

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. J. Wiltfang)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Experimentelle Untersuchungen**  
**zur neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft**  
**bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Kai Receveur**

aus Detmold

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Dr. V. Gaßling

2. Berichterstatter: Prof. Dr. C. Dörfer

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2017

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.06.2017

Für  
meine Eltern

## **Inhaltsverzeichnis**

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1       | Das Krankheitsbild der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte                        | 1         |
| 1.2       | Die Messung der Hirnströme und ihre Darstellung im Elektroenzephalogramm | 3         |
| 1.3       | Die kontingente negative Variation                                       | 5         |
| 1.4       | Psychosoziale Gesichtspunkte der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte              | 7         |
| 1.5       | Hypothesen   | 8         |
| <b>2.</b> | <b>Material und Methoden</b>   | <b>9</b>  |
| 2.1       | Versuchspersonen   | 9         |
| 2.2       | Versuchsaufbau   | 9         |
| 2.2.1     | Fragebögen   | 10        |
| 2.2.2     | Die Messung der kontingenten negativen Variation                         | 11        |
| 2.3       | Datenauswertung  | 13        |
| 2.3.1     | Auswertung der Fragebögen  | 13        |
| 2.3.2     | Auswertung der kontingenten negativen Variation                          | 14        |
| 2.4       | Statistische Auswertung  | 15        |
| <b>3.</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>16</b> |
| 3.1       | Demographische Auswertung  | 16        |
| 3.2       | Vergleich der Fragebögen   | 17        |
| 3.3       | Vergleich der Amplituden der kontingenten negativen Variation            | 19        |
| 3.4       | Vergleich der iCNV-Mittelwerte   | 21        |
| 3.5       | Vergleich der Habituation  | 22        |
| <b>4.</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>24</b> |
| <b>5.</b> | <b>Zusammenfassung</b>   | <b>31</b> |
| <b>6.</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>33</b> |
| <b>7.</b> | <b>Anhang</b>  | <b>38</b> |

|            |                    |           |
|------------|--------------------|-----------|
| <b>8.</b>  | <b>Abkürzungen</b> | <b>44</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Danksagung</b>  | <b>45</b> |
| <b>10.</b> | <b>Lebenslauf</b>  | <b>46</b> |

# 1. Einleitung

## 1.1 Das Krankheitsbild der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Bei der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) handelt es sich um eine angeborene Fehlbildung des kraniofazialen Bereiches. Ihre Entstehung ist in der fehlerhaften Verschmelzung der Gesichtswülste während der Embryonalentwicklung begründet. Dieser Defekt tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:700 Lebendgeburten auf. Die Zahl schwankt jedoch in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit, der geographischen Lage, dem sozioökonomischen Status sowie den Umweltbedingungen des Individuums. So liegt das Risiko in der asiatischen und amerikanisch-indianischen Bevölkerung bei 1:500, in der europäischen Bevölkerung bei 1:1000 und in der afrikanischen Bevölkerung bei 1:2500 Lebendgeburten [1]. Damit stellt die LKGS die weltweit häufigste angeborene Fehlbildung der orofazialen Region dar [2]. Generell wird zwischen nicht-syndromalen und syndromalen LKGS unterschieden. Das heißt, die LKGS kann sich als eine in sich abgeschlossene Fehlbildung der Gesichtsregion manifestieren oder sie tritt als Teilsymptom eines übergeordneten, genetisch bedingten Syndroms auf. Der ersten Kategorie der nicht-syndromalen Spalten gehören ca. 70 % der Fälle an [3]. Die Spaltform kann sich hinsichtlich ihrer Ausprägungsform und ihres Schweregrades unterscheiden, grundsätzlich werden orofaziale Spalten in zwei Gruppen unterteilt:

Zur ersten Gruppe gehören all jene Spalten, die die Lippe, den Kiefer und den Gaumen betreffen (LKGS). Zur zweiten Gruppe all jene Spalten, die ausschließlich den Gaumen betreffen (Gaumenspalten; GS). Die LKGS können einseitig oder beidseitig sowie vollständig oder unvollständig sein. Weitere Unterformen sind bekannt. Die Entstehung einer LKGS findet während der frühen Embryogenese im Mutterleib statt. Als ungefährender Zeitpunkt für die Entstehung der Fehlbildung des primären Gaumens wird die 6. Embryonalwoche angesehen. Die Entwicklung des sekundären Gaumens beginnt ebenfalls in der 6. Embryonalwoche und endet in der 7.–8. Embryonalwoche, in dieser Zeit ist eine Fehlbildung des sekundären Gaumens möglich. Für Jungen beträgt das Verhältnis für Lippenspalten gegenüber Mädchen 2:1, wohingegen das Verhältnis für isolierte Gaumenspalten für Jungen gegenüber Mädchen 1:2 beträgt. Einseitige LKGS kommen mit 76 % am häufigsten vor. Dabei zählen durchgehende LKGS der linken Seite mit 52 % zu den verbreitetsten Spaltformen. Bilaterale und rechtsseitige LKGS haben einen Anteil von jeweils 24 % [1, 3]. Des Weiteren ist erwiesen, dass eine Verbindung zwischen der Spaltform eines Kindes und eines ebenfalls betroffenen Elternteils besteht. Hier scheint das Geschlecht sowohl des

betroffenen Elternteils als auch des Neugeborenen eine wichtige Rolle zu spielen. Die Autoren der betreffenden Studie kamen zu dem Schluss, dass die Form der Spalte nicht nur davon abhängig ist, ob ein Elternteil von derselben Spaltform betroffen ist, sondern auch vom Geschlecht des Neugeborenen. Bestimmte Kombinationen von Spaltform sowie Geschlecht bei Kind und Elternteil scheinen gehäuft aufzutreten [4].

Als Ursache für eine LKGS wird in der derzeitigen Literatur eine sogenannte multifaktorielle Genese angeführt, das heißt eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren [3]. Zu den genetischen Faktoren zählen all jene Veränderungen des Erbgutes während der Embryogenese, die zur Ausbildung einer LKGS führen. Unter anderem wird das IRF6-Gen beeinflusst, dessen Mutation eindeutig mit der Ausbildung von LKGS in Verbindung gebracht wird [1, 3]. Durch eine Vielzahl an genetischen Studien war es der Wissenschaft außerdem möglich, weitere Gene zu identifizieren, die bei der Pathogenese der LKGS eine signifikante Rolle zu spielen scheinen. Hierzu zählen das bereits erwähnte IRF6-Gen, das MSX1-Gen, das PVRL1-Gen, das TBX22-Gen sowie das FGFR1-Gen [3]. Bei den genetischen Faktoren wurden in jüngster Zeit des Weiteren zwei DNA-Loci beschrieben, die ebenfalls mit der Entstehung einer LKGS in Verbindung gebracht werden, hierbei handelt es sich um 17q22 und 10q25.3 [5].

Als umweltbedingte Faktoren werden all jene äußeren Faktoren betrachtet, die die Entstehung einer LKGS begünstigen, unter anderem der Medikamentenabusus von Statinen und Kortikoiden sowie Mangelernährungszustände während der Schwangerschaft. Bei diesen alimentären (ernährungsbedingten) Faktoren handelt es sich vor allem um einen Vitaminmangel, insbesondere die unzureichende Aufnahme von Folsäure, Vitamin-B-Komplexen, sowie zu geringe oder auch zu exzessive Aufnahme von Vitamin A [2]. Auch ein Alkohol- oder Nikotinabusus der Mutter während der Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor dar. Rauchen während der Schwangerschaft steigert erwiesenermaßen das Risiko für die Entstehung einer LKGS, so verursachen Rauchen und die damit verbundene Hypoxie unter anderem Genmutationen der für metabolische Stoffwechselwege wichtigen Enzyme GSTT1 (Glutathion S-Transferase T1) und NOS3 (Nitric Oxide Synthase 3) [1].

Die Therapie der LKGS basiert auf einem interdisziplinären Behandlungskonzept, das durch die Einbindung verschiedener fachärztlicher Disziplinen ein optimales Behandlungsergebnis anstrebt. Hierzu zählen neben der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie die Kieferorthopädie, Zahnmedizin, Logopädie, Phoniatrie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und die medizinische Psychologie. Als Behandlungsziele gelten die Minimierung von Wachstumsstörungen, die

Normalisierung von Nahrungsaufnahme und Atmung, eine Verbesserung der Ästhetik und Phonetik, sowie eine Verbesserung des Hörvermögens und der sozialen Akzeptanz.

Die Betroffenen sind gezwungen, sich von frühester Kindheit an zahlreichen Behandlungen und Operationen zu unterziehen. Direkt nach der Geburt wird für das Kind eine Trinkplatte angefertigt, die die Mundhöhle provisorisch zur Nasenhöhle verschließt und dem Neugeborenen die Nahrungsaufnahme ermöglichen soll. Die notwendigen Operationen gliedern sich im Folgenden – in Abhängigkeit von der fazialen und dentalen Entwicklung – in verschiedene Phasen: So erfolgt im Idealfall die Lippenkorrektur im Alter von 4 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt wird in den meisten Fällen darüber hinaus ein Paukenröhrchen eingesetzt, um eine häufig auftretende Störung der Mittelohrbelüftung zu therapieren. Um das erste Lebensjahr folgt dann der Verschluss des weichen und harten Gaumens. Ist die begleitende sprachtherapeutische Behandlung des Patienten nicht erfolgreich, so besteht die Möglichkeit, noch vor der Einschulung eine sprachverbessernde Operation durchzuführen. Mit Durchbruch des Eckzahnes wird dann eine Kieferspaltosteoplastik durchgeführt. Der eingesetzte Knochen soll dabei den Durchbruch des Eckzahnes unterstützen und die Alveolarfortsätze stabilisieren.

Die kieferorthopädische Behandlung beginnt um das siebte Lebensjahr. Neben der Regulierung von Zahnfehlstellungen soll durch verschiedene funktionskieferorthopädische Verfahren die spaltbedingte Unterentwicklung des Oberkiefers behandelt werden. Nach Abschluss des Wachstums können dann im Erwachsenenalter weitere Korrekturoperationen an den Kiefern und der Nase nötig werden [6]. Insgesamt gesehen, kann die Therapie von Patienten mit LKGS als gut bezeichnet werden. Dies liegt vor allem an der in den letzten Jahrzehnten rasanten Entwicklung mikrochirurgischer Techniken.

## **1.2 Die Messung der Hirnströme und ihre Darstellung im Elektroenzephalogramm**

Das Elektroenzephalogramm (EEG) stellt eine wissenschaftliche Methode dar, um die elektrophysiologischen Aktivitäten des Gehirns zu untersuchen. Das menschliche Gehirn dient hierbei als gerichtetes Stromfeld, in dem die Gehirnzellen fortlaufend elektrische Spannungen erzeugen. Diese können durch ein EEG sichtbar gemacht werden. Somit kann eine EEG-Aufzeichnung als Korrelat für die Hirnaktivität herangezogen werden [7]. Die Hirnströme werden mittels Elektroden, die an verschiedenen Stellen angebracht sind, nicht-invasiv von der Kopfhaut abgeleitet. Genauer bezeichnet der Begriff EEG ein Spannungs-Zeit-Diagramm, das die Spannungsschwankungen zwischen zwei Punkten graphisch sichtbar macht. Die Ableitungen werden als Wellen erkennbar und zeigen Unterschiede hinsichtlich

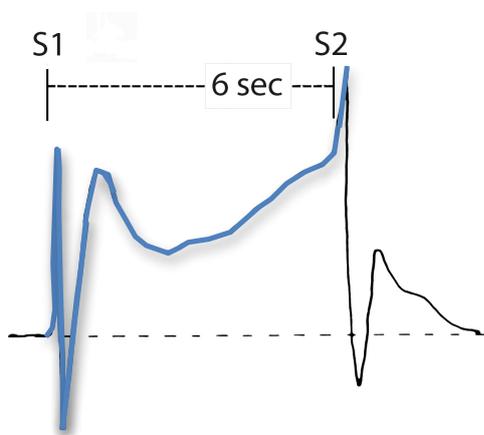
ihrer Wellenform, Frequenz und Amplitude. Als Hauptanwendungsgebiet eines EEGs ist die Diagnostik von Abweichungen der normalen Hirnfunktion bei verschiedenen Krankheiten wie z. B. Epilepsie zu nennen. Verschiedene Parameter zeigen ihren Einfluss auf den Kurvenverlauf und die charakteristischen Eigenschaften der Gehirnwellen. Beispielsweise spielen hier die jeweilige Form der Stimulation, die metabolischen Gegebenheiten und auch das jeweilige Aufmerksamkeitslevel des Probanden eine Rolle. Beim EEG wird zwischen den Begriffen „Spontan-EEG“ und „ereigniskorreliertes Potential“ (*event related potential, ERP*) unterschieden. Ersteres bezeichnet die Aufzeichnung von Hirnströmen, die ereignisunabhängig und spontan auftreten und eine Art Grundrhythmus des Gehirns abhängig vom Bewusstseinszustand (Schlaf-Wach-Rhythmus) darstellen. Das Spontan-EEG weist ein charakteristisches Bild auf, so liegt die Frequenz zwischen 0 und 50 Hz und die Amplitude zwischen 0 und 200  $\mu\text{V}$  [7]. Überlagert wird das Spontan-EEG von ereigniskorrelierten Potentialen, deren Ausprägungsform die Verarbeitung von internen sowie externen Reizen im Gehirn widerspiegeln. Die ereigniskorrelierten Potentiale stehen unter dem Einfluss von physiologischen (kortikale Erregung, neuronales Aktivierungslevel, kortikale Erregbarkeit) und psychologischen Faktoren (Motivation, Aufmerksamkeit und Mobilisation von Ressourcen) [8, 9]. Durch eine sich anschließende analytische Mittelwertbildung (*Averaging*) werden die ereigniskorrelierten Potentiale, deren Amplituden sehr klein sind und die sich immer nur lokal stark begrenzt an der Hirnoberfläche präsentieren, sichtbar gemacht. Basierend auf der Einteilung von Vaughan et al. [10] können die ereigniskorrelierten Potentiale übersichtshalber in vier verschiedene Typen unterteilt werden:

1. das sensorisch evozierte Potential
2. das motorisch evozierte Potential
3. das ereigniskorrelierte Potential
4. die langsamen Potentialverschiebungen (langsame Potentiale; LP), zu denen auch die kontingente negative Variation (CNV) zählt.

### 1.3 Die kontingente negative Variation

Die CNV zählt, wie bereits erwähnt, zu den langsamen Potentialverschiebungen der ereigniskorrelierten Potentiale. Sie wurde erstmals 1964 durch Walter et al. beschrieben [11]. Physiologisch gesehen, repräsentiert die CNV-Amplitude genauer die auf eine Aktivierung folgende Erregung dendritischer Äste von neurokortikalen Pyramidenzellen der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Schleife [12]. Vom auslösenden Reiz ausgehend, schließen sich diese langsamen negativen Potentialverschiebungen mit einer Latenz von 500 ms bis zu mehreren Sekunden an. Wie der englische Ausdruck bereits andeutet, besteht die CNV aus einer negativen Potentialverschiebung, die zwischen zwei direkt aufeinanderfolgenden Reizen zustande kommt. Bei der CNV findet ein Standard-Paradigma Anwendung, das sogenannte „S1-S2-Paradigma“. Dies ist auch in der vorliegenden Doktorarbeit der Fall.

Bei diesem „S1-S2-Paradigma“ werden dem Probanden zwei Reize präsentiert, wobei S1 als sogenannter Warnreiz eingesetzt wird. Das bedeutet, dass sich bei Wahrnehmung dieses Reizes der Proband bewusst ist, dass in Kürze der zweite, sogenannte imperative Reiz (S2) erfolgen wird. Der Proband wird also darauf trainiert, sich eine gewisse Erwartungshaltung anzueignen. Bei Wahrnehmung des imperativen Reizes muss der Proband dann auf eine zuvor festgelegte Weise selbst aktiv werden, sei es beispielsweise motorisch oder durch eigenständige Denkleistung. Die Reaktion des Probanden beendet ihrerseits den imperativen Reiz [7].



**Abbildung 1:** Typischer Verlauf der kontingenten negativen Variation (CNV, blau unterlegt) mit den zwei Gipfeln bei S1 (Warnreiz) und S2 (imperativer Reiz), sobald das zeitliche Vorwarnintervall zwischen S1 und S2 mindestens 3 Sekunden beträgt (Rockstroh et al. 1982).

Ist der zeitliche Abstand zwischen S1 und S2 größer als 3 Sekunden, so können einzelne Komponenten der CNV voneinander unterschieden werden. Nach Kropp und Gerber lässt sich die CNV in eine frühe (initial CNV, iCNV) sowie späte Komponente (late CNV, lCNV) unterteilen [13]. Die frühe Komponente tritt mit ihrer höchsten Amplitude 500–1000 ms nach dem Warnreiz S1 auf, sie kann am besten über dem Frontalhirn abgeleitet werden. Die frühe Komponente der CNV wird als unspezifische Orientierungsreaktion des Gehirns beschrieben [14, 15]. Die späte Komponente tritt mit ihrer höchsten Amplitude circa 200 ms vor dem imperativen Reiz S2 auf und zeigt ihre deutlichste Ausprägung über dem kontralateralen motorischen Kortex [13]. Die späte Komponente repräsentiert die Erwartungshaltung auf einen neuen Reiz beziehungsweise die Vorbereitung der Reizantwort [16, 17]. Es konnte gezeigt werden, dass die Gipfelhöhe der frühen Komponente in Abhängigkeit zum Bekanntheitsgrad des Reizes steht. Daraus folgt, je größer der jeweilige Verarbeitungsprozess ausfällt, desto höher ist die Amplitude der frühen Komponente und umso schneller geht sie im Verlauf der Sequenzen auch wieder zurück. Die Amplitude der späten Komponente hingegen erreicht bei Einsetzen des imperativen Reizes S2 ihren maximalen Wert. Sie variiert jedoch mit der emotionalen Qualität des Reizes für den Probanden. Sie ist also abhängig von der Frage, ob der Proband den Reiz als für ihn persönlich positiv, neutral oder negativ bewertet [7]. Die Gesamtamplitude der CNV (total CNV, tCNV) beinhaltet sowohl die frühe als auch die späte Komponente. Sie gilt als repräsentativ für alle Prozesse, die sowohl eine Mobilisierung von Ressourcen als auch die ausführende Kontrolle über Vorbereitungsmaßnahmen neuropsychologischer Funktionen beinhaltet [18]. Zusätzlich zu kognitiven Verarbeitungsprozessen spielen auch Neurotransmitter eine wichtige Rolle für die Form der CNV. Hervorzuheben sind hier vor allem die Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. Man geht davon aus, dass die frühe Komponente vor allem durch das Noradrenalin und die späte Komponente durch das Dopamin vermittelt wird [19, 20]. Das integrative Modell von Rockstroh et al. macht noch einmal die Unterscheidung zwischen negativen und positiven Potentialverschiebungen im EEG sowie die dahinterstehenden Arbeitsprozesse des Gehirns deutlich [20]:

1. Negative Potentialverschiebungen stehen für Vorbereitungsprozesse für die Informationsverarbeitung oder zerebralen Leistungen.
2. Positive Potentialverschiebungen zeigen die zerebrale Verarbeitung oder Leistung an sich an.

Die CNV wird als neurophysiologisches Korrelat für die Erwartungshaltung [21], die Aufmerksamkeit [22], die Handlungsbereitschaft [23] und Motivation [22] gewertet. Durch

diese neurophysiologischen Modifikationsmechanismen des menschlichen Gehirns kann die Amplitude der CNV verändert werden [24]. Als weitere einflussnehmende Größe muss das Phänomen der „Habituation“ genannt werden. Dieser Begriff beschreibt den Umstand, dass das menschliche Gehirn in der Lage ist, sich an wiederkehrende Reize zu gewöhnen. Werden diese als nicht relevant eingestuft, werden sie nicht mehr wahrgenommen. Dies gibt dem Gehirn die Möglichkeit, sich nur auf neue, für den Gesamtorganismus wirklich wichtige Reize zu konzentrieren. Das Gehirn befindet sich hier also in einem von der Natur gewollten Lernprozess. Krankheitsbilder können erwiesenermaßen Einfluss auf diese neurophysiologischen Größen nehmen. So zeigten beispielsweise Migräne-Patienten in der Zeitspanne zwischen zwei einzelnen Migräne-Attacken eine größere CNV-Amplitude [25]. Als Ursache wird eine zu hohe Ausschüttung der beteiligten Neurotransmitter gesehen. Die Analyse mehrerer aufeinander folgender Durchgänge von CNV-Aufzeichnungen bei Migräne-Patienten ließ zudem erkennen, dass anders als bei gesunden Probanden die Amplitude des CNV im Verlauf nicht abnimmt. Die Migräne-Patienten gewöhnten sich also nicht an den Reiz. Diese „Dishabituation“ beim Krankheitsbild Migräne weist auf eine gestörte Reizverarbeitung im Gehirn hin [25]. Über neurokortikale Informationsverarbeitungsprozesse und deren Bedeutung im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild LKGS ist bis heute allerdings wenig bekannt.

#### **1.4 Psychosoziale Gesichtspunkte der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte**

Die LKGS stellt mit den funktionellen und ästhetischen Beeinträchtigungen zweifelsohne eine außergewöhnliche Belastungssituation für die Betroffenen und ihr soziales Umfeld dar. Die schwierigen und belastenden Umstände, unter denen die Betroffenen heranwachsen, die Stigmatisierung durch das veränderte faciale Erscheinungsbild sowie die Sprachprobleme stellen dabei die Hauptstressoren dar [26]. Es gibt in der internationalen Literatur Hinweise darauf, dass psychosoziale Anpassungsschwierigkeiten die Folge sind. Diese drücken sich unter anderem durch Verhaltensprobleme im sozialen Alltag, eine höhere Anfälligkeit für Depressionen, eine höhere Anzahl von Hänseleien bzw. Mobbing sowie in einer Unzufriedenheit mit dem Erscheinungsbild von Oberlippe und Nase sowie mit der eigenen Sprache aus [27, 28]. Bei Patienten, die unter chronischem Stress, Angst, Depressionen oder anderen psychosozialen Belastungen einer Fehlbildung litten, konnte bereits eine veränderte neurokortikale Informationsverarbeitung nachgewiesen werden [8, 9]. Es ist zu vermuten, dass die psychosozialen Stressoren, denen die Patienten mit LKGS von Geburt an ausgesetzt

sind, ebenfalls zu neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer im Vergleich zu nicht betroffenen Personen gesteigerten neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft führen.

## **1.5 Hypothesen**

Basierend auf den oben aufgeführten Überlegungen sollten in der vorliegenden Doktorarbeit zwei Hypothesen überprüft werden.

**Hypothese 1:** Patienten mit LKGS zeigen ein erhöhtes Maß an Psychopathologie, insbesondere in Bezug auf Angst und Depressionen.

**Hypothese 2:** Diese sekundäre Psychopathologie führt zu neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer erhöhten neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft sowie zu einer geringeren Habituation (Dishabituation) der iCNV.

## **2. Methoden**

### **2.1 Versuchspersonen**

An der Versuchsreihe nahmen insgesamt 22 Frauen und 28 Männer im Alter von 17 bis 52 Jahren teil. Alle teilnehmenden Patienten stammen aus der LKGS-Sprechstunde der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Es wurden ausschließlich Patienten mit einer kompletten, isolierten einseitigen oder beidseitigen LKGS untersucht, deren chirurgische Versorgung bereits abgeschlossen war. Darüber hinaus wurden im Vorfeld durch die Befragung der Patienten etwaige zusätzliche Migräne-, Tinnitus-, ADHS-, Parkinson- oder andere Formen neurologischer Erkrankungen ausgeschlossen. Das Vorliegen solcher Erkrankungen hätte die CNV-Messungen unbrauchbar gemacht. Die Studienteilnehmer wurden im Vorfeld über die geplante Art und den Umfang der Doktorarbeit informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung. Die Kontrollgruppe setzte sich aus Freiwilligen aus der Region Schleswig-Holstein zusammen, die über Aushänge an öffentlichen Plätzen und innerhalb des Klinikgeländes kontaktiert worden waren. Die Doktorarbeit erfüllt die Anforderungen der Helsinki-Deklaration, einer Deklaration des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen. Das Studiendesign wurde von der lokalen Ethikkommission überprüft und genehmigt (AZ: D 456/12) und im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) eingetragen (Registrierungsnummer: DRKS00004606; [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00004606](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00004606)). Bezüglich charakteristischer demographischer Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten- und Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1).

### **2.2 Versuchsaufbau**

Die Doktorarbeit wurde in den Laborräumen des Institutes für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel durchgeführt. Zunächst wurden die Probanden vom Untersuchungsleiter über den geplanten Ablauf informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Eine einzelne Untersuchung bestand aus zwei Teilen: Jeder Proband musste zunächst zwei Fragebögen beantworten („Hospital anxiety and depression scale D“, HADS-D, und „Symptom checklist“, SCL-90-R) um das Angst- und Depressionsverhalten einzuschätzen (siehe Anhang). Im Anschluss erfolgte die EEG-

Aufzeichnung, deren reine Aufzeichnungsdauer bei circa acht Minuten pro Durchgang lag. Der Proband wurde gebeten, sich auf einen Armlehnstuhl in der Mitte des abgeschlossenen Versuchslabors zu setzen. Benötigt wurden für die Aufzeichnung eines EEGs eine genormte Kopf-Kinn-Kappe (EasyCap mit zweiunddreißig Kanälen, Ag-/AgCl- Ringelektroden, Falk Minow Co.), eine EEG-Brause mit Ableitmöglichkeiten für die Verstärkung von drei EEG-Kanälen (Brain Vision MR amplifiers (Brain Products Co., Gilching, Germany), ein zusätzlicher Kanal zur Erfassung des Elektrookulogramms (EOG), eine Computertastatur zur Durchführung der motorischen Reaktion auf den imperativen Reiz S2 sowie ein Lautsprecher zur auditorischen Reizpräsentation. Zusätzlich standen auf der Seite des Versuchsleiters ein EEG-Gerät mit Polygraph, ein PC mit Brain-Vision-Recorder -Software (Version 1.05) und ein Analog-Digital-Wandler zur Verfügung.

### **2.2.1 Fragebögen**

Zu Beginn einer Versuchsreihe wurden jedem Probanden zunächst die beiden Fragebögen vorgelegt. Als erstes wurde darum gebeten, den auf Deutsch übersetzten HADS-D-Test auszufüllen. Dabei handelt es sich um ein systematisches Testverfahren, um die Anfälligkeit des Probanden für Angst- und Depressionserkrankungen einschätzen zu können. Entwickelt wurde dieser Test 1983 von Zigmond und Snaith [29], die deutsche Version wurde von Herrmann und Buss entwickelt [30]. Inhaltlich werden die Probanden befragt, ob sie an sich selbst innerhalb der letzten sieben Tage Symptome von Angstzuständen und Depression feststellen konnten. Dabei sollten die Probanden vierzehn Fragen auf einer viergliedrig abgestuften Skala (0 = überhaupt nicht; 1 = manchmal; 2 = oft; 3 = meistens) beantworten. Die Ergebnisse wurden in zwei Subskalen mit jeweils sieben Items (Subskalen für Angst und Depression) untergliedert. Danach wurde jeder Proband aufgefordert, den SCL-90-R-Fragebogen zu bearbeiten. Entwickelt wurde der Fragebogen 1977 von Leonard Derogatis und 1981 ins Deutsche übersetzt [31]. Dieser Test diente der subjektiven Selbsteinschätzung verschiedener Belastungssymptome. Zu diesem Zweck beinhaltet der Test neunzig vorgefertigte Fragen zu möglicherweise innerhalb der letzten sieben Tage festgestellten physischen und psychischen Symptomen. Die Patienten konnten den Grad der subjektiven Selbsteinschätzung eigenständig wählen, indem abgestufte Antwortmöglichkeiten in Form einer fünfstufigen Likertskala angeboten wurden (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = ziemlich; 3 = stark; 4 = sehr stark).

### 2.2.2 Die neurophysiologische Untersuchung

Die gesamte Anlage zur EEG-Aufzeichnung wurde im Vorfeld der Versuchsreihe von qualifizierten Mitarbeitern des Institutes für medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel gewartet und für die geplante Versuchsreihe freigegeben. Zu Beginn der CNV-Messung wurde der Proband gebeten, auf einem Armlehnstuhl mit verstellbarer Rückenlehne Platz zu nehmen. Ihm wurden der Versuchsablauf sowie die einzelnen Gerätschaften noch einmal anschaulich erklärt, der Versuchsleiter ging auf etwaige offene Fragen ein. Die Computertastatur wurde bequem auf dem Schoß des Probanden platziert und gemeinsam das Betätigen der Entertaste als im Folgenden gewünschte motorische Reaktion auf den Imperativreiz S2 geübt. Erbeten wurde eine möglichst schnelle Reaktion; der Lautsprecher für die Tonproduktion befand sich dem Armlehnstuhl direkt gegenüber. Im Anschluss wurde nach dem Kopfumfang des Probanden eine Kopf-Kinn-Kappe passender Größe ausgewählt und aufgesetzt, der Proband an das EEG-Gerät (Nihdon-Kohden Serie 4300, Tiefpassfilter 35Hz) angeschlossen.

Die gewählte EEG-Ableitung wurde auf der Grundlage des internationalen 10-20-Systems nach Jasper [32] durchgeführt, wonach insgesamt drei Kanäle von den Kopfpositionen Fz, Cz und Pz unipolar abgeleitet werden. Die Referenzelektroden wurden jeweils auf Höhe der Mastoidfortsätze hinter den Ohren positioniert. Für die korrekte Position der abgeleiteten Kanäle wurde die Lokalisation der Elektroden mit einem herkömmlichen Millimeter-Maßband zwischen Nasion und Inion ausgemessen. Im Folgenden wurden die vorgesehenen Kopfhautstellen mit reinem Alkohol gereinigt und, soweit möglich, von der Kopfbehaarung befreit. Im Vorfeld des Versuches sind die Probanden darüber informiert worden, dass am Versuchstag keinerlei Haarprodukte wie etwa Haarspray zu verwenden sind, da dies eine saubere Ableitung gestört hätte. Anschließend wurden Silber-Silberchlorid-Mehrwegelektroden auf die betreffenden Schädelstellen platziert. Die Elektroden wurden mit der EEG-Brause verbunden und die Elektrodenübergangswiderstände (Impedanzen) getestet. Für die Qualität der EEG-Messungen war von entscheidender Bedeutung, dass diese deutlich unter 10 k $\Omega$  liegen. Die Abtastfrequenz der Elektroden betrug 250 Hz/s, der Hochpassfilter lag bei 250 Hz und der Niedrigpassfilter wies eine Zeitkonstante von 10 s auf. Zur Artefaktkontrolle durch Augenbewegungen wurde der Proband zusätzlich mit einer VEOG-Elektrode unterhalb des rechten Auges auf Höhe des Orbitarandes versehen. Der Proband wurde, um weitere Bewegungsartefakte zu vermeiden, aufgefordert, während der achtminütigen Messung möglichst entspannt zu liegen und sich möglichst nicht zu bewegen. Bewegungen verschlechtern die Qualität der EEG-Ableitungen empfindlich [7].

Die Rückenlehne wurde so verstellt, dass sich der Proband in einer annähernd waagerechten Liegeposition befand, von der aus er in der Lage war, einen kleinen blauen Punkt an der Decke des Laborraumes zu fixieren. Dieser blaue Punkt wurde zur Reduktion von Augenbewegungsartefakten im Vorfeld an der Labordecke angebracht, dem Probanden sollte so das Offenhalten der Augen während der CNV-Messung erleichtert werden. Vor Beginn der CNV-Messung wurden dem Probanden zu Orientierungszwecken mittels Lautsprecher zweimal die drei verschiedenen Töne S1, S2 und S3 vorgespielt. Es wurde sichergestellt, dass der Proband in der Lage war, diese eindeutig voneinander zu unterscheiden, und dass er ihre jeweilige Bedeutung kannte. War dies nicht der Fall, wurden die Töne erneut vorgespielt, bis sich der Proband sicher fühlte. Der Versuchsleiter kontrollierte die EEG- sowie EOG-Aufzeichnung zeitgleich auf einem Computer-Bildschirm.

Die durchgeführten Messungen der CNV basieren auf dem oben bereits erwähnten 2-Stimulus-Paradigma („S1-S2-Paradigma“), welchem das klassische Go-/No-Go-Schema zugrunde liegt [20]. Ziel war es, die durch die Erwartungshaltung des Probanden erzeugte CNV als negative Potentialschwankung zwischen den beiden Reizen S1 (Warnreiz) und S2 (Imperativreiz) im EEG sichtbar zu machen. Dem Probanden wurden in insgesamt zweiunddreißig Go-Durchgängen in kurzer zeitlicher Abfolge die beiden Reize S1 und S2 präsentiert. Zu diesem Zweck wurde die Software „E-Prime 2.0“ verwendet (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, USA). S1 bezeichnete den Warnreiz, bei Wahrnehmung dieses Tones war dem Probanden bewusst, dass in Kürze der zweite Ton S2 als Imperativreiz folgen würde. Hörte der Proband den zweiten Ton S2, wurde er angewiesen, so rasch wie möglich eine motorische Reaktion durch Betätigen der Entertaste auf der Computertastatur auszuführen. Die Zeitspanne zwischen S1 und S2 betrug gleichbleibend 3 Sekunden. Bei diesem Versuch wurden auditorische Reize in Form von Tönen gewählt, die sich in ihrer Frequenz voneinander unterscheiden (1. Ton S1:  $f = 1000$  Hz; 2. Ton S2:  $f = 2500$  Hz). Bei einem konstanten Schalldruck von 75 dB(a) konnten beide vom Probanden als unterschiedliche Tonhöhen wahrgenommen und somit unterschieden werden. Während die Tondauer von S1 konstant bei 100 ms lag, dauerte die von S2 so lange an, bis der Proband die Entertaste der Computertastatur betätigte. Blieb die motorische Reaktion aus, erlosch der S2-Ton nach maximal 3000 ms. Insgesamt wurden dem Probanden pro Messung vierzig Reize präsentiert, welche sich in zweiunddreißig Go-Durchgänge und acht No-Go-Durchgänge unterteilten. Die Reihenfolge der Go- und No-Go-Durchgänge wurde zufällig vom Computer ausgewählt. Bei den acht No-Go-Durchgängen wurde dem Probanden nach S1 gegen die Erwartung nicht S2, sondern ein dritter Ton S3 ( $f = 200$  Hz) präsentiert. Vor Beginn der

Aufzeichnung wurde der Proband vom Versuchsleiter instruiert, bei Wahrnehmung von S3 nicht mit einer anschließenden motorischen Handlung durch Betätigen der Computertastatur zu reagieren, sondern den Ton nicht zu beachten. Hierdurch sollte eine Gewöhnung/Habituation an den Reiz S1 verzögert bzw. minimiert werden. Die Gesamtdauer einer Untersuchung lag bei circa dreißig Minuten, in Abhängigkeit von der Compliance der Probanden sowie der Dauer des vorbereitenden Versuchsaufbaus.

## **2.3 Datenauswertung**

### **2.3.1 Auswertung der Fragebögen**

Bei der Auswertung des HADS-D-Fragebogens wurden die Punktwerte aller Items entsprechend der nebenstehenden Zahlen ermittelt und hinter jedem Item vermerkt. Dann wurden durch Addition die beiden Subskalen-Rohwerte berechnet (HADS-D-Angstwert = Summe A1 bis A7; HADS-D-Depressionswert = Summe D1 bis D7). Maximal ein fehlendes Item je Subskala konnte durch den gerundeten Mittelwert der sechs vorhandenen Items derselben Subskala geschätzt werden (siehe Anhang). Im Anschluss erfolgte die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung sowohl für den Angstwert als auch den Depressionswert getrennt für beide Gruppen. Die ermittelten Werte wurden mit Cut-off-Werten in Beziehung gesetzt. Die interne Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$ ) lag bei  $\alpha = 0,80$  für den HADS-D-Angstwert und bei  $\alpha = 0,81$  für den HADS-D-Depressionswert. Diese Werte bekräftigen die gute statistische Reliabilität der einzelnen Skalen.

Für die Auswertung des SCL-90-R-Fragebogens wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung beider Gruppen mit den Normwerten für Erwachsene, getrennt nach Geschlecht und Alter, verglichen. Diese stammen aus einer Stichprobe von deutschsprachigen Erwachsenen (N = 2,025, repräsentative Stichproben in sechs Altersgruppen, 16–24, 25–34, 35–44, 45–54, 55–64, >65 Jahre). Gemäß den insgesamt 90 Testfragen wurden die Antworten neun Subskalen zugeteilt, dazu zählen Somatisierung, obsessives Verhalten, zwischenmenschliche Beziehungen, Depression, Angst, Feindseligkeit, phobische Angst, paranoide Vorstellungen sowie Psychotizismus. Somatisierung wird als Folge einer psychosozialen Belastung gesehen. Man versteht darunter die Neigung eines Patienten, körperliche Symptome/Beschwerden ohne erkennbaren organischen Grund medizinisch behandeln lassen zu wollen. Zum Psychotizismus zählende Symptome sind unter anderem Aggressivität, Gefühlskälte und Antisozialität. Für den SCL-90-R-Fragebogen lag die interne

Konsistenz (Cronbachs  $\alpha$ ) für die gesammelten Skalenwerte bei  $\alpha = 0,97$ . Die Aussagekraft bleibt eingeschränkt, wenn Werte fehlen.

### 2.3.2 Auswertung der CNV

Die Rohdaten wurden durchgängig vom Computer aufgezeichnet und gespeichert, das Signal hierfür wurde von einem Analog-Digital-Wandler (Seriennummer DT 2821, Hersteller Data Translation, Inc., Marlboro, USA, 12-bit-Auflösung, Abtastfrequenz 100 Hz pro Kanal, 32 Eingangskanäle) umgewandelt. Anschließend wurden die Rohdaten vom „brain vision analyzer 1“ (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) analysiert. Die EEG-Signale wurden offline von einem Hochpassfilter (30 Hz, 13 dB/Oktave) und einem Notch-Filter (50 Hz) gefiltert. In welcher Reihenfolge die 32 Go- und acht No-Go-Durchgänge erfolgten, wurde vom Computer nach dem Zufallsprinzip bestimmt. Die Zeitkonstante zwischen zwei Durchgängen variierte zwischen 6 und 10 Sekunden. Gemäß der allgemeinen Übereinkunft wurde die CNV mit ihren negativen Amplituden in  $\mu\text{V}$  auf dem positiven Achsenabschnitt der Ordinate und die Zeitachse in Millisekunden auf der Abszisse dargestellt. Als Basisaktivität der elektrischen Hirnaktivität (Baseline) wurde das eine Sekunde lange Zeitintervall zwischen Aufnahmebeginn und S1 gewählt. Alle Amplituden der einzelnen Durchgänge wurden auf diese Basisaktivität bezogen. Die Aufzeichnung startete eine Sekunde vor S1 und endete 2 Sekunden nach S2, somit dauerte jede Aufzeichnung insgesamt 5 Sekunden. Die Korrektur der Daten hinsichtlich Augenartefakten basierte auf der Methode von Gratton & Coles [33]. Die VEOG-Amplituden wurden verworfen, wenn ihr Wert 20 mV überschritt. Im Anschluss wurde der Mittelwert der 32 Go-Durchgänge jeweils für die tCNV (total CNV), iCNV (initial CNV) und lCNV (late CNV) gebildet. Die tCNV liegt im Zeitraum 0–3000 ms nach dem Warnstimulus S1, die iCNV liegt zwischen 500-1000 ms nach S1 und die lCNV hat ihre stärkste Ausprägung in den letzten 200 ms vor S2. Zur Ermittlung der Mittelwerte der Amplitudenhöhen wurden die 32 Go-Durchgänge der Aufzeichnung jeweils in 8 eigenständige Blöcke unterteilt. Die Amplitudenhöhen der CNV-Mittelwerte wurden nach Böcker et al. [19] berechnet. Im Anschluss erfolgte die Darstellung des Habitationsverlaufes über die Zeit jedes einzelnen Probanden mithilfe einer Regressionsgleichung der Formel „ $y = ax + b$ “. Die Variable „a“ steht hierbei für die Steigung der Trendgeraden, „b“ kennzeichnet hingegen den Wert des Y-Achsenabschnittes. Entscheidend für die Deutung der „Habituation“ ist hierbei das Vorzeichen der Steigung „a“ des Graphen. Ist dieses negativ, liegt eine Dishabituation vor (dadurch Anstieg der Regressionsgeraden), ist es hingegen

positiv, liegt eine Habituation vor (dadurch Abfall der Regressionsgeraden) [34]. Sämtliche ermittelten CNV-Werte sowie Habituations-Formeln wurden auf einem separaten CNV-Auswertungsbogen notiert und anschließend mithilfe des Statistikprogramms SPSS 20 („Statistical Packages for the Social Sciences“, IMB Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) übertragen. Allein die aufgezeichnete Amplitude der Ableitposition Cz wurde für die Bewertung des Habituationsverlaufes berücksichtigt. Des Weiteren wurde ausschließlich die frühe Komponente der CNV hinsichtlich der Habituation untersucht. Diese Entscheidung wurde aufgrund vorrausgegangener Erkenntnisse getroffen ([34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41]), da zwischen Migräne-Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden allein hinsichtlich der frühen Komponente der CNV Habituations-Unterschiede festgestellt werden konnten.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde ebenfalls mittels SPSS 20 durchgeführt. Abweichende Ist- und Sollwerte wurden als signifikant bezeichnet, falls die Wahrscheinlichkeit für ihr zufälliges Zustandekommen maximal bei 5 % lag ( $p \leq 0,05$ ). Lag die Wahrscheinlichkeit bei 1 % oder darunter ( $p \leq 0,01$ ), war sie hoch-signifikant, und von einer Tendenz war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit bis höchstens 10 % die Rede. Der non-parametrische Mann-Whitney-Wilcoxon-Test wurde durchgeführt, um die zwei unabhängigen Gruppen der Patienten mit LKGS und die Kontrollgruppe hinsichtlich möglicher demographischer Unterschiede zu untersuchen. Darüber hinaus sollte dieser Test dazu dienen, den möglichen Effekt der Einflussgröße Geschlecht auf die Messergebnisse zu überprüfen. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet, um die Korrelation zwischen den Messergebnissen und der Einflussgröße Alter zu untersuchen. Der T-Test für unabhängige Stichproben fand Anwendung, um die CNV-Werte sowie die Ergebnisse der psychologischen Fragebögen zu evaluieren. Die Voraussetzung der Normalverteilung aller Daten zur Auswahl des geeigneten Testverfahrens wurde mithilfe des Kolmogorow-Smirnov-Testes überprüft, die Gleichheit der Varianzen wurde mittels Levene-Test kontrolliert.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Auswertung

Die Demographie der Patientengruppe gleicht überwiegend der gesunden Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1). Die Patientengruppe bestand aus 25 Erwachsenen, mit einer korrigierten durchgehenden einseitigen oder beidseitigen LKGS. Die gesunde Kontrollgruppe setzte sich ebenfalls aus 25 Probanden ohne LKGS zusammen. Der jüngste Patient in der Testgruppe war 18 Jahre, der älteste 51 Jahre alt. In der Kontrollgruppe war der jüngste Proband 17 Jahre, der älteste 52 Jahre alt. Der Medianwert des Alters betrug in beiden Gruppen 24, es wurden im Mittel also junge Erwachsene untersucht. Sowohl die Testgruppe als auch die Kontrollgruppe bestand aus 11 weiblichen (44 %) und 14 männlichen (56 %) Probanden. Insgesamt befanden sich 4 Patienten mit LKGS und eine Kontrollperson im Laufe ihres Lebens in psychotherapeutischer Behandlung. Alle anderen Teilnehmer gaben an, noch nicht psychotherapeutisch behandelt worden zu sein.

In Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der Messergebnisse durch die Störgröße Geschlecht wurden durch den Mann-Whitney-Wilcoxon-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem jeweiligen Geschlecht und den einzelnen Messwerten ( $p = 0,1708-0,9899$ ) gefunden. Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient zeigte keine konkrete Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den erhobenen Messwerten, er lag bei 0,04 (Standardabweichung 0,22, Spannweite zwischen -0,36 und 0,41).

|                      | LKGS-Gruppe<br>(n = 25) | Kontrollgruppe<br>(n = 25) | statistisches Testverfahren |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                      |                         |                            | Mann-Whitney-Wilcoxon-Test  |
| <b>Alter (Jahre)</b> |                         |                            |                             |
| Median               | 24                      | 24                         |                             |
| IQR                  | 8,5                     | 7,87                       | p = 0,5789                  |
| Altersspanne         | 18–51                   | 17–52                      |                             |
| <b>Geschlecht</b>    |                         |                            | <b>Chi-Quadrat-Test</b>     |

|        |           |           |                              |
|--------|-----------|-----------|------------------------------|
| Frauen | 11 (44 %) | 11 (44 %) | Chi <sup>2</sup> (1) = 0,000 |
| Männer | 14 (56 %) | 14 (56 %) | p = 1,000                    |

**Tabelle 1:** Die Tabelle zeigt die demographischen Daten der Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) (n = 25) und die der Kontrollgruppe (n = 25); IQR = Inter-Quartilsabstand; p = Signifikanzwert; p ≤ 0,05 wurden als signifikant definiert.

### 3.2 Vergleich der Fragebögen

Im Durchschnitt waren die Angst- sowie Depressionswerte des HADS-D-Fragebogens bei den Vergleichspersonen kleiner als bei den LKGS-Patienten. Der Angstwert der Kontrollgruppe lag etwa bei 3,04, der der LKGS-Gruppe bei 5,04. Auf insgesamt subklinischem Niveau (Scores < 10) ergab sich hieraus durch den t-Test ein signifikanter Unterschied (p = 0,027). Der Depressionswert der Kontrollgruppe betrug 1,64, derjenige der LKGS-Patienten lag bei 2,36. Dieser Wert erreichte kein Signifikanzniveau (t(48) = 1,112). Insgesamt lagen beide Gruppen im subklinischen Wertebereich (0–7), was somit für beide Gruppen gemäß der Definition eine Manifestation von klinisch relevantem Angstverhalten oder Depressionszuständen ausschließt.

|                          | LKGS-Gruppe | Kontrollgruppe | Signifikanztest |
|--------------------------|-------------|----------------|-----------------|
| <b>HADS-D-Angst</b>      |             |                | t-Test          |
| Durchschnitt             | 5,04        | 3,04           | t(48) = 2,284   |
| Standardabweichung       | 2,94        | 3,25           | p = 0,027       |
| <b>HADS-D-Depression</b> |             |                |                 |
| Durchschnitt             | 2,36        | 1,64           | t(48) = 1,112   |
| Standardabweichung       | 2,34        | 2,23           | p = 0,272       |

**Tabelle 2:** Die Tabelle zeigt die Mittelwerte für Depression und Angst des HADS-D-Fragebogens für die Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und die Kontrollgruppe.

Die Tabelle 3 zeigt, dass die Durchschnittswerte der Kontrollgruppe beim SCL-90-R-Fragebogen im Durchschnitt zwar leicht unter denen der Testgruppe lagen, eine klinische

Signifikanz jedoch auf keiner der Skalen erreicht wurde. Als Fazit lässt sich an dieser Stelle festhalten, dass Patienten mit LKGS nicht signifikant häufiger unter einer der oben genannten psychischen Erkrankungen leiden als gesunde Vergleichspersonen.

|   | <b>LKGS-Gruppe</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Signifikanztest</b> |
|---|--------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>SCL-90-R Somatisierung</b>                 |                    |                       | t-Test                 |
| Durchschnitt                                  | 48,00              | 49,40                 | t(48) = -0,554         |
| Standardabweichung                            | 8,66               | 9,20                  | p = 0,582              |
| <b>SCL-90-R Zwanghaftigkeit</b>               |                    |                       |                        |
| Durchschnitt                                  | 50,28              | 48,44                 | t(48) = 0,640          |
| Standardabweichung                            | 10,78              | 9,50                  | p = 0,525              |
| <b>SCL-90-R Unsicherheit im Sozialkontakt</b> |                    |                       |                        |
| Durchschnitt                                  | 48,16              | 44,52                 | t(48) = 1,374          |
| Standardabweichung                            | 11,14              | 7,18                  | p = 0,176              |
| <b>SCL-90-R Depressivität</b>                 |                    |                       |                        |
| Durchschnitt                                  | 51,20              | 47,84                 | t(48) = 1,170          |
| Standardabweichung                            | 10,87              | 9,38                  | p = 0,248              |
| <b>SCL-90-R Ängstlichkeit</b>                 |                    |                       |                        |
| Durchschnitt                                  | 46,40              | 46,24                 | t(48) = 0,079          |
| Standardabweichung                            | 8,35               | 5,83                  | p = 0,938              |
| <b>SCL-90-R Aggression</b>                    |                    |                       |                        |
| Durchschnitt                                  | 46,00              | 46,00                 | t(48) = -              |

|                                   |       |       |               |
|-----------------------------------|-------|-------|---------------|
| Standardabweichung                | 0.0   | 0.0   | p = –         |
| <b>SCL-90-R Phobische Angst</b>   |       |       |               |
| Durchschnitt                      | 47,52 | 44,80 | t(48) = 1,191 |
| Standardabweichung                | 9,17  | 6,81  | p = 0,239     |
| <b>SCL-90-R Paranoides Denken</b> |       |       |               |
| Durchschnitt                      | 49,16 | 46,20 | t(48) = 1,098 |
| Standardabweichung                | 11,70 | 6,69  | p = 0,278     |
| <b>SCL-90-R Psychotizismus</b>    |       |       |               |
| Durchschnitt                      | 49,24 | 46,72 | t(48) = 1,080 |
| Standardabweichung                | 10,15 | 5,76  | p = 0,286     |

**Tabelle 3:** Die Tabelle zeigt die Subskalen-Mittelwerte des SCL-90-R-Fragebogens im Vergleich zwischen den Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und der Kontrollgruppe.

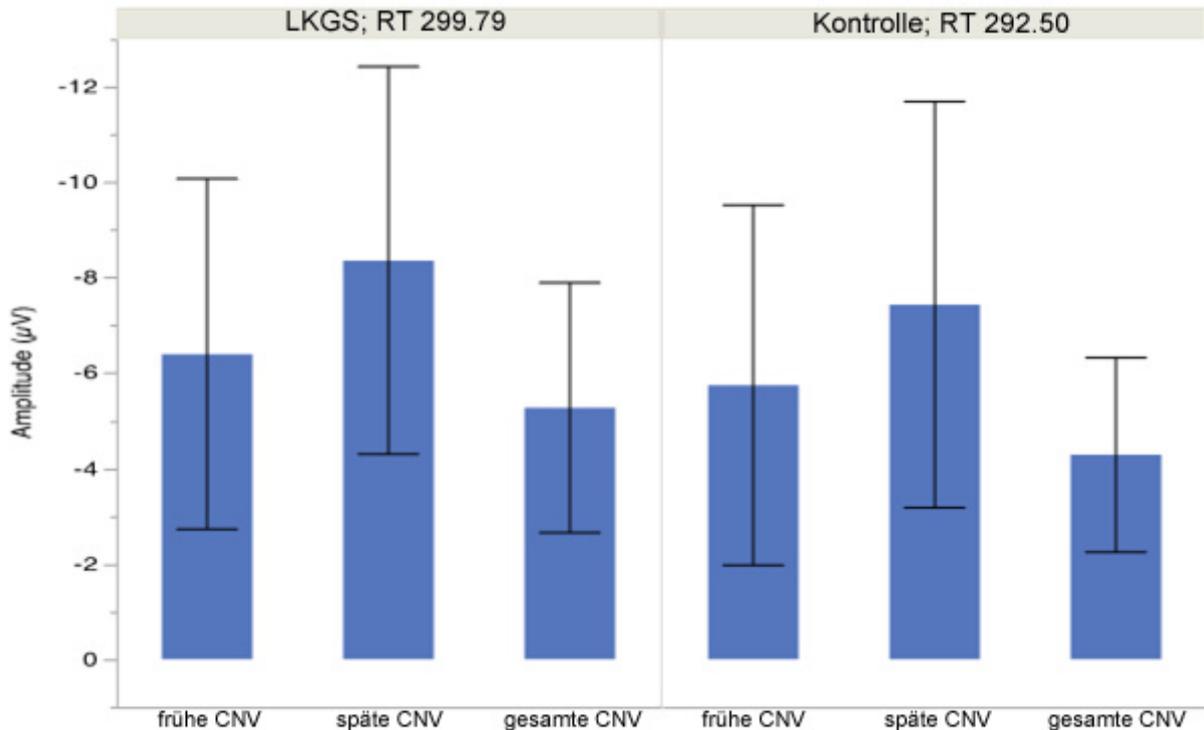
### 3.3 Vergleich der Amplituden der kontingenten negativen Variation

Die CNV-Werte wurden separat für die LKGS-Gruppe sowie die gesunde Kontrollgruppe erfasst und miteinander verglichen. Hierbei wurden drei verschiedene Komponenten der CNV berücksichtigt, und zwar die gesamte CNV (tCNV; total CNV), die frühe Komponente (iCNV; initial CNV) sowie die späte Komponente (lCNV; late CNV). Im direkten Vergleich zeigten beide Gruppen durchweg ähnliche Amplituden-Werte. Die gesunde Vergleichsgruppe wies im Durchschnitt kleinere Amplitudenwerte auf. So lag die tCNV der LKGS-Gruppe bei -5,71  $\mu\text{V}$ , die der Kontrollgruppe mit -4,31  $\mu\text{V}$  knapp darunter. Die iCNV der LKGS-Gruppe betrug im Durchschnitt -6,68  $\mu\text{V}$ , wohingegen der Wert der Vergleichsgruppe bei -5,95  $\mu\text{V}$  lag. Die späte Komponente (lCNV) war bei der Vergleichsgruppe mit -7,20  $\mu\text{V}$  weniger negativ als bei der LKGS-Gruppe mit -8,78  $\mu\text{V}$ . Dieser Gruppenvergleich ist in Tabelle 4 sowie Abbildung 3 dargestellt. Bezüglich der Reaktionszeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Obwohl die Werte der Kontrollgruppe weniger negativ waren als die Werte der LKGS-Gruppe, wurde das statistische Signifikanzniveau

nicht erreicht. Patienten mit LKGS unterschieden sich demnach in ihren CNV-Werten nicht signifikant von der Kontrollgruppe.

|                            | <b>LKGS-Gruppe</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Signifikanztest</b> |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|
| <b>Gesamte CNV (=tCNV)</b> |                    |                       | t-Test                 |
| Durchschnitt               | -5,71              | -4,31                 | t(48) = -1,786         |
| Standardabweichung         | 3,36               | 2,05                  | p = 0,080              |
| <b>Frühe CNV (=iCNV)</b>   |                    |                       |                        |
| Durchschnitt               | -6,68              | -5,95                 | t(48) = -0,619         |
| Standardabweichung         | 4,43               | 3,90                  | p = 0,539              |
| <b>Späte CNV (=ICNV)</b>   |                    |                       |                        |
| Durchschnitt               | -8,78              | -7,19                 | t(48) = -1,127         |
| Standardabweichung         | 5,55               | 4,32                  | p = 0,265              |

**Tabelle 4:** Die Tabelle stellt die Mittelwerte der einzelnen Komponenten der kontingenten negativen Variation (CNV) jeweils für die Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) sowie für die Kontrollgruppe dar (p = Signifikanzwert).



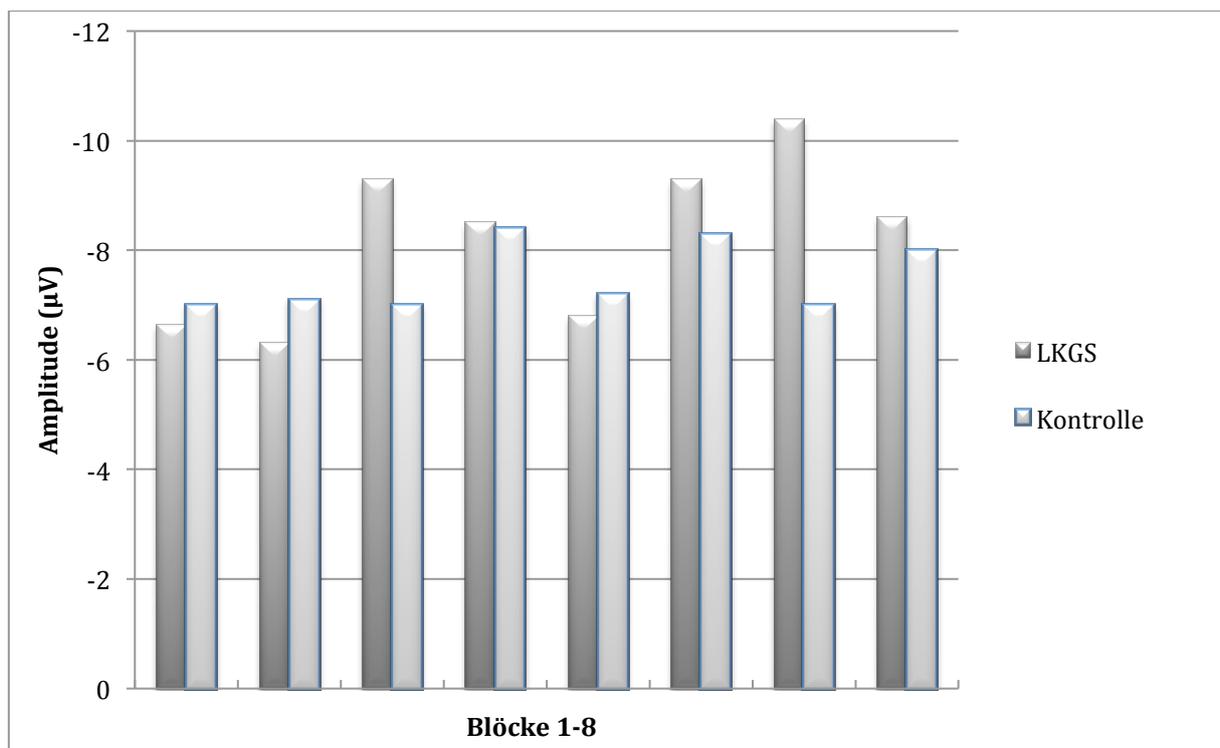
**Abbildung 3:** Darstellung der Mittelwerte der einzelnen CNV-Komponenten über der Elektrode Cz in  $\mu\text{V}$  im Vergleich bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und Kontrollpersonen, RT= Reaktionszeit, Standardabweichung ist eingezeichnet.

### 3.4 Vergleich der iCNV-Mittelwerte

Für jeden Probanden umfasste eine EEG-Untersuchung zwecks Ableitung der CNV-Werte 40 Durchgänge. Um den Verlauf des Habitationsverhaltens und die Entwicklung der CNV-Amplituden über die Zeit verfolgen zu können, wurden die von den Probanden erfassten CNV-Daten in jeweils 8 CNV-Blöcke (CNV1-CN8) à 4 aufeinanderfolgende Go-Durchgänge aufgeteilt. Im Anschluss wurden für jeden Block die Mittelwerte der frühen CNV-Komponente ermittelt. Die Tabelle 5 stellt diese Durchschnittswerte jeweils für die LKGS-Gruppe und die Vergleichsgruppe dar. Die Abbildung 4 stellt die Werte noch einmal graphisch dar.

|                       | Block 1 | Block 2 | Block 3 | Block 4 | Block 5 | Block 6 | Block 7 | Block 8 |
|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>LKGS-Gruppe</b>    | -6,64   | -6,3    | -9,3    | -8,5    | -6,8    | -9,3    | -10,4   | -8,6    |
| <b>Kontrollgruppe</b> | -7,0    | -7,1    | -7,0    | -8,4    | -7,2    | -8,3    | -7,0    | -8,0    |

**Tabelle 5:** Die Tabelle zeigt die Mittelwerte der frühen CNV-Komponente (iCNV) über der Elektrode Cz in  $\mu\text{V}$  im zeitlichen Verlauf der Ableitung der kontingenten negativen Variation (CNV) bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und der Kontrollgruppe.



**Abbildung 4:** Die Abbildung stellt die Mittelwerte der frühen Komponente der kontingenten negativen Variation (CNV) über der Elektrode Cz in  $\mu\text{V}$  im zeitlichen Verlauf der CNV-Ableitung (Block 1–8) bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und der Kontrollgruppe dar.

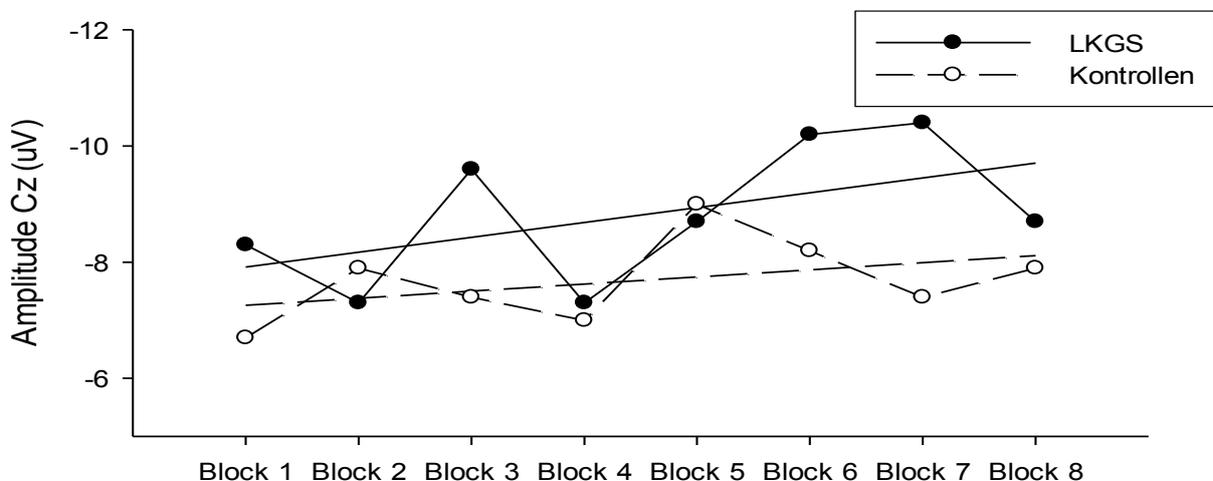
### 3.5 Vergleich der Habituation

Gemäß der allgemeinen Regressionsformel „ $y = ax + b$ “ wurde im Anschluss die Entwicklung des Habitationsverlaufes im Bereich der 8 CNV-Blöcke bestimmt. Die Steigung „ $a$ “ wurde für beide Gruppen hinsichtlich Durchschnittswert und Standardabweichung bestimmt und unter den Gruppen verglichen. Sowohl die LKGS-Gruppe als auch die gesunde Vergleichsgruppe zeigte einen sehr kleinen negativen Wert an, die Steigung der LKGS-Gruppe lag im Schnitt bei -0,32, die der Vergleichsgruppe bei -0,22. Die Werte liegen mit

einer Differenz von 0,10 eng beieinander. Der Habituationsverlauf für beide Gruppen ist noch einmal vergleichend in Abbildung 5 dargestellt. Bei Betrachtung des Habituationsverlaufes wird deutlich, dass beide Gruppen im Verlauf von Block 1 zu Block 8 eine durchschnittliche Zunahme der Amplitude aufzeigten und somit dishabituieren. Im Durchschnitt lagen die Werte der LKGS-Patienten höher als die der Kontrollpersonen. Beide Gruppen zeigten also eine Dishabituation, das klinische Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht, der t-Test lag bei  $t(48) = -0,303$ . Somit konnte auch bei der Auswertung des Habitationsverhaltens keine neurophysiologisch veränderte neurokortikale Aufmerksamkeit bei den Patienten mit LKGS festgestellt werden.

|                                 | LKGS-Gruppe | Kontrollgruppe | Signifikanztest  |
|---------------------------------|-------------|----------------|------------------|
| <b>Steigung der Habituation</b> |             |                | t-Test           |
| Durchschnitt                    | -0,32       | -0,22          | $t(48) = -0,303$ |
| Standardabweichung              | 0,86        | 1,42           | $p = 0,763$      |

**Tabelle 6:** Die Tabelle vergleicht bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und der Kontrollgruppe die durchschnittliche Steigung „a“ gemäß der allgemeinen Regressionsformel „ $y = ax + b$ “ als Habitationsparameter.



**Abbildung 5:** Darstellung des Habitationsverlaufes der frühen Komponente (iCNV) von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und Kontrollpersonen, die Amplitude der iCNV wurde über der Elektrode Cz in  $\mu\text{V}$  im zeitlichen Verlauf der CNV-Messung (Block 1-8) gemessen, die Habitationsgerade ist eingezeichnet.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Doktorarbeit ging von der Annahme aus, dass die vielfältigen psychosozialen Belastungsfaktoren der Patienten mit LKGS zu einer sekundären Psychopathologie und in der Folge zu neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer gesteigerten neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft führen. Hieraus wurden zwei Hypothesen abgeleitet.

**Hypothese 1:** Patienten mit LKGS zeigen ein erhöhtes Maß an Psychopathologie, insbesondere in Bezug auf Angst und Depressionen.

**Hypothese 2:** Diese sekundäre Psychopathologie führt zu neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer erhöhten neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft sowie zu einer geringeren Habituation der iCNV.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit LKGS im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe *kein* signifikant erhöhtes Maß an Psychopathologie in Bezug auf Angst und Depressionen aufweisen. Damit ist **Hypothese 1** widerlegt. Zwar ließ sich im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden eine erhöhte Ängstlichkeit der Patienten mit LKGS feststellen, es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass sich diese Unterschiede ausschließlich auf einem subklinischen Level bewegten (Scores < 10). Weder der HADS-D- noch der SCL-90R-Fragebogen konnten einen Hinweis darauf liefern, dass bei Patienten mit LKGS eine stärkere Vulnerabilität für psychopathologische Erkrankungen besteht. Diese Ergebnisse sind erstaunlich, wenn man bedenkt, dass aus verstärkter Diskriminierung gemeinhin eine höhere Ängstlichkeit und häufigere Depression resultiert sowie zugleich eine beträchtliche Anzahl von Erwachsenen mit angeborener Fehlbildung berichtete, dass sie fast jeden Tag Opfer von Diskriminierung werden [42]. Als Faktoren für eine verstärkte Diskriminierung wurden unter anderem die geringere Zufriedenheit mit den eigenen Lebensumständen und ein höherer Grad an Ängstlichkeit und Depression genannt. Die Autoren betonten, dass Diskriminierung bei manchen Patienten bis ins Erwachsenenalter anhielt. Deshalb sei die Unterstützung der Betroffenen durch professionelle psychosoziale Hilfsstationen sowie ihr persönliches engeres Umfeld besonders wichtig. Roberts et al. zeigten, dass bei Erwachsenen mit LKGS Angst und Depression durch die Art der sozialen Unterstützung und das jeweilige Selbstwertgefühl des Betroffenen vorausgesagt werden

konnten. Bei Angst spielte zusätzlich die Furcht der Betroffenen vor negativer Beurteilung eine wichtige Rolle [43].

Grundsätzlich ist die Vermutung, dass die belastenden Lebensumstände der LKGS in einer hohen Zahl der Fälle psychosoziale und daraus folgende psychopathologische Probleme nach sich ziehen, nicht neu. Tatsächlich zählt die LKGS zu denjenigen chronischen Erkrankungen, bei denen verstärkt Depressionen feststellbar sind. Die Betroffenen stehen in der Ursachenreihenfolge an dritter Stelle nach der Fibromyalgie und dem chronischen Müdigkeitssyndrom [44]. Psychosozialer Stress wird in den Industrienationen allgemein mit einem erhöhten Risiko für psychische und physische Erkrankungen in Verbindung gebracht [45]. Besonders scheinen benachteiligte Bevölkerungsgruppen ein erhöhtes Risiko zu besitzen: es wird unter anderem durch bestimmte soziale Umstände, periodisch wiederkehrenden psychosozialen Druck sowie multiple Belastungen erhöht. Alle genannten Risikofaktoren führen letztendlich zu chronischem Stress [46]. Im Vergleich zu nicht betroffenen Menschen weisen Patienten mit LKGS außerdem grundsätzlich eine höhere Morbidität im Laufe ihres Lebens auf. Signifikant erhöht ist das Risiko für Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und ein erhöhtes Selbstmordrisiko [47].

Andererseits zeigen andere Arbeitsgruppen, dass sich Patienten mit angeborener kraniofazialer Fehlbildung in psychosozialer Hinsicht kaum von der restlichen Bevölkerung unterscheiden [48]. Diese Beobachtungen decken sich in Teilen mit den Ergebnissen von Hunt et al., die zeigen konnten, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Ängstlichkeit und Selbstwertgefühl zwischen Patienten mit LKGS und gesunden Vergleichspersonen zu geben scheint. Dennoch konnten die Wissenschaftler in dieser Studie vermehrt Depressionen bei den Patienten mit LKGS feststellen [28]. Nichtsdestotrotz bleibt Diskriminierung im Alltag der Betroffenen ein wichtiger Voraussagewert für die Ausbildung von sozialen Angststörungen und depressiven Erkrankungen in der Kindheit [49].

In Bezug auf die **Hypothese 2** konnte in der vorliegenden Doktorarbeit gezeigt werden, dass Patienten mit LKGS *keine* neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer erhöhten neurokortikalen Aufmerksamkeit aufwiesen. Des Weiteren war *keine* geringere Habituation bzw. Dishabituation der iCNV im Vergleich zu den Kontrollpersonen nachweisbar.

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, stehen die ereigniskorrelierten Potentiale unter dem Einfluss von psychologischen und physiologischen Faktoren [8, 9]. Im Vorfeld der Studie war

davon auszugehen, dass diese physiologischen und psychologischen Faktoren bei den Patienten mit LKGS möglicherweise durch ihre Leidensgeschichte modifiziert werden. Bei den physiologischen Faktoren handelt es sich vor allem um die neurokortikale Erregbarkeit, bei den psychologischen Faktoren um die Aufmerksamkeit (siehe 1.2). Schließlich wurden die Betroffenen mit einer entstellten Gesichtspartie geboren und mussten sich bis ins Erwachsenenalter hinein immer wieder körperlich und seelisch belastenden Operationen unterziehen. Es ist zu vermuten, dass die Vorgeschichte der Patienten sowie etwaige persistierende Beeinträchtigungen der Sprache sowie der fazialen Integrität zu überdurchschnittlich hohem psychosozialen Stress führten. So lag der Schluss nahe, dass der überdurchschnittlich große psychosoziale Stress auch zu einer neurophysiologisch messbaren Veränderung führte.

Die Stigmatisierung durch das veränderte faziale Erscheinungsbild sowie die Sprache werden bei Patienten mit LKGS als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung psychosozialer Anpassungsschwierigkeiten angesehen. Meyer-Marcotty et. al. zeigten diesbezüglich bereits 2010, dass bedingt durch die kraniofaziale Anomalie viele Patienten unter einem Mangel an sozialen Beziehungen litten. Dieser Mangel wurde durch ihr verändertes faziales Erscheinungsbild erklärt. Zu diesem Zweck wurden Gesichter von Patienten mit LKGS und gesunden Vergleichspersonen hinsichtlich Attraktivität, Ausdruck und Symmetrie beurteilt. Die Gesichter der Patienten mit LKGS wurden von den gesunden, objektiven Betrachtern durchweg negativer beurteilt und es konnten zudem durchschnittlich längere Betrachtungszeiten der Mund-, Nasen- und Kinnregion festgestellt werden [50]. Passend dazu heiraten bei Zwillingen mit LKGS diejenigen mit LKGS im Durchschnitt seltener als ihre gesunden Brüder. Die Autoren zogen den Schluss, dass die Schwere der vorliegenden Spaltform signifikanten Einfluss auf die kindliche Sozialkompetenz der Betroffenen ausübte, z. B. beim Knüpfen neuer Freundschaften [51].

Eine weitere Studie befragte Patienten mit LKGS, wie sie selbst ihre Zufriedenheit mit dem eigenen Gesicht einschätzen würden. Es wurde deutlich, dass sich die Unzufriedenheit der Patienten vor allem auf die Form der Oberlippe, der Nase sowie die nasale Atmung bezog [52]. Hier konnte auch gezeigt werden, dass ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Lebensqualität der betroffenen Patienten und ihrer Zufriedenheit mit dem eigenen Gesicht besteht. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass sich die subjektive Selbstwahrnehmung der Patienten mit LKGS signifikant von der Fremdwahrnehmung durch objektive Beobachter unterscheidet. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit LKGS sowie eine unabhängige Expertengruppe aus Medizinern verschiedener Disziplinen anhand von

zuvor angefertigten extra- sowie intraoralen Fotos der Patienten mit LKGS befragt. Es galt, unabhängig voneinander die faziale Symmetrie, Attraktivität, Zufriedenheit sowie den Wunsch beziehungsweise die Indikation für weiterführende Behandlungsmaßnahmen zu beurteilen. Es wurde deutlich, dass die große Mehrheit der an dieser Studie teilnehmenden Patienten mit LKGS mit dem Aussehen des eigenen Gesichts nicht zufrieden waren [53]. Insbesondere die mit der LKGS einhergehende Hypernasalität stellt eine besondere Belastung für die Betroffenen dar [54]. So zeigte eine weitere Studie, dass für Jugendliche mit LKGS Sprachprobleme eine wichtige Ursache ihrer psychosozialen Anpassungsschwierigkeiten sind [55]. Eine andere Studie kam sogar zu dem verblüffenden Ergebnis, dass die psychosoziale Gesundheit von Kindern mit einer LKGS in erster Linie durch die Beseitigung von Sprachproblemen verbessert wird. Die veränderte faziale Physiognomie wurde dabei als zweitrangig angesehen [56].

Der Umgang mit ihrem unmittelbar sichtbaren Gesichtsstigma (Nase und Oberlippe), den Sprachschwierigkeiten und dessen Auswirkungen auf den sozialen Alltag stellt sich also für viele Betroffene schwierig dar. So berichteten Betroffene unterschiedlicher Altersgruppen von psychopathologischen Folgen. Ferner wurden ein negatives Selbstwertgefühl sowie konkrete soziale Schwierigkeiten genannt. Hierzu zählten Mobbing und Probleme, neue Freundschaften zu schließen. Ältere Betroffene beschrieben es zudem als unverhältnismäßig schwer, einen Beruf zu finden [57]. Die internationale Literatur zeigt diesbezüglich also, dass die faziale Integrität und die Sprache die Hauptfaktoren für die psychosozialen Anpassungsschwierigkeiten der Patienten mit LKGS darstellen.

Anders als es die große Anzahl an physischen und psychischen Herausforderungen, die die Erkrankung an die Betroffenen stellt, erwarten ließ, waren die gemittelten Amplituden der CNV-Werte sowie die Habituation der iCNV jedoch nicht signifikant verändert. Ein direkter Einfluss von psychosozialen Stress auf die evozierten Potentiale der Patienten mit LKGS war nicht festzustellen. Entgegen unserer Vermutung konnten die Ergebnisse der vorliegenden Doktorarbeit deutlich machen, dass Patienten mit LKGS im Vergleich zu gesunden Personen keine neurophysiologischen Auffälligkeiten zeigen. In der internationalen Literatur finden sich weitere Arbeiten, die sich mit der Veränderung der CNV in Zusammenhang mit LKGS beschäftigen. So konnten Kitayama et al. 1990 in einer ähnlich konzipierten CNV-Studie an Patienten mit LKGS zeigen, dass diese im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe in zwei Fällen signifikant größere Amplitudenwerte in Reaktion auf eine eigenständige motorische Leistung (Bildung eines Vokals) zeigten. Im ersten Fall wurden die Probanden aufgefordert, den Vokal „a“ zu bilden. Diese Tonproduktion stellte für Patienten mit LKGS

einen höheren Schwierigkeitsgrad dar. Im zweiten Fall wurde darum gebeten, sehr laut zu artikulieren (Lautstärke > 80 dB). Dieses Phänomen wurde mit der für die Betroffenen erschwerten Sprachproduktion in Verbindung gebracht [58]. Damit stellte sich nun die Frage, worin die Ursachen für die zur vorliegenden Studie konträren Ergebnisse liegen könnten. Obwohl vom Studiendesign ähnlich, so waren die CNV-Messungen in einem entscheidenden Punkt unterschiedlich. So sollten in der vorliegenden Studie die Probanden auf externe, auditorische Reize reagieren. Die Teilnehmer der japanischen Studie hingegen wurden aufgefordert, motorisch in Form der eigenen Artikulation tätig zu werden. Ihre CNV-Werte wurden also in Reaktion auf interne Reize gemessen. Hier wurde also ganz gezielt das Hauptaugenmerk auf eine anatomische Folgeerscheinung der LKGS (= behinderte Sprachproduktion) und ihre Bedeutung in psychologischer Hinsicht gerichtet. Die vorliegende Doktorarbeit hingegen setzte das Hauptaugenmerk auf externe Reize (= Tonproduktion durch einen Lautsprecher) und ihre mögliche psychologische Bedeutung. Hintergrund dieser Entscheidung war, wie bereits angesprochen, die Vermutung, dass Patienten mit LKGS aufgrund ihrer veränderten äußerlichen Erscheinung und schwierigen Kindheit auch im Erwachsenenalter noch anfälliger auf Reize ihrer Umwelt reagieren. So waren sie während ihrer gesamten Kindheit bis zum Abschluss der letzten rekonstruktiven Maßnahmen und womöglich auch darüber hinaus verstärkt der Belastung ausgesetzt, dass Mitmenschen ihre Behinderung erkennen und womöglich negativ bewerten.

Wesentliche Änderungen der CNV im Zusammenhang mit psychopathologischen Fragestellungen finden sich aber auch bei manifesten neurologischen Erkrankungen, wie z. B. der Migräne. So brachten Gerber et al. bereits 2002 die CNV-Messungen bei Migräne-Patienten in Verbindung mit psychosozialen Faktoren. Die Autoren vermuteten einen starken Einfluss der familiären Interaktionen auf die Ausbildung von neurophysiologischen Auffälligkeiten bei Migräne-Patienten [59].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden darüber hinaus durch kontextnahe Forschungen derselben Arbeitsgruppe gestützt. So konnte in einer Studie bezüglich der Stressbewältigungsstrategie von Patienten mit LKGS gezeigt werden, dass Betroffene sowohl endokrinologisch als auch in Bezug auf ihre mentalen Fähigkeiten effektivere Stressbewältigungsstrategien besitzen als gesunde Vergleichspersonen [26]. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der Rolle der Eltern-Kind-Wechselbeziehung und deren Auswirkung auf das Kind. Ergebnis dieser Studie war die Tatsache, dass Kinder mit LKGS ein eigenständigeres Verhalten an den Tag legten als gesunde Kontrollpersonen und Kinder, die unter Migräne litten. In dieser Eigenständigkeit wurden sie von ihren Eltern unterstützt,

die Autoren vermuteten in diesem Verhaltensmuster einen psychosozialen Kompensationsmechanismus [60].

Eine weitere Studie untersuchte die Widerstandsfähigkeit von Kindern gegenüber negativen Lebenserfahrungen und einer Umwelt, die die Kinder unter Stress setzt. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder durch besondere Herausforderungen und Belastungen in ihrer Widerstandsfähigkeit bestärkt werden [61]. Eine Studie schlussfolgerte sogar, dass Betroffene aus großen Stressfaktoren langfristig positiven Nutzen ziehen können [62]. An anderer Stelle stellte sich die Frage, welche Umstände zu einer guten psychosozialen Resilienz, also Widerstandsfähigkeit, führen. Diesbezüglich konnte an einer Gruppe von Zehnjährigen gezeigt werden, dass vor allem der Grad der Zufriedenheit mit dem eigenen Gesicht, keine oder nur geringe Erfahrungen mit Mobbingversuchen sowie eine stabile emotionale Verfassung des Kindes ausschlaggebend waren [63]. Auch der hohe Stellenwert der rekonstruktiven Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wird hier noch einmal deutlich. Die Wiederherstellung von ebenmäßigen Gesichtszügen, welche der Norm entsprechen, stellt ein wichtiges Werkzeug dar, um das Selbstvertrauen der Betroffenen im Erwachsenenalter nachhaltig zu stärken und somit psychosozialen Problemen und deren Folgeerscheinungen effektiv vorzubeugen [64]. Insgesamt liefern die oben genannten Studienergebnisse hilfreiche Ansätze, die kontraintuitiv normale neurokorticale Aufmerksamkeitsbereitschaft und Habituation sowie die Abwesenheit von Psychopathologien der Patienten mit LKGS zu erklären.

Trotz allem sollten die positiven Ergebnisse nicht im internationalen Rahmen verallgemeinert werden: Denn es ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Doktorarbeit die medizinisch überdurchschnittlich gut versorgte Patientengruppe eines hochentwickelten Industrielandes zum Gegenstand hat. Demgegenüber wurden zum Vergleich 2012 in Nigeria betroffene Kinder und Erwachsene zu ihrer psychosozialen Situation befragt. Die Studie zeigte deutlich, dass diese Patienten im Durchschnitt eine erhöhte Anfälligkeit für Angstverhalten, Depression und ein generell vermindertes Allgemeinbefinden aufwiesen. Die Autoren plädierten vor diesem Hintergrund für eine stärkere Berücksichtigung der psychosozialen Auswirkungen einer LKGS neben der rekonstruktiven Chirurgie [65]. Demnach sollte auch in Entwicklungsländern ein multidisziplinäres Behandlungskonzept angestrebt werden, auch in Hinblick auf die psychologische Betreuung der Patienten.

Für die vorliegende Arbeit ist an dieser Stelle außerdem festzuhalten, dass es sich um eine explorative Studie handelt. Die untersuchten Aspekte unterlagen also zwangsläufig einigen

Einschränkungen: Die Stichprobengröße der Doktorarbeit war aufgrund ihres explorativen Charakters limitiert. Des Weiteren waren keine völlig gleichen demographischen Eigenschaften der beiden Testgruppen zu erzielen, so bestanden Unterschiede hinsichtlich der Spaltform, des Alters und dem Ausprägungsgrad der Sprachprobleme. Bezüglich des Alters ist ferner zu berücksichtigen, dass das Vorhandensein einer LKGS für einen achtzehnjährigen Patienten sicherlich eine größere Belastung darstellt, als es für einen einundfünfzigjährigen Patienten noch der Fall ist. Dieser Aspekt konnte in unserer Doktorarbeit nicht explizit bedacht werden, trotz allem lag das Medianalter bei 24 Jahren, repräsentiert so also grundsätzlich eher jüngere Patienten mit LKGS. Wie aus dem Statistikeil ersichtlich wird, konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des Alters oder des Geschlechts auf die Messergebnisse festgestellt werden. Die Tatsache, dass sowohl unilaterale und bilaterale Spalten untersucht wurden, hat unserer Ansicht nach keinen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt. Wichtig war, dass alle Patienten eine komplette, durchgehende LKGS aufwiesen, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Grundsätzlich ist nämlich davon auszugehen, dass die Schwere der Spaltform berechtigten Einfluss auf den psychosozialen Stress der Patienten ausübt [51]. Auch den unterschiedlich schwerwiegenden Sprachproblemen der Patienten mit LKGS ist ein berechtigter Einfluss auf Form und Ausmaß des psychosozialen Stresses einzuräumen. Hier möchte jedoch betont werden, dass alle Patienten ohne Ausnahme im Vorfeld Sprachtherapie über viele Jahre hinweg erhalten haben. In Bezug auf die oben genannten möglichen Einwände wäre es wünschenswert, wenn diese in weiterführenden Studien zu diesem Themenkomplex berücksichtigt werden könnten.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit dem Krankheitsbild der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKGS) und dessen Auswirkung auf die psychosoziale Gesundheit der Betroffenen. Die LKGS zählt zu den kraniofazialen Anomalien und stellt für die Patienten eine besondere psychosoziale Belastung dar. Von Geburt an wird die Integrität des äußeren fazialen Erscheinungsbildes entscheidend gestört. Die Folgen für den Patienten sind schwerwiegend. Das Gesichtsstigma, die langjährige Belastung durch eine Reihe von Operationen sowie Sprachstörungen stellen die Hauptrisikofaktoren für die Ausbildung psychosozialer Anpassungsschwierigkeiten dar. Konkret wurden in der vorliegenden Doktorarbeit zwei Hypothesen aufgestellt: Erstens wurde angenommen, dass der psychosoziale Stress zu einem erhöhten Maß an Psychopathologien führt, insbesondere in Bezug auf Angst und Depressionen. Zweitens wurde vermutet, dass diese sekundären Psychopathologien zu neurophysiologischen Veränderungen im Sinne einer gesteigerten neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft führen. An der Doktorarbeit nahmen insgesamt 50 Personen im Alter von 17 bis 52 Jahren teil (jeweils 22 Frauen und 28 Männer). 25 Personen hatten eine ein- oder beidseitige durchgehende LKGS, die übrigen 25 Personen stellten die gesunde Kontrollgruppe dar. Das grundsätzliche methodische Vorgehen lässt sich in zwei separate Versuchskomponenten unterteilen. Zum einen wurde eine Elektroenzephalogramm-Messung (EEG) unter Laborbedingungen zur Aufzeichnung der kontingenten negativen Variation (CNV) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein ereigniskorreliertes Potential, genauer um eine langsame negative Potentialverschiebung. Sie wird mit ihrer frühen und späten Komponente (iCNV und ICNV) als neurophysiologische Hilfsgröße für Anpassungsvorgänge im menschlichen Gehirn verstanden. Die CNV beschreibt das neurokortikale Aufmerksamkeitslevel und kann in ihrer Form durch psychologische und physiologische Faktoren modifiziert werden. Insgesamt wurden für jeden Probanden die durchschnittlichen Amplitudenwerte der verschiedenen CNV-Komponenten (iCNV/ICNV/tCNV) gemessen und der Habitationsverlauf der iCNV berechnet. Unter Habituation versteht man die Gewöhnung des Organismus an wiederkehrende, als irrelevant eingestufte Reize. Zum anderen wurden die Versuchspersonen mit dem HADS-D-Fragebogen (*Hospital anxiety and depression-scale*) sowie dem SCL-90-R-Fragebogen (*Symptom checklist*) konfrontiert. Beide Fragebögen zielten darauf ab, die psychische Verfassung der Probanden innerhalb der letzten sieben Tage einzuschätzen. Der Vergleich beider Gruppen hinsichtlich der CNV-Amplituden und auch der Habituation ließ deutlich werden, dass in der neurokortikalen Aufmerksamkeitsbereitschaft zwischen Patienten mit LKGS und gesunden

Kontrollprobanden keine signifikanten Unterschiede bestehen. Patienten mit LKGS sind nicht hypersensitiv, ihre Reizverarbeitung ist absolut vergleichbar mit der von Gesunden. Die Höhe der Amplitudenwerte unterschied sich nicht erwähnenswert. Beide Gruppen zeigten einen Trend zur Dishabituation, dies jedoch auf subklinischem Niveau. Auch die Ergebnisse der beiden Fragebögen unterstützten diese Beobachtung. Patienten mit LKGS zeigten kein erhöhtes Depressionsverhalten im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen. Lediglich bezüglich Angst konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, dies jedoch ebenfalls ausschließlich auf subklinischem Niveau. Hinweise auf eine erhöhte Anfälligkeit für psychopathologische Erkrankungen konnten nicht gefunden werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Dixon, M.J., et al. (2011), *Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences*. Nat Rev Genet, **12(3)**: p. 167-178.
2. Rahimov, F., Jugessur, A., Murray J.C. (2012), *Genetics of Nonsyndromic Orofacial Clefts*. The Cleft Palate Craniofacial Journal, **49(1)**: p. 73-91.
3. Murray, J.C., Jugessur, A. (2005), *Orofacial clefting: recent insights into a complex trait*. Curr Opin Genet Dev., **15 (3)**: p. 270-278.
4. Peterka, M., Peterkova, R., Halasková, M., Tvrdek, M., Fára, M., Likovský, Z. (1996), *Sex differences in the incidence of orofacial clefts and the question of primary prevention in families with genetic risk*. Acta Chir Plast. , **38(2)**: p. 57-60.
5. Mangold, E., Ludwig, K.U., Birnbaum, S., Baluardo, C., Ferrian, M., Herms, S., Reutter, H., de Assis, N.A., Chawa, T.A., Mattheisen, M., Steffens, M., Barth, S., Kluck, N., Paul, A., Becker, J., Lauster, C., Schmidt, G., Braumann, B., Scheer, M., Reich, R.H., Hemprich, A., Pötzsch, S., Blaumeiser, B., Moebus, S., Krawczak, M., Schreiber, S., Meitinger, T., Wichmann, H.E., Steegers-Theunissen, R.P., Kramer, F.J., Cichon, S., Propping, P., Wienker, T.F., Knapp, M., Rubini, M., Mossey, P.A., Hoffmann, P., Nöthen, M.M. (2010), *Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate*. Nat Genet. , **42(1)**: p. 24-26.
6. Sandler, P.J., Murray, A., Orr, R., Madahar, A.K. (2014), *The long and winding road part 2. The CLP patient's journey, 0-21 years*. Dent Update, **41(1)**: p. 20-22., 24-26.
7. Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B. & Birbaumer, N. (1985), *Das EEG-Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen*. Berlin: Springer.
8. Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A.G., Rockstroh, B. (1990), *Slow potentials of the cerebral cortex and behaviour*. Physiolog.Rev., **70**: p. 1-41.
9. Johnson, R., Jr. (1986), *A triarchic model of P300 amplitude*. Psychophysiology, **23**: p. 367-384.
10. Vaughan, H.H.J. (1974), *The analysis of scalp-recorded brain potentials*. In R.F. Thomson & M.M. Patterson (Eds.), (Bioelectric recording techniques, part B: electroencephalography and human brain potentials), New York: Academic Press, p. 157-207.
11. Walter, W.G., Cooper, R., Aldridge, V.J., McCallum, W.C. & Winter, A.L. (1964), *Contingent Negative Variation : an electric sign of sensory motor association and expectancy in the human brain*. Nature, **203**: p. 380-394.
12. Elbert, T. (1993), *Slow cortical potentials reflect the regulation of cortical excitability*. In McCallum, W.C., Curry, S.H. (Eds.) New York: Plenum Press, p. 235-251.
13. Kropp, P., Gerber, W.D. (1993), *Contingent negative variation- findings and perspectives in migraine*. Cephalalgia, **13**: p. 33-36.
14. Bender, S., Resch, F., Weisbrod, M., Oelkers-Ax, R. (2004), *Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation*. Clin.Neurophysiol., **115**: p. 1836-1845.

15. Siniatchkin, M., Gerber, W.D., Kropp, P., Voznesenskaya, T. & Vein, A.M. (2000), *Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free interval in migraine related to abnormal orienting activity?* Cephalalgia, **20**: p. 20-29.
16. Cui, R.Q., Egkher, A., Huter, D., Lang, W., Lindinger, G., Deecke, L. (2000), *High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and a non-motor task.* Clin.Neurophysiol., **111**: p. 1847-1859.
17. Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F. & Oelkers-Ax, R. (2005), *How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation.* Neuroimage, **27**: p. 737-752.
18. Pribram, K.H., McGuinness, D. (1975), *Arousal, activation, and effort in the control of attention.* Psychol. Rev. , **82**: p. 116-149.
19. Böcker, K.B., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J., Brunia, C.H. (1990), *Contingent Negative Variation in migraine.* Headache, **30**: p. 604-609.
20. Rockstroh, B., Elbert, T., Birbaumer, N. & Lutzenberger, W. (1982) , *Slow brain potentials and behaviour.* München: Urban & Schwarzenberg.
21. Leifer, L.J., Otto, D. A., Hart, S.G. & Huff, E.M. (1976), *Slow potential correlates of predictive behavior during a complex learning task.* In W.C. McCallum & J.R. Knott (Eds.), *The responsive brain.* Bristol: Wright, p. 65-70.
22. Knott, J.R., Tecce, J.J. (1978), *Event-related potentials and psychopathology: a summary of issues and discussion.* In D.A. Otto (Ed.), *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research.* Washington: US Environmental Protection Agency, p. 347-354.
23. Mc Callum, W.C. (1979), *Cognitive aspects of slow potential changes.* In J. Desmedt (Ed.), *Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention.* Basel:Karger, p. 151-171.
24. Rockstroh, B., Elbert, T., Canavan, A.G., Lutzenberger, W. & Birbaumer, N. (1989), *Slow cortical potentials and behaviour.* München: Urban & Schwarzenberg.
25. Kropp, P., Gerber, W.D. (1995), *Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack.* Cephalalgia. **15**: p. 123-128.
26. Gassling, V., et al. (2012), *Stress-coping and cortisol analysis in patients with non-syndromic cleft lip and palate: an explorative study.* PLoS One, **7**(7): p. 410 -415.
27. Hunt, O., Burden, D., Hepper, P., Johnston, C. (2005), *The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review.* Eur J Orthod. , **27**(3): p. 274-285.
28. Hunt, O., Burden, D., Hepper, P., Stevenson, M., Johnston, C. (2006), *Self-reports of psychosocial functioning among children and young adults with cleft lip and palate.* Cleft Palate Craniofac J. , **43**(5): p. 598-605.
29. Zigmond, A.S., Snaith, R.P. (1983), *The Hospital Anxiety and Depression Scale.* Acta Psychiatrica Scandinavica **67**: p. 361-370.
30. Herrmann, C., Buss, U. (2012), *Ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden.* Diagnostica, **40**: p. 143-154.
31. Derogatis, L.R. (1977), *Self-Report Symptom Inventory 90 Items -Revised. Vormalis Hopkins Symptom Check List. Symptom-Check-Liste. Selbst- oder Fremdbeurteilungs-*

- Skala (S/F)*. In Collegium Internationale Psychiatriae Sclarum (CIPS) (Hrsg.), **2.Auflage**: p. ohne Seitenangabe.
32. Jasper, H.H. (1958), *The ten-twenty electrode system of the International Federation*. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **10**: p. 371-375.
  33. Gratton, G., Coles, M.G. & Donchin, E. (1983), *A new method for off-line removal of ocular artifact*. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, **55**: p. 468-484.
  34. Kropp, P., Gerber, W.D. (1995), *Contingent negative variation during migraine attack and interval: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack*. *Cephalalgia*, **15**: p. 123-128.
  35. Kropp P., Gerber, W.D. (1998), *Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation*. *Neurosci.Lett*, **257**: p. 73-76.
  36. Kropp, P., Kirbach, U., Detlefsen, J.O., Siniatchkin, M., Gerber, W.D. & Stephani, U. (1999), *Slow cortical potentials in migraine: a comparison of adults & children*. *Cephalalgia*, **19**: p. 60-64.
  37. Kropp, P., Siniatchkin, M., Stephani, U., Gerber, W.D. (1999), *Migraine-evidence for a disturbance of cerebral maturation in man?* *Neurosci.Lett.*, **276**: p. 181-184.
  38. Kropp, P., Kiewitt, A., Göbel, H., Vetter, P., Gerber, W.D. (2000), *Reliability and stability of contingent negative variation*. *Appl Psychophysiol Biofeedback.*, **25(1)**: p.33-41.
  39. Siniatchkin, M., Gerber, W.D., Kropp, P., Vein, A. (1999), *How the brain anticipates an attack: a study of neurophysiological periodicity in migraine*. *Funct.Neurol.*, **14**: p. 69-77.
  40. Siniatchkin, M., Kirsch, E., Kropp P., Stephani, U. & Gerber, W.D. (2000), *Slow cortical potentials in migraine families*. *Cephalalgia*, **20**: p. 881-892.
  41. Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W.D., Stephani, U. (2000), *Migraine in childhood-are periodically occurring migraine attacks related to dynamic changes of cortical information processing?* *Neurosci.Lett.*, **279**: p. 1-4.
  42. Roberts , R. (2014), *Discrimination among adults with craniofacial conditions*. *J Craniofac Surg.* , **25(1)**: p. 77-81.
  43. Roberts, R.M., Mathias, J.L. (2013), *Predictors of mental health in adults with congenital craniofacial conditions attending the Australian craniofacial unit*. *Cleft Palate Craniofac J*, **50**: p. 414-423.
  44. Pinguart, M., Shen, Y. (2011), *Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis*. *J Pediatr Psychol*, **36(4)**: p. 375-84.
  45. Gee, G.C., Payne-Sturges, D.C. (2004), *Environmental health disparities: a framework integrating psychosocial and environmental concepts*. *Environ.Health Perspect.* , **112**: p. 1645-1653.
  46. Fisher, M., Baum, F. (2010), *The social determinants of mental health: implications for research and health promotion*. *Aust.N.Z.J.Psychiatry*, **44**: p. 1057-1063.
  47. Christensen, K., Juel, K., Herskind, A.M. & Murray, J.C. (2004), *Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth*. *BMJ*, **328**: p. 1405.
  48. Roberts, R.M., Mathias, J.L. (2012), *Psychosocial functioning in adults with congenital craniofacial conditions*. *Cleft Palate Craniofac J*, **49(3)**: p. 276-285.

49. Demir, T., Karacetin, G., Baghaki ,S., Aydin, Y. (2011), *Psychiatric assessment of children with nonsyndromic cleft lip and palate*. Gen Hosp Psychiatry., **33(6)**: p. 594-603.
50. Meyer-Marcotty, P., Gerdes, A.B., Reuther, T., Stellzig-Eisenhauer, A., Alpers, G.W. (2010), *Persons with cleft lip and palate are looked at differently*. J Dent Res. , **89(4)**: p. 400-404.
51. Tobiasen, J.M., Hiebert, J.M. (1993), *Clefting and psychosocial adjustment. Influence of facial aesthetics*. Clin.Plast.Surg., **20**: p. 623-631.
52. Oosterkamp, B.C., Dijkstra, P.U., R Emmelink, H.J., van Oort, R.P., Goorhuis-Brouwer, S.M., Sandham, A., de Bont, L.G. (2007), *Satisfaction with treatment outcome in bilateral cleft lip and palate patients*. Int J Oral Maxillofac Surg., **36(10)**: p.890-895.
53. Meyer-Marcotty, P., Stellzig-Eisenhauer, A. (2009), *Dentofacial self-perception and social perception of adults with unilateral cleft lip and palate.*. J Orofac Orthop. , **70(3)**: p. 224-36.
54. Brunnegård, K., Lohmander, A., van Doorn, J. (2009), *Untrained listeners' ratings of speech disorders in a group with cleft palate: a comparison with speech and language pathologists' ratings*. Int J Lang Commun Disord. , **44(5)**: p. 656-674.
55. Berger, Z.E., Dalton, L.J. (2011), *Coping with a cleft II: Factors associated with psychosocial adjustment of adolescents with a cleft lip and palate and their parents*. Cleft Palate Craniofac J. , **48(1)**: p. 82-90.
56. Hoek, I.H., Kraaimaat, F.W., Admiraal, R.J., Kuijpers-Jagtman, A.M., Verhaak, C.M. (2009), *Psychosocial adjustment in children with a cleft lip and/or palate.*. Ned Tijdschr Geneesk, **153**: keine Seitenangabe.
57. Matsumoto, M. (2008), *Psychological problems related to visible differences in appearance: developmental perspectives*. Shinrigaku Kenkyu. , **79(1)**: p. 66-76.
58. Kitayama, S. (1990), *Contingent negative variation prior to phonation in cleft palate-operated patients*. Aichi Gakuin Daigaku Shigakkai Shi. , **28(4)**: p. 1303-1310.
59. Gerber, W.D., Stephani, U., Kirsch, E., Kropp, P., Siniatchkin, M. (2002), *Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors*. J Psychosom Res. , **52(4)**: p. 215-222.
60. Gassling, V., Christoph, C., Wahle, K., Koos, B., Wiltfang J., Gerber, W.D., Siniatchkin, M. (2014), *Children with a cleft lip and palate: An exploratory study of the role of the parent-child interaction*. J Craniomaxillofac Surg. , **42(6)**: p. 953-958.
61. Garnezy, N. (1991), *Resilience in children's adaptation to negative life events and stressed environments*. Pediatr. Ann., **20**: p. 459-460.
62. Folkman, S. (1997), *Positive psychological states and coping with severe stress*. Soc.Sci.Med., **45**: p. 1207-1221.
63. Feragen, K.B., Borge, A.I., Rumsey ,N. (2009), *Social experience in 10-year-old children born with a cleft: exploring psychosocial resilience*. Cleft Palate Craniofac J. , **46(1)**: p. 65-74.
64. Tiemens, K., Nicholas, D., Forrest, C.R. (2013), *Living with difference: experiences of adolescent girls with cleft lip and palate*. Cleft Palate Craniofac J. , **50(2)**: p. 27-34.

65. Fadeyibi, I.O., Coker, O.A., Zacchariah, M.P., Fasawe, A., Ademiluyi, S.A. (2012), *Psychosocial effects of cleft lip and palate on Nigerians: the Ikeja-Lagos experience*. J Plast Surg Hand Surg. , **46(1)**: p. 13-8.

## 7. Anhang

### HADS - D

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Code-Nummer: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_ . 199\_\_

#### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

#### Ich fühle mich angespannt oder überreizt

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

#### Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch ein wenig
- kaum oder gar nicht

#### Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

#### Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

#### Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

#### Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

#### Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

#### Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

#### Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

#### Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

#### Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

#### Ich blicke mit Freude in die Zukunft

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

#### Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht sehr oft
- überhaupt nicht

#### Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

# HADS - D

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Code-Nummer: \_\_\_\_\_

Alter \_\_\_\_\_ J. Geschlecht: m  w  Datum: \_\_\_\_\_ . 199\_\_

### Auswertungshinweise:

Die Punktwerte aller Items werden entsprechend den nebenstehenden Zahlen ermittelt und hinter jedem Item vermerkt. Dann können durch Addition die beiden Subskalen-Rohwerte berechnet werden (HADS-D-Angstwert = Summe A1 bis A7; HADS-S-Depressionswert = Summe D1 bis D7). Maximal ein fehlendes Item je Subskala kann durch den gerundeten Mittelwert der sechs vorhandenen Items derselben Subskala geschätzt werden.

|  | Rohwert | neg. (0-7)               | ?? (8-10)                | pos. (≥11)               | T-Wert | Perzentil |
|--|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|-----------|
| <b>HADS-D-Angstwert</b><br>(=Summe A)          |         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        |           |
| <b>HADS-D-Depressivitätswert</b><br>(=Summe D) |         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |        |           |

|   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 A 1: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0                                 | <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 D 4: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0  |
| <input type="checkbox"/> → _____ → 0<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1 D 1: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2<br><input type="checkbox"/> → _____ → 3 | <input type="checkbox"/> → 0<br><input type="checkbox"/> → 1 A 5: _____<br><input type="checkbox"/> → 2<br><input type="checkbox"/> → 3  |
| <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 A 2: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0                                 | <input type="checkbox"/> → _____ → 3<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2 D 5: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1<br><input type="checkbox"/> → _____ → 0            |
| <input type="checkbox"/> → _____ → 0<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1 D 2: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2<br><input type="checkbox"/> → _____ → 3 | <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 A 6: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0  |
| <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 A 3: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0                                 | <input type="checkbox"/> → _____ → 0<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1 D 6: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2<br><input type="checkbox"/> → _____ → 3            |
| <input type="checkbox"/> → _____ → 3<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2 D 3: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1<br><input type="checkbox"/> → _____ → 0 | <input type="checkbox"/> → 3<br><input type="checkbox"/> → 2 A 7: _____<br><input type="checkbox"/> → 1<br><input type="checkbox"/> → 0 Σ A: _____                                 |
| <input type="checkbox"/> → 0<br><input type="checkbox"/> → 1 A 4: _____<br><input type="checkbox"/> → 2<br><input type="checkbox"/> → 3                                 | <input type="checkbox"/> → _____ → 0<br><input type="checkbox"/> → _____ → 1 D 7: _____<br><input type="checkbox"/> → _____ → 2<br><input type="checkbox"/> → _____ → 3 Σ D: _____ |

© für die deutsche Version Verlag Hans Huber, Bern 1995, 82587-0\*  
 © für die englische Originalausgabe NFER Nelson, Windsor 1994)

Codenummer / Name: .....

Geschlecht:  männlich  weiblich

Bildungsstand:  Haupt-/Realschule  Abitur  derzeit Student/in  abgeschl. Studium  
 unbekannt

Alter:  12-14 J.  15-17 J.  18-29 J.  30-39 J.  40-49 J.  50-59 J.  60-69 J.  älter

Datum: .....

SCL-  
90-R

SCL-90-R – Sie finden auf den folgenden Seiten eine Liste von Problemen und Beschwerden, die man manchmal hat. Bitte lesen Sie jede Frage sorgfältig durch und entscheiden Sie, wie stark Sie **während der vergangenen sieben Tage bis heute** durch diese Beschwerden gestört oder bedrängt worden sind. Überlegen Sie bitte nicht erst, welche Antwort „den besten Eindruck“ machen könnte, sondern antworten Sie so, wie es für Sie persönlich zutrifft. Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz in das Kästchen mit der für Sie am besten zutreffenden Antwort. Streichen Sie versehentliche Antworten deutlich durch und kreuzen Sie danach das richtige Kästchen an.  
**Bitte beantworten Sie jede Frage!**

**Beispiel:**

|                            |                            |                            |                            |                            |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| überhaupt nicht            | ein wenig                  | ziemlich                   | stark                      | sehr stark                 |
| <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

**Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...**

Rückenschmerzen  0  1  2  4

|                 |           |          |       |            |
|-----------------|-----------|----------|-------|------------|
| überhaupt nicht | ein wenig | ziemlich | stark | sehr stark |
| 0               | 1         | 2        | 3     | 4          |

**Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...**

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Kopfschmerzen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Nervosität oder innerem Zittern  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. immer wieder auftauchenden unangenehmen Gedanken, Worten oder Ideen, die Ihnen nicht mehr aus dem Kopf gehen | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ohnmachts- oder Schwindelgefühlen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Verminderung Ihres Interesses oder Ihrer Freude an Sexualität  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. allzu kritischer Einstellung gegenüber anderen   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. der Idee, dass irgend jemand Macht über Ihre Gedanken hat  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. dem Gefühl, dass andere an den meisten Ihrer Schwierigkeiten schuld sind                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Gedächtnisschwierigkeiten  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Beunruhigung wegen Achtlosigkeit und Nachlässigkeit   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. dem Gefühl, leicht reizbar oder verärgert zu sein   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Herz- und Brustschmerzen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Furcht auf offenen Plätzen oder auf der Straße  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Energielosigkeit oder Verlangsamung in den Bewegungen oder im Denken  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Gedanken, sich das Leben zu nehmen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Hören von Stimmen, die sonst keiner hört  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Zittern   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. dem Gefühl, dass man den meisten Menschen nicht trauen kann   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. schlechtem Appetit  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Neigung zum Weinen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 21. Schüchternheit oder Unbeholfenheit im Umgang mit dem anderen Geschlecht                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. der Befürchtung, ertappt oder erwischt zu werden  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. plötzlichem Erschrecken ohne Grund  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Gefühlsausbrüchen, gegenüber denen Sie machtlos waren   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Befürchtungen, wenn Sie alleine aus dem Haus gehen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 26. Selbstvorwürfen über bestimmte Dinge  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 27. Kreuzschmerzen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 28. dem Gefühl, dass es Ihnen schwerfällt, etwas anzufangen   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 29. Einsamkeitsgefühlen   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 30. Schwermut   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

|                 |           |          |       |            |
|-----------------|-----------|----------|-------|------------|
| überhaupt nicht | ein wenig | ziemlich | stark | sehr stark |
| 0               | 1         | 2        | 3     | 4          |

**Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...**

|   |           |
|---|-----------|
| 31. dem Gefühl, sich zu viele Sorgen machen zu müssen   | 0 1 2 3 4 |
| 32. dem Gefühl, sich für nichts zu interessieren  | 0 1 2 3 4 |
| 33. Furchtsamkeit   | 0 1 2 3 4 |
| 34. Verletzlichkeit in Gefühlsdingen  | 0 1 2 3 4 |
| 35. der Idee, dass andere Leute von Ihren geheimsten Gedanken wissen  | 0 1 2 3 4 |
| 36. dem Gefühl, dass andere Sie nicht verstehen oder teilnahmslos sind  | 0 1 2 3 4 |
| 37. dem Gefühl, dass die Leute unfreundlich sind oder Sie nicht leiden können                                   | 0 1 2 3 4 |
| 38. der Notwendigkeit, alles sehr langsam zu tun, um sicher zu sein, dass alles richtig ist                     | 0 1 2 3 4 |
| 39. Herzklopfen oder Herzjagen  | 0 1 2 3 4 |
| 40. Übelkeit oder Magenverstimmung  | 0 1 2 3 4 |
| 41. Minderwertigkeitsgefühlen gegenüber anderen   | 0 1 2 3 4 |
| 42. Muskelschmerzen (Muskelkater, Gliederreißen)  | 0 1 2 3 4 |
| 43. dem Gefühl, dass andere Sie beobachten oder über Sie reden  | 0 1 2 3 4 |
| 44. Einschlafschwierigkeiten  | 0 1 2 3 4 |
| 45. dem Zwang, wieder und wieder nachzukontrollieren, was Sie tun   | 0 1 2 3 4 |
| 46. Schwierigkeiten, sich zu entscheiden  | 0 1 2 3 4 |
| 47. Furcht vor Fahrten in Bus, Straßenbahn, U-Bahn oder Zug   | 0 1 2 3 4 |
| 48. Schwierigkeiten beim Atmen  | 0 1 2 3 4 |
| 49. Hitzewallungen oder Kälteschauern   | 0 1 2 3 4 |
| 50. der Notwendigkeit, bestimmte Dinge, Orte oder Tätigkeiten zu meiden, weil Sie durch diese erschreckt werden | 0 1 2 3 4 |
| 51. Leere im Kopf   | 0 1 2 3 4 |
| 52. Taubheit oder Kribbeln in einzelnen Körperteilen  | 0 1 2 3 4 |
| 53. dem Gefühl, einen Klumpen (Kloß) im Hals zu haben   | 0 1 2 3 4 |
| 54. einem Gefühl der Hoffnungslosigkeit angesichts der Zukunft  | 0 1 2 3 4 |
| 55. Konzentrationsschwierigkeiten   | 0 1 2 3 4 |
| 56. Schwächegefühl in einzelnen Körperteilen  | 0 1 2 3 4 |
| 57. dem Gefühl, gespannt oder aufgeregt zu sein   | 0 1 2 3 4 |
| 58. Schweregefühl in den Armen oder den Beinen  | 0 1 2 3 4 |
| 59. Gedanken an den Tod und ans Sterben   | 0 1 2 3 4 |
| 60. dem Drang, sich zu überessen  | 0 1 2 3 4 |

|                 |           |          |       |            |
|-----------------|-----------|----------|-------|------------|
| überhaupt nicht | ein wenig | ziemlich | stark | sehr stark |
| 0               | 1         | 2        | 3     | 4          |

**Wie sehr litten Sie in den letzten sieben Tagen unter...**

|     |  |   |   |   |   |   |
|-----|--|---|---|---|---|---|
| 61. | einem unbehaglichen Gefühl, wenn Leute Sie beobachten oder über Sie reden      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 62. | dem Auftauchen von Gedanken, die nicht Ihre eigenen sind                       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 63. | dem Drang, jemanden zu schlagen, zu verletzen oder ihm Schmerz zuzufügen       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 64. | frühem Erwachen am Morgen  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 65. | zwanghafter Wiederholung derselben Tätigkeit wie Berühren, Zählen, Waschen     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 66. | unruhigem oder gestörtem Schlaf  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 67. | dem Drang, Dinge zu zerbrechen oder zu zerschmettern                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 68. | Ideen oder Anschauungen, die andere nicht mit Ihnen teilen                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 69. | starker Befangenheit im Umgang mit anderen                                     | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 70. | Abneigung gegen Menschenmengen, z. B. beim Einkaufen oder im Kino              | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 71. | einem Gefühl, dass alles sehr anstrengend ist                                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 72. | Schreck- und Panikanfällen   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 73. | Unbehagen beim Essen oder Trinken in der Öffentlichkeit                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 74. | der Neigung, immer wieder in Erörterungen oder Auseinandersetzungen zu geraten | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 75. | Nervosität, wenn Sie alleine gelassen werden                                   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 76. | mangelnder Anerkennung Ihrer Leistungen durch andere                           | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 77. | Einsamkeitsgefühlen, selbst wenn Sie in Gesellschaft sind                      | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 78. | so starker Ruhelosigkeit, dass Sie nicht stillsitzen können                    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 79. | dem Gefühl, wertlos zu sein  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 80. | dem Gefühl, dass Ihnen etwas Schlimmes passieren wird                          | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 81. | dem Bedürfnis, laut zu schreien oder mit Gegenständen zu werfen                | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 82. | der Furcht, in der Öffentlichkeit in Ohnmacht zu fallen                        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 83. | dem Gefühl, dass die Leute Sie ausnutzten, wenn Sie es zulassen würden         | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 84. | sexuellen Vorstellungen, die ziemlich unangenehm für Sie sind                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 85. | dem Gedanken, dass Sie für Ihre Sünden bestraft werden sollten                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 86. | schreckenerregenden Gedanken und Vorstellungen                                 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 87. | dem Gedanken, dass etwas ernstlich mit Ihrem Körper nicht in Ordnung ist       | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 88. | dem Eindruck, sich einer anderen Person nie so richtig nahe fühlen zu können   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 89. | Schuldgefühlen   | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 90. | dem Gedanken, dass irgend etwas mit Ihrem Verstand nicht in Ordnung ist        | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

## 8. Abkürzungen

|                         |  |
|-------------------------|--|
| LKGS                    | Lippen-Kiefer-Gaumenspalte                             |
| GS                      | Gaumenspalte   |
| EEG                     | Elektroenzephalogramm                                  |
| ERP                     | Ereigniskorreliertes Potential                         |
| LP                      | Langsames Potential                                    |
| CNV                     | Kontingente Negative Variation                         |
| iCNV                    | Initiale/frühe kontingente negative Variation          |
| ICNV                    | Späte kontingente negative Variation                   |
| tCNV                    | Totale/gesamte kontingente negative Variation          |
| ADHS                    | Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätsstörung         |
| HADS-D-Test             | Hospitality-Anxiety-Depression-Scale, deutsche Version |
| SCL-90-R-Test           | Symptom-Checklist-90-R-Test, deutsche Version          |
| Ag-/AgCl-Ringelectroden | Silber-/Silberchlorid-Ringelectroden                   |
| EOG                     | Elektrookulogramm                                      |
| SPSS                    | Statistical Packages for the Social Sciences           |

## **9. Danksagung**

Für die Überlassung des Themas möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. W.D. Gerber und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. V. Gaßling bedanken.

Für die Möglichkeit, die Doktorarbeit in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchführen zu dürfen, danke ich Herrn Professor Dr. Dr. J. Wiltfang.

Herrn Prof. Dr. M. Siniatchkin danke ich für die Betreuung während der Korrekturphase.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. V. Gaßling, der mir zu jedem Zeitpunkt ein geduldiger und motivierender Ansprech- und Diskussionspartner war. Seine konstruktive fachliche sowie menschliche Betreuung hat diese Doktorarbeit überhaupt erst ermöglicht.

Herrn Dr. U. Niederberger, Herrn Dr. Koos und Herrn Dipl. Inform. J. Hedderich danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung der Statistik.

Frau Dr. C.H. Overath und Herrn A. Reinhardt danke ich für die fachliche und technische Unterstützung während der Versuchs- und Auswertungsphase.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern sowie meinen beiden Geschwistern Jan und Kerstin, die mir stets zur Seite standen und mich unterstützt haben.

## **10. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name: Kai Receveur  
Geburtsdatum: 04.05.1989  
Anschrift: Goethestraße 6, 24116 Kiel  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### **Schulische Ausbildung**

1995–1999 Freiligrathschule Detmold  
1999–2008 Gymnasium Leopoldinum Detmold, Abitur Juni 2008

### **Studium**

2008-2013 Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
März 2011 Physikum  
Dezember 2013 Staatsexamen  
Dezember 2013 Approbation als Zahnarzt

### **Berufstätigkeit**

Seit August 2014 Assistenz Zahnarzt in niedergelassener Praxis in Kiel.