschiedlich und somit Ermessenssache. Exakt definierte und interindividuell reproduzierbare, anthropometrische Punkte würden die zu bestimmende Lage einzelner Vermessungspunkte deutlich vereinfachen. Diese anthropometrischen Punkte sollten, wenn möglich, anatomische Korrelate besitzen.

Vor allem im Hinblick auf die Bestimmung von Winkeln ist die digitale Technik der manuellen Vermessung weit überlegen. So muss bei der manuellen Vermessung mittels Geodreieck und Lineal auf einer dreidimensionalen plastischen Oberfläche mit Schwierigkeiten gerechnet werden. Die Hilfswerkzeuge können nicht plan aufgelegt werden, Erhebungen und Vertiefungen behindern die exakte Bestimmung gedachter Linien.

Hier erweist sich die 3-dimensionale virtuelle Vermessung plastischer Modelle überlegen und hilfreich. Virtuelle Hilfslinien können konzipiert, verändert und projiziert werden.

Für isolierte Lippenspalten wiesen folgende Parameter im Vergleich beider Verfahren einen statistisch signifikanten Unterschied auf: NHNC, CDA und ISLD. Dies könnte durchaus daran liegen, dass in den zugrundeliegenden Studien zum Teil höchst unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden. So wurde zum Beispiel von Loeffelbein et al. für ISLD ein Unterschied von $-3,87 \text{ mm} \pm 3,36 \text{ (sd)}$ festgestellt. Diese Studie konnte hingegen für den gleichen Parameter einen Unterschied von $+3,61 \text{ mm} \pm 3,27 \text{ (sd)}$ feststellen. Trotz Reevaluierung der Ergebnisse konnte die Diskrepanz nicht abschließend geklärt werden. Es bleibt die Vermutung, dass die signifikanten Unterschiede durch Messfehler, Abformungsfehler des sich bewegenden Kindes, Zufall oder aufgrund der schwierigen Bestimmung der Parameter zustande gekommen sind.

Sowohl in dieser Studie als auch in der Studie von Loeffelbein et al. konnten weder für NWNC bei unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten noch für NWR und NWL bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten statistisch signifikante Unterschiede ermittelt werden. Der Vergleich zwischen manueller und digitaler Vermessung für diese Parameter zeigt jedoch einen signifikanten Unterschied. Auch hier muss von Messtoleranzen oder Messfehlern aufgrund der zuvor beschriebenen Fehlerquellen ausgegangen werden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse von Loeffelbein et al. mit freundlicher Genehmigung der Autoren im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie tabellarisch aufgeführt.

Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter (n=8)	Ergebnisse (Loeffelbein et al.; m)	Ergebnisse (Scharifi; d)	p (m)	p (d)	p (m vs. d)
	± sd	± sd			
NWC (mm)	- 2,57 ± 1,27	-2,17 ± 1,55	0,002*	0,003*	0,30
NWNC (mm)	-1,00 ± 1,16	-1,02 ± 1,64	0,134	0,06	0,02*
NHC (mm)	+2,86 ± 0,90	+2,35 ± 1,27	0,01*	0,0006**	0,18
NHNC (mm)	+1,00 ± 1,16	+0,95 ± 1,03	0,062	0,018*	0,18
CDA °	+30,29 ± 14,65	+26,17 ± 15,96	0,002*	0,001**	0,5
ISAD (mm)	-8,13 ± 5,03	-8,32 ± 5,01	0,003*	0,001**	0,35
ISLD (mm)	-7,50 ± 4,14	-7,56 ± 3,84	0,001*	0,0004**	0,30

NWC = Nostril width of cleft side; NWNC = Nostril width of noncleft side; NHC = Nostril hight of cleft side; NHNC = Nostril hight of noncleft side; CDA = Columella deviation angle; ISAD = Intersegmental alveolar distance; ISLD = Intersegmental lipdistance; sd = Standardabweichung; m = manuell; d = digital; vs = versus; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant)

Tab. 7: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) und Scharifi (2014) für ULKG

In Tabelle 7 sind die Veränderungen einzelner Parameter im Vergleich zwischen manueller und digitaler Vermessung für unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten dargestellt. Lediglich für den Parameter NWNC (p = 0,02) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Alle anderen Parameter weisen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art der Vermessung auf.

Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Parameter (n=10)	Ergebnisse (Loeffelbein et al.; m)	Ergebnisse (Scharifi; d)	p (m)	p (d)	p (m vs. d)
	± sd	± sd			
NWR (mm)	+0,30 ± 1,57	+0,22 ± 1,57	0,560	0,332	0,04*
NWL (mm)	-0,50 ± 1,51	-0,60 ± 1,41	0,322	0,103	0,02*
NHR (mm)	+2,70 ± 1,34	+2,46 ± 1,24	<0,001**	0,0001**	0,08
NHL (mm)	+1,80 ± 0,79	+1,78 ± 0,83	<0,001**	0,00004**	0,5
CL (mm)	+2,70 ± 1,06	+2,49 ± 1,04	0,01*	0,00002**	0,17
ISADR (mm)	-3,60 ± 2,27	-3,49 ± 2,16	0,001**	0,0003**	0,17
ISADL (mm)	-4,60 ± 3,10	-4,47 ± 3,10	0,001**	0,0007**	0,08
ISLDR (mm)	-1,70 ± 1,70	-1,83 ± 1,80	0,012*	0,005*	0,17
ISLDL (mm)	-2,00 ± 2,21	-2,01 ± 2,43	0,019*	0,014*	0,34
PDA °	-9,50 ± 6,36	-10,25 ± 8,42	0,001**	0,002*	0,28

NWR = Nostril width right ; NWL = Nostril width left; NHR = Nostril hight right; NHL = Nostril hight left; CL = Columella length; ISADR = Intersegmental alveolar distance of the right side; ISADL = Intersegmental alveolar distance of the left side; ISLDR = Intersegmental lip distance of the right side; ISLDL = Intersegmental lip distance of the left side; PDA = Premaxillary deviation angle; sd = Standardabweichung; m = manuell; d = digital; vs = versus; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant)

Tab. 8: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) und Scharifi (2014) für BLKG

In Tabelle 8 sind die Veränderungen einzelner Parameter im Vergleich zwischen manueller und digitaler Vermessung für bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten dargestellt. Lediglich für die Parameter NWR (p = 0,04) und NWL (p = 0,02) konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Alle anderen Parameter weisen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art der Vermessung auf.

Isolierte Lippenspalten

Parameter (n=10)	Ergebnisse	Ergebnisse	p	p	p
	(Loeffelbein et al; m) ± sd	(Scharifi; d) ± sd	(m)	(d)	(m vs. d)
NWC (mm)	-0,89 ± 1,36	+0,78 ± 1,53	0,219	0,081	0,38
NWNC (mm)	0 ± 0	+0,02 ± 0,25	1	0,429	0,43
NHC (mm)	+2,11 ± 1,45	+2,20 ± 1,19	0,002*	0,0003**	0,28
NHNC (mm)	+0,56 ± 0,53	+0,75 ± 0,68	0,013*	0,005*	0,04*
CDA °	+21,11 ± 12,87	+18,48 ± 13,12	0,001**	0,001**	0,03*
ISLD (mm)	-3,87 ± 3,36	+3,61 ± 3,27	0,014*	0,005*	0,05*

NWC = Nostril width of the cleft side; NWNC = Nostril width of the noncleft side; NHC = Nostril height of the cleft side; NHNC = Nostril height of the noncleft side; CDA = Columella deviation angle; ISLD = Intersegmental lip distance; sd = Standardabweichung; m = manuell; d = digital; vs = versus; *p ≤ 0,05 (signifikant); **p ≤ 0,001 (hochsignifikant)

Tab. 9: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) mit Scharifi (2014) für ULK

In Tabelle 9 sind die Veränderungen einzelner Parameter im Vergleich zwischen manueller und digitaler Vermessung für isolierte Lippenspalten dargestellt. Für die Parameter NHNC (p = 0,04), CDA (p = 0,03) und ISLD (p = 0,05) konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Alle anderen Parameter weisen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Art der Vermessung auf.

4.2.5 Kritische Würdigung

Das NAM stellt eine effektive noninvasive Methode dar, um Lippen-Kiefer-Gaumenspalten adäquat prächirurgisch zu therapieren. Wie allgemein in der Medizin und Zahnmedizin gibt es auch im Bereich der PNAM eine Tendenz zur digitalen Evaluation der Effektivität (Pai et al. 2005, Liou et al. 2004, Singh et al. 2005, Bennun et al. 1999, Maull et al. 1999). Vor allem aufgrund der zahlreichen unterschiedlichen Therapiekonzepte ist eine digitale Befunderhebung, virtuelle Planung, digitale Datenerfassung und digitale Evaluation der Ergebnisse von besonderem Interesse (Ritschl et al. 2016, Bauer et al. 2017, Loeffelbein et al. 2016). So können abweichende Therapiekonzepte verschiedener Therapiezentren miteinander verglichen und Erfahrungen ausgetauscht werden. Dies würde nicht nur zu einer Verbesserung der Therapie führen, sondern auch den interdisziplinären Dialog fördern. Zudem wird der Informationsaustausch durch virtuelle Modelle beschleunigt. Die Archivierung und Verfügbarkeit virtueller Modelle stellt zudem einen wesentlichen Vorteil dar.

Wie in dieser Studie gezeigt werden konnte, ist die digitale Vermessung konventioneller Modelle durchaus ein zukunftsfähiges Konzept. Die Limitierung liegt hierbei jedoch in der Qualität der Situationsmodelle. Mit der Entwicklung von Gesichtsscannern und der fortgeschrittenen Technologie der intraoralen Scanner aus dem Bereich der Zahnmedizin könnten zukünftig nicht nur digitale intraorale und extraorale Modelle erstellt werden. Vielmehr würden sie eine Vielzahl von weiteren Informationen liefern, wie zum Beispiel die Veränderung der Physiognomie oder die Darstellung in Farbe.

Die Ziele des NAM sind zum einen das Annähern der Alveolarsegmente und zum anderen die Verbesserung der Symmetrie der Nase. Hierzu sind zahlreiche Studien entstanden (Grayson et al. 1993, 1999, 2001, Pai et al. 2005, Liou et al. 2004, 2007, Loeffelbein et al. 2013). Der fehlende Therapiekonsens lässt jedoch einen Vergleich der Studien nur schwerlich zu (Abbott und Meara 2012). Zudem sind die Methoden der NAM Therapie und deren statistische Evaluation höchst unterschiedlich (van der Hijden et al. 2013). Zumindest eine einheitliche Definition von anthropometrischen Messpunkten und deren Bestimmung und Vermessung sollte die Grundlage für zukünftige Studien bilden. Langzeitstudien zum langfristigen Erfolg der NAM

Therapie sind ebenfalls nur unzureichend vorhanden. Des Weiteren fehlen ausreichend evidenzbasierte Studien höheren Levels um eine Beurteilung hinsichtlich des NAM zu treffen (Abott und Meara 2012). Das PNAM stellt eine vielversprechende Methode dar und sollte mittels genauerer wissenschaftlicher Methoden untersucht werden.

Fragestellungen die im Laufe dieser Studie aufgekommen sind und weiterer wissenschaftlicher Betrachtung bedürfen sind Folgende:

Wie können einheitliche anthropometrische Messpunkte und Messstrecken festgelegt werden?

Wie können einheitliche Messverfahren entwickelt werden?

Wie können Gesichtsscanner und intraorale Scanner zukünftig konventionelle Abformungen und Modelle ablösen?

Wie kann das Ergebnis der PNAM bei Therapiebeginn festgelegt werden?

Wie kann das Ergebnis der PNAM bei Therapiebeginn virtuell simuliert werden?

5 Zusammenfassung

An der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Technischen Universität München wurden im Zeitraum von März 2010 bis November 2012 insgesamt 27 Patienten mittels des prächirurgischen Nasoalveolar Molding (PNAM) nach Grayson therapiert.

PNAM ist eine noninvasive Methode zur Korrektur der Nasenform und Nasensymmetrie bei bestehender einseitiger als auch beidseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG).

Mit Hilfe des PNAM ist eine statistisch signifikante Veränderung des intersegmental alveolar distanc (ISAD), intersegmental lip distance (ISLD), nostril height (NH), nostril width (NW), columella length (CL), columella deviation angle (CDA) und premaxilla deviation angle (PDA) zu beobachten. Zudem wird eine günstige Ausgangssituation für den anstehenden operativen Spaltverschluss geschaffen.

Die digitale 3-dimensionale Analyse des Therapieverlaufs bietet genauere Möglichkeiten der Auswertung, Archivierung und Effektivitätskontrolle im Vergleich zur analogen Methode.

6 Verzeichnisse

Abb. 1: Unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	9
Abb. 2: Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	9
Abb. 3: NAM-Apparatur auf Modell.....	16
Abb. 4: Unilaterale LKG, NAM-Apparatur in situ	16
Abb. 5: Bilaterale LKG, NAM-Apparatur in situ.....	16
Abb. 6: Unilaterale LKG, Nasensteg in situ	23
Abb. 7: Intraoperative Einprobe des Nostril-Templates	24
Abb. 8: Beispiel intraoraler Messpunkte	26
Abb. 9: Beispiel intraoraler Strecken und Winkel	27
Abb. 10: Beispiel extraoraler Messpunkte, Messstrecken und Winkel	30
Abb. 11: Manuelle Vermessung (mit freundlicher Genehmigung von Loeffelbein et al.).....	31
Abb. 12: Geomagic Qualify 2013: Datei öffnen	32
Abb. 13: Geomagic Qualify 2013: Import	33
Abb. 14: Geomagic Qualify 2013: Modell Rotation.....	34
Abb. 15: Geomagic Qualify 2013: Punkt auswählen	35
Abb. 16: Geomagic Qualify 2013: Punkt setzen.....	35
Abb. 17: Geomagic Qualify 2013: 3D Analyse	36
Abb. 18: Geomagic Qualify 2013: Strecke messen.....	37
Abb. 19: Geomagic Qualify 2013: Linie auswählen.....	38
Abb. 20: Geomagic Qualify 2013: Linie erstellen	38
Abb. 21: Geomagic Qualify 2013: Winkel auswählen.....	39

Abb. 22: Geomagic Qualify 2013: Winkel messen	39
Graph. 1: Veränderung von NWC, ULKG	43
Graph. 2: Veränderung von NHC, ULKG	44
Graph. 3: Veränderung von CDA, ULKG	45
Graph. 4: Veränderung von ISAD, ULKG	46
Graph. 5: Veränderung von ISLD, ULKG	47
Graph. 6: Veränderung von NHR, BLKG	49
Graph. 7: Veränderung von NHL, BLKG	50
Graph. 8: Veränderung von CL, BLKG	51
Graph. 9: Veränderung von ISADR, BLKG	52
Graph. 10: Veränderung von ISADL, BLKG	53
Graph. 11: Veränderung von ISLDR, BLKG	54
Graph. 12: Veränderung von ISLDL, BLKG	55
Graph. 13: Veränderung von PDA, BLKG	56
Graph. 14: Veränderung von NHC, UCL	58
Graph. 15: Veränderung von NHNC, UCL	59
Graph. 16: Veränderung von CDA, UCL	60
Graph. 17: Veränderung von ISLD, UCL	61
Tab. 1: Signifikanzniveau	40
Tab. 2: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für ULKG (n = 8)	42
Tab. 3: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für BLKG (n = 10)	48
Tab. 4: Deskriptive Analyse anatomischer Parameter für ULK (n = 9)	57

Tab. 5: Vergleich der Ergebnisse von Liou et al. (2007) und Scharifi (2014) für BLKG	67
Tab. 6: Vergleich der Ergebnisse von Spengler et al. (2006) und Scharifi (2014) für BLKG	68
Tab. 7: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) und Scharifi (2014) für ULKG	75
Tab. 8: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) und Scharifi (2014) für BLKG	76
Tab. 9: Vergleich der Ergebnisse von Loeffelbein et al. (2013) mit Scharifi (2014) für ULK.....	77

7 Literatur

- Abbott, M. M. and Meara, J. G. "Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious?" *Plast Reconstr Surg* 130 (2012) 659-666
- Akcam, M.O., Evirgen, S. , Uslu, O., Memikoğlu, U.T. "Dental anomalies in individuals with cleft lip and/or palate." *Eur J Orthod* 32 (2010) 207-213
- Al Jamal, G.A., Hazza'a, A.M., Rawashdeh, M.A. "Prevalence of dental anomalies in a population of cleft lip and palate patients." *Cleft Palate Craniofac J* 47 (2010) 413-420
- Alsdorf, R., Wyszynski, D. F. "Teratogenicity of sodium valproate." *Expert Opin Drug Saf* 4 (2005) 345-353
- Bauer, F.X. , Schönberger, M., Gattinger, J., Eblenkamp, M., Wintermantel, E., Rau, A., Güll, F.D., Wolff, K.D., Loeffelbein, D.J. "RapidNAM: generative manufacturing approach of nasoalveolar molding devices for presurgical cleft lip and palate treatment." *Biomed Tech* 62 (2017) 407-14
- Bennun, R. D. and Figueroa, A. A. "Dynamic presurgical nasal remodeling in patients with unilateral and bilateral cleft lip and palate: modification to the original technique." *Cleft Palate Craniofac J* 43 (2006) 639-648
- Bennun, R.D., Perandones, C., Sepiarsky, V.A., Chantiri, S.N., Aguirre, M.I., Dogliotti, P.L. "Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: A 6-Year Follow-Up." *Plast Reconstr Surg* 104 (1999) 616-630
- Bianchi, F., Calzolari, E., Ciulli, L., Cordier, S., Gualandi, F., Pierini, A., Mossey, P. "Environment and genetics in the etiology of cleft lip and cleft palate with reference to the role of folic acid." *Epidemiol Prev* 24 (2000) 21-27

- Bill, J., Proff, P., Bayerlein, T., Blens, T., Gedrange, T., Reuther, J. "Orthognathic surgery in cleft patients." J Craniomaxillofac Surg 34 (2006) 77-81
- Brito, L.A., Meira, J.G., Kobayashi, G.S., Passos-Bueno, M.R. "Genetics and management of the patient with orofacial cleft." Plast Surg Int 2012 (2012) 1-11
- Burston, W.R. "The early treatment of cleft palate conditions." Dent Pract. 9 (1958) 41-56
- Chang, C. S., Por, Y. C., Liou, E. J., Chang, C. J., Chen, P. K. and Noordhoff, M. S. "Long-term comparison of four techniques for obtaining nasal symmetry in unilateral complete cleft lip patients: a single surgeon's experience." Plast Reconstr Surg 126 (2010) 1276-1284.
- Cobourne, M.T. "The complex genetics of the lip and palate." Eur J Orthod 26 (2004) 7-16
- Da Silveira, A. C., Oliveira, N., Gonzalez, S., Shahani, M., Reisberg, D., Daw Jr, J. L. and Cohen, M. "Modified nasal alveolar molding appliance for management of cleft lip defect." J Craniofac Surg 14 (2003) 700-703
- Daskalogiannakis, J., Mehta, M. "The need for orthognathic surgery in patients with repaired complete unilateral and complete bilateral cleft lip and palate." Cleft Palate Craniofac J 46 (2009) 498-502
- Dixon, M.J., Marazita, M.L., Beaty, T.H., Murray, J.C.. "Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences." Nat Rev Genet 12 (2011) 167-178
- Fedeles, J. and Ziak, P. "Nasoalveolar molding in complete cleft lip nasal deformity patients." Bratisl Lek Listy 113 (2012) 293-297

- Figueroa, A.A., Reisberg, D.J., Polley, J.W., Cohen, M. "Intraoral-appliance modification to retract the premaxilla in patients with bilateral cleft lip." *Cleft Palate Craniofac J* 33 (1996) 497-500
- Fisher, D.M., Mann, R.J.. "A model for the cleft lip nasal deformity." *Plast Reconstr Surg* 101 (1998) 1448-1456
- Fluke, M.M., Bronfin, D.R., Superneau, D.W. Moses, M.H.. "Aberrant retropharyngeal internal carotid artery in a child with spondyloepimetaphyseal dysplasia and cleft palate." *Cleft Palate Craniofac J* 33 (1996) 337-339
- Fogh-Andersen, P. "Inheritance of harelip and cleft Palate. *Domus biologiae hereditariae humanae.*" University of Copenhagen, Copenhagen, 1942
- Georgiade, N.G., Mladick, R.A., Thorne, F.L.. "Positioning of the premaxilla in bilateral cleft lips by oral pinning and traction." *Plast Reconstr Surg* 41 (1968) 240-243
- Georgiade, N.G., Latham, R.A. "Maxillary arch alignment in the bilateral cleft lip and palate infant, using pinned coaxial screw appliance." *Plast Reconstr Surg* 56 (1975) 52-60
- Goenjian, H.A., Chiu, E.S., Alexander, M.E., Hilaire, H.St., Moses, M. "Incidence of cleft pathology in greater new orleans before and after hurricane katrina." *Cleft Palate Craniofac J* 48 (2011) 757-761
- Gomez, D. F., Donohue, S. T. , Figueroa, A. A., Polley, J. W. "Nasal changes after presurgical nasoalveolar molding (PNAM) in the unilateral cleft lip nose." *Cleft Palate Craniofac J* 49 (2012) 689-700
- Gorlin, R.J., Sedano, H.O., Cervenka, J. "Popliteal pterygium syndrome . A syndrome comprising cleft lip-palate, popliteal and intercrural pterygia, digital and genital anomalies." *Pediatrics* 41 (1968) 503-509

- Grayson, B.H., Cutting, C.B., Wood, R. "Preoperative columella lengthening in bilateral cleft lip and palate." *Plast Reconstr Surg* 92 (1993) 1422-1423
- Grayson, B.H., Cutting, C.B.. "Presurgical nasoalveolar orthopedic molding in primary correction of the nose, lip, and alveolus of infants born with unilateral and bilateral clefts." *Cleft Palate Craniofac J* 38 (2001) 193-198
- Grayson, B. H. and Garfinkle, J. S. "Early cleft management: the case for nasoalveolar molding." *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 145 (2014) 134-142
- Grayson, B.H., Santiago, P.E., Brecht, L.E., Cutting, C.B. "Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 36 (1999) 486-498
- Hagberg, C., Larson, O., Milerad, J.. "Incidence of cleft lip and palate and risks of additional malformations." *Cleft Palate Craniofac J* 35 (1998) 40-45
- Herman, S.B., Guo, T., McGinn, D.M., Blonska, A., Shanske, A.L., Bassett, A.S., Chow, E.W., Bowser, M., Sheridan, M., Beemer, F., Devriendt, K., Swillen, A., Breckpot, J., Digilio, M.C., Marino, B., Dallapiccola, B., Carpenter, C., Zheng, X., Johnson, J., Chung, J., Higgins, A.M., Philip, N., Simon, T., Coleman, K., Heine-Suner, D, Rosell, J., Kates, W., Devoto, M., Zackai, E., Wang, T., Shprintzen, R., Emanuel, B.S., Morrow, B.E., International Chromosome 22q11.2 Consortium. "Overt cleft palate phenotype and Tbx1 genotype correlations in velo-cardio-facial/digeorge/22q11.2 deletion syndrome patients." *Am J Med Genet A* 158A (2012) 2781-2787
- Hodgkinson, P.D., Brown, S., Duncan, D., Grant, C., McNaughton, A., Thomas, P., Mattick, C.R.. "Management of children with cleft lip and palate: A review describing the application of multidisciplinary team working in this condition based upon the experiences of a regional cleft lip and palate centre in the united kingdom." *Fetal and Maternal Medicine Review* 16 (2005) 1-27

- Honda, Y., Suzuki, A., Nakamura, N., Ohishi, M. "Relationship between primary palatal form and maxillofacial growth in Japanese children with unilateral cleft lip and palate: Infancy to adolescence." *Cleft Palate Craniofac J* 39 (2002) 527-534
- Hotz, M., Gnoinski, W. "Comprehensive care of cleft lip and palate children at Zürich university: a preliminary report." *Am J Orthod* 70 (1976) 481-504
- Hotz, M.M. "Pre- and early postoperative growth-guidance in cleft lip and palate cases by maxillary orthopedics (an alternative procedure to primary bone-grafting)." *Cleft Palate J* 6 (1969) 368-372
- Huddart, A.G. "Presurgical changes in unilateral cleft palate subjects." *Cleft Palate J* 16 (1979) 147-157
- Huebener, D.V., Liu, J.R.. "Maxillary orthopedics." *Clin Plast Surg* 20 (1993) 723-732
- Huyskens, R.W., Katsaros, C., Van 't Hof, M.A., Kuijpers-Jagtman, A.M. "Dental age in children with a complete unilateral cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 43 (2006) 612-615
- Jacobson, B.N., Rosenstein, S.W. "Early maxillary orthopedics: a combination appliance." *Cleft Palate J* 2 (1965) 369-376
- Johnston, M.C., Bronsky, P.T. "Prenatal craniofacial development: new insights on normal and abnormal mechanisms." *Crit Rev Oral Biol Med* 6 (1995) 368-422
- Kim, S. K., Cha, B. H., Lee, K. C., Park, J. M. "Primary correction of unilateral cleft lip nasal deformity in Asian patients: anthropometric evaluation." *Plast Reconstr Surg* 114 (2004) 1373-1381
- Kjær, I. "Dental approach to craniofacial syndromes: how can developmental fields show us a new way to understand pathogenesis?" *Int J Dent* 2012 (2012) 1-10

- Kozelj, V. "Changes produced by presurgical orthopedic treatment before cheiloplasty in cleft lip and palate patients." *Cleft Palate Craniofac J* 36 (1999) 515-521
- Kramer, G.J., Hoeksma, J.B., Prah-Andersen, B. "Emergence of the deciduous incisors in CLP children." *Eur J Orthod* 11 (1989) 265-270
- Kramer, G.J., Hoeksma, J.B., Prah-Andersen, B. "Emergence of the deciduous canines and molars in CLP children." *Eur J Orthod* 15 (1993) 65-71
- Kuijpers-Jagtman, A.M. "Evidence-based orthodontics, still a long way to go." *Ned Tijdschr Tandheelkd* 110 (2003) 20-24
- Kuijpers-Jagtman, A.M., Al Yami, E.A., van 't Hof., M.A. "Long-term stability of orthodontic treatment." *Ned Tijdschr Tandheelkd* 107 (2000) 178-181
- Latham, R.A. "Orthopedic advancement of the cleft maxillary segment: a preliminary report." *Cleft Palate J* 17 (1980) 227-233
- Liao, Y. F., Wang, Y. C., Chen, I. J., Pai, C. J., Ko, W. C. "Comparative outcomes of two nasoalveolar molding techniques for bilateral cleft nose deformity." *Plast Reconstr Surg* 133 (2014) 103-110
- Liou, E.J., Subramanian, M., Chen, P.K. "Progressive changes of columella length and nasal growth after nasoalveolar molding in bilateral cleft patients: a 3-year follow-up study." *Plast Reconstr Surg* 119 (2007) 642-648
- Liou, E.J., Subramanian, M., Chen, P.K., Huang, C.S. "The progressive changes of nasal symmetry and growth after nasoalveolar molding: a three-year follow-up study." *Plast Reconstr Surg* 114 (2004) 858-864
- Loeffelbein, D.J., Güll, F.D., Bauer, F., Wintermantel, E. "Presurgical Nasoalveolar Molding for Cleft Lip and Palate: The Application of Digitally Designed Molds." *Plast Reconstr Surg*. 137 (2016) 903e-4e

- Loeffelbein, D. J., Rau, A., Wolff, K. D. "Impression technique for monitoring and virtual treatment planning in nasoalveolar moulding." *Br J Oral Maxillofac Surg* 51 (2013) 898-901
- Lowry, R.B., Renwick, D.H.. "Incidence of cleft lip and palate in British Columbia Indians." *J Med Genet* 6 (1969) 67-69
- Lowry, R.B., Trimble, B.K. "Incidence rates for cleft lip and palate in British Columbia 1952-71 for North American Indian, Japanese, Chinese and total populations: secular trends over twenty years." *Teratology* 16 (1977) 277-283
- Mars, M., Asher-McDade, C., Brattström, V., Dahl, E., McWilliam, J., Mølsted, K., Plint, D.A., Prah-Andersen, B., Semb, G., Shaw, W.C. "A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 3. Dental arch relationships." *Cleft Palate Craniofac J* 29 (1992) 405-408
- Mars, M., Plint, D.A., Houston, W.J., Bergland, O., Semb, G. "The Goslon Yardstick: a new system of assessing dental arch relationships in children with unilateral clefts of the lip and palate." *Cleft Palate J* 24 (1987) 314-32
- Matsuo, K., Hirose, T. "Nonsurgical correction of cleft lip nasal deformity in the early neonate." *Ann Acad Med Singapore* 17 (1988) 358-365
- Matsuo, K., Hirose, T. "Preoperative non-surgical over-correction of cleft lip nasal deformity." *Br J Plast Surg* 44 (1991) 5-11
- Matsuo, K., Hirose, T., Otagiri, T., Norose, N. "Repair of cleft lip with nonsurgical correction of nasal deformity in the early neonatal period." *Plast Reconstr Surg* 83 (1989) 25-31
- Matsuo, K., Hirose, T., Tomono, T., Iwasawa, M., Katohda, S., Takahashi, N., Koh, B. "Nonsurgical correction of congenital auricular deformities in the early neonate: a preliminary report." *Plast Reconstr Surg* 73 (1984) 38-51

- Mauil, D.J., Grayson, B.H., Cutting, C.B., Brecht; L.L., Bookstein, F.L., Khorrambadi, D., Webb, J.A., Hurwitz, D.J. "Long-term effects of nasoalveolar molding on three-dimensional nasal shape in unilateral clefts." *Cleft Palate Craniofac J* 36 (1999) 391-397
- McComb, H.K. "Primary correction of unilateral cleft lip nasal deformity: a 10-year review." *Plast Reconstr Surg* 75 (1985) 791-799
- McComb, H. K., Coghlan, B.A. "Primary repair of the unilateral cleft lip nose: completion of a longitudinal study." *Cleft Palate Craniofac J* 33 (1996) 23-30
- McNeil, C.K. "Orthodontic procedures in the treatment of congenital cleft palate." *Dent. Rec.* 70 (1950) 126–132
- Menezes, R., Vieira A.R. "Dental anomalies as part of the cleft spectrum." *Cleft Palate Craniofac J* 45 (2008) 414-419
- Murray, J.C. "Gene/environment causes of cleft lip and/or palate." *Clin Genet* 61 (2002) 248-256
- Murray, J.C., Schutte, B.C.. "Cleft palate: players, pathways, and pursuits." *J Clin Invest* 113 (2004) 1676-1678
- Nakajima, T., Yoshimura, Y., Kami, T. (1986). "Refinement of the "reverse-U" incision for the repair of cleft lip nose deformity." *Br J Plast Surg* 39 (1986) 345-351
- Natsume, N., Kawai, T. Incidence of cleft lip and cleft palate in 39,696 Japanese babies born during 1983." *Int J Oral Maxillofac Surg* 15 (1986) 565-568
- Niswander, J.D., Adams, M.S. "Oral clefts in the American Indian." *Public Health Rep* 82 (1967) 807-812
- Olive, D., Gilgenkrantz, S., Cabrol, C., Wolkowicz, M.W. "Crying Cat Syndrome (5p-) with cleft palate." *Pediatrics* 23 (1968) 795-800

- Pai, B.C., Ko, E.W., Huang, C.S., Liou, E.J. "Symmetry of the nose after presurgical nasoalveolar molding in infants with unilateral cleft lip and palate: a preliminary study." *Cleft Palate Craniofac J* 42 (2005) 658-663
- Panula, K., Lovius, B.B., Pospisil, O.A. "The need for orthognathic surgery in patients born with complete cleft palate or complete unilateral cleft lip and palate." *Oral Surg Oral Diagn* 4 (1993) 23-28
- Park, S., Aiba, E., Haga, N., Kitano, I. "Cleft palate in spondyloepiphyseal dysplasia congenita: case reports." *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 35 (2001) 419-423
- Pradel, W., Bartsch, O., Mueller, R., Lauer, G. Eckelt, U. "DiGeorge syndrome/velcardiofacial syndrome: oral and maxillofacial surgery." *HNO* 51 (2003) 755-758
- Prahl-Andersen, B. "Quality management in orthodontics." *J Orofac Orthop* 66 (2005) 491-498
- Pöyry, M., Nyström, M., Ranta, R. "Tooth development in children with cleft lip and palate: a longitudinal study from birth to adolescence." *Eur J Orthod* 11 (1989) 125-130
- Qasim, M., Shaukat, M. "Popliteal pterygium syndrome: a rare entity." *APSP J Case Rep* 3 (2012) 5
- Reisberg, D.J., Figueroa, A.A., Gold, H.O. "An intraoral appliance for management of the protrusive premaxilla in bilateral cleft lip." *Cleft Palate J* 25 (1988) 53-57
- Ritschl, L.M., Rau, A., Güll, F.D., diBora, B., Wolff, K.D., Schönberger, M., Wintermantel, E., Loeffelbein, D.J. "Pitfalls and solutions in virtual design of nasoalveolar molding plates by using CAD/CAM technology--A preliminary clinical study." *J Craniomaxillofac Surg.* 44 (2016) 453-9

- Rizos, M., Spyropoulos, M.N. "Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment." *Eur J Orthod* 26 (2004) 17-24
- Rosenstein, S.W., Jacobson, B.N. "Early maxillary orthopedics: a sequence of events." *Cleft Palate J* 4 (1967) 197-204
- Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H., Schuffenhauer, S., Oechsler, H., Belohradsky, B., Prieur, M., Aurias, A., Raymond, F.L., Clayton-Smith, J., Hatchwell, E., McKeown, C., Beemer F.A., Dallapiccola, B., Novelli, G., Hurst J.A., Ignatius, J., Green, A.J., Winter, R.M., Brueton, L., Brøndum-Nielsen, K., Scambler P.J. "Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study." *J Med Genet* 34 (1997) 798-804
- Salyer, K.E. "Primary correction of the unilateral cleft lip nose: a 15-year experience." *Plast Reconstr Surg* 77 (1986) 558-568
- Salyer, K.E. "Early and late treatment of unilateral cleft nasal deformity." *Cleft Palate Craniofac J* 29 (1992) 556-569
- Schwenzer, K., Holberg, C., Hagenmaier, C., Bacher, M., Kunz, B., Cornelius C.P., Schwenzer, N., Ehrenfeld, M. "Positioning of the premaxilla in cases of bilateral cleft lip, alveolus and palate using Latham's appliance." *Mund Kiefer Gesichtschir* 7 (2003) 25-30
- Shaw, W.C., Semb, G., Nelson, P., Brattström, V., Mølsted, K., Prahl-Andersen, B., Gundlach, K.K. "The Eurocleft project 1996-2000: overview." *J Craniomaxillofac Surg* 29 (2001) 131-140
- Singh, G. D., Levy-Bercowski, D., Santiago, P. E. "Three-dimensional nasal changes following nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate: geometric morphometrics." *Cleft Palate Craniofac J* 42 (2005) 403-409

- Sischo, L., Chan, J. W., Stein, M., Smith, C., van Aalst, J., Broder, H. L. "Nasoalveolar Molding: Prevalence of Cleft Centers Offering NAM and Who Seeks It." *Cleft Palate Craniofac J* 49 (2012) 270-275
- Spengler, A.L., Chavarria, C., Teichgraeber, J.F., Gateno, J., Xia, J.J. "Presurgical nasoalveolar molding therapy for the treatment of bilateral cleft lip and palate: A preliminary study." *Cleft Palate Craniofac J* 43 (2006) 321-328
- Stark, R.B., Kaplan, J.M. "Development of the cleft lip nose." *Plast Reconstr Surg* 51 (1973) 413-415
- Suri, S., Disthaporn, S., Atenafu, E. G., Fisher, D. M. "Presurgical presentation of columellar features, nostril anatomy, and alveolar alignment in bilateral cleft lip and palate after infant orthopedics with and without nasoalveolar molding." *Cleft Palate Craniofac J* 49 (2012) 314-324
- Suri, S., Tompson, B.D. "A modified muscle-activated maxillary orthopedic appliance for presurgical nasoalveolar molding in infants with unilateral cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 41 (2004) 225-229
- Suzuki, A., Mukai, Y., Ohishi, M., Miyanoshita, Y., Tashiro, H.. "Relationship between cleft severity and dentocraniofacial morphology in Japanese subjects with isolated cleft palate and complete unilateral cleft lip and palate." *Cleft Palate Craniofac J* 30 (1993) 175-181
- Tanaka, T. " A clinical, genetic and epidemiologic study on cleft lip and-or cleft palate." *Jinrui Idengaku Zasshi* 16 (1972) 278-308
- Tolarová, M.M., Cervenka, J. "Classification and birth prevalence of orofacial clefts." *Am J Med Genet* 75 (1998) 126-137
- Urbanova, W., Kotova, M., Vankova, Z.. "The incidence of cleft lip and palate in the Czech Republic in 1994-2008." *Bratisl Lek Listy* 114 (2013) 474-479

- van der Heijden, P., Dijkstra, P. U., Stellingsma, C., van der Laan, B. F., Korsten-Meijer, A. G., , Goorhuis-Brouwer, S. M. "Limited evidence for the effect of presurgical nasopalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research." *Plast Reconstr Surg* 131 (2013) 62e-71e
- Vanderas, A.P. "Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review." *Cleft Palate J* 24 (1987) 216-225
- Vieira, A.R., McHenry, T.G., Daack-Hirsch, S., Murray, J.C., Marazita M.L. "A genome wide linkage scan for cleft lip and palate and dental anomalies." *Am J Med Genet A* 146A (2008) 1406-1413
- Wantia, N., Rettinger, G. "The current understanding of cleft lip malformations." *Facial Plast Surg* 18 (2002) 147-153
- Winters, J.C., Hurwitz, D.J. "Presurgical orthopedics in the surgical management of unilateral cleft lip and palate." *Plast Reconstr Surg* 95 (1995) 755-764
- Wong, G. B., Burvin, R., Mulliken, J. B. "Resorbable internal splint: an adjunct to primary correction of unilateral cleft lip-nasal deformity." *Plast Reconstr Surg* 110 (2002) 385-391
- Wyszynski, D.F., Beaty, T.H. "Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts." *Teratology* 53 (1996) 309-317
- Wyszynski, D.F., Wu, T. "Prenatal and perinatal factors associated with isolated oral clefting." *Cleft Palate Craniofac J* 39 (2002) 370-375
- Yeow, V. K., Chen, P. K., Chen, Y. R., Noordhoff, S. M. "The use of nasal splints in the primary management of unilateral cleft nasal deformity." *Plast Reconstr Surg* 103 (1999) 1347-1354

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Klaus-Dietrich Wolff für die Überlassung des Themas sehr herzlich danken.

Ein besonderer Dank richtet sich an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Denys Loeffelbein für die Unterstützung, Förderung und Betreuung dieser Arbeit von der Planung bis zur Niederschrift. Aus einem Förderer wurde über die Jahre ein Freund. Herzlichen Dank Denys für Deine Geduld.

Von Herzen möchte ich mich bei meiner Frau Annette, meinen Eltern und Geschwistern für die Begleitung auf meinem Lebensweg mit Geduld, Liebe und Unterstützung bedanken. Ohne Euch hätte ich es nicht so weit gebracht. Danke.

Insbesondere möchte ich auch einen großen Dank an alle aussprechen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Besonders hervorzuheben sind Dr. Peter Schill und Frau Simona Koch für ihre redaktionelle Tätigkeit.