

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. Roosen

**Ophthalmologische und radiologische Hirndruckzeichen bei der isolierten
Sagittalnahtsynostose**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Stefan Köhler
aus Lohr am Main

Würzburg, August 2008

Referent: Professor Dr. med. H. Collmann

Koreferent: Professor Dr. med. H. Steffen

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2009

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern in großer Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	4
2.1 Die Sagittalnahtsynostose	4
2.1.1 Epidemiologie	4
2.1.2 Ätiologie und Pathogenese	4
2.1.3 Klinik	6
2.1.4 Verlauf	8
2.1.5 Funktionelle Aspekte	9
2.1.6 Diagnostik	11
2.1.7 Therapie	13
2.2 Erhöhter intrakranieller Druck	17
2.2.1 Definition	17
2.2.2 Ätiologie und Pathogenese	17
2.2.3 Folgen	18
2.2.4 Diagnostik	19
2.2.4.1 Klinische Zeichen	19
2.2.4.2 Stauungspapille	19
2.2.4.3 Röntgen-Nativuntersuchung	21
2.2.4.4 Druckmessung	23
3. FRAGESTELLUNGEN	25
4. PATIENTENKOLLEKTIV UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN	26
4.1 Patientenkollektiv und Selektionskriterien	26
4.2 Ophthalmologische Untersuchungen	28
4.3 Druckmessung	30
4.4 Analyse der Röntgenaufnahmen	31
4.4.1 Untersuchung des Schädellinnenreliefs	32
4.4.2 Untersuchung des Nahtstatus	33
4.5 Statistische Methoden	34

5. ERGEBNISSE	36
5.1 Überprüfung der Diagnose	36
5.2 Ophthalmologische Befunde	36
5.2.1 Analyse des Gesamtkollektivs	36
5.2.2 Analyse der bereinigten Stichprobe	42
5.3 Analyse der Röntgenaufnahmen	44
5.3.1 Untersuchung des Schädelinnenreliefs	44
5.3.2 Untersuchung des Nahtstatus	47
5.4 Kasuistik	49
5.4.1 Intrakranielle Druckerhöhung mit Stauungspapille	49
5.4.2 Intrakranielle Druckerhöhung ohne Stauungspapille	53
6. DISKUSSION	55
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	75
8. ZUSAMMENFASSUNG	77
9. LITERATURVERZEICHNIS	80

1. EINLEITUNG

Unter einer Kraniosynostose versteht man den vorzeitigen (prämaturen) Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte. In der Folge führt dies zu einer Wachstumsstörung des kindlichen Schädels. Das Wachstum des Schädels erfolgt dann vornehmlich in der Richtung der beteiligten Naht, da der Verschluss der Naht ein Wachstum in senkrechter Richtung zu ihr einschränkt (Virchow, 1851) (vgl. Abb. 1, Seite 3). Auf diese Weise können einerseits auffällige Deformierungen des Schädels entstehen, andererseits kann der Schädel für das Gehirn zu eng werden.

Schon bei Vesalius im 16. Jahrhundert waren besondere Schädelformen abgebildet (Vesalius, 1543). 1791 erkannte Sömmerring als Erster Schädeldeformitäten als Folge mangelnden suturalen Wachstums (Collmann, 1988). Rudolf Virchow widmete diesem Thema im Jahr 1851 eine genauere Untersuchung. Er beschrieb in seiner Arbeit das Prinzip, nach dem der Schädel mit seinem Wachstum auf die verschlossene Naht reagiert und stellte erste Hypothesen zur Ätiologie der Erkrankung auf (Virchow, 1851). Erste Operationsberichte stammten von Lannelongue (1890) und Lane (1892). Beide Autoren behandelten aber irrtümlicherweise mikrozephe Kinder mit primär mangelhafter Hirnentwicklung und zum Teil sekundärer Kraniosynostose.

Von sekundären Synostosen spricht man, wenn definierbare Ursachen für die Erkrankung vorliegen, z.B. metabolische Störungen wie Hyperthyreoidismus oder Hypophosphatasie, mangelhaftes Massenwachstum des Gehirns oder eine Exposition gegenüber Medikamenten wie Valproinsäure oder Phenytoin. Findet man keine identifizierbare Störung des Hirnwachstums oder des Stoffwechsels, so spricht man von primären Synostosen (Aviv et al., 2002).

Die Kraniosynostose kann isoliert oder im Rahmen eines Syndroms auftreten. Beispiele für eine syndromale Synostose sind das Crouzon- und das Apert-Syndrom. Die syndromalen Formen der Erkrankung weisen neben dem vorzei-

tigen Nahtverschluss und der damit verbundenen Deformierung der Schädelkalotte noch weitere Fehlbildungen in Gesicht und teilweise auch an anderen Organen auf. Sie machen etwa 15% aller Kraniosynostosen aus (Renier, 2000). Bei isolierten Synostosen kann entweder nur eine Schädelnaht betroffen sein (Sagittal-, Koronar-, Frontal- oder Lambdanaht), oder es besteht eine Kombination aus mehreren verschlossenen Nähten (z.B. Sagittal- mit Koronarnahtsynostose) bis zur Pansynostose, bei der alle genannten Nähte fusioniert sind.

Neben dem ästhetischen Problem, das die Erkrankung mit sich bringt, kann es auch zu funktionellen Komplikationen kommen. Hier ist die Entwicklung einer **Kraniostenose** zu nennen. Im Gegensatz zu Virchow, der den Begriff synonym zu Kraniosynostose verwendete, grenzte Schüller die Bezeichnung ein auf eine durch die Wachstumsstörung bedingte Einengung des Schädelinneren mit Entwicklung eines erhöhten intrakraniellen Drucks (Schüller, 1929). Dass dies auch zu Stauungspapillen mit Schädigung des Nervus opticus führen kann, wurde schon recht bald bekannt. So berichtete Albrecht von Gräfe im Jahr 1866 den Fall eines Patienten mit Schädeldeformität, Stauungspapille und Blindheit. Friedenwald (1893) beschrieb die Operation eines Patienten zur Verhinderung von Sehverlust. Eine Betrachtung mit einer größeren Anzahl an Patienten veröffentlichte Larsen im Jahr 1913. Er stellte fest, dass in einem Kopenhagener Blindenheim 13 von 95 Patienten unter einer Kraniosynostose litten. Als Ursache für deren Blindheit erkannte Larsen eine "postneuritische" Atrophie des Sehnervs, damaliger Ausdruck für eine mechanische Schädigung. Er schob diese Atrophie auf einen erhöhten Hirndruck oder eine Einengung des Canalis opticus aufgrund der Synostose.

Seither beschäftigten sich zahlreiche Studien mit den funktionellen Folgen einer Kraniosynostose. Während die Gefährdung der Sehnerven bei einigen Synostoseformen allgemein anerkannt wird, gehen die Meinungen über die Auswirkung auf zerebrale Funktionen weit auseinander.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, wie häufig eine intrakranielle Drucksteigerung, diagnostiziert durch das Auftreten von Stauungspapillen, bei der isolierten Sagittalnahtsynostose auftritt. Außerdem soll untersucht werden, inwieweit ein Zusammenhang mit radiologischen Hinweisen auf einen erhöhten Hirndruck besteht. Schließlich sollen die Auswirkungen einer zusätzlichen Nahtfusion im Krankheitsverlauf beleuchtet werden.

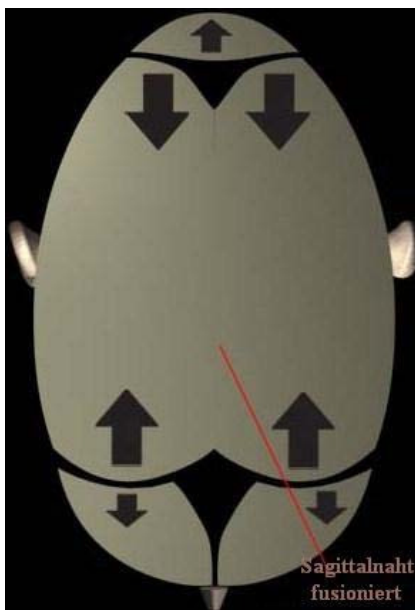


Abb. 1: Schema der Sagittalnahtsynostose. Aufgrund der fusionierten Sagittalnaht ist ein Wachstum nur in Pfeilrichtung möglich.
(Skizze nach Moses, S.; www.fpnotebook.com)

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 Die Sagittalnahtsynostose

2.1.1 Epidemiologie

Cohen et al. (2000) ermittelten eine Gesamtinzidenz aller Formen von Kraniosynostosen von **einem Fall auf 2000 bis 3000 Geburten**. Ähnlich schätzten Lajeunie et al. (1995) die Häufigkeit auf **einen Fall auf 2100 Geburten**. Die Häufigkeit einer isolierten Sagittalnahtsynostose gaben sie mit **eine auf 5250 Geburten** an (Lajeunie et al., 1996). Hunter und Rudd ermittelten 1976 eine Inzidenz der isolierten Sagittalnahtsynostose von **eine auf ca. 4200 Geburten**. Auch fanden sie, dass diese Form der Erkrankung mit 58% aller Fälle von Synostosen die häufigste Variante ist. Dies deckt sich mit den 57% bei Untersuchungen von Anderson und Geiger (1965) und 56% bei Shillito und Matson (1968). Lajeunie et al. dagegen kamen 1996 nur auf einen Anteil von 40%.

Alle Autoren betonten aber, dass es sich hierbei möglicherweise um eine Unterschätzung der Inzidenz handele, da nicht alle Fälle der Erkrankung erfasst würden.

73% der Fälle sind nach Hunter und Rudd (1976) männlich. Auch Shillito und Matson (1968) mit 78% und Lajeunie et al. (1996) mit einem Anteil von 71% männlicher Patienten kamen auf ähnliche Zahlen.

2.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der nicht-syndromalen primären Sagittalnahtsynostose ist noch nicht geklärt. In den vergangenen Jahrzehnten fand man in der Literatur verschiedene Erklärungsmodelle für die Entstehung dieser Schädeldeformität.

So glaubte Virchow 1851, dass die Störung von einer **Entzündung der Meningen** oder einer **Störung in der Schilddrüsenfunktion** herrühren könnte (Vir-

chow, 1851). Er betrachtete die Störung als primär von der betroffenen Naht ausgehend und sich auf die Schädelbasis übertragend.

Schon 1907 nahm Bullinger an, dass es sich bei der Ausbildung der Kraniosynostose um einen **vorzeitig ablaufenden physiologischen Prozess** handele (Larsen, 1913). Physiologischerweise verknöchern die Schädelnähte ab dem 20. Lebensjahr (abgesehen von der Frontalnaht, die schon vor dem zweiten Lebensjahr fusioniert). Laut Bullinger verschiebe sich die Verknöcherung bei den Betroffenen lediglich zeitlich nach vorne.

1920 gelangte Park zu der Annahme, dass ein **Defekt im mesenchymalen Blastem** zu der Schädeldeformität führt (Park et al., 1920).

Im Gegensatz zu Virchow postulierte Moss (1959) eine primäre **Fehlbildung der Schädelbasis**, von wo aus sich über die Dura vermittelte Druckwirkungen auf die Schädelnähte ergeben und zu deren vorzeitiger Fusion führen.

Ähnlich wie Bullinger sprachen auch David et al. (1982) von einem **normalen, nur sehr verfrühten Entwicklungsvorgang**.

Furtwangler sowie Cohen erklärten sich die Entstehung der Erkrankung mit einer **fehlregulierten Apoptose** auf genetischer Ebene (Furtwangler et al., 1985; Cohen, 1993).

Molekulargenetische Untersuchungen weisen auf Veränderungen in der Expression verschiedener **Wachstumsfaktoren** hin. So erschien eine große Anzahl von Veröffentlichungen, die bei syndromalen Synostosen Veränderungen in den Genen für die Kodierung der Rezeptoren von Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblast-Growth-Factor-Receptor 1-3 = FGFR 1-3) zeigen konnten (Jabs et al., 1994; Meyers et al., 1995; Wilkie et al., 1995). Aber auch bei scheinbar nicht-syndromalen Synostosen wurden Mutationen in FGFR- oder TWIST-Genen detektiert (Thomas et al., 2005; Seto et al., 2007).

In zahlreichen Arbeiten wurden in den vergangenen Jahren einige Risikofaktoren für das Entstehen einer prämaternen Synostose angeführt. Demnach ist laut Alderman et al. (1988) das fortgeschrittene Alter der Mutter als ein solcher zu werten. Auch Rauchen der Mutter (Kallen, 1999; Honein et al., 2000) soll die Wahrscheinlichkeit für eine Kraniosynostose des Kindes erhöhen. Reefhuis et al. (2003) vermuten sogar einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Fertilitätsbehandlung und kindlicher Kraniosynostose. Sie beobachteten eine Zunahme der Inzidenz seit Anwendung dieser Behandlungen.

2.1.3 Klinik

Der wichtigste klinische Befund, der bei einer Kraniosynostose zu erheben ist, ist die **persistierende abnorme Schädelform** in der frühen Kindheit (Panchal und Uttchin, 2003). Die meisten Kraniosynostosen sind schon von Geburt an sichtbar, wobei zu betonen ist, dass längst nicht alle Verformungen des Kopfes nach der Geburt Kraniosynostosen sind. Hier spielen auch Faktoren wie zum Beispiel eine abnorme kindliche Lage in utero oder eine Vorzugshaltung nach der Geburt eine Rolle (Renier et al., 2000). Schädelverformungen wegen einer solchen Ursache bessern sich jedoch für gewöhnlich im ersten Jahr spontan, wohingegen sich Fehlbildungen aufgrund einer Kraniosynostose nicht spontan zurückbilden (Barritt et al., 1981).

Je nach beteiligter Naht unterscheidet man seit Virchow (1851) klinisch verschiedene Schädelformen. Bei der Sagittalnahtsynostose kommt es zum **Dolichocephalus** (Langschädel, gr. dolichos - lang) oder **Skaphozephalus** (Kahnschädel, gr. skaphos - Kahn). Der Kopf ist **langgezogen**, während der **Querdurchmesser eher schmal** erscheint. Beim Skaphozephalus läuft der Schädel zusätzlich **keilförmig nach hinten** zu (David et al., 1982), eine Form die von Virchow als Sphenozephalus (gr. sphen - Keil) bezeichnet wurde (Virchow, 1851). Auch fällt häufig eine ungewöhnlich **vorgewölbte, breite Stirnregion** im Gegensatz zum **verringerten biparietalen Durchmesser mit unterentwickelten Parietalhöckern** auf. Ist primär der hintere Anteil der Naht betroffen, so

lässt sich vor allem ein **prominentes Hinterhaupt** erkennen (Cohen und McLean, 2000). Oft findet man zusätzlich einen **tastbaren knöchernen Wulst** über der Sagittalnaht (vgl. Abb. 2-4).

Eine einfache Möglichkeit den Dolichocephalus zu objektivieren, stellt der sogenannte **horizontale Schädelindex** dar. Dieser errechnet sich aus dem Quotienten aus Querdurchmesser und Längsdurchmesser multipliziert mit 100. Die meisten Europäer haben laut Gray`s Anatomy (1973) einen Index zwischen 75 und 80. Bei Sagittalnahtsynostosen ist der Schädelindex vermindert, da der Querdurchmesser im Verhältnis zur Länge zu gering ist. Nach Barritt et al. (1981) korreliert der optische Eindruck der Deformität gut mit der Höhe des Schädelindex. So sehe man bei einem Wert unter 66 stets eine auffällige Deformität. Zu bedenken ist aber, dass wichtige Teilaspekte der Deformität wie fehlende Parietalhöcker, abfallende Parietalregion und Balkonstirn mit dem Schädelindex nicht erfasst werden.



Abb. 2: Skaphozephalus, Seite. Auffallend sind der große Längsdurchmesser und das prominente Hinterhaupt.



Abb. 3: Skaphozephalus, vorne. Auffallend ist ein schmaler biparietaler Durchmesser.



Abb. 4: Skaphozephalus, oben. Auffallend ist der geringe Querdurchmesser im Verhältnis zur Länge. Horizontaler Schädelindex = 66.

2.1.4 Verlauf

Der Frage nach dem **Spontanverlauf** von Sagittalnahtsynostosen wurde in der Vergangenheit in einigen Studien nachgegangen. So stellten Barritt et al. (1981) in einer Studie an 48 nicht operierten Kindern fest, dass die abnorme Schädelform der Patienten normalerweise persistierte. Im Hinblick auf funktionelle Beschwerden zeigten sich in der Gruppe der in früher Kindheit diagnostizierten Kindern weder wesentliche Entwicklungsverzögerungen, noch wurden Stauungspapillen oder eine Wachstumsverzögerung des Gehirns beobachtet. Allerdings betonten Barritt et al. das Auftreten psychosozialer Probleme in einigen Familien aufgrund der abnormen Schädelform des Kindes. Die Autoren beobachteten ein häufigeres Auftreten solcher Schwierigkeiten bei nicht operierten Kindern und sahen daher in den meisten Fällen einer Sagittalnahtsynostose die Operationsindikation aus ästhetischen Gründen als gegeben an.

Auch Boltshauser et al. (2003) widmeten sich der Entwicklung nicht operierter Kinder mit Sagittalnahtsynostose. Sie beobachteten ebenfalls keinen Fall von Stauungspapille oder Optikusatrophie und fanden im Wesentlichen normale Ergebnisse der Kinder für kognitive Entwicklung, Lebensqualität und Verhalten.

Auch die **Langzeitergebnisse** der operativen Korrekturen wurden in verschiedenen Studien untersucht. Das postoperative ästhetische Ergebnis wurde in verschiedenen Studien in über 90% der Fälle als mindestens zufriedenstellend betrachtet (Albright, 1985; Boop et al., 1996).

Im Vergleich der verschiedenen Operationsverfahren, schnitt bei Maugans et al. (1997) das kraniale Remodelling mit 79% "exzellentem" Ergebnis signifikant besser ab als die lineare Kraniektomie mit 41%. In Untersuchungen der Würzburger Klinik erwies sich jedoch die mediane Kraniektomie im Vergleich zur parasagittalen Kraniektomie und zur Kalottenremodellierung als die effektivste Methode zur Verbesserung der Schädeldeformität (Sengler, 1997). Bei allen

genannten Studien handelt es sich um qualitative Bewertungen der Schädelform, die erheblich von subjektiven Faktoren abhängen.

Betrachtet man den klinischen Verlauf von Patienten nach einer Operation, so muss man auch auf die Gefahr der **Progression der Synostose** bis hin zur Pansynostose eingehen. In der Vergangenheit wurde immer wieder beobachtet, dass nach einer Operation einer einfachen Kraniosynostose noch weitere Schädelnähte vorzeitig verknöchern können. So wurde in diversen Studien die Häufigkeit solcher progredienter Synostosen mit 2,5%-6% angegeben (Ingraham et al., 1948; Anderson und Geiger, 1965; Norwood et al., 1974). Auch in neueren Veröffentlichungen wurde von Fällen berichtet, bei denen es nach Operation einer einfachen Synostose zu intrakranieller Drucksteigerung, eingeschränktem Kopfwachstum und multiplen Synostosen kam (Reddy et al., 1990; Hudgins et al., 1998; Greene, 1998). Die Autoren sind sich daher in der Forderung einig, dass engmaschige postoperative Kontrollen mit der Frage nach einer Progression der Synostose und eventueller Entwicklung einer Hirndrucksteigerung durchgeführt werden sollten.

2.1.5 Funktionelle Aspekte

Auch wenn heute die Operationsindikation der isolierten Sagittalnahtsynostose vornehmlich aus kosmetischen bzw. psychosozialen Gründen gestellt wird, so dürfen die funktionellen Aspekte der Erkrankung nicht vernachlässigt werden.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich in der Vergangenheit mit der Frage nach der Häufigkeit der intrakraniellen Drucksteigerung, der **Kraniostenose** im eigentlichen Sinn (Schüller, 1929). Dabei wurde übereinstimmend festgestellt, dass die Gefahr einer Drucksteigerung für Patienten mit syndromalen Synostosen am höchsten ist (Renier et al., 2000). Aber auch für einfache Synostosen wurde ein Risiko beschrieben (Thompson et al., 1995).

Die Angaben über die Inzidenz einer Drucksteigerung variieren in der Literatur. In der ersten großen Studie zu diesem Thema fanden Renier et al. (1982) bei 14% ihrer Patienten mit monosuturaler Synostose eine intrakranielle Drucksteigerung. Sie stellten auch einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Hirndruck und einer Erniedrigung des IQ her.

In den folgenden Jahren lagen die Angaben zur Inzidenz eines erhöhten Hirndrucks bei Patienten mit einfachen Nahtsynostosen zwischen 4,5% und 33% (Gault et al., 1992; Thompson et al., 1995; Tuite et al., 1996a).

Ein weiteres, in der Literatur viel diskutiertes Thema, betrifft die Frage nach der **mental**en **Entwicklung** der Kinder mit Kraniosynostose. Die verschiedenen Studien gelangten hierbei zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Hunter und Rudd (1976) sahen bei 8,9% ihrer 214 Patienten mit Sagittalnahtsynostose eine mentale Retardierung, wobei sie in fast der Hälfte der Fälle Ursachen unabhängig von der Synostose dafür verantwortlich machten. Barritt et al. (1981) fanden zwar bei 12,5% ihrer Patienten eine Entwicklungsverzögerung, sahen es aber als unwahrscheinlich an, dass diese auf eine Einengung des Gehirns zurückzuführen sei. Sie sahen den Skaphozephalus als unbedenklich bezüglich der Hirnentwicklung an. Arnaud et al. (1995) stellten bei 8% ihrer Patienten mit Skaphozephalus eine mentale Retardierung fest und fanden, dass diese bei Kindern, die nach dem ersten Lebensjahr behandelt wurden, häufiger auftrat. Kapp-Simon et al. (1993) hingegen ermittelten bei 45 Patienten mit nicht-syndromalen Synostosen Entwicklungsscores, die der Normalverteilung entsprachen. Auch blieb die mentale Entwicklung durch die Operation unbeeinflusst. Auch Boltshauser et al. (2003) sahen bei 30 nicht operierten Kindern keine relevanten Defizite im kognitiven Bereich, Lebensqualität und Verhalten. Da Costa et al. (2006) fanden ebenfalls keine Hinweise auf intellektuelle Beeinträchtigungen bei Kindern mit nicht-syndromaler Synostose. In einer aktuellen Übersicht sprachen Kapp-Simon et al. (2007) auf der Grundlage neuerer Studien aber von einer Tendenz zu milden neuropsychologischen Defiziten

bei Kindern mit einfachen Nahtsynostosen, die sich erst im Schulalter zeigten.

Veränderungen im **Glukosestoffwechsel** des Gehirns bei Kindern mit Kraniosynostose sahen David et al. (1999). In ihrer Studie untersuchten sie zehn Kinder mit einfachen Nahtsynostosen mittels Positronenemissionstomographie (PET). Sie stellten bei allen Patienten nach der Operation eine Steigerung des Glukosestoffwechsels fest. Sie sahen daher die Notwendigkeit einer frühen Operation.

Mursch et al. (1999) fanden Veränderungen der **venösen Hämodynamik** im Sinus sagittalis. Sie untersuchten Patienten mit Kraniosynostose und Beteiligung der Mittelliniennähte mittels transkranieller farbkodierter Duplexsonographie. Postoperativ verbesserte sich die Hämodynamik im Sinne einer Abnahme des Widerstandsindex signifikant.

Baranello et al. (2007) fanden in einer aktuellen Übersicht häufig **ophthalmologische Beeinträchtigungen** wie Strabismus oder Refraktionsfehler bei Kindern mit nicht-syndromaler Synostose. Auch Störungen der visuell evozierten Potentiale (VEP) oder der Sehschärfe wurden beschrieben. Bei Sagittalnahtsynostosen sahen die Autoren sehr häufig eine Beeinträchtigung der optischen Fixierung.

2.1.6 Diagnostik

Bei der **Anamnese** ist besonders auf die Schlafposition zur Differenzierung von Lagerungsdeformitäten (erscheinen fast immer als Brachy- oder hinterer Plagiozephalus), die Familienanamnese zur Beurteilung von familiären oder syndromalen Synostosen und die Geburtsanamnese zum Ausschluss von Schädeldeformitäten durch den Geburtsvorgang zu achten (Panchal und Uttchin, 2003).

Auch die Messung des **Kopfumfangs** kann wertvolle Hinweise, wie zum Beispiel auf einen Mikrozephalus, als Ursache der Erkrankung oder einen Makro-

zephalus bei assoziiertem Hydrozephalus, geben (Panchal und Uttchin, 2003; Kabbani und Raghuveer, 2004). Wegen des langen Schädels ist aber der Kopfumfang bei Sagittalnahtsynostosen oft schon ohne begleitende Störung abnorm hoch. Wie oben erwähnt dient die Bestimmung des **horizontalen Schädelindex** zur Objektivierung der Dolichozehalie bei Sagittalnahtsynostosen (Barritt et al., 1981).

Neben der klinischen Beurteilung der Deformität stellt die **konventionelle Röntgenaufnahme** die Standardmethode zur Diagnose einer Kraniosynostose dar. Die Röntgenuntersuchung sollte den ersten Schritt apparativer Diagnostik darstellen (Aviv et al., 2002) und reicht meistens aus, um einfache Synostosen zu diagnostizieren. Eine Computertomographie (CT) ist hierfür nicht nötig (Goldstein und Kidd, 1982; Cerovac et al.; 2002; Agrawal et al., 2006). Fischer hat aber kürzlich darauf hingewiesen, dass die Sagittalnaht besonders in den ersten Lebensmonaten radiologisch oft nicht eindeutig fusioniert ist, sodass die typische Kopfform als zusätzliches diagnostisches Kriterium herangezogen werden muss (Fischer, 2007).

Die **CT** und **MRT (Magnetresonanztomographie)** hat ihren Platz, wenn es um die Frage nach assoziierten strukturellen Anomalien wie Hydrozephalus geht oder um andere Ursachen eines asymmetrischen Schädelwachstums zu erkennen (zum Beispiel eine Gehirnatrophie oder ein chronisches Subduralhämatom) (Aviv et al., 2002).

Eine **CT mit dreidimensionaler Rekonstruktion** kann dem Chirurgen helfen, die genaue Deformität zu beurteilen und die chirurgische Rekonstruktion zu planen. Sie kann in komplexen Einzelfällen hilfreich sein (Ghali et al., 2002).

Eine wichtige Rolle in der Beurteilung von Kraniosynostosen spielt die **Ophthalmologie**. So forderten Williams et al. (1999) routinemäßig vor jeder Operation die Augen zu untersuchen, um begleitende Augenprobleme wie Strabismus zu erkennen und eine Stauungspapille auszuschließen. Auch wurden engmaschi-

ge postoperative ophthalmologische Kontrollen gefordert, um möglichst frühzeitig die Entwicklung einer Stauungspapille zu erkennen (Dufier et al., 1986; Tuite et al., 1996a; Hudgins et al., 1998). Baranello et al. (2007) empfahlen eine komplette Untersuchung der Augenfunktion, unter anderem mit Sehschärfebestimmung und visuell evozierten Potentialen.

Auch **neurologische und neuropsychologische Untersuchungen** sind nötig, um assoziierte zerebrale Entwicklungsstörungen zu erkennen (Williams et al., 1999).

Schwierigkeiten kann mitunter die **Differentialdiagnose** der verschiedenen ätiologischen Formen bereiten. Um eine **isolierte** Sagittalnahtsynostose diagnostizieren zu können, dürfen weder primär **zerebrale oder metabolische Ursachen** noch **Zeichen eines Syndroms** vorliegen. In dieser Hinsicht wird die Diagnose einer isolierten Synostoseform also **per exclusionem** gestellt (Collmann, 1988).

2.1.7 Therapie

Bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose muss die Entscheidung getroffen werden, ob man eine operative Versorgung anstrebt oder ein konservatives Vorgehen mit regelmäßigen Kontrollen wählt. Wie oben schon erwähnt, spielen bei der Entscheidungsfindung zahlreiche Faktoren eine Rolle. Das kosmetische Erscheinungsbild mit den daraus resultierenden psychosozialen Gesichtspunkten muss hierbei ebenso berücksichtigt werden wie funktionelle Aspekte der Erkrankung. Als relative Operationsindikation gilt eine optisch auffällige Deformität, die vor allem von den Eltern als korrekturbedürftig eingeschätzt wird. Eine absolute Operationsindikation ist bei Diagnose einer Kraniostenose mit gesicherter intrakranieller Drucksteigerung gegeben. Eine druckentlastende Operation wird in diesem Fall als unumgänglich angesehen.

Zur Methode der operativen Korrektur einer Sagittalnahtsynostose sind seit nunmehr über 100 Jahren verschiedene Techniken publiziert worden. Erstmals beschrieben wurde eine operative Versorgung eines Kindes mit Kraniosynostose 1890 von Lannelongue. Später beschrieb Lane (1892) die Resektion einer verknöcherten Naht in Form einer **linearen Kraniektomie** aus dem Jahr 1888. Diese Operationen wurden aber, wie sich herausstellte, an primär mikrozephalen Kindern durchgeführt, waren also gar nicht indiziert. So dauerte es bis zum Jahr 1921, bis Mehner bei einer tatsächlich primär fusionierten Schädelnaht eine lineare Kraniektomie erfolgreich durchführte. Etwa zur gleichen Zeit entwickelten Faber und Towne (1927) eine Operationsmethode, bei der sie **paramediane Rinnen** in der Schädelkalotte bildeten. Sie umgingen so die Gefahr der Verletzung des Sinus sagittalis.

Ingraham et al. (1948) propagierten die **Ummantelung** der paramedian gebildeten Rinnen mittels einer Polyethylen-Folie. Sie versuchten so, Rezidive durch erneute Verknöcherungen zu vermeiden. Es stellte sich jedoch heraus, dass durch diese Maßnahme sekundäre Verknöcherungen nicht verhindert werden konnten.

Später wurde die breite **mediane Kraniektomie** zur Therapie der Sagittalnahtsynostose entwickelt (Venes et al., 1976; Stein et al., 1977; Epstein et al., 1982). Hierbei wird ein 10 bis 14 cm breites Knochensegment zusammen mit der verschlossenen Sagittalnaht reseziert (vgl. Abb. 5, Seite 16). Danach steht dem wachsenden Gehirn kein wesentlicher knöcherner Widerstand mehr entgegen und die Schädelform kann sich normalisieren. Sofern die Operation in den ersten Lebensmonaten durchgeführt wurde, bildet sich an der Stelle des entnommenen Kalottenknochens nach einigen Wochen bis wenigen Monaten von der Dura mater ausgehend eine neue Schädeldecke.

Eine Variante der medianen Kraniektomie stellt die **Morzellierung** dar, bei der eine Reposition des entnommenen Knochenlappens in kleinen Fragmenten

durchgeführt wird. Diese Operationsmethode kann ca. bis zum Ende des ersten Lebensjahrs angewendet werden.

Den oben beschriebenen Operationsmethoden ist gemeinsam, dass sie zu den **passiven Verfahren** zählen. Das bedeutet, dass dem kindlichen Gehirn durch die Operation die Möglichkeit gegeben wird, die durch die vorzeitige Fusion der Schädelnaht entstandene Deformität durch sein starkes Wachstum im ersten Lebensjahr selbst auszugleichen. Im Gegensatz hierzu wird bei den nachfolgend beschriebenen **aktiven Verfahren** das intrakranielle Volumen mittels der Operation direkt vergrößert und die Kalotte umgeformt.

Rougerie et al. (1972) beschrieben eine komplexe **Remodellierungstechnik**, bei der Knochensegmente in geeigneter Form herausgenommen, entsprechend umgeformt und wieder eingesetzt werden (vgl. Abb. 6, Seite 16).

Jane et al. (1978) entwickelten die sogenannte **Pi-Procedure**. Hier werden zunächst parasagittal und entlang der Koronarnaht Knochenstreifen reseziert. Anschließend werden die restlichen Knochenteile mittels Zugligaturen miteinander verbunden und so der Längsdurchmesser des Schädels vermindert.

Die Remodellierungstechnik modifizierend beschrieben Marchac et al. (1982) die sogenannte **Segment-Technik**. Hierbei wird die Kalotte in geeignete Segmente zerteilt, zu einer neuen Form zusammengesetzt und mittels Osteosyntheseplättchen und Drahtligaturen fixiert.

Die aktiven Verfahren stellen weitaus aufwändigere Operationen dar und gehen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einher. Sie werden meist bei Patienten durchgeführt, die zu alt für die Anwendung von passiven Verfahren sind, da die Reossifikation des operativ geschaffenen Kalottendefektes nach dem sechsten Lebensmonat zunehmend länger dauert und häufig unvollständig bleibt (Collmann et al., 1999).

Gemeinsam sind allen Operationsmethoden die Ziele, die mit der Behandlung verfolgt werden. Erstens soll eine entstellend wirkende **Deformität korrigiert** werden und zweitens soll eine eventuell vorhandene **intrakranielle Drucksteigerung normalisiert** werden (Cohen und McLean, 2000).

Was den Zeitpunkt angeht, so hat sich eine Operation im frühen Säuglingsalter (drei bis sechs Monate) als am günstigsten erwiesen (Collmann et al., 1999). Zum einen ist der passiv remodellierende Effekt sehr gut (Sengler, 1997), zum anderen sorgt die osteogene Aktivität der Dura für eine zuverlässige Knochenheilung (Panchal et al., 2003).

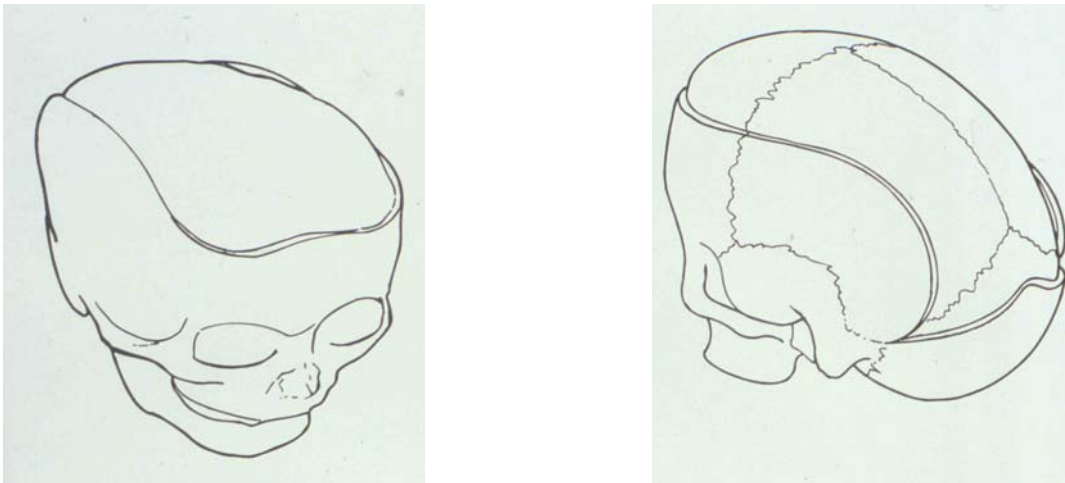


Abb. 5: Schema der breiten medianen Kraniektomie in den ersten 6 Lebensmonaten bei Sagittalnahtsynostose.

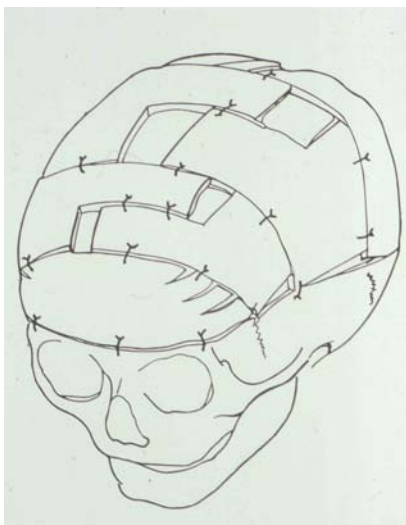


Abb. 6: Schema der Kalottenremodellierung bei Kindern älter als 12 Monate.

2.2 Erhöhter intrakranieller Druck

2.2.1 Definition

Der innerhalb des knöchernen Schädels herrschende Druck (intrakranieller Druck, ICP) ist abhängig von der zerebralen Durchblutung und dem zerebralen Liquordruck. Er ändert sich nicht nur mit jedem Atemzug, sondern schwankt auch bei körperlichen Aktivitäten und bei verschiedenen Schlafstadien während der Nacht. Jeder Faktor, der die Liquor- oder Blutzirkulation stört, kann eine intrakranielle Drucksteigerung verursachen (Czosnyka und Pickard, 2004). Zum einen ist der intrakranielle Druck abhängig vom Alter, zum anderen von der Art einer intrakraniellen Pathologie. So gilt bei Patienten mit Hydrozephalus ein Druck über 15 mmHg als pathologisch, bei Patienten nach einer Kopfverletzung setzt man diese Grenze bei 20 mmHg an (Czosnyka und Pickard, 2004). Die Frage, ab welchem Wert der innerhalb des knöchernen Schädels herrschende Druck als pathologisch einzuschätzen ist, ist nicht sicher zu beantworten. Minns (1984) legte die Grenzwerte für einen erhöhten intrakraniellen Druck altersabhängig auf zwischen 3,5 mmHg für Neugeborene und 15,3 mmHg für Heranwachsende und Erwachsene. Für Patienten mit verschlossenen Schädelnähten wurde von einigen Autoren gefordert, die Grenzwerte für Erwachsene heran zu ziehen (Tamburrini et al., 2004).

Renier ging 1982 in einer Studie mit großer Fallzahl der Frage nach einer intrakraniellen Druckerhöhung bei Kraniosynostosen nach. Von ihm stammen die auch in späteren Studien verwendeten Grenzwerte für diese Patienten. Er ging von einer Druckerhöhung ab einem mittleren Wert während des sogenannten Slow-Wave-Schlafs von **über 15 mmHg** aus. Werte zwischen 10 und 15 mmHg bezeichnete er als grenzwertig, bis 10 mmHg als normal.

2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Zur Pathogenese der Druckerhöhung bei Kraniosynostosen gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Weithin wird angenommen, dass das Gehirn in einem,

durch die vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte entstandenenem, **reduzierten Schädelinnenvolumen** wächst. Diese These als alleinige Ursache einer Druckerhöhung wurde allerdings in Frage gestellt (Gault et al., 1992). So ist gesichert, dass ein erhöhter intrakranieller Druck auch Folge eines mit der Synostose **assoziierten Hydrozephalus** sein kann (Cinalli, 1998; Collmann et al., 2005).

Einen Liquorstau in den dilatierten **Subarachnoidalräumen** bei Kraniosynostosen machten andere für die Entstehung eines intrakraniellen Drucks verantwortlich (Chaddock et al., 1992). Bei nicht-syndromalen Kraniosynostosen ist dies aber nach Collmann et al. (2005) sehr selten und dann normalerweise auf zusätzliche Anomalien zurückzuführen.

Eine weitere Theorie spricht von einem **behinderten Blutabfluss** an den Foramina der venösen Sinus an der Schädelbasis (Sainte-Rose et al., 1984; Anderson et al., 1997; Hayward, 2005). Diese Erklärung kommt allerdings nur für die schweren Formen einer Synostose in Frage, welche mit einer Fehlbildung der Schädelbasis einhergehen.

2.2.3 Folgen

Welche Folgen ein chronisch erhöhter Hirndruck für die zerebrale Entwicklung eines Kindes hat, konnte bisher nicht geklärt werden. Auch wenn Renier et al. (1982) einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem intrakraniellen Druck und erniedrigtem IQ sahen, so fehlte es in den Folgejahren an schlüssigen Beweisen, was einen Zusammenhang zwischen klinisch inapparenter Hirndruckerhöhung und Defiziten in der Entwicklung der Patienten betrifft. Es bleibt daher unklar, ob eine mentale Retardierung, die in einigen Studien bei Patienten mit Kraniosynostosen gefunden wurde, Folge eines erhöhten Hirndrucks ist oder nicht (Thompson et al., 1995). Sicher ist aber, dass mentale Entwicklungsstörungen bei der isolierten Frontalnahtsynostose (Trigonozephalus) und manchen Formen der Koronarnahtsynostose (Muenke-Syndrom) als Begleiterschei-

nungen anzusehen sind (Bottero et al., 1998; Kress et al., 2006). Analog kann man deshalb grundsätzlich auch bei der isolierten Sagittalnahtsynostose die Möglichkeit einer begleitenden Hirnentwicklungsstörung nicht ausschließen.

Prinzipiell kann ein erhöhter Hirndruck auf verschiedene Weise zu permanenten Schäden führen. Zum ersten behindert ein zu hoher intrakranieller Druck die zerebrale Durchblutung (**cerebral blood flow = CBF**). Für eine ausreichende Durchblutung ist ein genügend hoher zerebraler Perfusionsdruck (**cerebral perfusion pressure = CPP**) nötig. Dieser ergibt sich aus der Differenz zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und mittlerem intrakraniellen Druck. Steigt der intrakranielle Druck an, so verringert sich also der Perfusionsdruck des Gehirns (Czosnyka und Pickard, 2004). Zum zweiten kann ein erhöhter intrakranieller Druck zur Entwicklung einer **Stauungspapille** führen. Wird diese nicht erkannt und persistiert über längere Zeit, so ist die Ausbildung einer **Optikusatrophie** und in der Folge ein irreversibler **Sehverlust** möglich (Tuite et al., 1996a; Renier et al., 2000).

2.2.4 Diagnostik

2.2.4.1 Klinische Zeichen

Zu den **klinischen Zeichen**, die auf eine Hirndruckerhöhung hinweisen, gehören Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen, nächtliche Unruhe, Trinkschwäche, Schreiattacken oder auch zunehmende Müdigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit. Die Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass klassische Hirndruckbeschwerden bei Kindern mit Kraniostenose meistens fehlen (Collmann, 1988). Bei der Untersuchung kann man eventuell eine erhöhte Spannung der großen Fontanelle tasten, sofern diese noch offen ist.

2.2.4.2 Stauungspapille

Als spezifisches Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks ist die **Stauungspapille** zu werten. Unter einer Stauungspapille versteht man eine meist

beidseitige Schwellung der Sehnervenpapille, die durch erhöhten Hirndruck entstanden ist. Ist der Liquordruck erhöht und kann er über die Sehnervenscheiden auf den Sehnerv einwirken, so kommt es dort zu einer Störung des Axoplasmastroms: Das Axoplasma kann aufgrund des erhöhten Drucks von außen nicht mehr abtransportiert werden und sammelt sich somit im Bereich der Papille an, was zur Schwellung der Sehnervenpapille führt (Hayreh, 1977; Grehn, 2003).

Nach einer Studie von Walsh et al. (1969) kann eine Stauungspapille möglicherweise schon ab einem Druckwert von 15 mmHg entstehen, eine absolute Grenzmarke für die Ausbildung einer Stauungspapille hat sich aber nicht etabliert.

Die Stauungspapille an sich ist symptomlos. Es kommt, abgesehen von einer Vergrößerung des blinden Flecks, zunächst zu keiner Verminderung der Sehschärfe oder Einschränkung des Gesichtsfelds. Eine länger bestehende Stauungspapille führt aber zur irreversiblen Schädigung der Axone und damit zur Optikusatrophie. Diese äußert sich zu Beginn in parazentralen oder großen sektoriellen Gesichtsfeldausfällen. Später kann eine Optikusatrophie bis zur Blindheit fortschreiten. Es ist also von großer Bedeutung, eine Stauungspapille schon frühzeitig mittels Funduskopie zu diagnostizieren. Zeichen sind eine prominente, randunscharfe Papille. Die Blutgefäße der Papille sind gestaut, die physiologische Pulsation der Netzhautvenen verschwindet und es können kleine Blutungen um die Papille auftreten (Chou und Digre, 1999; Grehn, 2003).

In einer Studie von 1996 untersuchten Tuite et al., wie zuverlässig eine Stauungspapille bei Kindern mit Kraniosynostose einen erhöhten intrakraniellen Druck anzeigt (Tuite et al., 1996a). Die Spezifität der Stauungspapille als Hinweis auf eine Druckerhöhung lag bei 98%. Die Sensitivität der Stauungspapille als Indikator eines erhöhten intrakraniellen Drucks gaben Tuite et al. (1996a) mit 32% an. Liegt also eine Stauungspapille vor, so kann man relativ sicher von

einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks ausgehen. Das Fehlen einer Stauungspapille schließt aber einen erhöhten Druck nicht aus.

Seltene Fehler, bei denen eine Stauungspapille diagnostiziert wird, ohne dass eine Drucksteigerung vorliegt, können sich durch Befunde wie das sogenannte Pseudopapillenödem ergeben. Darunter versteht man eine Prominenz des Sehnervenkopfs, der manchmal mit einer Randunschärfe desselben kombiniert sein kann. Ursächlich für eine solche Prominenz und Randunschärfe des Sehnervenkopfs können zum Beispiel eine sogenannte Drusenpapille oder eine höhere Hyperopie sein. Die Beurteilung der Gefäße, die bei Drusenpapille und höherer Hyperopie normal sind, erlaubt rein klinisch die Unterscheidung von einer Stauungspapille. Bei letzterer können die Gefäße, insbesondere die Venen, gestaut sein. Außerdem kommt es bei der Stauungspapille zu einer typischen "Abschattung" der kleinen Gefäße am Papillenrand durch das Ödem. Diese Gefäßabschattung fehlt bei der Drusenpapille und der höheren Hyperopie völlig. Eine Drusenpapille kann in seltenen Fällen zu Visusreduktion und Gesichtsfeldeinschränkung führen, bleibt meist jedoch, wie auch die Pseudopapillitis hypermetropica, ohne funktionelle Folgen (Carter et al., 1989; Grehn, 2003; Steffen, persönliche Mitteilung, 2008).

2.2.4.3 Röntgen-Nativuntersuchung

Als wichtiger Hinweis auf das Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks sind auch verstärkte **Impressiones digitatae** im Röntgenbild des Schädels seit langem bekannt (David et al., 1982; Wohner, 1990). Unter Impressiones digitatae versteht man Vertiefungen an der Innenfläche des kindlichen knöchernen Schädels, in die die Gyri cerebri eingebettet sind (Lang, 1985). Die Ausbildung der Impressiones digitatae ist altersabhängig unterschiedlich stark. Sind die Impressiones digitatae aufgrund eines erhöhten Drucks durch die Hirnwindungen besonders deutlich ausgeprägt, so entsteht der sogenannte **Wolkenschädel** (vgl. Abb. 11, Seite 33). Dieser gilt als klassisches röntgenologisches Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung.

Problematisch ist die Abgrenzung zwischen physiologischer und pathologischer Ausprägung des Schädelinnenreliefs. Davidoff (1936) beobachtete bei pathologisch vermehrten Impressiones digitatae eine Ausbreitung über die gesamte Oberfläche, wohingegen bei einer physiologischen Vermehrung die Parietalhöcker ausgespart blieben. Taveras und Wood (1976) bekräftigten dieses Unterscheidungskriterium. Geronimi-Cherki (1960) stellte zwischen normaler und pathologischer Ausprägung einen quantitativen Unterschied fest. Er beobachtete eine stärkere Ausbildung der Impressiones digitatae bei erhöhtem Druck, wobei auch hier eine Altersabhängigkeit zu beobachten war.

Allerdings sprachen einige Autoren den Impressiones digitatae einen diagnostischen Wert zur Beurteilung der intrakraniellen Drucksteigerung ab. Sie fanden auch bei neurologisch unauffälligen Kindern gelegentlich kräftige Impressiones digitatae und sahen die Ausprägung auch physiologisch als zu variabel an (Ritter, 1932; Macaulay, 1951; Tönnis und Friedmann, 1964). Es wurde sogar berichtet, dass die Impressiones digitatae bei starker und lang anhaltender Drucksteigerung komplett verschwinden können. Der Schädelknochen verdünne sich in Folge der Druckeinwirkung und es entstehe ein normales Schädelinnenrelief im Röntgenbild. Von fehlenden Impressiones digitatae lasse sich somit nicht auf eine fehlende Drucksteigerung schließen (Tönnis und Kleinsasser, 1959; Jirout, 1966).

Tuite et al. (1996b) sahen einen Zusammenhang zwischen radiologischen Befunden und erhöhtem intrakraniellen Druck, schätzten aber die Sensitivität als zu gering ein, um die Beurteilung von Röntgenbefunden als Screeningmethode zur Erkennung eines erhöhten Hirndrucks zu empfehlen.

Bei Untersuchungen in Würzburg wurde der Beurteilung des Schädelinnenreliefs im Röntgenbild durchaus eine Bedeutung bei der Diagnose einer Kraniostenose zugesprochen (Wohner, 1990). Danach zeigte ein massiver Wolken Schädel eine intrakranielle Drucksteigerung mit hoher Wahrscheinlichkeit an. Bei geringerer Ausbildung schien abhängig vom Alter immerhin ein Verdacht

begründet zu sein, der eine direkte Messung rechtfertigte. Auch hier wurde aber betont, dass bei Fehlen der Impressiones digitatae eine intrakranielle Druckerhöhung nicht ausgeschlossen werden kann.

Als weiteres radiologisches Zeichen einer Drucksteigerung muss die Drucksella erwähnt werden. Darunter versteht man eine bei chronischer Druckeinwirkung entstehende Atrophie des Dorsum sellae oder eine exkavierte Sella mit Lumenvergrößerung. In der Literatur gelten diese Zeichen allerdings als unsicher (Bonneville und Dietemann, 1981).

2.2.4.4 Druckmessung

Die direkte Messung des intrakraniellen Drucks gilt als die sicherste Methode zur Diagnose einer intrakraniellen Drucksteigerung. Der Druck kann extrakraniell, oberflächlich intrakraniell oder tief intrakraniell abgeleitet werden. Zur extrakraniellen Messung wird die Messsonde über der großen Fontanelle (Fontanometrie) platziert. Die oberflächlich intrakranielle Messung geschieht entweder epidural, subdural oder subarachnoidal. Die tiefen Messungen erfolgen mittels Ventrikelkatheter oder mittels komplikationsärmerer intraparenchymaler Faseroptik-Drucksonde (Tamburrini et al., 2004).

Da der intrakranielle Druck zeitlich variiert, muss eine Messung über einen möglichst langen Zeitraum geschehen. Auch muss sich der Patient in horizontaler Position befinden und darf sich möglichst wenig bewegen. Es hat sich daher bewährt, die Messung beim schlafenden Patienten über Nacht durchzuführen (Czosnyka und Pickard, 2004). Wesentliche Seitendifferenzen der Druckwerte sind im Gegensatz zu raumfordernden Krankheitsprozessen (Tumor, Blutung) und wegen der langsamen Druckentwicklung nicht zu erwarten (Collmann, 1988).

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung des intrakraniellen Drucks stellt die kurzzeitige Druckmessung bei Lumbalpunktion dar. Hierbei wird der Druck im

Liquorraum mit Hilfe eines Steigrohrs bestimmt. Die Messung sollte über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten erfolgen (Czosnyka und Pickard, 2004).

Die Notwendigkeit eines invasiven Hirndruck-Monitorings bei Kindern mit Kraniosynostose wird unterschiedlich beurteilt. Kommt das Kind im Alter von weniger als einem Jahr zur Untersuchung und besteht aus kosmetischen Gründen eine Operationsindikation, so sei es nach Thompson und Mitarbeitern unwahrscheinlich, dass eine Hirndruckmessung Einfluss auf das klinische Vorgehen hätte. Lediglich bei fehlendem Therapiewunsch könne ein Monitoring helfen, potentiell schädigende Folgen der Synostose auszuschließen (Thompson et al., 1995). Stellen sich die Kinder im Alter von über einem Jahr vor, so wird behauptet, dass eine Hirndruck-Messung vor allem bei Vorliegen einer Entwicklungsverzögerung sinnvoll sein könne. Ergibt sich klinisch, funduskopisch oder radiologisch der Verdacht auf eine intrakranielle Drucksteigerung, so könne eine Messung zur Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen beitragen (Thompson et al., 1995; Williams et al., 1999).

3. FRAGESTELLUNGEN

Die vorliegende Arbeit soll zur Frage Stellung nehmen, wie hoch das Risiko einer durch Stauungspapillen oder pathologische Druckwerte gesicherten intrakraniellen Drucksteigerung bei Kindern mit isolierter Sagittalnahtsynostose ist. Nachdem in letzter Zeit bei diesen Patienten immer häufiger auf eine Operation verzichtet wird, soll insbesondere untersucht werden, wie hoch dieses Risiko bei nicht operierten im Vergleich zu operierten Patienten ist.

Darüber hinaus soll die Häufigkeit eines Wolkenschädels im Röntgenbild untersucht werden. Dabei soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern ein Wolkenschädel mit einer Stauungspapille einhergeht. Auch hier sollen mögliche Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten herausgearbeitet werden.

Schließlich soll untersucht werden, wie häufig man die Entwicklung einer progressiven Nahtsynostose mit einem Verschluss weiterer Nähte im Röntgenbild sehen kann. Dabei stellt sich die Frage, ob es Unterschiede zwischen operierten und nicht operierten Patienten gibt und ob die Entwicklung einer Progression als Erklärung für die Entwicklung eines erhöhten intrakraniellen Drucks dienen kann.

4. PATIENTENKOLLEKTIV UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

4.1 Patientenkollektiv und Selektionskriterien

Die Untersuchungsbefunde wurden retrospektiv an Patienten der Universitätskinderklinik Würzburg mit der primären Diagnose einer isolierten Sagittalnahtsynostose erhoben. Erfasst wurden Patienten, die sich in den Jahren 1986 bis 2005 erstmals in der hiesigen Klinik vorstellten und gemeinsam von der Kinderklinik und der Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie betreut wurden. Die erhobenen Befunde stammen aus dem Zeitraum Mai 1986 bis Juli 2007.

Die Kriterien zur Diagnosestellung waren:

- das klinische Bild einer Sagittalnahtsynostose: Skaphozephalus bzw. Dolichocephalus
- Zeichen einer Sagittalnahtsynostose im Röntgenbild
- keine Hinweise auf das Vorliegen eines Syndroms oder einer sekundären Synostose

Patienten, welche mit der Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose überwiesen wurden, aber bei der Erstuntersuchung zusätzliche Nahtverschlüsse oder Zeichen eines Syndroms aufwiesen, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Aufnahme in die Studie fanden nur jene Patienten, bei denen gesichert in regelmäßigen Abständen von mindestens zwei Jahren (vgl. Abb. 7, Seite 29) Untersuchungen des Augenhintergrunds stattfanden. Allen Patienten mit der Diagnose einer isolierten Sagittalnahtsynostose wurde unabhängig von einer geplanten oder durchgeführten chirurgischen Behandlung eine Untersuchung beim Augenarzt spätestens ab dem Ende des ersten Lebensjahres in halbjährlichen Abständen empfohlen. Dieses Vorgehen stellte einen Kompromiss dar, der das bekannte niedrige Risiko von Stauungspapillen bei isolierter Sagittalnahtsynostose berücksichtigte und der Tatsache Rechnung trug, dass im ersten Lebensjahr kaum mit einer Hirndrucksteigerung gerechnet werden musste (Renier, 1987a). Griff die Synostose auf eine weitere Naht über, so lautete die

Empfehlung sich alle drei bis vier Monate beim Augenarzt vorzustellen. Dieses Intervall hatte sich auch für Synostose-Patienten mit hohem Risiko einer Optikus-schädigung als ausreichend erwiesen, um eine Dauerschädigung der Sehnerven zu vermeiden (Collmann et al., 2006). Da nicht alle Patienten die Empfehlungen zum Untersuchungsintervall genau einhielten, wurden in der vorliegenden Studie Untersuchungsabstände von bis zu 24 Monaten toleriert. Dies geschah unter der Annahme, dass sich eine Stauungspapille ohne Therapie nicht spontan zurückbildet, sondern längere Zeit bestehen bleibt oder aber in eine Atrophie übergeht.

Zudem kamen nur Patienten zur Auswertung, bei denen mindestens eine Röntgenaufnahme des Schädels durchgeführt wurde. Bei operierten Patienten wurde mindestens eine postoperative Röntgenkontrolle gefordert, um Aussagen über den postoperativen Verlauf machen zu können.

Es wurden also nur Patienten in die Studie aufgenommen, deren Krankheitsverlauf sowohl radiologisch als auch ophthalmologisch dokumentiert wurde.

Von **585** überprüften Patienten, die sich im vorgegebenen Zeitraum mit der Diagnose Sagittalnahtsynostose vorstellten, erfüllten **200** die Selektionskriterien für die Studie. Erwähnenswert ist, dass bei der Auswahl des Studienkollektivs zwei Patienten ausgeschlossen wurden, bei welchen die Überweisungsdiagnose isolierte Sagittalnahtsynostose bei der Erstuntersuchung revidiert werden musste. Einer dieser Patienten wies milde klinische Zeichen eines Crouzon-Syndroms auf, das später molekulargenetisch auch gesichert wurde. In einem anderen Fall wurde bei Erstvorstellung ein zusätzlicher einseitiger Verschluss der Koronarnaht diagnostiziert, was intraoperativ bestätigt werden konnte.

20,5% der 200 Patienten waren Mädchen, **79,5%** waren Jungen. Das Studienkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt: Zum einen die Gruppe der **operierten Patienten**, zum anderen die Gruppe der bis Abschluss der Beobachtung bzw. bis zur Diagnose eines erhöhten intrakraniellen Drucks **nicht operierten**

Patienten. 129 Kinder befanden sich in der Gruppe der operierten Patienten, 71 in der Gruppe der nicht operierten.

Das durchschnittliche Operationsalter der primären Operation der 129 operierten Patienten lag bei **8,26** Monaten (1 bis 54 Monate, Median: 5 Monate). 13 Patienten wurden zweimal operiert. Das durchschnittliche Alter bei der zweiten OP lag bei **47,15** Monaten (13 bis 111 Monate, Median: 54 Monate).

Die Operationsmethode der primären Operation war im ersten Lebensjahr vornehmlich die mediane Kraniektomie. Bei älteren Patienten oder Rezidiv-Operationen wurde eine Kalottenremodellierung durchgeführt (vgl. Kap. 2.1.7).

4.2 Ophthalmologische Untersuchungen

Da die Stauungspapille als sicheres Zeichen einer intrakraniellen Drucksteigerung angesehen werden kann, wurden in erster Linie Untersuchungsbefunde des Augenhintergrunds zur Diagnose eines erhöhten Hirndrucks herangezogen. Eine Optikusatrophie als Folge einer chronischen Stauungspapille wurde ebenfalls als Druckzeichen angesehen. Daneben wurde ein erhöhter Druck bei direkter Hirndruckmessung gewertet.

Zur Erfassung der Kontrolluntersuchungen beim niedergelassenen Augenarzt wurde eine Befragung der Eltern der Patienten mittels Fragebögen durchgeführt. Auch bei den klinischen Kontrollen fand stets eine Befragung der Eltern zu den augenärztlichen Kontrollen statt. 76% der Patienten stellten sich demnach mindestens halbjährlich beim Augenarzt vor (vgl. Abb. 7).

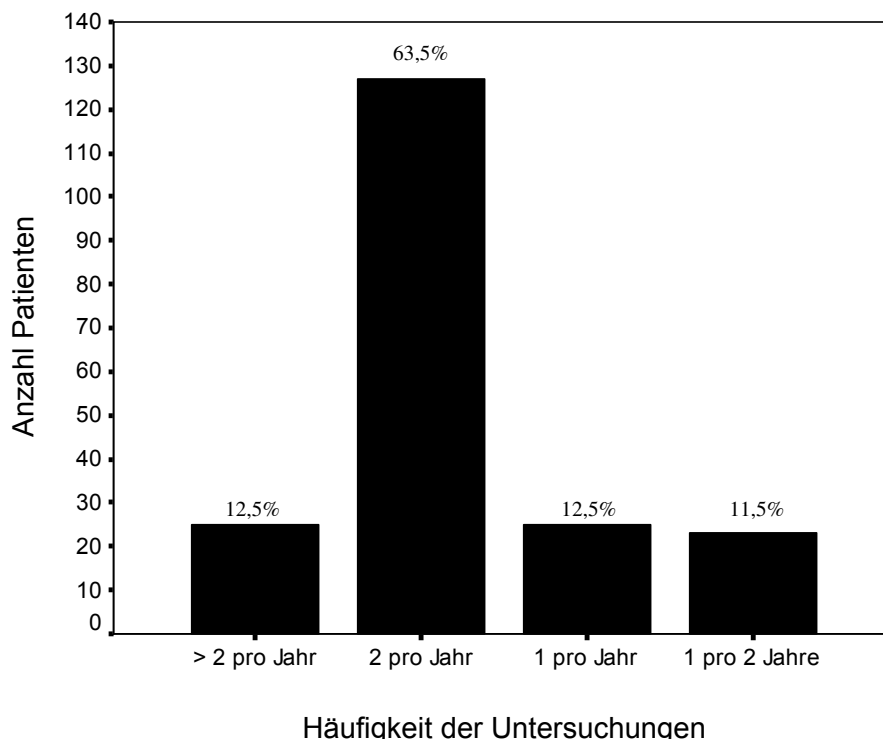


Abb. 7: Häufigkeit der Funduskontrollen. Quelle: Befragung der Eltern, sowie dokumentierte Befunde.

Dokumentiert wurden jeweils der Untersuchungsbefund, der Zeitpunkt der ersten und der letzten Untersuchung und das Untersuchungsintervall bzw. die einzelnen Untersuchungsdaten bei unregelmäßigen Intervallen.

Die erste Fundusuntersuchung wurde im Mittel im Alter von **13,56** Monaten durchgeführt (zwischen 2 Tagen und 72 Monaten, Median: 12 Monate).

Die Nachbeobachtungszeit der Kinder betrug im Mittel **81,76** Monate (19 Monate bis 224 Monate, Median: 72 Monate).

Die Fundusuntersuchungen wurden entweder in der Klinik für Augenheilkunde der Universität Würzburg, vom niedergelassenen Augenarzt oder vom langjährig in der Ophthalmoskopie erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt.

Die Untersuchungsbefunde wurden im Hinblick auf das Auftreten von Stauungspapille oder Optikusatrophie als Folge eines erhöhten intrakraniellen

Drucks ausgewertet. Als positiver Befund wurde die eindeutige Diagnose einer beidseitigen Stauungspapille gewertet bzw. das Auftreten einer Atrophie des N. opticus. Ein positiver Befund wurde von mindestens zwei Ärzten bestätigt, darunter einem Facharzt für Augenheilkunde. Retrospektiv bestätigte sich der Befund einer Stauungspapille in allen Fällen durch den Rückgang des Befundes nach druckentlastender Operation.

4.3 Druckmessung

Die Indikation zur invasiven Druckmessung wurde bei radiologischen Hinweisen auf eine intrakranielle Druckerhöhung (Wolkenschädel) ohne das Vorliegen von Stauungspapillen gestellt. Die Indikation wurde ausführlich mit den Eltern besprochen. Wenn die Eltern die Untersuchung aufgrund von Beschwerdefreiheit ihrer Kinder ablehnten oder in Frage stellten, wurde das Risiko einer intrakraniellen Drucksteigerung mittels engmaschiger Funduskontrollen überwacht.

Bei den Druckmessungen ging man von einem eindeutig pathologischen Ergebnis aus, wenn der Basisdruck als Mitteldruck in der epiduralen Druckmessung eindeutig über 20 mmHg gemessen wurde. Dieser Wert wurde gegenüber den häufig als Grenzmarke angegebenen 15 mmHg etwas höher gewählt, um ein durch Messungenauigkeiten entstehendes falsch positives Ergebnis zu vermeiden. Zudem wurden Druckwellen im Rahmen komplexer Wellen von über 25 mmHg als pathologisch gewertet. Komplexe Wellen sind an den REM-Schlaf gebundene Änderungen des Basisdrucks von 15-30 Minuten Dauer, welche von B-Wellen (kurze vaskulär vermittelte Druckschwankungen von weniger als zwei Minuten Dauer) überlagert werden. Ähnliche Kriterien wurden bei einer Messung mittels Fontanometrie angewandt, mit besonderer Vorsicht bei der Interpretation, da die Messwerte leichter durch Artefakte verfälscht werden konnten. Bei einer kurzfristigen Druckmessung mittels Lumbalpunktion in Sedierung wurde ein Druck von über 25 cm Wassersäule bei Beobachtung über mindestens 20 min als pathologisch angesehen.

4.4 Analyse der Röntgenaufnahmen

Auf den Röntgenaufnahmen der Kinder wurden zum einen das Schädelinnenrelief und zum anderen der Nahtstatus bewertet. Die Röntgenbilder in a.p. und seitlicher Projektion wurden sowohl vom erfahrenen pädiatrischen Neurochirurgen als auch von entsprechend versierten Radiologen beurteilt.

Die erste Röntgenkontrolle erfolgte im Mittel mit **15,31** Monaten (0 bis 97 Monate, Median: 9,50 Monate).

Die letzte Aufnahme wurde im Mittel mit **67,58** Monaten angefertigt (12 bis 181 Monate, Median: 60 Monate).

Insgesamt wurden 656 Röntgenbefunde ausgewertet (pro Patient 1 bis 8 Aufnahmen, Median: 3 Aufnahmen, vgl. Abb. 8).

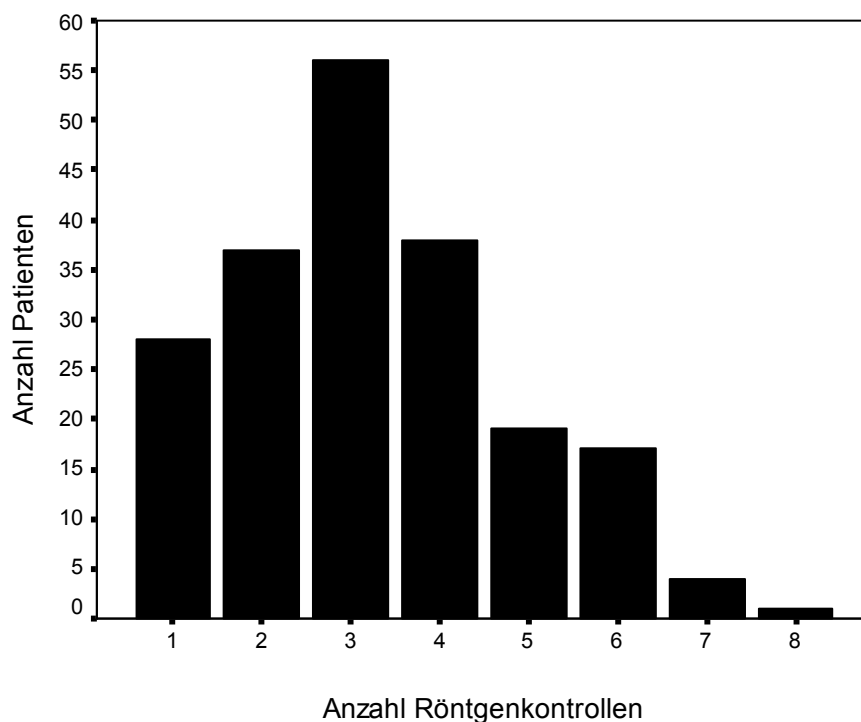


Abb. 8: Anzahl ausgewerteter Röntgenbefunde pro Patient

4.4.1 Untersuchung des Schädelinnenreliefs

Das Schädelinnenrelief wurde nach der Intensität der Impressiones digitatae bewertet.

Die Ausprägung wurde in drei Grade unterteilt:

- Grad 0: normales Schädelinnenrelief (vgl. Abb. 9).
- Grad 1: sichtbare, aber nach Wohner noch physiologische Impressiones digitatae (vgl. Abb. 10).
- Grad 2: generalisiertes und eindeutig verstärktes Schädelinnenrelief (Wolkenschädel) (vgl. Abb. 11).

Die Einteilung erfolgte in Anlehnung an Macaulay (1951) und Wohner (1990). Ein wichtiges Kriterium für die Diagnose eines Wolkenschädels war das generalisierte Auftreten der Impressiones digitatae. Bei Impressiones in noch physiologischer Ausprägung blieben die Parietalhöcker in vorangegangenen Untersuchungen meistens ausgespart (Wohner, 1990).

Als radiologisches Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wurde der Befund Grad 2 gewertet. Röntgenbefunde der anderen beiden Stufen wurden als nicht verdächtig angesehen. Aufgezeichnet wurde das Alter bei erstmaliger Diagnose von Impressiones digitatae Grad 2.



Abb. 9: Normalbefund (ID Grad 0)

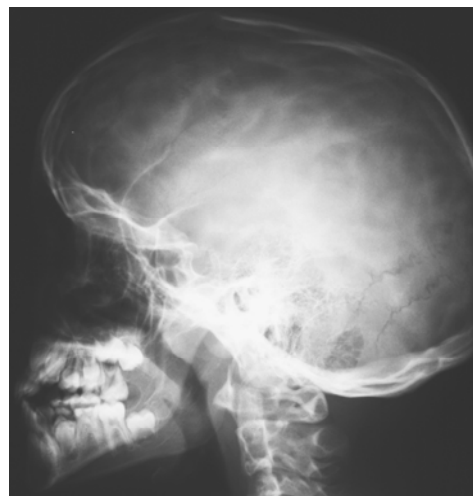


Abb. 10: deutliches Schädelinnenrelief (ID Grad 1)

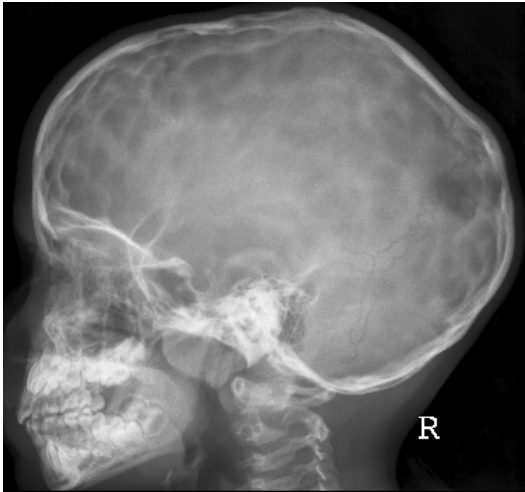


Abb. 11: Wolkenschädel (ID Grad 2)

Auf eine systematische Analyse der Sella im Röntgenbild und die Suche nach einer "Drucksella" wurde verzichtet, weil dieses Zeichen als ein zu unspezifischer Hinweis auf eine intrakranielle Drucksteigerung eingeschätzt wurde.

4.4.2 Untersuchung des Nahtstatus

Als Progression der Nahtsynostose wurde ein im Verlauf aufgetretener Verschluss der Koronar- oder Lambdanaht im Röntgen-Nativbild dokumentiert. Es erfolgte eine Einteilung in folgende drei Grade:

- Grad 0: Koronar- und Lambdanaht vollständig abgrenzbar (vgl. Abb. 12).
- Grad 1: Koronar- oder Lambdanaht nicht vollständig abgrenzbar.
- Grad 2: Koronar- oder Lambdanaht nicht mehr abgrenzbar (vgl. Abb. 13)

Eine Progression der Nahtsynostose wurde nur angenommen, wenn die Koronar- bzw. Lambdanaht im Röntgenbild nicht mehr abgrenzbar war (Grad 2). Wurden bei verschiedenen Röntgenkontrollen im Verlauf bei einem Patienten unterschiedliche Grade beurteilt, so wurde jeweils die aktuelle Aufnahme gewertet.

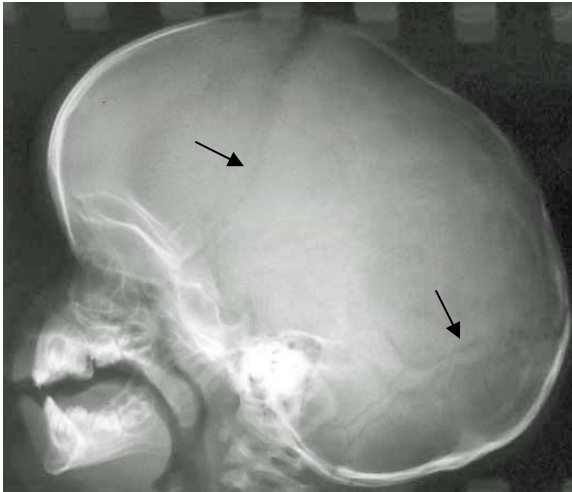


Abb. 12: Koronar- und Lambdanaht abgrenzbar (Grad 0) (siehe Pfeile).

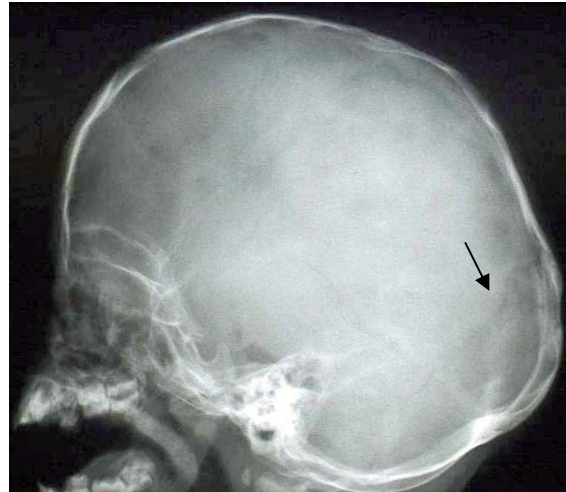


Abb. 13: Lambdanaht abgrenzbar (siehe Pfeil). Koronarnaht nicht abgrenzbar (Grad 2).

4.5 Statistische Methoden

Die Auswertung der Augenhintergrundbefunde erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse. Als Endpunkt galt das Auftreten eines erhöhten intrakraniellen Drucks, diagnostiziert durch die oben genannten Verfahren. Das Kollektiv wurde in die beiden Gruppen operierte und nicht operierte Patienten unterteilt. Bei Patienten ohne erhöhten intrakraniellen Druck erfolgte eine Zensur zum Zeitpunkt der letzten unauffälligen Fundusuntersuchung.

Auch zur Auswertung der Röntgenbefunde wurde das Kaplan-Meier-Verfahren gewählt. Für beide Fragestellungen wurde jeweils eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse mit den Gruppen operierte und nicht operierte Patienten erstellt. Als Endpunkt wurde die Diagnose eines Wolkenkopfs bzw. die zusätzliche Fusion mindestens einer weiteren Naht, d.h. Koronarnaht und/ oder Lambdanaht, festgelegt. Die Zensur erfolgte zum Zeitpunkt der letzten Röntgenkontrolle. Die Kurven der beiden Gruppen wurden jeweils anhand des Log-Rang-Tests auf Gleichheit untersucht. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ festgelegt.

Die Ergebnisse der Analyse des Schädelinnenreliefs wurden in Beziehung zu den Ergebnissen der ophthalmologischen Untersuchungen und Druckmessungen gesetzt. Anhand einer Vierfeldertafel wurde Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert für den Wolkenschädel als Hinweis auf eine intrakranielle Drucksteigerung berechnet.

Auch wurde registriert, wie viele Patienten mit Nachweis einer progressiven Nahtsynostose im Vergleich zu Patienten ohne diesen Befund einen erhöhten intrakraniellen Druck oder einen Wolkenschädel aufwiesen. Die Ergebnisse wurden anhand des Exakten Tests nach Fisher statistisch ausgewertet. Es wurde getestet, ob die beiden Nullhypothesen, dass ein intrakranieller Druck bzw. ein Wolkenschädel unabhängig von einer zusätzlichen Fusion einer weiteren Naht auftrat, verworfen werden kann. Als Signifikanzniveau wurde $p=0,05$ festgelegt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern des Mathematischen Instituts, bzw. des Rechenzentrums der Universität Würzburg. Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 10.0 verwendet.

5. ERGEBNISSE

5.1 Überprüfung der Diagnose

Aus dem Gesamtkollektiv von 200 Patienten stellte sich bei sechs Patienten im späteren Krankheitsverlauf heraus, dass die primäre Diagnose einer isolierten Sagittalnahtsynostose als nicht haltbar angesehen werden konnte. Vier dieser Patienten fanden sich in der Gruppe der operierten, zwei in der Gruppe der nicht operierten Kinder. Alle diese Fälle wiesen zu Beginn der Beobachtung keine Auffälligkeiten auf, die das Vorliegen eines Syndroms oder einer sekundären Synostose erwarten ließen. Sie erfüllten daher die oben genannten Kriterien zur Diagnose einer isolierten Sagittalnahtsynostose und wurden in die Studie mit einbezogen.

Bei vier dieser Patienten wurde im Verlauf der Verdacht auf das Vorliegen eines Synostose-Syndroms geäußert. Es wurde jeweils ein Fall von Sotos-, Crouzon-, Carpenter- und Loeys-Dietz-Syndrom, ein mit dem Marfan-Syndrom verwandtes Krankheitsbild (Loeys et al., 2005), vermutet. In drei dieser Fälle konnte die Diagnose im Verlauf auch molekulargenetisch gesichert werden. Der Verdacht auf Sotos-Syndrom konnte bisher nicht gesichert werden, eine molekulargenetische Analyse steht noch aus. In zwei Fällen wurde im späteren Krankheitsverlauf die Diagnose einer sekundären Synostose (Mannosidose bzw. Hypophosphatasie) gestellt.

5.2 Ophthalmologische Befunde

5.2.1 Analyse des Gesamtkollektivs

Zunächst seien alle 200 Patienten betrachtet, die Eingang in die Studie gefunden haben, unter Einschluss jener sechs Kinder mit primärer Fehldiagnose.

Von den ausgewerteten **200** Patienten wurde in zehn Fällen (**5,0%**) im beobachteten Zeitraum eine intrakranielle Drucksteigerung diagnostiziert. Im Mittel trat diese im Alter von **43 Monaten** auf (6 bis 65 Monate, Median: 50 Monate).

In acht Fällen trat eine Stauungspapille auf (**4,0%**), in zwei Fällen ergab eine Druckmessung (Fontanometrie bzw. lumbale Druckmessung) pathologische Werte ohne das Auftreten einer Stauungspapille (**1,0%**). In **keinem** Fall wurde eine Optikusatrophie beobachtet.

In **sieben Fällen** trat eine intrakranielle Drucksteigerung postoperativ nach einer primären Operation auf, in **drei Fällen** kam es zur Drucksteigerung ohne vorangegangene Operation.

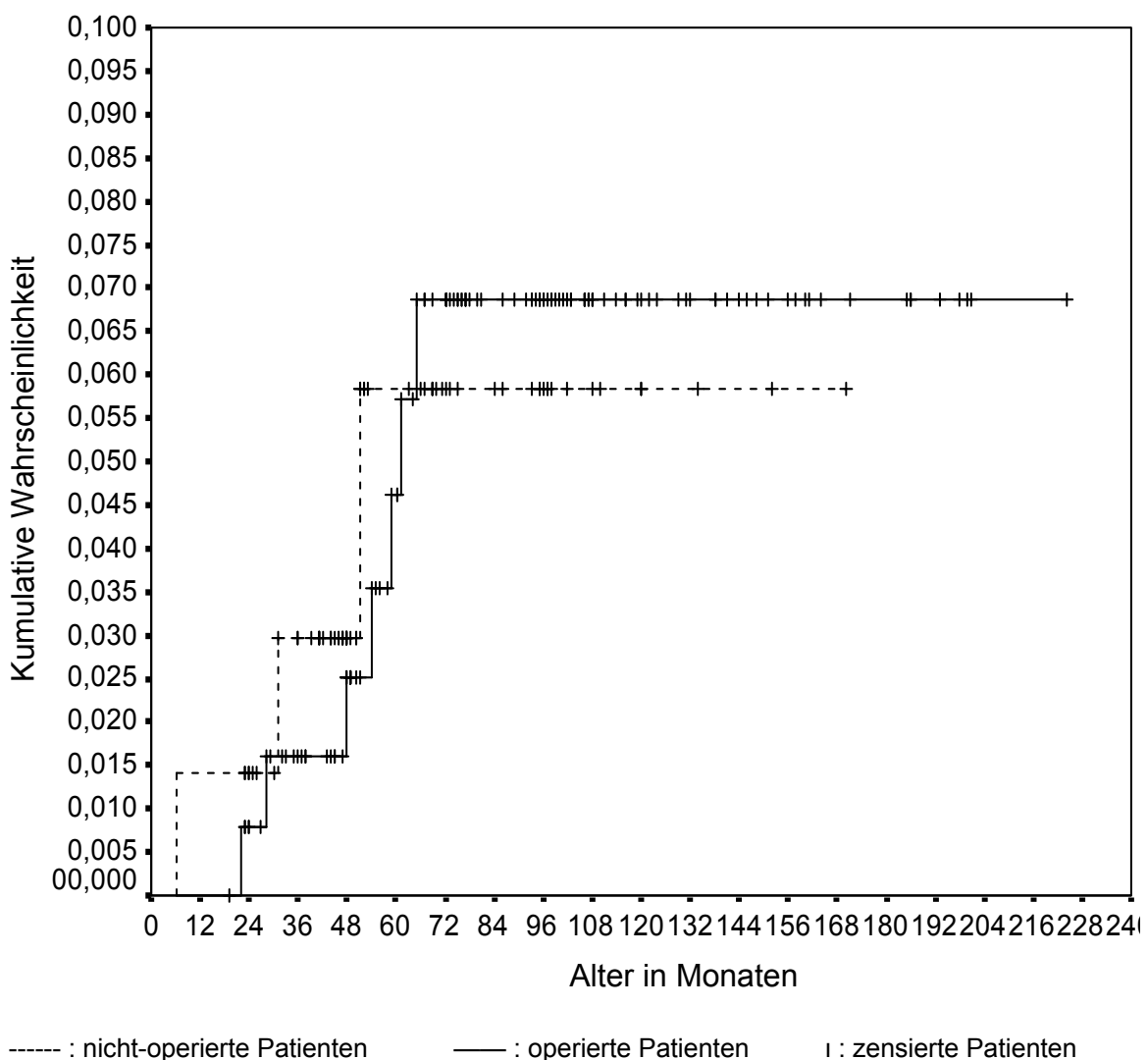


Abb. 14: umgekehrte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer intrakraniellen Drucksteigerung, definiert durch Stauungspapillen und/ oder direkte Druckmessung.

Es war kumuliert also mit folgender Wahrscheinlichkeit ein erhöhter intrakranieller Druck zu erwarten:

Nach Operation: 6,86%

Dieser Wert wurde nach 65 Monaten Beobachtungsdauer erreicht und blieb bis zur maximalen Beobachtungszeit von 224 Monaten konstant. Das 95%-Konfidenzintervall für die kumulative Wahrscheinlichkeit lag zwischen 1,90% und 11,82%.

Ohne Operation: 5,83%

Hier wurde der Wert nach 51 Monaten Beobachtungsdauer erreicht und blieb bis zur maximalen Beobachtungszeit von 170 Monaten konstant. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 0% und 12,61%.

Ein statistischer Vergleich der beiden Gruppen erschien nicht sinnvoll, da sich die Kurven mehrmals überschneiden und zudem der Anteil zensierter Patienten sehr hoch war.

Operierte Patienten:

Das Alter bei Diagnose des erhöhten intrakraniellen Drucks bei den sieben operierten Patienten reichte von **22 bis 65 Monate**. Der Median lag bei **54 Monaten**. Zwei Patienten waren weiblich, fünf waren männlich. Die Patienten waren im Alter von zwei bis sieben Monaten (Median 5 Monate) operiert worden. Bei allen Patienten wurde nach der Diagnose der Kraniostenose eine weitere Operation durchgeführt. Bei allen waren aufgetretene Stauungspapillen postoperativ rückläufig.

Bei einer Patientin mit erhöhtem intrakraniellen Druck aus der Gruppe der operierten Patienten trat keine Stauungspapille auf. Die Diagnose wurde mit Hilfe einer Druckmessung gestellt (vgl. Kasuistik, Kap. 5.4.2).

Nicht operierte Patienten:

Die drei Fälle einer intrakraniellen Drucksteigerung in der Gruppe der nicht operierten Kinder traten im Alter von **sechs, 31 und 51 Monaten** auf. Alle drei Patienten waren männlich. Zwei der drei Fälle aus der Gruppe der nicht operierten Kinder stellten sich erst deutlich verzögert in der Klinik vor und hatten bei Erstvorstellung mit 31 bzw. 51 Monaten bereits eine Stauungspapille entwickelt. Die Patienten wurden zügig nach der Diagnose operiert. Der Augenhintergrundsbe- fund war auch hier postoperativ rückläufig.

Auch in dieser Gruppe wurde in einem der drei Fälle eine intrakranielle Druck- steigerung ohne Stauungspapille diagnostiziert. Im Alter von sechs Monaten wurde bei Diagnose einer leichten Ventrikelerweiterung eine Fontanometrie durchgeführt. Diese ergab eine eindeutige Erhöhung des Basisdrucks mit Spit- zen bis zu 40 mmHg. Die Operation (Morzellierung und frontale Remodellie- rung) erfolgte im Alter von zehn Monaten. Intraoperativ bestätigte sich die Drucksteigerung. Postoperativ waren alle klinischen und ophthalmologischen Kontrollen unauffällig, der Hydrozephalus war nicht progredient. Im weiteren Krankheitsverlauf konnte bei diesem Patienten ein Crouzon-Syndrom moleku- largenetisch gesichert werden.

Neun der zehn Patienten mit erhöhtem Hirndruck wiesen röntgenologisch ein **deutliches Schädelinnenrelief** auf, bei sieben ergab sich das Bild eines **Wol- kenschädels**. Bei fünf der zehn Patienten wurde eine **Hirndruckmessung** durchgeführt: In zwei Fällen mittels epiduraler Druckmesssonde, in zwei Fällen mittels Fontanometrie und in einem Fall mittels Kurzzeitmessung bei Lumbal- punktion.

Das Röntgenbild zeigte bei sechs der zehn Patienten mit erhöhtem Hirndruck einen **Verschluss weiterer Nähte**. In vier Fällen war lediglich die Koronarnaht betroffen, in zwei Fällen wurde eine Pansynostose diagnostiziert. Bei den übr- igen vier Patienten waren die **weiteren Nähte unauffällig**. Unter diesen Fällen waren alle drei Patienten aus der Gruppe der nicht operierten Kinder.

Fall	Geschlecht	OP-Alter in Monaten	Alter bei Diagnose der ICP↑ in Monaten	Druckzeichen	Nahtstatus bei Diagnose des ICP	Diagnose bei Abschluss der Beobachtung
S.S.	Männlich	4 + 22	22	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 1	Koronarnaht nicht abgrenzbar	Sekundäre Sag.+Kor. (Hypophosphatasie)
S.N.	Männlich	5 + 28	28	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 2, Fontanometrie 35 mmHg	Koronarnaht nicht abgrenzbar	Isolierte Sag.+Kor.
O.L.	Weiblich	7 + 54	48	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 1, Epidurale Druckmessung pathologisch	Koronar- und Lambdanaht abgrenzbar	Isolierte Sag. (familiär)
F.J.	Männlich	5 + 56	54	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 2	Pansynostose	Pansynostose
K.M.	Männlich	6 + 59	59	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 2, Epidurale Druckmessung 40 mmHg	Koronarnaht nicht abgrenzbar	Isolierte Sag.+Kor.
L.L.	Weiblich	5 + 62	61	Impressiones digitalatae Grad 2, Liquordruck bis 33 cmH ₂ O	Koronarnaht nicht abgrenzbar	Isolierte Sag.+Kor.
S.L.	Männlich	2 + 65	65	Stauungspapille, Impressiones digitalatae Grad 2	Pansynostose	Pansynostose

Tab. 1: Übersicht der Fälle mit erhöhtem Hirndruck (operierte Patienten), ICP: intracranial pressure, Sag.: Sagittalnahtsynostose, Kor.: Koronarnahtsynostose.

Fall	Geschlecht	Alter bei Diagnose der ICP [↑] in Monaten	OP-Alter in Monaten	Druckzeichen	Nahtstatus bei Diagnose des ICP	Diagnose bei Abschluss der Beobachtung
K.P.	Männlich	6	10	Fontanometrie bis 40 mmHg, Hydrozephalus internus, Impressiones digitatae Grad 2 im CT	Koronar- und Lambdanaht abgrenzbar	M. Crouzon
R.T.	Männlich	31	31	Stauungspapille, Impressiones digitatae Grad 2	Koronar- und Lambdanaht abgrenzbar	Sekundäre Sag. (Mannosidose)
K.F.	Männlich	51	51	Stauungspapille	Koronar- und Lambdanaht abgrenzbar	Isolierte Sag.

Tab. 2: Übersicht der Fälle mit erhöhtem Hirndruck (nicht operierte Patienten).

Unter den zehn Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck befanden sich drei Fälle, bei denen sich die Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose im Verlauf als falsch erwies. Darunter waren die beiden Fälle von sekundärer Synostose (Mannosidose und Hypophosphatasie) und der Fall des spät erkannten Crouzon-Syndroms (vgl. Tab. 1 bis 3).

	Drucksteigerung	Keine Drucksteigerung	Summe
Isolierte Synostose	7	187	194
Sekundäre/ Syndromale Synostose	3	3	6
Summe	10	190	200

Tab. 3: Gesicherte Hirndrucksteigerung nach ophthalmologischen Kriterien oder Messwerten in Abhängigkeit von der Diagnose bei Ende der Beobachtung.

5.2.2 Analyse der bereinigten Stichprobe

Nach Abzug der sechs Kinder mit gesicherter primärer Fehldiagnose blieben 194 Probanden mit isolierter Sagittalnahtsynostose in der Studie, von denen sieben (3,6 %) die Kriterien einer intrakraniellen Drucksteigerung erfüllten. Betrachtete man ausschließlich diese 194 Patienten, so ergaben sich folgende Veränderungen (vgl. Abb 15):

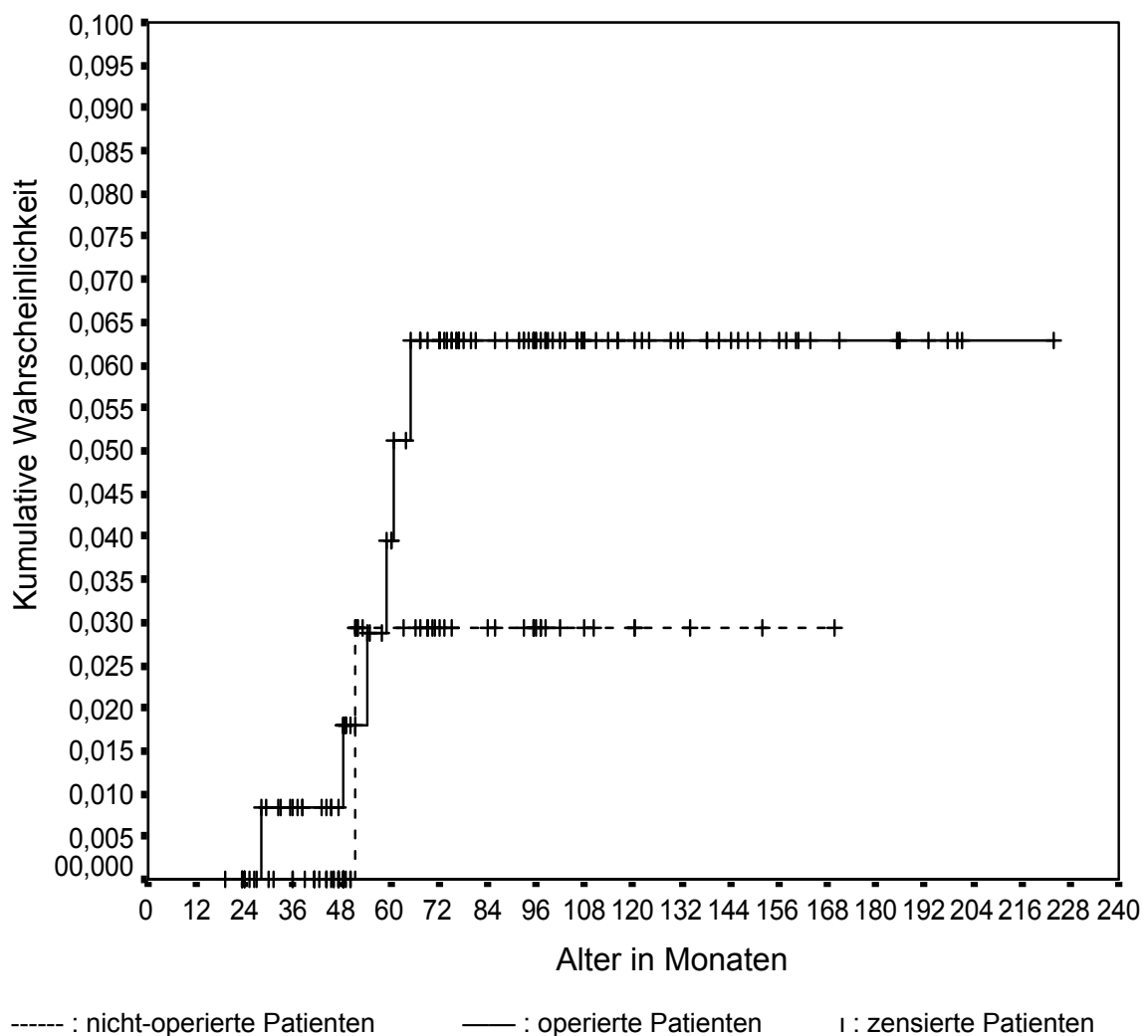


Abb. 15: umgekehrte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer intrakraniellen Drucksteigerung, definiert durch Stauungspapillen und/ oder direkte Druckmessung. Nur Patienten mit isolierter Sagittalnahtsynostose.

Unter den sieben **operierten Patienten** mit erhöhtem intrakraniellen Druck, befand sich ein Patient, bei dem sich die Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose im Verlauf als falsch erwies (S.S. mit Hypophosphatasie). Unter 125 operierten Patienten, bei denen die Sagittalnahtsynostose isoliert auftrat, fanden sich also sechs Fälle einer Kraniosynostose. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines intrakraniellen Drucks betrug **6,28%**. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 1,38% und 11,18%.

Von den drei **nicht operierten Patienten** mit erhöhtem intrakraniellen Druck musste die Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose in zwei Fällen korrigiert werden (K.P. mit M. Crouzon und R.T. mit Mannosidose). Unter 69 nicht operierten Patienten mit isolierter Sagittalnahtsynostose entwickelte also nur ein Patient im Alter von 51 Monaten eine Kraniosynostose. Dieser eine Patient war bei einer routinemäßigen Kontrolle mit Stauungspapillen aufgefallen. Radiologische Druckzeichen fehlten, Koronarnaht und Lambdanaht erschienen auf den Röntgenbildern nicht fusioniert. Auch der Operationsbericht erwähnte keine Beteiligung weiterer Nähte. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines intrakraniellen Drucks bei nicht operierter isolierter Sagittalnahtsynostose betrug somit **2,94%** (vgl. Abb. 15). Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 0% und 8,62%.

5.3 Analyse der Röntgenaufnahmen

5.3.1 Untersuchung des Schädelinnenreliefs

Insgesamt stellte sich bei 33 der 200 Patienten (**16,50%**) im Verlauf ein Wolkenschädel dar. Im Mittel wurde der Wolkenschädel im Alter von **55,88 Monaten** (7 bis 132 Monate, Median 50 Monate) gesehen.

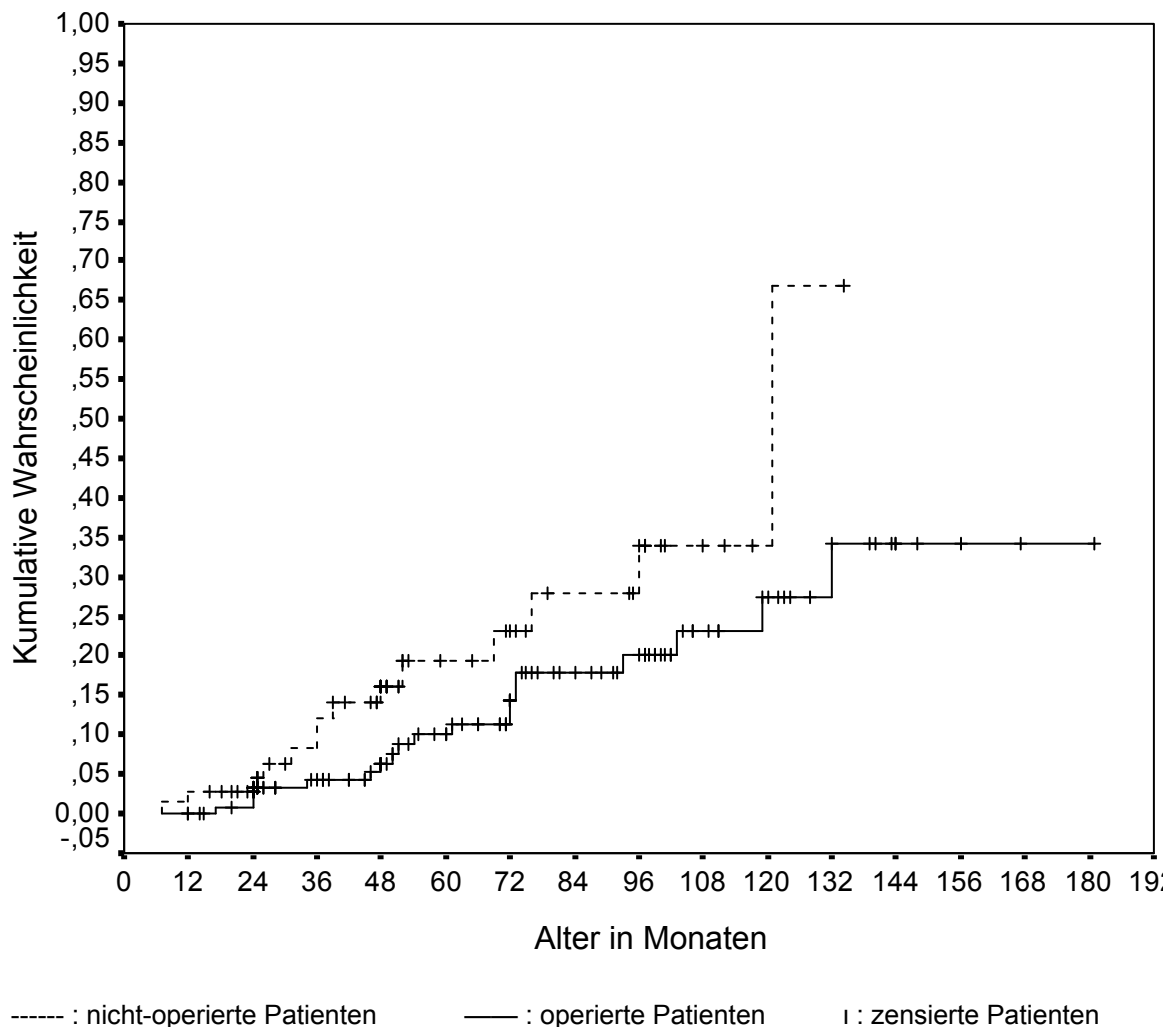


Abb. 16: umgekehrte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Kumulative Wahrscheinlichkeit der Diagnose eines Wolkenschädels

Es war kumuliert also mit folgender Wahrscheinlichkeit ein Wolkenschädel zu erwarten:

Nach Operation: 34,06%

Dieser Wert wurde nach 132 Monaten Beobachtungsdauer erreicht. Die maximale Beobachtungszeit betrug 181 Monate. Das 95%-Konfidenzintervall für die kumulative Wahrscheinlichkeit lag zwischen 16,91% und 51,21%.

Ohne Operation: 66,96%

Hier wurde der Wert nach 121 Monaten Beobachtungsdauer erreicht. Die maximale Beobachtungszeit betrug 134 Monate. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 20,29% und 100%.

Die Analyse wurde anhand des Log-Rang-Tests auf Gleichheit der beiden Gruppen hin untersucht. Dabei zeigte sich **kein statistisch signifikanter** Unterschied in der Verteilung der beiden Gruppen ($p=0,0555$). Die Signifikanzgrenze wurde knapp verfehlt. Der Anteil zensierter Patienten lag bei 83,50%.

Operierte Patienten:

Bei den Patienten mit vorangegangener Operation wurde bei 19 der 129 Patienten (**14,73%**) im Verlauf ein Wolkenschädel gesehen. Im Mittel wurde dies mit **62 Monaten** (17 bis 132 Monate, Median: 54 Monate) erkannt. Ein deutliches, aber nicht als pathologisch gewertetes Schädelinnenrelief (ID Grad 1) wiesen weitere 23 der 129 Patienten auf (**17,83%**). 87 Patienten wiesen bei allen Röntgenkontrollen Normalbefunde auf (**67,44%**).

Nicht operierte Patienten:

Bei den Patienten ohne vorangegangene Operation wurde bei 14 der 71 Patienten (**19,72%**) im Verlauf ein Wolkenschädel gesehen. Hier erkannte man dies im Durchschnitt mit **48 Monaten** (7 bis 121 Monate, Median: 37,5 Monate). Ein deutliches, aber nicht als pathologisch gewertetes Schädelinnenrelief (Grad 1) wiesen acht der 71 Patienten auf (**11,23%**). 49 Patienten wiesen bei allen Röntgenkontrollen Normalbefunde auf (**69,00%**).

Nur bei sieben der 33 Patienten mit Wolkenschädel (**21,21%**) wurde ein erhöhter intrakranieller Druck mittels Funduskopie oder Druckmessung bewiesen. Bei den übrigen 26 Patienten waren regelmäßige Untersuchungen des Augenhintergrunds ohne Befund geblieben.

Bei sieben der zehn Patienten (**70%**) mit erwiesener Hirndrucksteigerung fand sich ein Wolkenschädel. Bei drei dieser zehn Patienten (**30%**) fand sich keine eindeutige Wolkenzeichnung im Röntgenbild.

	Drucksteigerung	Keine Drucksteigerung	Summe
Wolkenschädel	7	26	33
Kein Wolkenschädel	3	164	167
Summe	10	190	200

Tab. 4: Vierfeldertafel: Wolkenschädel in Abhängigkeit einer Hirndrucksteigerung.

Aus diesen Ergebnissen errechnet sich eine **Sensitivität** des Wolkenschädels als Indikator für einen erhöhten intrakraniellen Druck von **70,00%**, wobei die niedrige Zahl der Patienten mit Drucksteigerung (n=10) zu beachten ist.

Die **Spezifität**, mit der ein Patient ohne intrakranielle Drucksteigerung auch im Röntgenbild keinen Wolkenschädel zeigt, liegt bei **86,32%**.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient ohne Wolkenschädel auch keine manifeste Erhöhung des intrakraniellen Drucks hat (**negativ prädiktiver Wert**), liegt bei **98,20%**.

Umgekehrt liegt die Wahrscheinlichkeit, bei Diagnose eines Wolkenschädels auch eine manifeste Erhöhung des intrakraniellen Drucks aufzuweisen (**positiv prädiktiver Wert**), nur bei **21,21 %**.

5.3.2 Untersuchung des Nahtstatus

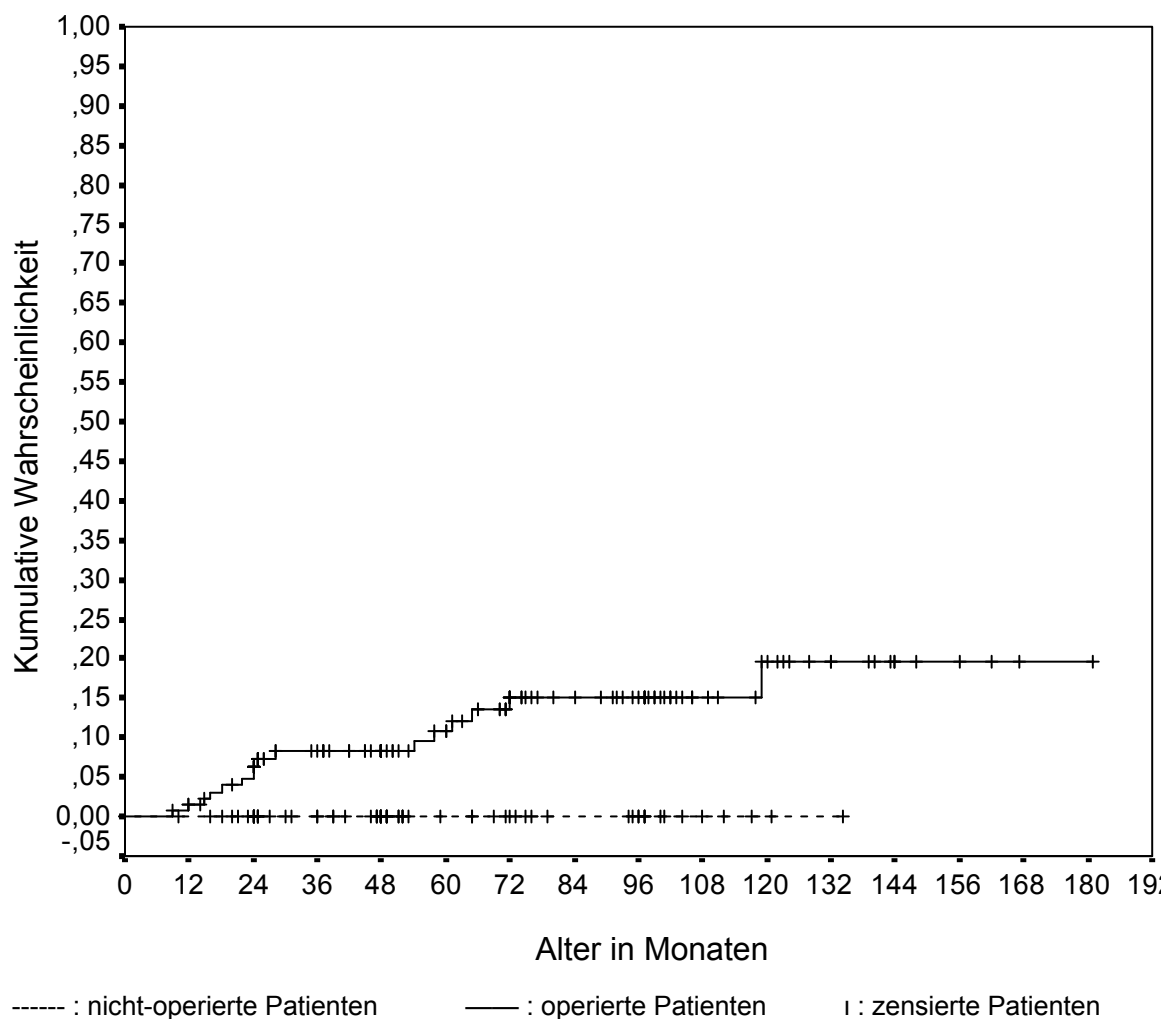


Abb. 17: umgekehrte Kaplan-Meier-Überlebensanalyse: Kumulative Wahrscheinlichkeit einer progredienten plurisuturalen Synostose.

Insgesamt wurde bei 16 der 200 Patienten (**8,00%**) eine sekundäre Beteiligung mindestens einer weiteren Naht im Verlauf diagnostiziert. Im Durchschnitt wurde dies im Alter von **39 Monaten** festgestellt (9 bis 119 Monate, Median: 24,5 Monate). Alle Fälle traten postoperativ auf. Es entwickelten **12,40%** aller 129 operierten Patienten eine progrediente plurisuturale Synostose. In der Gruppe der nicht operierten Patienten wurde bei keinem Patienten eine Fusion einer zusätzlichen Naht radiologisch nachgewiesen.

Es war kumuliert mit folgender Wahrscheinlichkeit eine Beteiligung einer weiteren Naht im Röntgenbild zu erwarten:

Mit Operation: 19,59%

Der Wert wurde nach 119 Monaten Beobachtungsdauer erreicht. Die maximale Beobachtungszeit betrug 181 Monate. Das 95%-Konfidenzintervall für die kumulative Wahrscheinlichkeit lag zwischen 8,56% und 30,62%.

Ohne Operation: 0,00%

Die maximale Beobachtungszeit betrug 134 Monate.

Die Analyse wurde anhand des Log-Rang-Tests auf Gleichheit der beiden Gruppen hin untersucht. Dabei zeigte sich der Unterschied in der Verteilung der beiden Gruppen als statistisch **signifikant** ($p=0,0063$). Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 92%.

Unter den 16 Kindern mit progredienter Synostose befand sich einer der Patienten, bei denen die Diagnose der isolierten Synostose revidiert werden musste. Bei Ausschluss der fehldiagnostizierten Patienten entwickelten somit **7,70%** der übrigen 194 Patienten eine zusätzliche Nahtfusion. Unter 125 operierten Kindern befanden sich damit **12,00%** mit progredienter Synostose.

Unter den 16 Patienten des Gesamtkollektivs mit plurisuturaler Synostose befanden sich sechs Kinder (**37,50%**), bei denen zudem ein erhöhter intrakranieller Druck mit hier verwendeter Methodik diagnostiziert wurde. Unter den 184 Patienten ohne einen Verschluss weiterer Nähte fand man nur bei vier Patienten (**2,17%**) einen erhöhten intrakraniellen Druck.

Anhand des Exakten Tests nach Fisher konnte die Nullhypothese, dass ein intrakranieller Druck unabhängig von einer Fusion zusätzlicher Nähte auftrat, verworfen werden. Bei Patienten mit progredienter Synostose trat ein erhöhter intrakranieller Druck signifikant häufiger auf ($p<0,0001$).

Bei acht der 16 Patienten mit Fusion zusätzlicher Nähte wurde zusätzlich ein Wolkenschädel im Röntgenbild gesehen. Bei den 184 Patienten ohne zusätzliche Fusion sah man bei 25 Patienten (**13,59%**) einen Wolkenschädel.

Auch hier konnte anhand des Exakten Tests nach Fisher ein signifikant häufigeres Auftreten des Wolkenschädels bei Patienten mit Fusion zusätzlicher Nähte im Röntgenbild gefunden werden ($p=0,0012$).

Eine Rezidiv-Operation nach der Diagnose der multisuturalen Synostose wurde bei acht Patienten (**50%**) durchgeführt. Die Operationsindikation wurde wegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks (sechs Fälle) bzw. eines optisch auffälligen morphologischen Rezidivs (zwei Fälle) gestellt. Bei den anderen acht Patienten wurde trotz der Diagnose einer progressiven Synostose nach primärer OP keine weitere Operationsindikation gesehen. In Absprache mit den Eltern wurden diese Kinder engmaschiger überwacht, insbesondere durch Funduskontrollen in dreimonatigen Abständen. Bei einer Nachbeobachtungsdauer von im Median 51 Monaten hat sich bei keinem dieser Patienten bisher eine Operationsindikation ergeben.

5.4 Kasuistik

5.4.1 Intrakranielle Druckerhöhung mit Stauungspapille

Im Folgenden soll der ungewöhnliche Krankheitsverlauf eines Patienten mit der primären Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose dargestellt werden, der den Sinn einer langfristigen Überwachung untermauert.

Bei dem männlichen Säugling (F.J., geb. 1991) wurde frühzeitig im Alter von fünf Monaten eine Sagittalnahtsynostose diagnostiziert. Er zeigte das typische klinische Bild eines Skaphozephalus (vgl. Abb. 18). Im Röntgenbild war die Sagittalnaht nicht abgrenzbar.



Abb. 18: Foto präop.: Skaphozephalus.



Abb. 19: Foto postop.: Normalisierung der Schädelform.

Im Alter von sechs Monaten wurde eine mediane Kraniektomie durchgeführt (vgl. Abb. 19). Die postoperativen Kontrollen waren zunächst unauffällig.

Eine erstmals im Alter von 48 Monaten durchgeführte Augenhintergrundspiegelung war ohne pathologischen Befund.

Bei einer ambulanten Kontrolle im Alter von 54 Monaten ergab sich klinisch hinsichtlich Form und Umfang des Kopfes der Verdacht auf ein Rezidiv. In der Röntgenkontrolle erkannte man deutlich vermehrte Impressiones digitatae im Sinne eines Wolkenschädels. Zudem sah man eine auffällig erweiterte Sella. Das Längenwachstum des Jungen war verzögert. In einer folgenden MRT-Aufnahme des Schädels, erkannte man keine Hinweise auf das Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Man sah eine empty sella (vgl. Abb. 20). Bei verzögerter Wachstumsgeschwindigkeit des Kindes wurde ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert.

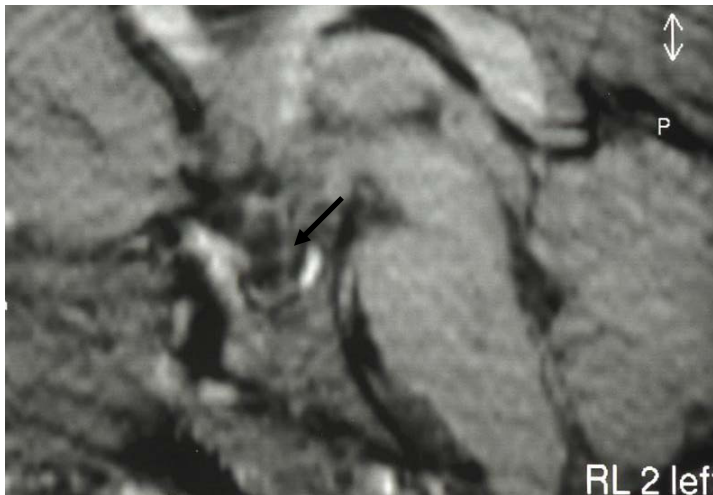


Abb. 20: MRT im Alter von 55 Monaten: Bild einer sog. empty sella mit komprimierter Hypophyse am Sellaboden (siehe Pfeil).

Bei einer auswärtigen augenärztlichen Kontrolle im Alter von 55 Monaten wurden beidseits Stauungspapillen von zwei Dioptrien festgestellt. Der Visus war beidseits 0,8. Es fanden sich keine klinischen Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck schließen ließen.

In einer erneuten Röntgenkontrolle im Alter von 56 Monaten war die Lambda-naht nicht mehr komplett abzugrenzen, die Koronarnaht war schwer beurteilbar. Es zeigte sich weiterhin ein deutlicher Wolkenschädel (vgl. Abb. 21, Seite 53). Eine augenärztliche Kontrolle bestätigte den Befund einer Stauungspapille von zwei Dioptrien. Man entschloss sich daraufhin zu einer druckentlastenden chirurgischen Remodellierung der Schädelkalotte. Intraoperativ stellte sich heraus, dass alle großen Schädelnähte fusioniert waren.

Schon einen Monat nach der OP zeigten sich die Stauungspapillen beidseits rückläufig. In einer Kontrolle vier Monate postoperativ konnten keine Stauungspapillen mehr nachgewiesen werden. Die Optikusfunktion war in keiner Weise eingeschränkt.

Bei einer radiologischen Kontrolle sechs Monate postoperativ im Alter von 63 Monaten waren die Impressiones digitatae rückläufig (vgl. Abb. 22, Seite 53).

Die Exkavation der Sella war ebenfalls rückläufig. Das Kind hatte einen leichten Wachstumsschub. Die Kopfform war optisch zufriedenstellend.

Im Alter von sieben Jahren und acht Monaten war in einer MRT-Aufnahme des Schädels die empty sella verschwunden.

Ab dem Alter von 12 Jahren und sieben Monaten entschloss man sich bei noch verzögertem Wachstum zu einer Behandlung mit Wachstumshormon. Das gute Ansprechen unterstützte die Diagnose einer endogen gestörten Wachstumshormonsekretion.

Weitere Kontrollen des Augenhintergrunds erfolgten in regelmäßigen Abständen und waren stets unauffällig. Auch die radiologischen Kontrollen zeigten unauffällige Befunde.

Wegen hyperaktiver Verhaltensauffälligkeiten erfolgte die Einschulung in eine Diagnose- und Förderklasse mit Ergotherapie. J. war im Kindergarten mit lebhaftem bis wildem Verhalten auffällig geworden. Die frühkindliche psychomotorische Entwicklung war regelrecht verlaufen.

Im Alter von 15 Jahren und zehn Monaten wurde bei J. eine Narbenkorrektur vorgenommen. Bei einer Funduskontrolle zeigten sich die Papillen temporal gering abgeblasst. Die Optikusfunktion (Visus, Gesichtsfeld und Farbsehen) war unauffällig.



Abb. 21: Röntgen Schädel vor Remodelling (56 Mon.): Wolkenschädel. Lambdanaht nicht abgrenzbar, Koronarnaht nicht sicher beurteilbar. Skaphozephalie Kopfform.



Abb. 22: Röntgen Schädel nach Remodelling (63 Mon.): Wolkenschädel deutlich rückklüfig. Operationsresiduen. Zufriedenstellende Kopfform.

5.4.2 Intrakranielle Druckerhöhung ohne Stauungspapille

Der nachfolgend geschilderte Fall einer Patientin zeigt, dass sich eine intrakranielle Drucksteigerung ohne Stauungspapille entwickeln kann.

Bei dem weiblichen Säugling (L.L., geb. 2002), wurde im Alter von fünf Monaten eine mediane Kraniektomie aufgrund einer isolierten Sagittalnahtsynostose vorgenommen. Die Diagnose wurde anhand des klinischen Bilds (horizontaler

Schädelindex = 66, vgl. Abb. 2-4, Seite 7) und einer Röntgenaufnahme gestellt. Intraoperativ fanden sich keine Anzeichen für einen erhöhten Hirndruck.

Ab dem Alter von 12 Monaten wurden regelmäßige augenärztliche Kontrollen des Fundus durchgeführt, welche stets unauffällig waren.

Im Alter von 18 Monaten wurden bei einer routinemäßigen Röntgenkontrolle etwas vermehrte Impressiones digitatae festgestellt. Der Nahtstatus war unverändert. Klinisch und ophthalmologisch gab es weiterhin keine Anzeichen für einen erhöhten Hirndruck.

Bei einer weiteren Röntgenkontrolle im Alter von 61 Monaten wurde ein Wolkschädel mit generalisiert verstärktem Schädelinnenrelief (Grad 2) diagnostiziert. Zudem war die Koronarnaht nicht mehr abzugrenzen (vgl. Abb. 11, Seite 33). Eine CT-Untersuchung ergab eine vollständige Durchbauung im Bereich der Sagittalnaht, eine Synostose der Koronarnaht und ein schmales Ventrikelsystem. Die Cisterna magna war gut abzugrenzen, so dass ein Tiefstand der Kleinhirntonsillen ausgeschlossen werden konnte. Stauungspapillen konnten mehrfach ausgeschlossen werden. Die Patientin war beschwerdefrei und zeigte keine neurologischen Auffälligkeiten. Die psychomotorische Entwicklung verlief regelrecht. Aufgrund des auffälligen Röntgen- und CT-Befunds entschloss man sich im Einvernehmen mit den Eltern, eine invasive Kurzzeit-Druckmessung in Form einer Lumbalpunktion durchzuführen. Diese ergab mit Werten von bis zu 33cm Wassersäule einen eindeutig pathologischen Befund. Es wurde die Diagnose einer intrakraniellen Drucksteigerung ohne klinische Symptome gestellt.

Im Alter von 62 Monaten wurde daraufhin eine druckentlastende Operation in Form einer Kalottenremodellierung durchgeführt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Von den Eltern wurde berichtet, dass L. seit der Operation lebhafter und belastbarer geworden sei.

6. DISKUSSION

Zunächst muss ein grundsätzliches methodisches Problem dieser Arbeit diskutiert werden, nämlich die Identifikation der isolierten Sagittalnahtsynostose. Von den 200 Patienten, die in die Studie mit isolierter Sagittalnahtsynostose aufgenommen wurden, musste die Diagnose bei sechs Patienten im Verlauf in Frage gestellt bzw. revidiert werden, obwohl die Diagnose einer isolierten Form zunächst sicher schien. Bei einem Patient wurde ein noch nicht genau klassifiziertes Syndrom diagnostiziert, bei drei Patienten konnte eine syndromale Sagittalnahtsynostose bestätigt werden. Bei zwei weiteren Patienten wurde eine sekundäre Synostose diagnostiziert.

Anhand dieser Fälle wird klar, dass die Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose nur per exclusionem gestellt werden kann. Sämtliche anderen Ursachen einer Sagittalnahtsynostose müssen ausgeschlossen sein. Gibt es eine definierte Ursache, so muss man von einer sekundären Synostose sprechen. Ein Ausschluss aller Syndrome, welche eine Sagittalnahtsynostose verursachen könnten, ist bei der Vielzahl der denkbaren, zum Teil auch noch nicht identifizierten Syndrome in der Praxis nicht möglich. Man muss also davon ausgehen, dass sich hinter einigen isolierten Sagittalnahtsynostosen in Wirklichkeit syndromale oder sekundäre Synostosen verstecken.

Seto et al. (2007) beschrieben zwei Fälle in ihrem Patientenkollektiv von 164 isolierten, einfachen Sagittal- und Koronarnahtsynostosen, bei denen sie eine Mutation des sogenannten TWIST-Gens entdeckten. Sie betrachteten diese Mutation als ursächlich für die Krankheit, womit die Synostose nicht mehr als isoliert angesehen werden konnte. Auch im eigenen Patientenkollektiv findet sich ein Patient mit einer Mutation des TWIST-Gens, die aber als Polymorphismus interpretiert wurde (Kress et al., 2006).

Die diagnostische Problematik kommt in den Ergebnissen dieser Studie deutlich zum Ausdruck. So entwickelten drei der sechs Kinder mit primärer Fehldiagno-

se eine Hirndrucksteigerung. Zwei der drei befanden sich in der Gruppe der nicht operierten Kinder. Nach Korrektur dieser Fehler bleibt nur ein Patient mit erhöhtem intrakraniellen Druck in der Gruppe der nicht operierten Patienten mit isolierter Sagittalnahtsynostose übrig. Basierend auf diesem Patienten sank das errechnete kumulative Risiko einer Drucksteigerung im Spontanverlauf auf 2,94%. Im Gegensatz dazu reduzierte sich die Zahl der operierten Patienten mit nachgewiesener Hirndrucksteigerung nur um einen von sieben auf sechs Patienten, entsprechend einem kumulativen Risiko einer Drucksteigerung im postoperativen Verlauf von 6,28%. Aus diesen Zahlen ergibt sich die Überlegung, dass auch bei vermeintlich isolierter Sagittalnahtsynostose im Fall einer intrakraniellen Drucksteigerung die Diagnose erneut überprüft werden sollte, gegebenenfalls mit Hilfe molekulargenetischer Methoden.

Im Folgenden sollen noch weitere grundsätzliche methodische Probleme aufgezeigt werden, die bei Studien zum intrakraniellen Druck beachtet werden müssen. So gibt es keine sichere Definition eines normalen Hirndrucks in der Kindheit (Thompson et al., 1995). Einige Autoren betonten, dass Normgrenzen des intrakraniellen Drucks altersabhängig seien. Für jüngere Kinder müssten demnach niedrigere Grenzwerte gelten als für ältere (Minns, 1984; Newton, 1987), was in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde.

Wichtiger ist noch die Frage, ab wann eine intrakranielle Drucksteigerung gefährlich wird, wenn sie wie bei Kraniosynostosen ohne Massenverschiebung einhergeht. So toleriert man bei Patienten mit Pseudotumor cerebri einen Druck bis zu 25 cmH₂O (ca. 18,5 mmHg). Bei diesem Druck scheint keine Gefahr für den Nervus opticus zu bestehen (Friedman und Jacobson, 2002). Dieser Grenzwert liegt höher als der von Renier (1982) angenommene und in späteren Studien übernommene Grenzwert von 15 mmHg (20 cmH₂O) bei Kraniosynostosen. Zwar sind Kraniosynostose und Pseudotumor cerebri zwei unterschiedliche Krankheitsbilder, die nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden können. Beiden Krankheiten gemeinsam ist aber eine Erhöhung des

intrakraniellen Drucks ohne Massenverschiebung, sodass man ähnliche obere Grenzwerte für den Hirndruck annehmen könnte.

Ein weiteres Problem ist die Identifikation des erhöhten intrakraniellen Drucks. Zwar gilt die direkte Druckmessung als die genaueste Methode, aber auch sie birgt einige Schwierigkeiten. Zum einen ist eine solche Messung mit erheblichem Aufwand und deutlicher Belastung für die Kinder verbunden und kann daher nicht als Screeningmethode angewandt werden. Zum anderen treten gerade bei kleinen Patienten oft Messungenauigkeiten auf, vor allem wegen Bewegungsartefakten bei unruhigem Schlaf der Kinder in der Klinik. Auch spiegelt eine Messung immer nur den aktuellen Status des intrakraniellen Drucks wider. Für eine sichere Überwachung müsste eine Messung regelmäßig wiederholt werden, was in der Praxis nicht möglich ist. Für den klinischen Alltag ist zur langfristigen Überwachung des intrakraniellen Drucks daher nur eine für den Patienten unbelastende und schnell durchführbare Untersuchung geeignet. Als beste Screeningmethode wird daher die Untersuchung des Augenhintergrunds auf Stauungspapillen angesehen. Diese Untersuchung wurde in der vorliegenden Studie zur Diagnose des intrakraniellen Drucks in erster Linie herangezogen. Damit wurde eine regelmäßige und langfristige Überwachung der Patienten erreicht.

Auch diese Methode ist mit Unsicherheiten verbunden. So gestaltet sich die Untersuchung des Augenhintergrunds gerade bei Säuglingen und Kleinkindern wegen mangelnder Kooperation häufig schwierig. Zudem können sich falsch positive Befunde ergeben (Pseudopapillenödem, vgl. Kap. 2.2.4.2).

Neben diesen Problemen stellt sich die Frage nach der Sensitivität der Stauungspapille als Indikator für einen erhöhten intrakraniellen Druck im Kindesalter. Tuite et al. (1996a) kamen bei Kindern lediglich auf eine Sensitivität von 32%. Dieser überraschend niedrige Wert erklärt sich möglicherweise aus der Definition der intrakraniellen Drucksteigerung bei diesen Autoren. Zwar legten sie als Grenzwert 15 mmHg fest, fanden aber in ihrer Klientel bei Patienten mit einfa-

cher monosuturaler Synostose einen überraschend hohen Anteil von 33% pathologischer Druckwerte. Das steht im klaren Gegensatz zu früheren Erhebungen von Renier et al. (1987).

Dass sich ein erhöhter intrakranieller Druck auch ohne eine Stauungspapille entwickeln kann, zeigt das Beispiel zweier Patienten aus dieser Studie. Bei einem dieser Patienten wurde der erhöhte Druck bereits sehr früh (mit sechs Monaten), bei gleichzeitigem Vorliegen eines Hydrozephalus internus, diagnostiziert. Bei einer fünfjährigen Patientin konnte ein erhöhter intrakranieller Druck mittels Kurzzeitmessung über eine Lumbalpunktion nachgewiesen werden. Eine Stauungspapille war bis dahin nicht aufgetreten (vgl. Kasuistik, Kap. 5.4.2). Warum sich bei diesen Patienten keine Stauungspapille ausbildete, kann nicht sicher beantwortet werden, könnte aber mit einer unterschiedlichen Übertragung des Liquordrucks über die Optikusscheiden auf die Sehnerven zusammenhängen (Hayreh, 1984).

Auch gelang es bisher nicht sicher festzustellen, ab welcher Druckhöhe eine Stauungspapille entstehen kann und eine Gefahr für den Nervus opticus besteht. Nach Walsh et al. (1969) kann eine Stauungspapille ab einem Druckwert von 15 mmHg entstehen. Bei Tuite et al. (1996a) entwickelte ein Patient schon bei einem Druck von nur 13 mmHg Stauungspapillen. Steffen et al. (1996) hingegen sahen bei 17 Patienten mit akuter (< 72 Stunden Dauer) massiver Erhöhung des intrakraniellen Drucks (30-60 mmHg) nach Blutung oder Trauma keine Stauungspapillen. Auch bei Patienten, welche über die Dauer von mindestens drei Tagen einen Druck von 30-70 mmHg aufwiesen, wurden nur in einem von sieben Fällen Stauungspapillen gesehen. Ob sich Stauungspapillen bei erhöhtem intrakraniellen Druck entwickeln oder nicht, hängt von der Dauer und der Höhe der Drucksteigerung, aber auch von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Es ist daher wichtig hervorzuheben, dass ein unauffälliger Papillenbefund eine intrakranielle Druckerhöhung nicht ausschließen kann. Ophthalmoskopische Kontrollen alleine reichen also nicht aus, um die Entwicklung einer Kraniostenose mit erhöhtem intrakraniellen Druck auszuschließen.

Eine Methode, die eine Schädigung des Nervus opticus möglicherweise früher aufdecken kann als die Ophthalmoskopie, ist die Ableitung von visuell evozierten Potentialen (VEP). Mursch et al. (1998) fanden in ihrer Studie abnorme VEP präoperativ bei 13 von 52 Patienten mit Kraniosynostose. Auffälligkeiten an den Papillen waren nur bei einem Patienten zu sehen. Postoperative Kontrollen zeigten in allen Fällen eine Normalisierung der VEP. Die zuverlässige Ableitung der VEP ist allerdings meistens erst ab einem Alter von etwa vier Jahren bei guter Kooperationsfähigkeit des Kindes möglich.

Unabhängig von den oben erwähnten Problemen der korrekten Krankheitsdiagnose geben die ermittelten 5% der Patienten mit nachgewiesener Hirndrucksteigerung nicht das individuelle Risiko wieder, da zahlreiche Patienten nicht lange genug beobachtet worden waren (vgl. Kap. 5.2). Ein erhöhter intrakranieller Druck hätte bei diesen Patienten mit zunehmendem Alter noch auftreten können. Am aussagekräftigsten erschien daher die Analyse der Ergebnisse anhand einer Kaplan-Meier-Kurve mit einer Zensierung derjenigen Patienten, bei welchen die Überwachung vor Ende des maximalen Beobachtungszeitraums endete. Wegen der geringen Zahl der Ereignisse, der Kurvenüberschneidungen und dem hohen Anteil zensierter Patienten ließ diese Darstellung keine weitere statistische Bearbeitung zu.

Die Häufigkeit einer Hirndrucksteigerung bei isolierten und syndromalen Kraniosynostosen ist Thema zahlreicher Studien in der Literatur. Dabei wurde übereinstimmend festgestellt, dass die Gefahr einer intrakraniellen Drucksteigerung für Patienten mit syndromalen Synostosen am höchsten ist (Renier et al., 2000). Aber auch bei einfachen Synostosen wurde ein Risiko beschrieben (Thompson et al., 1995). Als erster ging Renier dieser Frage 1982 anhand eines größeren Kollektivs nach. Er erkannte bei Patienten mit nur einer beteiligten Naht (n=37) einen Anteil von **14%** mit erhöhtem intrakraniellen Druck. Von den 23 Patienten mit Skaphozephalus hatten **13%** einen erhöhten Druck. In einer späteren Studie fand er bei **3%** der Säuglinge, aber **17%** der älteren Kinder eine intrakranielle Drucksteigerung (Renier et al., 1987a).

Gault et al. stellten 1992 in ihrem Kollektiv von 44 Patienten mit Skaphozephalus nur bei zweien (**4,5%**) einen erhöhten zerebralen Druck fest.

In einer anderen Arbeit fanden Thompson et al. (1995) mittels direkter Messung bei **17%** ihrer 74 Patienten mit einfachen Nahtsynostosen einen erhöhten Hirndruck. Bei 25 ihrer Fälle war die Sagittalnaht betroffen, wobei hier sogar **24%** einen pathologischen Druck aufwiesen.

Auf einen noch höheren Wert kamen Tuite et al. (1996a), die bei **33%** ihrer 58 Patienten mit einfachen Synostosen einen erhöhten Hirndruck feststellten. 16 ihrer Patienten hatten eine Sagittalnahtsynostose.

In einer neueren Veröffentlichung von Renier et al. aus dem Jahr 2000 wurde die Häufigkeit einer intrakraniellen Drucksteigerung mit **13,8%** von 246 untersuchten Patienten mit Sagittalnahtsynostose angegeben.

Autoren	Häufigkeit und Patientenzahl	Untersuchtes Krankheitsbild
Renier et al.(1982)	13% (n=23)	Sagittalnahtsynostose
Renier et al. (1987)	7% (n=98)	Sagittalnahtsynostose
Gault et al.(1992)	4,5% (n=44)	Sagittalnahtsynostose
Thompson et al. (1995)	24% (n=25)	Sagittalnahtsynostose
Tuite et al.(1996a)	33% (n=58)	Einfache Synostose
Renier et al. (2000)	13,8% (n=246)	Sagittalnahtsynostose

Tabelle 5: Bisherige Studien zur Frage der intrakraniellen Drucksteigerung. Alle Studien basieren auf direkten Druckmessungen.

In den oben genannten Studien wurde der intrakranielle Druck bei allen Patienten mittels Druckmessung untersucht. Im Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit wurde eine Druckmessung nur bei Verdacht (z.B. Röntgenbild, Klinik) durchgeführt. Waren alle augenärztlichen Kontrollen unauffällig und ergab sich auch sonst kein Verdacht auf das Vorliegen eines intrakraniellen Drucks, so wurde von keiner relevanten Drucksteigerung ausgegangen. Man war sich dabei im Klaren, dass damit eine Drucksteigerung nicht ausgeschlossen war.

Dieser Umstand könnte die niedrigere Häufigkeit einer intrakraniellen Druckerhöhung in der hiesigen Untersuchung im Vergleich zu den meisten anderen Studien erklären. Es ist davon auszugehen, dass in der vorliegenden Studie geringe, klinisch unbemerkte Erhöhungen des intrakraniellen Drucks, welche nicht zu einer Stauungspapille geführt hatten, nicht erkannt wurden und somit die Häufigkeit eines erhöhten intrakraniellen Drucks eher unterschätzt wurde.

Dies wird auch deutlich, wenn man sich die Ergebnisse anderer Studien ansieht, welche das Auftreten von Stauungspapillen bei Kindern mit einfachen Nahtsynostosen untersuchten. Stauungspapille und Optikusatrophie scheinen insgesamt erheblich seltener aufzutreten als ein erhöhter intrakranieller Druck (vgl. Tab. 5 mit 6).

So untersuchten 1986 Dufier et al. 61 Patienten mit Skaphozephalus einmalig bei Einweisung auf eine Stauungspapille. Sie erkannten bei drei Kindern (**5%**) ein Papillenödem und bei einem Patient (**1,6%**) eine Optikusatrophie.

Gupta et al. (1993) untersuchten 33 nicht operierte Patienten mit Kraniosynostose. Unter ihnen waren sieben Kinder mit Sagittalnahtsynostose, von denen einer eine Stauungspapille (**14,3%**) und keiner eine Optikusatrophie aufwies.

In einer Studie von 1996 untersuchten Tuite et al. bei 122 Patienten einmalig den Augenhintergrund und maßen den intrakraniellen Druck. Im Studienkolle-

tiv befanden sich 58 Fälle einfacher Synostosen, wovon 16 an einer Sagittalnahtsynostose litten. Von den einfachen Synostosen hatten **3,6%** eine Stauungspapille. Unter diesen Fällen befand sich aber **keine** Sagittalnahtsynostose.

Albright et al. (1996) beobachteten den Verlauf 27 operierter Patienten mit Sagittalnahtsynostose im Mittel über 9,6 Jahre. Sie konnten bei **keinem** ihrer Patienten eine Stauungspapille nachweisen.

Stavrou et al. (1997) veröffentlichten eine Studie über 290 Kinder mit Kraniosynostosen. Sie untersuchten ihre Patienten bei Einweisung ophthalmologisch und stellten bei neun Patienten (**3%**) eine Sehschwäche aufgrund eines erhöhten intrakraniellen Drucks fest.

In einer neueren Studie untersuchten Boltshauser et al. (2003) die psychomentele Entwicklung 30 nicht operierter Kindern mit isolierter Sagittalnahtsynostose. Auch hier entwickelte **keiner** der Patienten Stauungspapillen oder Optikusatrophy.

Für alle diese Studien gelten dieselben oben genannten Einschränkungen hinsichtlich der Richtigkeit der Diagnose einer isolierten Synostose.

Bei der Mehrzahl der Studien wurden die Patienten nur einmalig funduskopiert und es fand sich kein Langzeitverlauf. Außerdem unterschieden viele Studien nicht zwischen mehrfachen und einfachen Synostosen. Auch wurde nicht immer zwischen operierten und nicht operierten Patienten unterschieden.

Mit der Häufigkeit einer Stauungspapille von **4%** über das gesamte Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie, liegen die Ergebnisse dennoch vergleichbar hoch wie in den zitierten Untersuchungen.

Autoren	Häufigkeit (Stp/ OA) und Patientenzahl	Untersuchtes Krankheitsbild
Dufier et al. (1986)	6,6% (n=61)	Skaphozephalus
Gupta et al. (1993)	14,3% (n=7)	Nicht operierte Sagittalnahtsynostose
Tuite et al. (1996a)	3,6% (n=58)	Einfache Synostose
Tuite et al. (1996a)	0% (n=16)	Sagittalnahtsynostose
Albright et al. (1996)	0% (n=27)	Operierte Sagittalnahtsynostose
Stavrou et al. (1997)	3% (n=290)	Mehrfache- und einfache Synostose
Boltshauser et al. (2003)	0% (n=30)	Nicht operierte Sagittalnahtsynostose

Tabelle 6: Bisherige Studien zu Stauungspapillen und Optikusatrophie

Entwickelt ein Patient eine Stauungspapille, so ist wegen der Gefahr einer folgenden Optikusatrophie mit drohendem Visusverlust ein zügiges Handeln erforderlich. Der therapeutische Effekt zeigte sich darin, dass sich die Stauungspapillen bei allen Patienten nach druckentlastender Operation zurückbildeten. Auch in anderen Studien sah man einen Rückgang der Stauungspapillen nach Operation. Bestand allerdings schon eine Optikusatrophie, so war eine irreversible Schädigung entstanden und die Patienten erreichten auch nach der Druckentlastung keine volle Sehkraft (Stavrou et al., 1997).

Zeigt der Patient keine Stauungspapille, so bleibt es fraglich, ob trotzdem eine Gefahr für die Entwicklung des Kindes bestehen kann. Wenn man den Pseudotumor cerebri als vergleichbaren pathologischen Zustand auffassen darf, dann reagiert der Sehnerv auf eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks offenbar empfindlicher als das Gehirn. Leichte Erhöhungen des Hirndrucks ohne die Entwicklung von Stauungspapillen dürften demnach keine Schädigungen am Gehirn hinterlassen. Dennoch kann nicht mit Sicherheit davon ausgegangen wer-

den, dass alleinige Untersuchungen des Augenhintergrunds ausreichen, um zerebralen Schädigungen vorzubeugen. Will man einen möglicherweise schädigenden erhöhten Hirndruck sicher ausschließen, so bleibt im Zweifel als sicherste Methode nur die direkte Druckmessung.

Renier et al. (1982; 1987b) sahen einen Zusammenhang zwischen Hirndruck und Intelligenzquotient. Bei Patienten mit erhöhtem Druck war der IQ signifikant niedriger. Schlüssige Beweise, die einen schädigenden Einfluss eines latent erhöhten intrakraniellen Drucks für die Entwicklung des Gehirns belegen, fehlten aber in der Folge. So sahen Arnaud et al. (1995) aus der gleichen Arbeitsgruppe keinen signifikanten Zusammenhang zwischen IQ und erhöhtem intrakraniellen Druck. Auch gibt es keine bedeutende Studie, welche prospektiv einem Zusammenhang zwischen erhöhtem Hirndruck und Entwicklung der Kinder nachgeht. Wie oben schon erwähnt gibt es keine sicheren Normwerte für den Hirndruck bei Kindern. Zum anderen sind psychometrische Tests in diesem Alter mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden (Thompson et al., 1995).

Zwar fanden einige Autoren bei ihren Patienten Entwicklungsverzögerungen mit einer Häufigkeit um 10%, die Ursache der Störungen blieb hier aber unklar (Hunter und Rudd, 1976; Barritt et al., 1981; Arnaud et al., 1995). Ob diese auf einen erhöhten intrakraniellen Druck zurückzuführen sind, ist fraglich. Barritt et al. (1981) führten die bei ihnen gefundenen Entwicklungsverzögerungen nicht auf eine gestörte Hirnentwicklung aufgrund der Kraniosynostose zurück. Auch gibt es einige Studien, die keine relevanten Unterschiede in der geistigen Entwicklung von Kindern mit Nahtsynostosen gegenüber gesunder Kinder fanden (Kapp-Simon et al., 1993; Boltshauser et al., 2003; Da Costa et al., 2006) (vgl. Kap. 2.1.5). Kapp-Simon et al. (2007) kamen nach Auswertung bisheriger Studien zur Frage der mentalen Entwicklung zu der Folgerung, dass es wohl auch bei Kindern mit einfachen Nahtsynostosen eine Tendenz zu milden neuropsychologischen Defiziten gibt. Diese zeigen sich besonders bei steigenden kognitiven Anforderungen mit Erreichen des Schulalters.

Auch im Fall des in dieser Arbeit vorgestellten Patienten (vgl. Kasuistik 1, Kap. 5.4.1), bemerkte man Verhaltensauffälligkeiten um das Schulalter, weshalb er eine Förderschule besuchte. Im Kleinkindesalter waren noch keine relevanten Defizite aufgefallen. Ob die Auffälligkeiten auf den im Alter von vier Jahren diagnostizierten erhöhten Hirndruck zurückzuführen sind, darf bezweifelt werden, bleibt aber letztlich unklar.

Es muss sehr kritisch beurteilt werden, ob Patienten, welche im Verlauf eine klinisch inapparente Erhöhung des intrakraniellen Drucks aufweisen, einer druckentlastenden Operation unterzogen werden sollten. Dem fraglichen Risiko der latenten Druckerhöhung steht das Operationsrisiko einer Rezidiv-Operation gegenüber. Dies wurde zwar bezüglich ernster Komplikationen bei den dann nötigen, aufwändigeren Remodellierungsoperationen auf unter 5% angegeben (Collmann et al., 1999), dauerhafte Beeinträchtigungen und vereinzelt auch Todesfälle als Folge der Operation treten aber dennoch auf. Eine sorgfältige individuelle Abwägung des Nutzens gegenüber dem OP-Risiko ist daher nötig.

Ein weiterer Aspekt, der diskutiert werden soll, betrifft die Frage in welchem Alter die Gefahr einer intrakraniellen Drucksteigerung am höchsten ist. Sieht man sich die Altersverteilung der Patienten mit nachgewiesener intrakranieller Drucksteigerung an, so erkennt man, dass diese im Mittel erst im Alter von 43 Monaten aufgetreten ist (vgl. Kap. 5.2). Lediglich in einem Fall trat die Druckerhöhung vor Ende des ersten Lebensjahres auf, allerdings in Folge eines Hydrozephalus. Die anderen Fälle wurden zwischen Ende des zweiten und Mitte des sechsten Lebensjahrs diagnostiziert.

Eine Stauungspapille wurde bei keinem Patient vor Vollendung des ersten Lebensjahrs gesehen. Allerdings ist in der vorliegenden Arbeit bei vielen Patienten eine erstmalige Untersuchung des Augenhintergrunds erst ab dem Alter von 12 Monaten durchgeführt worden. Dies wurde mit Reniers Daten von 1987 und 2000 begründet, nach denen das Risiko im ersten Lebensjahr sehr gering ist. Er sah nach Vollendung des ersten Lebensjahrs ein viermal so häufiges Auftreten

eines erhöhten Hirndrucks wie davor (Renier et al., 2000). Im eigenen Studienkollektiv wurden bei der Erstuntersuchung bis auf zwei Ausnahmen, die sich erst ab dem dritten Lebensjahr vorstellten, nie Stauungspapillen festgestellt. Eine Erstuntersuchung mit Beginn des zweiten Lebensjahrs scheint also gerechtfertigt zu sein.

Festzustellen ist außerdem, dass der letzte Fall einer Stauungspapille im hiesigen Kollektiv, bei einer maximalen Beobachtungsdauer bis zum Alter von 14 bzw. 18 Jahren, im Alter von fünfeneinhalb Jahren aufgetreten ist. Nach dem Erreichen des Schulalters wurde bei keinem Patienten mehr ein erhöhter intrakranieller Druck neu entdeckt. Einschränkend muss lediglich erwähnt werden, dass relativ wenig Patienten dieses Alter bereits erreicht hatten. Hinsichtlich der Gefahr einer intrakraniellen Druckerhöhung scheint es aufgrund der Kaplan-Meier-Kurve vertretbar zu sein, die Routinekontrollen bei Abwesenheit von klinischen, radiologischen oder ophthalmologischen Symptomen mit Erreichen des Schulalters abzuschließen. Wegen der begrenzten Aussagekraft der Kaplan-Meier-Analyse bei kleinem Kollektiv und der analogen Beobachtung von Stauungszeichen noch im Alter von acht Jahren bei anderen Synostoseformen (Collmann, persönliche Mitteilung, 2008), sollte die Überwachung sicherheitshalber bis zum 10. bis 12. Lebensjahr ausgedehnt werden, zumal die Untersuchung einfach und kaum belastend ist.

Der Unterschied zwischen nicht operierten und operierten Patienten hinsichtlich der Häufigkeit einer Hirndrucksteigerung ist auffällig, auch wenn er statistisch nicht untermauert werden konnte. Das errechnete kumulative Risiko einer Drucksteigerung war nach einer operativen Korrektur annähernd doppelt so hoch wie im Spontanverlauf. Es stellt sich also die Frage, ob das Knochenwachstum durch den chirurgischen Eingriff negativ beeinflusst wurde, eine Spekulation, die sich auch aus der nachfolgenden Diskussion der radiologischen Befunde ergibt. Andererseits könnte dieser Unterschied auch dadurch vorgetäuscht sein, dass die Aufteilung des Studienkollektivs eine gewisse Selektion beinhaltet. Denn jene Kinder, bei denen man sich gegen eine primäre Operation

entschied, hatten klinisch eher eine mildere Form der Synostose. Zu beiden Überlegungen findet man in der Literatur keine Stellungnahme. So können daher aus den hier gewonnenen Ergebnissen noch keine definitiven Rückschlüsse auf die Operationsnotwendigkeit bei Sagittalnahtsynostosen gezogen werden. Hierzu wäre eine prospektive, randomisierte Studie mit großer Fallzahl nötig - ein Projekt, dessen Realisierung auf erhebliche Probleme stoßen dürfte.

Insgesamt ist nach den vorliegenden Ergebnissen das Risiko einer Optikus-schädigung bei richtig diagnostizierter isolierter Sagittalnahtsynostose im Spontanverlauf so gering, dass eine prophylaktische Operation zur Sicherung der Optikusfunktion kaum zu rechtfertigen ist, zumal das Risiko für die Sehnerven nach einer operativen Korrektur eher ansteigt. Voraussetzung ist in jedem Fall eine regelmäßige ophthalmoskopische Überwachung des Augenhintergrunds, um im Fall einer Optikusbeteiligung rechtzeitig handeln zu können.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde anhand von Röntgenaufnahmen der 200 Patienten mit der Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose untersucht, wie häufig ein Wolkenschädel als Zeichen einer intrakraniellen Druckerhöhung gesehen wurde.

Auch hier müssen zunächst Schwierigkeiten in der Bewertung der Röntgenaufnahmen aufgezeigt werden. So gibt es keine festen Grenzen, ab wann ein Schädelinnenrelief als pathologisch anzusehen ist, obwohl es aus früheren Jahrzehnten Untersuchungen an Normkollektiven gibt (Macaulay, 1951). Wohner (1990) hat in neuerer Zeit versucht solche Grenzen zu definieren und sah tatsächlich auch den ausgeprägten Wolkenschädel nur bei Patienten mit Kraniostenose. Er wählte in seiner Arbeit aber eine feinere Einteilung, indem er die nach Macaulay (1951) pathologischen *Impressiones digitatae* nochmals in zwei Grade unterteilte. Für die Beurteilung orientierte er sich an einem Normkollektiv unterschiedlicher Altersstufen. In der vorliegenden Arbeit wurde nur zwischen physiologisch (Grad 0 und 1) und pathologisch (Grad 2) unterschieden. Möglicherweise ist diese Einteilung zu grob, um sichere Rückschlüsse zu ziehen. Es

war häufig schwierig, die Grenze zwischen noch unbedenklichen Impressiones digitatae vom Grad 1 und verdächtigen Impressiones digitatae Grad 2 zu finden. Dies liegt unter anderem daran, dass physiologische Impressiones digitatae in einer erheblichen Variationsbreite auftreten, bedingt durch unterschiedliche Kalottendicke, Filmexposition und individuelle Variabilität (Wohner, 1990). Nicht zu vermeiden ist bei der Beurteilung auch ein gewisser subjektiver Faktor.

Ein weiteres Problem ist die Beurteilung der Röntgenaufnahmen nach einer Operation. Postoperativ ist eine Beurteilung aufgrund von Operationsresiduen erschwert (vgl. Abb. 22, Seite 72): Man muss z.B. mit Knochenlücken rechnen, die nur langsam und ungleichmäßig reossifizieren. Zudem sind die Röntgenaufnahmen von sehr unterschiedlicher Qualität. Dies wird insbesondere deutlich, wenn man konventionell angefertigte Aufnahmen mit Aufnahmen in digitaler Technik vergleicht. Eine aktuelle Untersuchung zu Röntgenaufnahmen kindlicher Schädel ergab, dass digitale Aufnahmen in Bildkontrast und Bildschärfe konventionellen Aufnahmen überlegen sind (Fischer, 2007). Auf Bildern der neueren digitalen Technik scheinen Impressiones digitatae aufgrund der feineren Kontrastierung daher ausgeprägter abgebildet zu werden als auf älteren herkömmlichen Aufnahmen.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigte eine auffällig hohe kumulative Wahrscheinlichkeit des Wolkenschädels von 67% bei nicht operierten Patienten. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die bis zur maximalen Beobachtungszeit von 134 Monaten beobachtet wurden, ist die Aussagekraft dieser Zahl aber gering. Dies spiegelt sich auch in einem großen 95%-Konfidenzintervall (20% bis 100%) wider. Bei Auswertung der Kaplan-Meier-Analyse wird deutlich, dass die Kurve gegen Ende des Beobachtungszeitraums aufgrund eines positiven Falles sprunghaft ansteigt. Ohne diesen Fall läge die kumulative Wahrscheinlichkeit ähnlich hoch wie die der operierten Patienten. Aber auch dieser Wert von 34% bis zu einem Alter von 181 Monaten erscheint überraschend hoch. Der beobachtete Unterschied der Häufigkeitsverteilung der beiden Gruppen in der Kaplan-Meier-Analyse war knapp nicht signifikant.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass der radiologische Befund eines Wolkenschädels relativ häufig erhoben wurde. Über das gesamte Patientenkollektiv sah man ihn bei 16,5% der Patienten. Bei operierten Patienten bei 15%, bei nicht operierten Patienten bei 20%. Erklärbar wäre der höhere Anteil bei den nicht operierten Patienten durch den Volumen schaffenden Effekt der Operation. Wächst das Gehirn in einem weniger voluminösen Schädel, so erscheint es logisch, dass auch häufiger Impressiones digitatae auftreten. Da verstärkte Impressiones digitatae als Hinweis auf eine intrakranielle Drucksteigerung gelten, wäre nach dieser Annahme allerdings auch ein höherer Anteil an Stauungspapillen unter den nicht operierten Patienten zu erwarten, was in der vorliegenden Studie nicht der Fall war.

Als Erklärungsansatz, weshalb bei nicht operierten Patienten häufiger Wolkenschädel gesehen wurden, könnten auch die oben genannten Unterschiede in der Qualität der Röntgenaufnahmen dienen. Diese Patienten wurden im Durchschnitt in späteren Jahren beobachtet, da man erst in letzter Zeit zunehmend zurückhaltend gegenüber einer Operation geworden ist. Dementsprechend ist auch der Anteil der digitalen Röntgenaufnahmen höher und Impressiones digitatae werden häufiger entdeckt.

Denkbar ist aber auch, dass die Ausprägung des Wolkenschädels durch die OP an sich verändert wird. Nachwachsender Knochen verhält sich anders als primärer Knochen, wodurch sich möglicherweise schon unabhängig von intrakraniell Druck eine veränderte Darstellung des Schädelinnenreliefs ergibt. Dieser Sachverhalt macht einen Vergleich zwischen den Röntgenaufnahmen von nicht operierten und operierten Patienten schwierig.

Von einem eindeutig verdächtigen Röntgenbild ist nur auszugehen, wenn der Wolkenschädel generalisiert auftritt und sehr ausgeprägt ist (Wohner, 1990). Auch über das normale Maß hinausgehende Impressiones digitatae müssen nicht zwangsläufig als hirndruckverdächtig eingestuft werden. Im hiesigen Patientenkollektiv wiesen aber trotz dieser strengen Definition nur sieben von 33

Patienten mit Wolkenschädel (21%) einen erhöhten intrakraniellen Druck auf (positiv prädiktiver Wert, vgl. Tab. 4, Seite 46). Ein vermehrtes Schädelinnenrelief im Röntgen-Nativbild alleine scheint also einen erhöhten intrakraniellen Druck nicht beweisen zu können. Der niedrige positiv prädiktive Wert könnte aber auch damit erklärt werden, dass durch die hier angewandten Untersuchungsmethoden nicht alle Kraniostenosen erfasst wurden. Das häufige Auftreten von Hirndruckzeichen im Röntgenbild könnte also als weiterer Hinweis auf eine Unterschätzung der Inzidenz einer intrakraniellen Drucksteigerung gewertet werden. Hätte man bei allen Patienten mit verdächtigem Röntgenbild eine invasive Hirndruckmessung durchgeführt, so wären möglicherweise einige weitere Patienten mit erhöhtem Druck ohne begleitende Stauungspapillen entdeckt worden.

Wird ein Wolkenschädel im Röntgenbild gesehen, so scheint die Entwicklung einer Kraniostenose wahrscheinlicher, kann aber dadurch nicht alleine diagnostiziert werden. Hierzu müssen weitere klinische und ophthalmologische Untersuchungen durchgeführt und im Zweifel eine Hirndruckmessung angeschlossen werden. Findet man bei einem Patient generalisiert verstärkte Impressiones digitatae, so sollte also, wenn eine Hirndrucksteigerung nicht schon durch Stauungspapillen bewiesen ist, eine invasive Messung des Hirndrucks empfohlen werden. In diesem Fall wäre insbesondere eine Kurzzeitmessung bei Lumbalpunktion zu erwägen. Diese Untersuchung ist unbelastender als eine nächtliche epidurale Druckmessung, kann aber eine intrakranielle Drucksteigerung relativ sicher ausschließen bzw. bestätigen. Eine Kontraindikation für dieses Verfahren wäre lediglich bei einer Tonsillenherniation gegeben, wie sie besonders beim Crouzon-Syndrom vorkommen kann. Auch bei einer Patientin dieses Kollektivs konnte eine Kraniostenose trotz Abwesenheit von Stauungspapillen durch eine Druckmessung bei Lumbalpunktion gesichert werden (vgl. Kasuistik 2, Kap. 5.4.2).

Kann kein Wolkenschädel nachgewiesen werden, so ist eine intrakranielle Druckerhöhung zwar unwahrscheinlich, aber nicht ausgeschlossen. Unter den

zehn Patienten mit gesicherter Druckerhöhung waren auch drei Patienten, bei denen man keinen Wolkenschädel sah. Bei diesen war eine druckentlastende Operation trotz weitgehend unverdächtigem Röntgenbild nötig. Die Sensitivität des Wolkenschädels lag, bei allerdings niedriger Fallzahl, somit nur bei 70%. Daher sollte, selbst wenn in dieser Studie 98% der Patienten ohne Wolkenschädel auch keinen erhöhten Hirndruck aufwiesen (negativ prädiktiver Wert), auch bei unauffälligem Röntgenbild nicht auf regelmäßige klinische und ophthalmologische Untersuchungen verzichtet werden. Auch hier ist zu beachten, dass wahrscheinlich nicht alle Fälle einer Hirndrucksteigerung erkannt wurden. Möglicherweise befinden sich noch einige dieser unerkannten Fälle unter den Patienten mit unauffälligem Röntgenbild. Der hohe negativ prädiktive Wert könnte also auch Ausdruck einer methodisch bedingten Unterschätzung des Risikos einer Hirndrucksteigerung sein.

Diese Folgerungen stehen auch im Einklang mit früheren Ergebnissen, nach denen Autoren zwar eine Korrelation zwischen röntgenologischen Befunden und dem Auftreten eines erhöhten Hirndrucks fanden, die Sensitivität der Röntgenuntersuchung aber als zu gering einschätzten, um als alleinige Screeninguntersuchung auf einen erhöhten Hirndruck zu dienen (Renier et al., 1987a; Tuite et al., 1996b). Auch eine andere aktuelle Studie sah ein signifikant häufigeres Auftreten von Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks bei Patienten mit verstärktem Schädelinnenrelief. Die Autoren fanden bei 25% ihrer Patienten eine maximale Ausprägung der Impressiones digitatae und empfahlen vor allem in diesen Fällen weiterführende Untersuchungen (Agrawal et al., 2007).

Um der Frage nachzugehen, ob möglicherweise die Entwicklung einer progressiven Synostose mit dem Verschluss weiterer Nähte eine Rolle bei der Entwicklung eines erhöhten intrakraniellen Drucks spielt, wurden in einem weiteren Teil der Arbeit die Röntgenbilder der Patienten auf den Verschluss weiterer Nähte ausgewertet.

Auch hier muss erwähnt werden, dass die Beurteilung der Röntgenbilder hinsichtlich des Nahtstatus einige Schwierigkeiten barg. Nicht selten konnte man keine eindeutige Aussage über die Schädelnähte treffen, da diese aufgrund von Operationsresiduen nicht beurteilbar waren (vgl. Abb. 23) oder die Qualität der Aufnahme keine sichere Stellungnahme zuließ. So kam es einige Male vor, dass bei Patienten in einer Voraufnahme eine Naht als verschlossen beurteilt wurde, diese aber in einer nächsten Kontrolle wieder zur Darstellung kam. Geht man davon aus, dass sich eine einmal verschlossene Naht nicht wieder spontan öffnet, so muss es sich um eine Fehldiagnose gehandelt haben. Es wäre also denkbar, dass sich im Kollektiv der Patienten mit einer progressiven Synostose einige Patienten befanden, bei denen die Naht zwar im Röntgenbild nicht mehr abzugrenzen, aber anatomisch noch offen war. Eine genauere Methode zur Beurteilung des Nahtstatus stellt die CT dar. Diese ist aber zu strahlenbelastend, um als Routinemethode in Frage zu kommen. Eine sichere Beurteilung der Naht ist nur intraoperativ möglich.



Abb. 23: Röntgen Schädel, seitlich, postoperativ: Erschwerte Beurteilung der Schädelnähte wegen Operationsresiduen.

Insgesamt konnte man bei 8% aller 200 Patienten im Verlauf eine weitere Naht im Röntgenbild nicht mehr abgrenzen. Wenn man die primären Fehldiagnosen ausschließt, entwickelten 12 % der 125 operierten Patienten mit isolierter Sagittalnahtsynostose eine progrediente Fusion weiterer Nähte, während sich unter den 69 nicht operierten Kindern kein einziger Fall einer progredienten Synosto-

se fand. Dies deckt sich auch mit Ergebnissen einer anderen Studie aus Würzburg, welche ebenfalls bei keinem ihrer 52 Patienten mit nicht operierter Sagittalnahtsynostose sichere Hinweise auf ein Übergreifen der Synostose auf andere Nähte fand (Fischer, 2007).

Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer progredienten Synostose lag bei den operierten Patienten bei 20%. Der Unterschied zur Gruppe der nicht operierten Patienten war nach dem Log-Rang-Test signifikant. Auch in der Literatur findet man hauptsächlich Fälle, bei denen eine Progression der Synostose nach einer Operation aufgetreten ist (Reddy et al, 1990; Hudgins et al., 1998; Greene, 1998).

Die Beteiligung weiterer Nähte nach vorangegangener Operation passt zu den postoperativ häufiger beobachteten Stauungspapillen und lässt erneut einen nachteiligen Effekt der Operation auf die Funktion bisher unbeteiligter Schädelnähte vermuten. Dieser Gedanke ist in der Literatur ebenfalls bisher nicht zu finden und sollte durch gezielte Studien weiter verfolgt werden.

Ein Verschluss weiterer Nähte wurde im Schnitt im Alter von 39 Monaten entdeckt (Median: 24,5 Monate). Dieses Alter liegt weit unter dem Durchschnittsalter der Diagnose eines Wolkenschädels (56 Monate, Median: 50 Monate). Das Alter, in dem ein Übergreifen auf andere Nähte diagnostiziert wurde, wies allerdings eine erhebliche Streubreite auf (9 bis 119 Monate). Eine Altersspanne, in der das Risiko für den Verschluss weiterer Nähte am höchsten ist, kann also nicht angegeben werden.

Zudem geben die Daten nicht das Alter der Entstehung, sondern nur der radiologischen Diagnose wider. Zwischen den einzelnen Röntgenaufnahmen der Kinder liegt ein unterschiedlich großes Untersuchungsintervall. Wann die im Bild beobachteten Störungen entstanden sind, ist daher nicht genau nachvollziehbar.

Bei der Hälfte der Patienten (acht Fälle) bei denen man einen zusätzlichen Nahtverschluss diagnostizierte, kam es zu einem auffälligen morphologischen Rezidiv bzw. der Entwicklung einer Kraniosynostose, sodass eine weitere Operation benötigt wurde. Die Rate der pathologisch vermehrten Wolkenzeichnung war mit acht Patienten (50%) unter den Patienten mit progredienter, plurisuturaler Synostose signifikant erhöht. Eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks wurde bei sechs der 16 Kinder diagnostiziert. Mit einem Anteil von 37,5% trat dies gegenüber Patienten ohne Beteiligung einer weiteren Naht signifikant gehäuft auf. Auch in älteren Studien wurde bei Patienten mit mehrfacher Nahtsynostose ein höheres Risiko für die Entwicklung eines erhöhten intrakraniellen Drucks beschrieben (Renier et al., 1982; Renier et al., 2000). Offensichtlich erhöht sich dieses Risiko auch, wenn eine weitere Naht erst im späteren Krankheitsverlauf synostosiert. Unter den oben beschriebenen zehn Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck konnte bei sechs eine Beteiligung einer weiteren Naht diagnostiziert werden. Eine progrediente, multisuturale Synostose kann also eine intrakranielle Drucksteigerung nicht alleine erklären, spielt aber wahrscheinlich eine Rolle bei der Entstehung. Deshalb sollten in diesem Fall klinische und ophthalmologische Kontrollen besonders sorgfältig und in kürzeren Abständen von drei bis vier Monaten durchgeführt werden.

7. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchungen treten Stauungspapillen bei der isolierten Sagittalnahtsynostose zwar selten auf, kommen aber doch gelegentlich vor. Das individuelle Risiko, im Laufe des Kindes- und Jugendalters ein Papillenödem zu entwickeln, liegt bei korrekter Diagnose bei 3%, steigt aber auf etwa 6 %, wenn man unvermeidliche diagnostische Irrtümer einschließt. Denn eine klare Trennung zwischen isolierter und syndromaler Synostose ist in der Praxis nicht immer möglich. Deshalb sind routinemäßige Kontrollen des Augenhintergrunds zum Ausschluss von Stauungspapillen bei Kindern mit isolierter Sagittalnahtsynostose sinnvoll und empfehlenswert. Nach einer Operation der Synostose entwickeln sich Stauungspapillen eher häufiger als im Spontanverlauf, woraus sich die Notwendigkeit einer langfristigen postoperativen ophthalmologischen Überwachung ergibt. Gleichzeitig lässt sich eine prophylaktische Operation zum vorbeugenden Schutz der Optikusfunktion nach diesen Daten kaum rechtfertigen. Die Funduskontrollen sollten, unabhängig von einer operativen Behandlung, bis zu einem Alter von mindestens acht, sicherheitshalber aber zehn bis zwölf Jahren durchgeführt werden. Untersuchungsintervalle von sechs Monaten sind als Kompromiss zwischen Untersuchungsaufwand, ökonomischer Belastung und Sicherheitsbedürfnis anzusehen. Werden Stauungspapillen festgestellt, so ist eine druckentlastende Operation unumgänglich. Die Diagnose isolierte Sagittalnahtsynostose sollte in diesem Fall nochmals eingehend, gegebenenfalls sogar molekulargenetisch überprüft werden, da eine Hirndrucksteigerung im Sinne einer Kraniostenose viel häufiger bei syndromalen oder sekundären Synostoseformen auftritt.

Da durch die Untersuchung des Augenhintergrunds eine intrakranielle Druckerhöhung nicht ausgeschlossen werden kann, sind regelmäßige ergänzende Nativ-Röntgenaufnahmen des Schädels während des Risikoalters, d.h. besonders in den ersten acht Jahren, sinnvoll. Findet man bei den Röntgenkontrollen eine Fusion weiterer Nähte, so steigt das Risiko einer Kraniostenose. In diesem Fall ist eine Verkürzung des Intervalls der Fundusuntersuchungen auf drei bis vier

Monate zu empfehlen. Ergeben sich auf den Aufnahmen Zeichen einer Druckerhöhung im Sinne eines Wolkenschädels, so ist, bei negativem ophthalmologischen Befund, eine invasive Druckmessung anzuraten. Hier ist insbesondere eine Kurzzeitmessung bei Lumbalpunktion zu erwägen. Sind sowohl radiologische als auch ophthalmologische und klinische Untersuchungen unauffällig, kann auf weitere Hirndruckdiagnostik verzichtet werden. Auch wenn eine latente Druckerhöhung dann immer noch nicht vollständig ausgeschlossen ist, erscheint das gesundheitliche Risiko für das Kind gering und vertretbar im Vergleich mit dem Risiko einer Operation.

Die auffällige Häufung von Stauungspapillen bei voroperierten Kindern und die Fälle einer progredienten Fusion weiterer Nähte nur im postoperativen Verlauf führen zu der Spekulation, dass der chirurgische Eingriff die Funktion der Schädelnähte negativ beeinflusst. Dieser Verdacht sollte in weiteren Studien überprüft werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der häufigsten Form prämaturer Kraniosynostosen, der isolierten Sagittalnahtsynostose, wird das Gesundheitsrisiko durch intrakranielle Drucksteigerung als sehr gering eingeschätzt. Ziel der vorliegenden Studie war es, an einem größeren Kollektiv das individuelle Risiko einer Hirndrucksteigerung durch mangelhaftes Schädelwachstum (=Kraniostenose) zu bestimmen. Der erhöhte Druck wurde dabei identifiziert durch Stauungspapillen oder durch direkte Messung. In einer Längsschnittstudie wurden Augenhintergrundbefunde von 200 Patienten ausgewertet, die der Würzburger kraniofazialen Arbeitsgruppe mit der klinischen Diagnose „isolierte Sagittalnahtsynostose“ vorgestellt worden waren. Die bei acht Patienten durchgeführten direkten Druckmessungen wurden ebenfalls ausgewertet. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden mindestens einmal in zwei Jahren, in 76% der Fälle entsprechend einer vorgegebenen Empfehlung zweimal jährlich ophthalmoskopisch untersucht. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren die Kinder durchschnittlich 14 Monate, bei der letzten Untersuchung durchschnittlich sieben Jahre alt. Die Beobachtungsdauer lag zwischen 19 Monaten und 18 Jahren.

Während der Beobachtungszeit entwickelten zehn Patienten eine sichere Hirndrucksteigerung nach der genannten Definition, drei von 71 nicht operierten Patienten und sieben von 129 operativ behandelten Kindern. Daraus errechnete sich ein kumulatives individuelles Risiko von knapp sechs Prozent im Spontanverlauf und knapp sieben Prozent nach vorangegangener Operation. Diese Zahlen waren aber durch diagnostische Irrtümer beeinflusst. Denn bei sechs der 200 Patienten musste die Diagnose im Verlauf zugunsten verschiedener Syndrome und Stoffwechselstörungen korrigiert werden. Drei dieser Patienten hatten Stauungspapillen entwickelt. Nach entsprechender Bereinigung des Studienkollektivs lag das individuelle Risiko einer Hirndrucksteigerung für nicht operierte Patienten mit isolierter Sagittalnahtsynostose bei drei Prozent, für operierte Patienten bei sechs Prozent. Bei zwei Patienten wurde die Hirndrucksteigerung durch direkte Messung nachgewiesen, während der Augenhintergrund

unauffällig erschien – ein Hinweis auf die relativ geringe Sensitivität des ophthalmoskopischen Befundes.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich die Empfehlung regelmäßiger Funduskontrollen bei der isolierten Sagittalnahtsynostose, die unbedingt auch nach einer Operation der Synostose bis mindestens zum achten, besser bis zum 10. bis 12. Lebensjahr fortgesetzt werden sollten. Untersuchungsintervalle von sechs Monaten stellen dabei einen vertretbaren Kompromiss zwischen Untersuchungsaufwand und diagnostischer Sicherheit dar. Denn alle Patienten mit Stauungspapillen wurden rechtzeitig therapiert, keiner von ihnen erlitt bleibende Funktionseinbußen der Sehnerven.

Wegen der geringen Sensitivität der Ophthalmoskopie wurden in einem zweiten Teil der Arbeit Röntgenaufnahmen der Patienten auf radiologische Hirndruckzeichen ausgewertet. Das Schädelinnenrelief wurde beurteilt und in Anlehnung an die Literatur in drei Intensitätsgrade eingeteilt. Deutlich und generalisiert verstärkte Impressiones digitatae im Sinne eines Wolkenschädels wurden als mögliche Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks registriert. Am Ende des Beobachtungszeitraums wurde sowohl bei operierten als auch bei nicht operierten Patienten eine kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Wolkenschädels von etwa 35% ermittelt, bei allerdings hoher statistischer Ungenauigkeit. Insgesamt wurde bei 20% der nicht operierten und bei 15% der operierten Patienten ein Wolkenschädel registriert. In Zusammenschau mit den Ergebnissen des ersten Teils der Arbeit stützen diese Zahlen die Annahme, dass eine intrakranielle Drucksteigerung häufiger auftritt als funduskopisch nachgewiesen. Bei deutlich verstärktem Schädelinnenrelief im Röntgenbild sollte daher die Indikation zur invasiven Druckmessung großzügiger gestellt werden.

Als überraschendes und bisher nicht beschriebenes Ergebnis ließ sich ein Übergreifen der Synostose auf weitere Nähte kumulativ bei 20% der operierten, nicht aber bei unoperierten Patienten nachweisen. Diese Beobachtung steht im

Einklang mit der größeren Häufigkeit von Stauungspapillen im postoperativen Verlauf. Denkbar ist also eine negative Beeinflussung der Nahtphysiologie durch die Operation.

9. LITERATURVERZEICHNIS

Agrawal D., Steinbok P., Cochrane D.D.: Diagnosis of isolated sagittal synostosis: are radiographic studies necessary? *Childs Nerv. Syst.* 22(4) (2006), 375-378.

Agrawal D., Steinbok P., Cochrane D.D.: Significance of beaten copper appearance on skull radiographs in children with isolated sagittal synostosis. *Childs Nerv. Syst.* 23(12) (2007), 1467-1470.

Albright A.L.: Operative normalization of skull shape in sagittal synostosis. *Neurosurgery* 17(2) (1985), 329-331.

Albright A.L., Towbin R.B., Shultz B.L.: Long-term outcome after sagittal synostosis operations. *Pediatr. Neurosurg.* 25(2) (1996), 78-82.

Alderman B.W., Lammer E.J., Joshua S.C., Cordero J.F., Ouimette D.R., Wilson M.J., Ferguson S.W.: An epidemiologic study of craniosynostosis: risk indicators for the occurrence of craniosynostosis in Colorado. *Am. J. Epidemiol.* 128(2) (1988), 431-438.

Anderson F.M., Geiger L.: Craniosynostosis: A survey of 204 cases. *J. Neurosurg.* 22 (1965), 229-240.

Anderson P.J., Harkness W.J., Taylor W., Jones B.M., Hayward R.D.: Anomalous venous drainage in a case of non-syndromic craniosynostosis. *Childs Nerv. Syst.* 13(2) (1997), 97-100.

Arnaud E., Renier D., Marchac D.: Prognosis for mental function in scaphocephaly. *J. Neurosurg.* 83(3) (1995), 476-479.

Aviv R.I., Rodger E., Hall C.M.: Craniosynostosis. *Clin. Radiol.* 57(2) (2002), 93-102.

Baranello G., Vasco G., Ricci D., Mercuri E.: Visual function in nonsyndromic craniosynostosis: past, present, and future. *Childs Nerv. Syst.* 23(12) (2007), 1461-1465.

Barritt J., Brooksbank M., Simpson D.: Scaphocephaly: aesthetic and psychosocial considerations. *Dev. Med. Child Neurol.* 23(2) (1981), 183-191.

Bertelsen T.I.: The premature synostosis of the cranial sutures. *Acta Ophthalmol. Suppl.* 36(Suppl 51) (1958), 1-176.

Boltshauser E., Ludwig S., Dietrich F., Landolt M.A.: Sagittal craniosynostosis: cognitive development, behaviour, and quality of life in unoperated children. *Neuropediatrics* 34(6) (2003), 293-300.

Bonneville J.F., Dietemann J.L.: *Radiology of the sella turcica.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1981).

Boop F.A., Chaddock W.M., Shewmake K., Teo C.: Outcome analysis of 85 patients undergoing the pi procedure for correction of sagittal synostosis. *J. Neurosurg.* 85(1) (1996), 50-55.

Bottero L., Lajeunie E., Arnaud E., Marchac D., Renier D.: Functional outcome after surgery for trigonocephaly. *Plast. Reconstr. Surg.* 102(4) (1998), 952-960.

Carter J.E., Merren M.D., Byrne B.M.: Pseudodrusen of the optic disc. Papilledema simulating buried drusen of the optic nerve head. *J. Clin. Neuroophthalmol.* 9(4) (1989), 273-6.

Cerovac S., Neil-Dwyer J.G., Rich P., Jones B.M., Hayward R.D.: Are routine preoperative CT scans necessary in the management of single suture craniosynostosis? *Br. J. Neurosurg.* 16(4) (2002), 348-354.

Chaddock W.M., Chaddock J.B., Boop F.A.: The subarachnoid spaces in craniosynostosis. *Neurosurgery.* 30(6) (1992), 867-871.

Chou S.Y., Digre K.B.: Neuro-ophthalmic complications of raised intracranial pressure, hydrocephalus, and shunt malfunction. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 10(4) (1999), 587-608.

Cinalli G., Sainte-Rose C., Kollar E.M., Zerah M., Brunelle F., Chumas P., Arnaud E., Marchac D., Pierre-Kahn A., Renier D.: Hydrocephalus and craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 88(2) (1998), 209-214.

Cohen M.M. Jr., McLean R.E.: *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management.* Oxford University Press Inc., New York (2000).

Cohen M.M. Jr.: Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet.* 47(5) (1993), 581-616.

Collmann H.: *Diagnostik der Craniostenose.* Habilitationsschrift, Würzburg (1988).

Collmann H., Schropp C., Krauss J., Sörensen N., Steffen H.: Patterns of optic nerve injury in syndromic craniosynostosis. Presented at the Consensus Conference on Pediatric Neurosurgery, Rome (2006).

Collmann H., Sörensen N., Krauss J.: Craniosynostosis – treatment, results and complications. In: *Pediatric Neurosurgery.* Choux M., Di Rocco C., Hockley A.D., Walker M.L. (eds.), Harcourt Brace and Co. Ltd., London (1999), 291-322.

Collmann H., Sörensen N., Krauss J.: Hydrocephalus in craniosynostosis: a review. *Childs Nerv. Syst.* 21(10) (2005), 902-912.

Czosnyka M., Pickard J.D.: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 75(6) (2004), 813-821.

Da Costa A.C., Walters I., Savarirayan R., Anderson V.A., Wrennall J.A., Meara J.G.: Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 118(1) (2006), 175-183.

David D.J., Poswillo D., Simpson D.: *The craniosynostosis. Causes, natural history and management.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1982).

David L.R., Genecov D.G., Camastra A.A., Wilson J.A., Argenta L.C.: Positron emission tomography studies confirm the need for early surgical intervention in patients with single-suture craniosynostosis. *J. Craniofac. Surg.* 10(1) (1999), 38-42.

Davidoff L.M.: Convolutional digitations seen in the roentgenograms of immature human skulls. *Bull. Neur. Inst. NY* 5 (1936), 61-71.

Dufier J.L., Vinurel M.C., Renier D., Marchac D.: Les complications ophtalmologiques des crâniofaciosténoses. A propos de 244 observations. *J. Fr. Ophtalmol.* 9(4) (1986), 273-280.

Epstein N., Epstein F., Newman G.: Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Childs Brain.* 9(5) (1982), 309-316.

Faber H.K., Towne E.B.: Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions: with special reference to the prevention of blindness. *Am. J. Med. Sci.* 173 (1927), 701-711.

Fischer M.: Nicht operierte Sagittalnahtsynostosen im Verlauf. Dissertation, Würzburg (2007).

Friedenwald H.: Cranial deformity and optic nerve atrophy. *Amer. J. med. Sci.* 105 (1893), 529-535.

Friedman D.I., Jacobson D.M.: Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 59(10) (2002), 1492-1495.

Furtwangler J.A., Hall S.H., Koskinen-Moffett L.K.: Sutural morphogenesis in the mouse calvaria: the role of apoptosis. *Acta Anat. (Basel)* 124 (1-2) (1985), 74-80.

Gault D.T., Renier D., Marchac D., Jones B.M.: Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 90(3) (1992), 377-381.

Geronimi-Cherki A.: Die Wanderung der Impressions digitatae als Ausdruck der Beziehung zwischen Schädel- und Hirnwachstum im Kindesalter. In: Diagnostik und Systematik der Hirnentwicklung im Kindesalter. Müller D. (Hrsg.), VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1960), 207-231.

Ghali G.E., Sinn D.P., Tantipasawasin S.: Management of nonsyndromic craniosynostosis. *Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.* 10(1) (2002), 1-41.

Goldstein S.J., Kidd R.C.: Value of computed tomography in the evaluation of craniosynostosis. *Comput. Radiol.* 6(6) (1982), 331-336.

Gräfe, A. von: *Graefes Arch. f. Opht.* (1866), 133.

Gray H.: *Gray's anatomy.* 35th edn. Warwick R., Williams P.L. (eds.). Churchill Livingstone, London (1973), 313.

Greene C.S. Jr.: Pancraniosynostosis after surgery for single sutural craniosynostosis. *Pediatr. Neurosurg.* 29(3) (1998), 127-132.

Grehn F.: *Augenheilkunde*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (2003).

Hayward R.: Venous hypertension and craniosynostosis. *Childs Nerv. Syst.* 21(10) (2005), 880-888.

Gupta S., Ghose S., Rohatgi M., Kumar A., Das A.: The optic nerve in children with craniosynostosis. A pre and post surgical evaluation. *Doc. Ophthalmol.* 83(4) (1993), 271-278.

Hayreh S.S.: Optic disc edema in raised intracranial pressure. V. Pathogenesis. *Arch. Ophthalmol.* 95(9) (1977), 1553-1565.

Hayreh S.S.: The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica.* 189(1-2) (1984), 54-63.

Honein M.A., Rasmussen S.A.: Further evidence for an association between maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 62(2) (2000), 145-146.

Hudgins R.J., Cohen S.R., Burstein F.D., Boydston W.R.: Multiple suture synostosis and increased intracranial pressure following repair of single suture, nonsyndromal craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac. J.* 35(2) (1998), 167-172.

Hunter A.G., Rudd N.L.: Craniosynostosis. I. Sagittal synostosis: its genetics and associated clinical findings in 214 patients who lacked involvement of the coronal suture(s). *Teratology* 14(2) (1976), 185-193.

Ingraham F.D., Alexander E., Matson D.D.: Clinical studies in craniosynostosis. Analysis of 50 cases and description of a method of treatment. *Surgery* 24 (1948), 518-541.

Jabs E.W., Li X., Scott A.F., Meyers G., Chen W., Eccles M., Mao J.I., Charnas L.R., Jackson C.E., Jaye M.: Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2. *Nat. Genet.* 8(3) (1994), 275-279.

Jane J.A., Edgerton M.T., Futrell J.W., Park T.S.: Immediate correction of sagittal synostosis. *J. Neurosurg.* 49(5) (1978), 705-710.

Jirout J.: Intrakranielle Drucksteigerung. *Neuroradiologie*, VEB Verlag, Berlin (1966).

Kabbani H., Raghuveer T.S.: Craniosynostosis. *Am. Fam. Physician.* 69(12) (2004), 2863-2870.

Kallen K.: Maternal smoking and craniosynostosis. *Teratology* 60(3) (1999), 146-150.

Kapp-Simon K.A., Figueroa A., Jocher C.A., Schafer M.: Longitudinal assessment of mental development in infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 92(5) (1993), 831-841.

Kapp-Simon K.A., Speltz M.L., Cunningham M.L., Patel P.K., Tomita T.: Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Childs Nerv. Syst.* 23(3) (2007), 269-281.

Kress W., Schropp C., Lieb G., Petersen B., Büsse-Ratzka M., Kunz J., Reinhart E., Schäfer W.D., Sold J., Hoppe F., Pahnke J., Trusen A., Sörensen

N., Krauss J., Collmann H.: Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* 14(1) (2006), 39-48.

Lajeunie E., Le Merrer M., Bonaiti-Pellie C., Marchac D., Renier D.: Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet.* 55(4) (1995), 500-504.

Lajeunie E., Le Merrer M., Bonaiti-Pellie C., Marchac D., Renier D.: Genetic study of scaphocephaly. *Am. J. Med. Genet.* 62(3) (1996), 282-285.

Lane L.C.: Pioneer craniectomy for relief of imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *J. Am. Med. Ass.* 18 (1892), 49-50.

Lang J.: *Praktische Anatomie. Begr. von von Lanz T., Wachsmuth W.. Bd.1/1 Kopf. Teil A übergeordnete Systeme.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1985).

Lannelongue O.: De la craniectomie dans la microcéphalie. *Un. Med.* 50 (1890), 42-45.

Larsen H.: Die Schädeldeformität mit Augensymptomen. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 51 (1913), 145-169

Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R., Judge D.P., Podowski M., Holm T., Meyers J., Leitch C.C., Katsanis N., Sharifi N., Xu F.L., Myers L.A., Spevak P.J., Cameron D.E., De Backer J., Hellemans J., Chen Y., Davis E.C., Webb C.L., Kress W., Coucke P., Rifkin D.B., De Paepe A.M., Dietz H.C.: A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat. Genet.* 37(3) (2005), 275-81.

Macaulay D.: Digital markings in radiographs of the skull in children. *Br. J. Radiol.* 24(288) (1951), 647-652.

Marchac D., Renier D.: *Craniofacial surgery for craniosynostosis*. Little, Brown and Co., Boston (1982).

Maugans T.A., McComb J.G., Levy M.L.: Surgical management of sagittal synostosis: a comparative analysis of strip craniectomy and calvarial vault remodeling. *Pediatr. Neurosurg.* 27(3) (1997), 137-148.

Mehner A.: Beiträge zu den Augenveränderungen bei der Schädeldeformität des sog. Tumschädels unter besonderer Berücksichtigung des Röntgenbilds. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 61 (1921), 204.

Meyers G.A., Orlow S.J., Munro I.R., Przylepa K.A., Jabs E.W.: Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nat. Genet.* 11(4) (1995), 462-464.

Minns R.A.: Intracranial pressure monitoring. *Arch. Dis. Child.* 59(5) (1984), 486-488.

Montaut J., Stricker M.: Les dysmorphies craniofaciales. Les synostoses prématurées (craniosténoses et faciosténoses). *Neurochirurgie* 23, Suppl. 2 (1977), 1-299.

Moss M.L.: The pathogenesis of the premature cranial synostosis in man. *Acta Anat.* 37 (1959), 351-370.

Mursch K., Brockmann K., Lang J.K., Markakis E., Behnke-Mursch J.: Visually evoked potentials in 52 children requiring operative repair of craniosynostosis. *Pediatr. Neurosurg.* 29(6) (1998), 320-323.

Mursch K., Enk T., Christen H.J., Markakis E., Behnke-Mursch J.: Venous intracranial haemodynamics in children undergoing operative treatment for the repair of craniosynostosis. A prospective study using transcranial colour-coded duplex sonography. *Childs Nerv. Syst.* 15(2-3) (1999), 110-118.

Newton R.W.: Intracranial pressure and its monitoring in childhood: a review. *J. R. Soc. Med.* 80(9) (1987), 566-570.

Norwood C.W., Alexander E. Jr., Davis C.H. Jr., Kelly D.L. Jr.: Recurrent and multiple suture closures after craniectomy for craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 41(6) (1974), 715-719.

Panchal J., Uttchin V.: Management of craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 111(6) (2003), 2032-2048.

Park E.A., Powers G.F.: Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities. *Am. J. Dis. Child* 20 (1920), 235-315.

Reddy K., Hoffman H., Armstrong D.: Delayed and progressive multiple suture craniosynostosis. *Neurosurgery* 26(3) (1990), 442-448.

Reefhuis J., Honein M.A., Shaw G.M., Romitti P.A.: Fertility treatments and craniosynostosis: California, Georgia, and Iowa, 1993-1997. *Pediatrics* 111 (5 Part 2) (2003), 1163-1166.

Renier D., Lajeunie E., Arnaud E., Marchac D.: Management of craniosynostoses. *Childs Nerv. Syst.* 16(10-11) (2000), 645-658.

Renier D., Sainte-Rose C., Marchac D., Hirsch J.F.: Intracranial pressure in craniosynostosis. *J. Neurosurg.* 57(3) (1982), 370-377.

Renier D., Sainte-Rose C, Marchac D: Intracranial pressure in craniostenoses. In: Marchac D. (ed.) Craniofacial surgery. Proc. 1st. Int. Congr. Int. Soc. Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Cannes-La Napoule 1985. Berlin, Springer (1987a), 110-113.

Renier D., Brunet L., Marchac D.: I.Q. and craniostenosis. Evolution in treated and untreated cases. In: Marchac D. (ed.) Craniofacial surgery. Proc. 1st. Int. Congr. Int. Soc. Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Cannes-La Napoule 1985. Berlin, Springer (1987b), 114-117.

Ritter F.: Vermehrung der Impressiones digitatae im Röntgenbild. Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 127 (1932), 287-302.

Rougerie J., Derome P., Anquez L.: Craniostenoses et dysmorphies craniofaciales. Principes d'une nouvelle technique de traitement et ses résultats. Neurochirurgie 18(5) (1972), 429-440.

Sainte-Rose C., Lacombe J., Pierre-Kahn A., Renier D., Hirsch J.F.: Intracranial venous sinus hypertension: cause or consequence of hydrocephalus in infants? J. Neurosurg. 60(4) (1984), 727-736.

Schüller A.: Craniostenosis. Radiology 13 (1929), 377-382.

Sengler U.: Röntgenkephalometrie bei der isolierten Sagittalnahtsynostose – Prä- und postoperatives Wachstum. Dissertation, Würzburg (1997).

Seto M.L., Hing A.V., Chang J., Hu M., Kapp-Simon K.A., Patel P.K., Burton B.K., Kane A.A., Smyth M.D., Hopper R., Ellenbogen R.G., Stevenson K., Speltz M.L., Cunningham M.L.: Isolated sagittal and coronal craniosynostosis associated with TWIST box mutations. Am. J. Med. Genet. A. 143(7) (2007), 678-686.

Shillito J. Jr., Matson D.D.: Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41(4) (1968), 829-853.

Sömmerring S.T.: Vom Bau des menschlichen Körpers. Erster Teil: Knochenlehre. Frankfurt/ Main (1791).

Stavrou P., Sgouros S., Willshaw H.E., Goldin J.H., Hockley A.D., Wake M.J.: Visual failure caused by raised intracranial pressure in craniosynostosis. *Childs Nerv. Syst.* 13(2) (1997), 64-67.

Steffen H., Eifert B., Aschoff A., Kolling G.H., Volcker H.E.: The diagnostic value of optic disc evaluation in acute elevated intracranial pressure. *Ophthalmology* 103(8) (1996), 1229-1232.

Stein S.C., Schut L.: Management of scaphocephaly. *Surg. Neurol.* 7(3) (1977), 153-155.

Tamburrini G., Di Rocco C., Velardi F., Santini P.: Prolonged intracranial pressure (ICP) monitoring in non-traumatic pediatric neurosurgical diseases. *Med. Sci. Monit.* 10(4) (2004), 53-63.

Taveras J.M., Wood E.H.: Diagnostic neuroradiology. 2nd ed. Vol 1, Williams and Wilkins, Baltimore (1976).

Thomas G.P., Wilkie A.O., Richards P.G., Wall S.A.: FGFR3 P250R mutation increases the risk of reoperation in apparent 'nonsyndromic' coronal craniosynostosis. *J. Craniofac. Surg.* 16(3) (2005), 347-352.

Thompson D.N., Malcolm G.P., Jones B.M., Harkness W.J., Hayward R.D.: Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatr. Neurosurg.* 22(5) (1995), 235-240.

Tönnis W., Friedmann G.: Das Röntgenbild des Schädels bei intrakranieller Drucksteigerung im Wachstumsalter. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964).

Tönnis W., Kleinsasser O.: Über die röntgenologischen Zeichen erhöhten Schädelinnendruckes im Kindes- und Jugendalter. Z. Kinderheilkd. 82 (1959), 387-411.

Tuite G.F., Chong W.K., Evanson J., Narita A., Taylor D., Harkness W.F., Jones B.M., Hayward R.D.: The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. Neurosurgery 38(2) (1996a), 272-278.

Tuite G.F., Evanson J., Chong W.K., Thompson D.N., Harkness W.F., Jones B.M., Hayward R.D.: The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. Neurosurgery 39(4) (1996b), 691-699.

Venes J.L., Sayers M.P.: Sagittal synostectomy. Technical note. J. Neurosurg. 44(3) (1976), 390-392.

Vesalius A.: De humani corporis fabrica. Basel, Oporinus (1543). Zitiert in Goodrich J.T., Tutino M.: An annotated history of craniofacial surgery and intentional cranial deformation. Neurosurg. Clin. N. Am. 12 (2001), 45-68.

Virchow R.: Über den Cretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen. Verhandl. Phys. Med. Ges. Würzburg 2 (1851), 230-270.

Walsh T.J., Garden J.W., Gallagher B.: Obliteration of retinal venous pulsations during elevation of cerebrospinal fluid pressure. Am. J. Ophthalmol. 67 (1969), 954-956.

Wilkie A.O.M., Morris Kay G.M., Jones E.Y., Heath J.K.: Functions of fibroblast growth factors and their receptors. *Curr. Biol.* 5(5) (1995), 500-507.

Williams J.K., Ellenbogen R.G., Gruss J.S.: State of the art in craniofacial surgery: nonsyndromic craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac. J.* 36(6) (1999), 471-485.

Wohner J.: Das Schädelinnenrelief bei Craniostenosen im Röntgenbild. Dissertation, Würzburg (1990).

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Collmann für die Überlassung des Themas, die stets ausgezeichnete Betreuung und die Übernahme des Referats. Mit seiner unermüdlichen Hilfe bei Problemen und den vielen anregenden Diskussionen zum Thema war er mir eine sehr große Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. H. Steffen danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Frau J. Hartmann danke ich für ihre freundliche Unterstützung während meiner Recherchen in der Klinik.

Frau D. Stöhr und Herrn A. Spahn danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein herzliches Dankeschön auch an meine Eltern und Geschwister, die mir auf meinem Lebensweg stets eine wertvolle Unterstützung waren und sind.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Köhler
Vorname: Stefan Georg
Geburtsdatum: 28.02.1981
Geburtsort: Dettelbach
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung:

09/1991-06/2000
Franz-Ludwig-von-Erthal-Gymnasium in Lohr am Main mit Abschluss Abitur

Zivildienst:

09/2000-07/2001
Klinikum Main-Spessart in Lohr am Main

Studium:

10/2001-05/2008
Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Ärztliche Vorprüfung 08/2003
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 05/2008

Beruf:

Seit 08/2008
Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität
Würzburg

Würzburg, August 2008

Stefan Köhler