

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie
der Universität Würzburg
Direktorin: Professor Dr. med. dent. A. Stellzig-Eisenhauer

Dysostosis cleidocranialis.
**Nosologie und klinische Bedeutung unter besonderer
Berücksichtigung zahn-, mund- und kieferheilkundlicher Aspekte**

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

vorgelegt von
Gabriele Merkel
aus Temeschburg/Rumänien

Würzburg, Dezember 2003

Referentin: Prof. Dr. med. dent. A. Stellzig-Eisenhauer

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. dent. Dr. med. habil. P. Proff

Dekan: Prof. Dr. med. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 02.07.2004

Die Promovendin ist Zahnärztin.



"Dysplasia cleidocranialis" – Polymerskulptur, 10"

Jaymi Zents, 2000

INHALT

1	Einführung	1
1.1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.2	Nomenklatur und Klassifikation	2
1.3	Historischer Abriss	3
2	Symptomatik	10
2.1	Gesichtsschädel	10
2.1.1	Unter- und Oberkiefer	11
2.1.2	Nasofrontalregion	13
2.1.3	Weitere Regionen	15
2.2	Hirnschädel	16
2.2.1	Schädelkalotte	17
2.2.2	Schädelbasis	21
2.3	Zähne	24
2.4	Schlüsselbein und obere Extremitäten	27
2.5	Rumpf	32
2.6	Untere Extremitäten	36
2.7	Muskel- und Nervensystem	37
3	Ätiopathogenese	40
3.1	Frühe Erklärungsansätze	40
3.2	Genetik	43
3.3	Pathogenese	50
3.3.1	Physiologische Entwicklungsaspekte	50
3.3.2	Skelettale Anomalien	51
3.3.3	Dento-alveoläre Anomalien	53
4	Differenzialdiagnostik	58
4.1	Komplikationen	58
4.2	Komorbidität	59
4.3	Differenzialdiagnose	61
5	Zahn- und kieferheilkundliche Therapieansätze	71
5.1	Dentale Anomalien	71
5.2	Kranio-faziale Anomalien	80
6	Zusammenfassung und Schlussbetrachtungen	85
7	Bibliographie	88
7.1	Literatur zum Thema Dysostosis cleidocranialis bis 1952	88
7.2	Verzeichnis weiterer zitierter Literatur (ab 1953)	115
8	Index	134
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 EINFÜHRUNG

1.1 Einleitung und Zielsetzung

Die Dysostosis cleidocranialis stellt eine autosomal dominant vererbte skelettale Dysplasie dar, die sich in einer verspäteten Entwicklung sich früh bildender Knochen äußert. Die Schlüsselbeine zeigen eine partielle oder komplette Aplasie mit Unterentwicklung der assoziierten Muskelgruppen. Die Schädeldecken weisen bereits bei der Geburt eine deutlich verminderte Kalzifikation auf. Mit zunehmendem Alter mineralisieren diese Knochen, jedoch persistieren die Fontanellen und Suturen länger als unter physiologischen Bedingungen. Diese Veränderungen führen zu den für die Dysostosis cleidocranialis typischen frontalen und parietalen Ausbuchtungen. Außerdem weisen die Patienten dentale Anomalien verschiedenen Schweregrades auf. Charakteristisch sind überzählige Zähne, eine Retention der Milchzähne, die verspätete oder fehlende Eruption der bleibenden Zähne, Dilazerationen sowie eine reduzierte Alveolarkammhöhe. Häufig kommen oligosymptomatische Formen vor, so dass die Krankheit nur durch Zufall entdeckt wird. Nicht selten fühlen sich die Patienten erst durch die gestörte Ästhetik im Frontzahnggebiet und durch das Persistieren der Milchzähne beeinträchtigt. Oft stellen sie sich auch wegen „schlechtem Biss“ und Mastikationsschwierigkeiten beim Zahnarzt vor. Die Existenz überzähliger und retinierter Zähne begründet in jedem Fall den Verdacht auf Dysostosis cleidocranialis, der anhand der Mobilität des Schultergürtels leicht überprüft werden kann (Leff und Gordon 1952, Bene et al. 1968).

Im Gegensatz zu anderen Syndromerkrankungen mit skelettalen und dentalen Anomalien ist das Krankheitsbild der Dysostosis cleidocranialis wenig bekannt. Daher hat die vorliegende Arbeit zum Ziel, den heutigen Wissensstand zu Symptomatologie und Ätiopathogenese dieser Krankheit unter besonderer Berücksichtigung zahn-, mund- und kieferheilkundlicher Aspekte darzustellen. Dabei soll die relevante Literatur auch in ihren historischen Beiträgen rezipiert werden.

1.2 Nomenklatur und Klassifikation

Die Dysostosis cleidocranialis wurde im Laufe der Geschichte unter verschiedenen Bezeichnungen beschrieben:

- Mutational dysostosis (Rhinehart 1936, Soule 1946)
- Dysostosis cleidocranialis - „forme cleido-crânio-pelvienne“ (Crouzon und Bouttier 1921)
- Cranio-pubo-dysostosis (Fälle ohne Schlüsselbeinbeteiligung; Latham 1945)
- Dysostosis cleido-cranio-facialis
- Osteo-dental dysplasia (Jackson 1951a,b)
- Congenital cleidal dysostosis (Fitchet 1929)
- Dysostosis generalisata (Haneda 1938, Buhn und Beckmann 1958)
- Scheuthauer-Marie-Sainton-Syndrom
- Cleidaldysostosis (Hässler 1957)
- Dysostosis pelvico-cleidocranialis (Kaufmann 1964)
- Dysplasia cleido-cranialis (Umbenennung auf der Pariser Konferenz 1969)
- Pierre-Marie-und-Sainton-Syndrom (Delon und Negre 1951)
- Mesodermale Dystrophie (Hinkel und Rupprecht 1967)
- Hultkrantz-Syndrom

Russewa und Velisarov erstellten 1976 eine Klassifikation dysostotischer Anomalien, wobei sie vier Hauptgruppen differenzieren.

1) Syndrom des ersten Kiemenbogens:

- Goldenhar-Syndrom
- Peter-Hövels-Syndrom
- Franceschetti-Zwahlen-Syndrom
- Grob-Syndrom

2) Kraniosynostosen (Kraniosynostosen):

- Apert-Syndrom
- Crouzon-Syndrom
- Dysostosis multiplex

3) Dysostosis cleidocranialis

4) Dysostosis oro-digito-facialis (Papillon-Léage-Psaume-Syndrom)

Carrière et al. (1937) unterteilten die Dysostosis cleidocranialis entsprechend der topographischen Manifestation pathomorphologischer Merkmale in folgende Varianten:

- Dysostosis cleidocranialis pelvica
- Dysostosis cleidocranialis vertebralis
- Dysostosis cleidocranialis dentalis
- klavikuläre Form der Dysostosis cleidocranialis
- isolierte kraniale Form der Dysostosis cleidocranialis
- attenuierte Form der Dysostosis cleidocranialis
- Dysostosis cleidocranialis generalisata

1.3 Historischer Abriss

Das Vorkommen der Dysostosis cleidocranialis vor bereits mehr als 30.000 Jahren ist durch entsprechende Defekte bei einem Neandertal-Schädel belegt (Greig 1933, Jackson 1951a,b). Bei Ausgrabungen im ägyptischen Heluan wurden in Gräbern aus der frühdynastischen Periode (3200-2270 v. Chr.) drei Schädel mit den für die Dysostosis cleidocranialis typischen Veränderungen gefunden (Fiedler und Watermann 1956). Auch Thersites, eine bekannte Figur aus Homers Ilias, litt anscheinend an Dysostosis cleidocranialis (Carter 1973, Altschuler 2001).

In der Neuzeit dürfte der 1760 von dem Anatom Johann Friedrich Meckel beschriebene Säugling mit fehlenden Schlüsselbeinen einen der frühesten in der Literatur erwähnten Fälle von Dysostosis cleidocranialis darstellen¹. Kurz darauf beschrieb Martin (1765) verkümmerte Schlüsselbeine bei einem 30-jährigen Mann, dessen Vater und Bruder ähnliche Befunde aufwiesen. Er erkannte bereits den hereditären Charakter dieser Erkrankung² und die Verwechslungsgefahr des Claviculadefekts mit einer Fraktur. Morand erwähnte 1766 den Fall eines Neugeborenen, welcher weder Schlüsselbeine, Sternum noch Rippenknorpel besaß und nur 20 Stunden lebte.

Die Kombination von Schädel- und Schlüsselbeindefekten wurde offensichtlich zum ersten Mal von Prochaska (1819) bei einem Skelett aus dem Wiener Pathologischen Museum bemerkt. Rokitski (1855) erwähnte zum ersten Mal diese Missbildung in einem Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 1857 beobachtete Stalman bei einem neunjährigen Knaben, dass die linke Clavicula fehlte und durch eine „sehnige, kartillaginöse Masse“ ersetzt war. Gegenbauer beobachtete 1864 bei einer 56-jährigen Frau verkümmerte Schlüsselbeine, Pseudarthrosen in der Mitte der Clavicula sowie eine Unterentwicklung der Muskulatur des Schultergürtels. 1870 erwähnte Cutter den ersten authentischen Fall von Dysostosis cleidocranialis in der englischen Literatur.

Scheuthauer (1871) publizierte eine frühe Beobachtung dieser Entwicklungsstörung aus dem Jahr 1867 und beschrieb in einem Artikel über die anomale Verknöcherung von Schädeln aus der Sammlung des Wiener Anatomischen Instituts ausführlich die Kombination von angeborenen Schlüsselbeindefekten und Anomalien der Schädelknochen³. Weitere Mitteilungen erfolgten durch Kappeler (1875), der die Verkümmerng von Schlüsselbeinen erwähnte, und

¹ zit. n. Terry 1889

² Damals waren der Wissenschaft lediglich die Chondrodystrophie und die Osteospathyrosis als Anomalien des Skelettsystems bekannt.

³ Nach Buhn und Beckmann (1958) wird deswegen vielfach vom Scheuthauer-Marie-Sainton Syndrom gesprochen.

durch Todd (1888), der unvollständige Verknöcherungen des Kreuzbeins beobachtete.

Kurz nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen stellten Marie und Sainton (1898) das seit längerem bekannte Krankheitsbild zusammenfassend dar. Dabei nannten sie bereits wichtige Symptome wie defiziente Schlüsselbeine verschiedener Schweregrade, verspätete Ossifikation der Fontanellen, hereditäre Transmission sowie Gebissanomalien und führten die heute allgemein akzeptierte Bezeichnung *Dysostosis cleidocranialis* (oder „la dysostose cléido-crânienne héréditaire“) ein.

Im Gefolge von Marie und Sainton beschrieb Terry (1899) mit Anomalien im Zahndurchbruch, Skoliose, fehlerhaft verknöchertem Os pubis und Os ischii weitere typische Deformitäten, die bei der *Dysostosis cleidocranialis* anzutreffen sind. 1901 zeigte Taylor Röntgenaufnahmen dysostotischer Schädel, auf denen später Hultkrantz (1908) eine Molarenretention diagnostizierte.

Zu Anfang des 20. Jahrhunderts waren in der Weltliteratur 37 Fälle bekannt, die von Klar (1906) zusammengestellt wurden. Er bezeichnete die *Dysostosis cleidocranialis* als „kongenital“ und diagnostizierte zum ersten Mal *Coxa vara*. 1908 beschrieb Hultkrantz in einer Monographie ausführlich 34 Einzelfälle von *Dysostosis cleidocranialis* aus den Jahren 1848 bis 1895. Er unterschied aufgrund seiner Untersuchungen folgende Knochenanomalien bei der *Dysostosis cleidocranialis*:

- Störungen in der Entwicklung der enchondralen Knochen, der Schädelbasis, Wachstumsstillstand besonders in transversaler Richtung, Inflexion des zentralen Teiles der Basis mit Kyphose sowie Verschiebung des Okzipitalknochens,
- gestörte Entwicklung der bindegewebig angelegten Knochen der Schädeldecke mit der Folge persistierender membranöser Zwischenräume und der Existenz zahlreicher Worm'scher Knochen,

- brachy- und platicephale Deformation des Schädels mit Anwachsen des transversalen Diameters und Verkleinerung des vertikalen Durchmessers,
- vielseitige Störungen in der Entwicklung der Gesichtsknochen
- Sistieren der Entwicklung des Sinus frontalis, sphenoidalis, maxillaris und der Mastoidzellen,
- Unregelmäßigkeiten in der Zahnentwicklung.

Hultkrantz vermutete, dass die Dysostosis cleidocranialis auf „primären Änderungen der elterlichen Keime“ beruhe und wies insbesondere auf die Anomalien der Öffnungen und Kanäle in der Schädelbasis hin. Er stellte differenzialdiagnostische Überlegungen an und nannte als seltene Symptome angeborene Taubheit, Idiotie, Hemiatrophia facialis und ein verbildetes Felsenbein. Das Aussehen der Patienten mit Dysostosis cleidocranialis bezeichnete Hultkrantz als typische „Mondviertelphysiognomie“, die später von Glanzmann (1956) im Hinblick auf die Hypoplasie des Gesichtsschädels näher charakterisiert wurde.

In den Folgejahren wurden weitere Befunde beschrieben, so etwa die Pseudarthrose der Clavicula von Fitzwilliams (1910), der diese Krankheit als eine Variante der Dysostosis cleidocranialis betrachtete, und die weite Symphysenspalte der Schambeine durch Paltauf (1912), der erstmals auf die geringe Differenzierung der Beckenschaufeln und die stark verzögerte Ossifikation der Schambeinäste sowie der Rami superiores et inferiores des Sitzbeins aufmerksam machte. 1921 erörterte Jansen Zusammenhänge zwischen Brachyphalangie und der Dysostosis cleidocranialis, die er auf erhöhten intrauterinen Druck zurückführte. In gleichen Jahr beschrieben Crouzon und Bouttier einen Fall von Dysostosis cleidocranialis mit verbreiteter Symphyse und einer defizienten Verknöcherung des Ramus pubicus und bezeichneten diese Sonderform als „forme cleido-crânio-pelvienne“.

Blenke (1922) schlug die Unterscheidung von 2 Gruppen vor:

- Nicht-erbliche Defektbildung der Clavicula ohne Mitbeteiligung des Schädels,
- Erbliche Defektbildungen der Clavicula, kombiniert mit Anomalien bei der Ossifikation des Schädels.

Hesse (1925) führte als Erster Röntgenuntersuchungen zum Gebiss von Patienten mit Dysostosis cleidocranialis durch. Er konnte zeigen, dass die Anomalien des Zahnsystems in erster Linie das bleibende Gebiss betreffen und obligat zum Bild der Dysostosis cleidocranialis gehören. Außerdem schlug er eine operative Entfernung follikulärer Zysten vor und dürfte damit die erste Beschreibung zahnärztlich-chirurgischer Therapie bei einem Fall von Dysostosis cleidocranialis veröffentlicht haben.

Im Jahre 1929 stellte Fitchet über 151 Fälle aus der Literatur zusammen und schlug den Begriff „Congenital cleidal dysostosis“ vor.

Nachdem Bauer (1928) erstmals Genmutationen als ätiologischen Faktor bei der Dysostosis cleidocranialis diskutiert hatte, schlug Rhinehart (1936) den Sammelbegriff „Mutational dysostosis“ vor, der dem mannigfaltigen, wechselnden Symptomenkomplex besser entspreche. Dieser Begriff fand besonders in der angloamerikanischen Literatur einige Verwendung. So wurde er von Soule (1946) übernommen, jedoch von Fairbank (1949) als zu umfassend abgelehnt.

Auch Engel (1937) betonte, dass die Dysostosis cleidocranialis eine auf Mutationen beruhende, genotypisch bedingte Skelettanomalie darstelle. Die genetischen Aspekte wurden in der Folge auch von Valentin (1939) und Kahler (1939) vertieft, der eine Familie in sechs Generationen untersuchte. Unter 72 Personen fand er 15 mit Dysostosis cleidocranialis. Insbesondere Frauen

vererbten das Leiden weiter. Außerdem fiel das häufige Vorkommen von schwachsinnigen Individuen auf.

Haneda (1938) bezeichnete die Dysostosis cleidocranialis als „Dysostosis generalisata“, da die Knochendeformitäten außer Schlüsselbeine und Schädel meist auch den übrigen Körper betreffen. Bauer und Bode (1940) betrachteten die Krankheit als „Anomalie sämtlicher Derivate des Mesenchyms“ und als „Systemerkrankung des ganzen bindegewebigen Knochensystems“. Die Patienten seien von kleinem Wuchs, neigten zur Fettsucht und ihre Muskulatur sei schwach entwickelt.

Soule (1946) identifizierte im Rahmen einer Literaturrecherche 323 bis März 1944 beschriebene Fälle, darunter 198 familiäre und 125 sporadische Fälle.

Nachdem Latham (1945) für Fälle ohne Schlüsselbeinbeteiligung den Terminus „Cranio-pubo-dysostosis“ vorgeschlagen hatte, beschrieb Rinderer (1947) das „pelvino-dentale Dysostose-Syndrom“⁴, das später von Schuch und Fleischer-Peters (1967a) als Variante der Dysostosis cleidocranialis betrachtet wurde.

Antonini (1947) konnte als Besonderheit das Vorkommen eines Milch-Mesiodens im Oberkiefer beobachten.

Im Jahr 1950 untersuchte Jackson (1951a) erstmals die „Arnold Familie“ aus Kapstadt⁵ und fand unter 356 Familienmitgliedern 70 Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. Dieselbe Familie wurde später von Ramesar et al. (1996) zum Zwecke der Genkartierung erneut untersucht.

Herndon (1951) beschrieb eine weite Symphysenspalte im Unterkiefer bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis.

⁴ vgl. auch Rinderer (1966).

⁵ Die Prozentzahl der Patienten mit Dysostosis cleidocranialis ist in Kapstadt wahrscheinlich die höchste der Welt (durch die Heirat eines Chinesen 1896 mit 7 Frauen).

Ascher (1953, 1958) versuchte als Erster im deutschsprachigen Raum, retinierte Zähne mit kieferorthopädischen Mitteln einzustellen.

Im Jahr 1959 beschrieb Fotopulos ausführlich neurologische Symptome bei der Dysostosis cleidocranialis. Im gleichen Jahr berichteten Steinberg et al. (1959) von über 575 Fällen in der Weltliteratur. Bereits drei Jahre später identifizierte Forland (1962) im Rahmen einer Literaturübersicht bereits 675 bekannte Fälle von Dysostosis cleidocranialis.

Im Jahre 1969 erfolgte auf der Pariser Konferenz für pädiatrische Radiologie eine Umbenennung der Dysostosis cleidocranialis in „Dysplasia cleidocranialis“ (Koischwitz und Sobbe 1973). Bis zu diesem Zeitpunkt waren in der internationalen Fachliteratur 736 Fälle beschrieben (Willich und Mostafawy 1970).

Dann et al. (1980) beschrieben erstmals eine Korrektur der Mittelgesichtshypoplasie mit gleichzeitiger Verlängerung der anterioren Gesichtshöhe.

Kerr (1988) verzeichnete die Beschreibung von mehr als 1000 Fällen von Dysostosis cleidocranialis in der ärztlichen und zahnärztlichen Literatur seit 1898.

2 SYMPTOMATIK

Die Symptomatik der Dysostosis cleidocranialis zeigt eine erhebliche Variationsbreite (Fairbank 1949). Der Schlüsselbeindefekt ist obligat und im Allgemeinen mit Schädelanomalien assoziiert. Die Defekte im Schädel scheinen stets symmetrisch zu sein. Bei den Schlüsselbeinen liegen meist beidseitige Defekte vor. Stocks und Barrington (1925) gaben hierfür einen Anteil von 80 bis 85% der Fälle an.

Andere Entwicklungsstörungen treten an den Zähnen, Kiefern, oberen und unteren Extremitäten sowie an Becken, Schambein, Femurhälsen und Wirbelbögen auf.

2.1 Gesichtsschädel

Die Gesichtsschädelknochen sind bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis im hohen Maße betroffen. So ist in den meisten Fällen eine auffallende Wachstumshemmung des gesamten Gesichtsskeletts und eine Unterentwicklung im Vergleich zum Schädelskelett zu erkennen. Hinzu kommt, dass die Knochen dieser Patienten bei der Geburt spärlich mineralisiert sind und große Lakunen aufweisen. Dadurch ergibt sich eine besondere Weichheit und Verletzlichkeit dieser Strukturen.

Morphologisch manifestiert sich die Symptomatik in starker Vielfalt. So wird ein steiles oder vogelartiges, aber auch ein progenes Profil des Gesichts beschrieben. Die auffällige Stirnpartie kann breit oder auch eng sein. Das Gesicht ist eher kantig. Auch Gesichtsasymmetrien wurden beschrieben.

Die Entwicklung des Weichteilprofils in der Wachstumsperiode geht einher mit einer Zunahme der Kinnprominenz und des Vorderkopfes. Auch die Nase kann

das Profil dominieren. Die Weichteile sind charakterisiert durch eine Retrusion der Ober- und Unterlippe und eine geringe untere Gesichtshöhe.

2.1.1 Unter- und Oberkiefer

Der Unterkiefer ist insgesamt auffallend breit, mit einem breiten Processus alveolaris und einem lang ausgezogenen, schmalen Processus coronoideus (McNamara et al. 1999). Die Unterkieferhöhe ist reduziert (Jensen 1994). Die Fossa mandibularis ist unüblich seicht und mit einer flacher Eminentia articularis. Das Kinn zeigt sich häufiger breit und prominent als hypoplastisch.

Die vertikale Wachstumsrichtung der Kondylen sowie die meist verlagerte Position der Molaren, die ein Halten des Unterkiefers in der Vertikalen nicht ermöglichen, bedingen die nach vorn gerichtete Rotation des Unterkiefers in Relation zur Schädelbasis. Außerdem ist die Knochenresorption unterhalb des Unterkieferwinkels ebenso wie am vorderen Teil des Ramus mandibularis defizient. Knochenapposition lässt sich nur posterior des Ramus mandibularis und um die Symphysenregion feststellen.

Die Patienten zeigen infolge der verlängerten Mandibula und der kurzen kranialen Basis ein progenes Erscheinungsbild; allerdings wurden auch Fälle mit zurückliegendem Unterkiefer beschrieben. Die offene Unterkiefersymphyse, die sich aus der lateralen Projektion erheblich dicker und rundlicher als bei Gesunden zeigt, ist ein fakultatives Merkmal der Dysostosis cleidocranialis (Herndon 1951) und wurde von Jung (1962) mit dem Vorliegen einer echten Progenie in Verbindung gebracht.

Die Maxilla weist in der Regel eine geringere anteriore und posteriore Höhe, jedoch einen normalen Abstand zwischen Spina nasalis anterior und Fissura pterygomaxillaris auf. Die Breite des Oberkiefers und der nasalen Kavität ist

erheblich vermindert. Der Arcus alveolaris stellt sich seicht dar, mit seiner breitesten Stelle an den ersten bleibenden Molaren.

Der hypoplastische Oberkiefer mit einem unterentwickelten Processus alveolaris trägt zum prognathen Erscheinungsbild vieler Patienten mit Dysostosis cleidocranialis bei. Vereinzelt wurden auch Fälle mit einer Oberkieferhyperplasie beschrieben.

Zwischen dem Processus zygomaticus des Os temporale und dem des Oberkiefers sind manchmal Lücken vorhanden. Zuweilen sind ein hohes, schmales Gaumengewölbe, eine verbreiterte Sutura palatina, Gaumenspalten oder eine mediane Fissur im Oberkiefer und Unterkiefer zu beobachten.

Die klinischen Beobachtungen werden durch die Ergebnisse cephalometrischer Analysen gestützt.

So wurde von Jensen und Kreiborg (1993a) bei Neugeborenen ein Basenwinkel (NS-Ba) von durchschnittlich 142° festgestellt, der nach 17 Monaten auf 133° reduziert war. Die mandibuläre Prognathie betrug etwa 4 mm bei den männlichen und 2,8 cm bei den weiblichen Patienten. Die Oberkieferlänge lag bei den Jungen bei etwa 7,4 cm, bei den Mädchen bei etwa 5,4 cm.

Die sagittale und vertikale Kieferrelation weist meist bis etwa zum 8. Lebensjahr physiologische Werte auf, die sich jedoch durch das vertikale Wachstum der Kondylen und die Rotation des Unterkiefers verringern können. Der Gonionwinkel liegt bei jungen Patienten eher im Bereich der physiologischen Norm, während er bei den Erwachsenen sehr verkleinert ist. Der Kieferwinkel ist sehr abgeflacht, der vertikale Ramus der Mandibula geht durch eine Kurve in den horizontalen über.

Hirschfelder et al. (1991) beobachteten bei fünf Patienten mit Dysostosis cleidocranialis ein auffälliges Längendefizit im Bereich der vorderen Gesichtshöhe (N-Me). Die bei weiblichen Patienten um 11%, bei männlichen Patienten um 21% reduzierten Messwerte sind Ausdruck der syndromspezifisch verminderten

Vertikalentwicklung des Gesichtsschädels im anterioren Bereich. Im Gegensatz hierzu erwies sich die hintere Gesichtshöhe (S-Go) bei weiblichen Patienten nur um 3% verkürzt, bei den männlichen entsprachen die Messwerte den durchschnittlichen Vergleichswerten.

Ishii et al. (1998) untersuchten in einer kontrollierten Studie das charakteristische Kieferwachstum bei 14 prä- und postpuberalen Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. Einschlusskriterien waren für die jüngere Gruppe ein vollständiges Milchgebiss und für die Erwachsenen der Durchbruch aller vier ersten Molaren. Beide Altersgruppen zeigten eine signifikant geringere vordere Gesichtshöhe im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

Während junge Patienten mit Dysostosis cleidocranialis relativ normale Kieferrelationen und Unterkiefermorphologie aufwiesen, neigten die älteren Patienten zu einer verkürzten Untergesichtshöhe, einem spitzen Gonionwinkel, anteriorer Inklination des Unterkiefers und mandibulärer Prognathie.

Beide Gruppen zeigten eine geringere obere Gesichtshöhe; insbesondere die älteren Patienten wiesen eine geringere vordere Untergesichtshöhe im Vergleich zur vorderen Obergesichtshöhe und der hinteren Untergesichtshöhe auf.

Insgesamt zeigt sich eine deutliche Mittelgesichtshypoplasie beidseits in anteroposteriorer und vertikaler Richtung aufgrund eines limitierten Vertikalwachstums des Oberkiefers, eine deutliche Reduktion der Kieferrelation sowie eine ausgeprägte mandibuläre Prognathie. Insbesondere bei Vorliegen einer instabilen Okklusion infolge eines verzögerten oder ausbleibenden Molaren-durchbruchs wird die vordere Gesichtshöhe reduziert.

2.1.2 Nasofrontalregion

Die Nasenmorphologie wird durch die fehlenden oder verkleinerten Nasenknochen geprägt. Durch das meist stark retardierte Wachstum kann eine ausgeprägte Hypo- oder Aplasie mit einer Depression der Nasofrontalregion

entstehen. Die Nasenbrücke ist eingedrückt mit Anomalien der Nasenknochen und des Os lacrimale. Auch die Nasenwurzel ist eingedellt und gesenkt, breit und flach. Verschiedene Nasenformen wurden beschrieben (Sattelnase, gebogene, papageienschnabelartige, kurze Nase mit antevvertiertem Höcker). Die Nasolabialfalten sind stark ausgeprägt.

Die Nase selbst zeigt typische Merkmale, mit einem nach aufwärts gerichtetem Apex, nach hinten gerichteter Krümmung von der Nasenspitze zum Philtrum und nach lateral ausgedehnte, weit offene Nasenflügel. Diese sind meist flach und breit. Der Clivus Blumenbachii ist dorsal konvex gekrümmt, es besteht manchmal eine Septumdeviation nach rechts oder gar eine Doppelung des Septum nasi. Eine Konstriktion der Naseneingänge und extrem enge Choanae erschweren oft die Atmung. Die Spina nasalis anterior ist meist verkleinert und nach unten gerichtet. Zusammen mit den hypoplastischen oder fehlenden Nasenknochen führt dies zu einer abnormen Form der Apertura piriformis.

Generell ist eine Hypo- oder Aplasie der Nasennebenhöhlen mit einem Mangel an Pneumatisation und persistierenden Mastoid-Fontanellen zu verzeichnen. Der Sinus frontalis und auch sphenoidalis können völlig fehlen oder sind unterentwickelt; die Kieferhöhle kann hypoplastisch sein, fehlt aber in der Regel nicht. Das Antrum maxillae ist sehr klein. Die Mastoidzellen sind meist ebenfalls klein oder fehlen völlig, nicht pneumatisiert, mitunter sklerotisch und oft weiter mesial als normal anzutreffen, wodurch die Schädelbasis schmal wird. Der Processus mastoideus kann hypoplastisch oder hyperostotisch sein. Auch eine Hyperplasie des gesamten Os mastoideum wurde beobachtet.

In der Region der Ossa nasalia, lacrimalia und zygomatica finden sich häufig akzessorische Ossifikationszentren, ein reduzierter Wuchs des Gesichtsskeletts und Defektbildungen. Diese Knochen sind entweder hypoplastisch oder können in seltenen Fällen teilweise oder vollständig fehlen.

Der Arcus zygomaticus zeigt häufig eine Diskontinuität, so dass diese Region flach erscheint. Auch ein Diastema von etwa 2 mm zwischen dem Processus

zygomaticus ossis temporalis und dem Processus temporalis ossis zygomatici wurde beschrieben. Manchmal endet der Processus zygomaticus des Os temporale blind. Die Crista infrazygomatica ist stärker distal lokalisiert als normal.

Sind die Nasenbeine nicht ossifiziert, werden sie funktionell ersetzt durch einen erweiterten Processus nasalis des Os frontalis.

Hirschfelder et al. (1991) konnten erstmals die hypoplastische Abflachung der Jochbögen, in einem Fall sogar die Teilaplasie des zum Os zygomaticum gehörenden Bogenabschnitts nachweisen.

2.1.3 Weitere Regionen

Die Augen sind bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis ungewöhnlich prominent, teilweise von einem massiven Exophthalmus und einem Strabismus geprägt. Der untere Rand der Augenhöhle tritt weit zurück, wodurch die Exophthalmie entsteht. Die Augen sind etwas schlitzförmig und liegen weit auseinander.

Die Orbitalränder sind inkomplett, zum Teil mit Schaltknochen und besitzen eine elliptoide Form, zudem kann der untere laterale Orbitalrand hypoplastisch sein. Die Orbitaöffnung ist bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis weitaus höher, enger und stärker vertikal positioniert als normal. Das Orbitadach erscheint flacher und etwas kürzer. Die Distanz vom tiefsten Punkt des infraorbitalen Randes zur vorderen Wand der Fossa temporalis ist erheblich größer. Der Boden der Orbita ist weiter geschlossen als der Boden der nasalen Kavität. Ein Missverhältnis zwischen dem horizontalen und dem vertikalen Durchmesser der Orbitae wurde beobachtet, wobei letzterer größer ist. Öfter wurde auch das Vorliegen einer Augenfalte beschrieben.

Die Foramina supraorbitalia fehlen bei manchen Patienten völlig.

Aitchinson (1962) glaubte eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein des Symptoms Hypertelorismus bei Dysostosis cleidocranialis und dem Schweregrad der Erkrankung in der gleichen Familie zu erkennen.

Die ersten Fälle von Schwerhörigkeit bei Vorliegen einer Dysostosis cleidocranialis wurden von Nager und De Reynier (1948) beschrieben. Sämtliche Patienten zeigten eine Verengung des äußeren Hörkanals und eine Mastoidhypoplasie. Davis (1954) beschrieb einen Fall mit Knochenleitungsschwerhörigkeit, Fons (1969) einen Patienten mit einem deformierten rechten äußeren Ohr, verschmälerten äußeren Kanälen, Mastoidsklerose, abnorm kleinem Mittelohr und verklumpten Gehörknöchelchen.

Die Fälle von Hawkins et al. (1975) wiesen eine progressive Schwerhörigkeit, insbesondere am linken Ohr, und eine spärliche Pneumatisation der Mastoidzellen auf. Alle Patienten zeigten eine ausgeprägte Sklerose der Pars petrosa und der Mastoidknochen durch eine kortikale Verdickung. Auch die Pars squamosa war betroffen und stellte sich radioopak dar. Zu beobachten war auch ein tiefer Ohransatz und ein nach unten orientierter äußerer Gehörgang.

In einer rezenten Untersuchung konstatierten Viscosky et al. (2003) audiologische Befunde unterschiedlichen Ausmaßes bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. Sie fanden stets eine Dysfunktion der Eustachischen Röhre sowie Hörverluste bei einem kleineren Teil ihrer Patienten.

2.2 Hirnschädel

Die Schädel weisen bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis einen verkleinerten okzipitofrontalen Durchmesser und eine reduzierte Höhe auf. Die Kopfbreite, also der Abstand der Ossa parietalia, überschreitet häufig die Schulterbreite, so dass der transversale Durchmesser stark vergrößert erscheint. Das Schädelwachstum ist gering und die Form verändert sich im Laufe des Lebens kaum.

Die Schädelossifikation bei Neugeborenen ist unterentwickelt und entspricht etwa derjenigen eines Fetus im dritten Schwangerschaftsmonat.

In der Literatur werden verschiedene Schädelformen erwähnt, und zwar die Platycephalie, Dolichocephalie, Plagiocephalie und Makrocephalie, der Turmschädel, eine plumpe Kopfform, ein verkürzter Schädel, eine globuläre Form des Schädels, ein großer und gewölbter Hirnschädel sowie das Caput quadratum. Nach Buurmann (1978) ist die brachycephale Schädelform⁶ sehr typisch. Beobachtet wurde ein vergrößerter Querdurchmesser in Verbindung mit sich stark vorwölbenden Frontal-, Parietal- und Okzipitalhöckern. Auch eine leichte Form von Hydrocephalus kann vorhanden sein.

Hirschfelder et al. (1991) untersuchten fünf Patienten mit Dysostosis cleidocranialis mit Hilfe der axialen Computertomographie von der Schädelbasis bis zum oberen Abschnitt des aufsteigenden Astes. Zur dreidimensionalen Beurteilung wurden ergänzend koronare Schnittbilder erstellt sowie zweidimensionale Sekundärrekonstruktionen und 3D-Oberflächenrekonstruktionen durchgeführt. Aufgrund ihrer Befunde konnten die Autoren typische Ossifikationsstörungen des Schädels unterscheiden:

- Zentren mangelhafter Ossifikation in Form partiell klaffender Suturen,
- multiple akzessorische Ossifikationszentren, die sich in den jeweiligen Einzelschichten als unregelmäßig begrenzte Knochenkerne darstellen,
- Zentren verdichteter, teilweise osteosklerotischer Knochenstruktur in verschiedenen Bereichen der Schädelbasis und der Schädelkalotte.

2.2.1 Schädelkalotte

Die mangelnde Ossifikation führt zu einem weiten Auseinanderklaffen der Suturen, vorzugsweise der Sagittalnaht, aber auch der Sutura squamosa, lambdoidea, sphenomastoidea und occipitomastoidea, die in Einzelfällen dauerhaft offen bleiben können. Ebenso wird ein verspätetes und oft

⁶ auch Olympierstirn oder "hot cross bun look" genannt

inkomplettes Schließen der Fontanellen mit persistierenden Defekten in der vorderen, hinteren, mastoidalen und sphenoidalen Fontanelle beobachtet. Der Fonticulus metopicus, der durch das Zusammentreten von vier frontalen Knochenbildungszentren gebildet wird, kommt gelegentlich isoliert vor und ist öfter mit einer Hyperostosis frontalis kombiniert. Häufig werden die Fontanellen auch durch straffes Bindegewebe verschlossen. Indem sich die Fontanellen und Suturen später schließen, akzentuieren sich durch den hydrozephalen Druck die frontalen und parietalen Tubera (Douglas und Greene 1969).

Die Neigung zum Verschluss der Lücken kann zur Entstehung von akzessorischen Ossifikationszentren zwischen den Hauptknochen des Schädeldaches führen. Die damit entstehenden Worm'schen Schalt- oder Nahtknochen sind charakteristisch für Dysostosis cleidocranialis. Sie befinden sich hauptsächlich im Bereich der Sutura lambdoidea, in der Okzipitalregion und in den mittleren parietalen Suturen.

Beobachtet wurde auch eine unvollständige Ossifikation der marginalen knöchernen Komponente der Theca cranii. Diese führt zu einer breiten Suture entlang der Mittellinie, inkomplett geschlossenen Fontanellen und zur Persistenz von Synchronosen und Suturen.

Die vordere Fontanelle erstreckt sich manchmal bis zur metopischen Suture nach vorne, nach hinten in die Sagittalsuture und seitlich in die frontoparietale Suture oder auch in die auffallend weite Lambdasuture. Sie präsentiert sich als flache, fingerbreite, nicht verknöcherte Vertiefung oder als rhombische Einsenkung mit fühlbarer Pulsation.

Etwa in der Mitte der Stirn befindet sich eine longitudinale Rinne von ca. 1 cm Breite, die sich nach oben erstreckt und in der großen Fontanelle endet.

Durch die deutliche Spaltbildung in der Medianlinie entsteht eine konische Verschmälerung des Calvariums.

Das Offenbleiben der Fontanelle beziehungsweise die mediane Spaltbildung am Schädel erstreckt sich weit nach hinten, so dass der Schädel deutlich median eingesunken ist und innerhalb dieser Einziehung eine deutliche Niveaudifferenz zwischen der rechten und linken Seite resultiert.

Häufig zu beobachten ist auch eine Defektbildung im Bereich der Sutura frontalis (metopica) und der Sutura sagittalis, die fast 2 cm breit ist und fast bis zur Nasenwurzel reicht. Durch die offene Fontanelle entsteht eine vertikale Furche zwischen den beiden Stirnhöckern. Diese knochenfreie Partien können im Laufe der Zeit jedoch mit einer derben, straff gespannten Faszie bedeckt werden. Die metopische Sutura existiert bis ins späte Kindesalter, manchmal schließt sie sich nie. Der Processus nasalis des Os frontalis kann durch die metopische Sutura passiert werden.

Die Synchondrosis sphenooipitalis bleibt breit und klaffend, manchmal ist eine Flexion und Verlagerung des Korpus des Os sphenoidale nach oben zu erkennen.



Abb. 1: Großer, brachycephaler Schädel mit Worm'schen Schaltknochen, weiten Suturen und mangelnder Ossifikation der Mittellinie⁷

⁷ aus: <http://www.stevensorenson.com/residents6/index.htm>

In extremen Fällen fehlt eine Ossifikation in großen Bereichen des Schädeldaches. Es ist gewöhnlich sehr weich, oft eingedellt, und weist Strukturanomalien der Schädelknochen, eine generalisierte defiziente Kalzifizierung und eine körnige Struktur auf. Beim Neugeborenen sind die Schädelknochen äußerst dünn und weisen an den Rändern kurze, nach peripher projizierende knöcherne Trabekeln auf. Mit dem Alter schreitet die Mineralisation der Schädeldecke fort, doch persistieren Defekte insbesondere an der Mittellinie des Schädels. Den Eindruck dominiert die massive, unregelmäßige Knochenapposition und Verformung der Temporalschuppe, welche sklerotisch erscheint. Sie zeigt typische rinnenförmige Einbuchtungen im Bereich der Sutura occipitomastoidea und oberhalb des Porus acusticus externus, der infolge der temporalen Knochenanlagerungen deutlich nach medio-kaudal verlagert ist. An beiden Temporalteilen direkt oberhalb der Ohrmuschel kann ein hühnereigroßer Knochenvorsprung vorhanden sein. Die Squama temporalis ist deformiert und zuweilen horizontal gelagert. Im Bereich der Warzenfortsätze ist eine mittelgradige bis ausgeprägte Dys- bzw. Hypoplasie zu beobachten (Hirschfelder et al. 1991).

Die Okzipitalschuppe ist ebenfalls dyplastisch verformt, zum Teil mit Okzipitalhöckerbildung, und zeichnet sich zusätzlich durch die massive Knochenstärke und eine verdichtete Knochenstruktur aus (Hirschfelder et al. 1991). Das Os occipitale kann durch eine Sutura in zwei Knochen getrennt sein und verknöchert häufig erst später und unvollständig.

Die fehlende Entwicklung der supraorbitalen Prominenz führt zu einer höheren und retrudierten Position der supraorbitalen Leiste und zu einer verminderten Höhe des orbitalen Daches.

Eindrucksvoll ist der Abstand zwischen den beiden Ossa occipitalia. Die Einzelknochen des Hinterhauptbeins mit seinen vier Verknöcherungszentren sind röntgenologisch gut voneinander zu unterscheiden. Im Bereich des Okzipitale und der Parietalia finden sich zahlreiche Schaltknochen mit dem typischen Bild

eines Mosaikschädels, so dass das Röntgenbild den Eindruck einer ausgedehnten Splitterfraktur erwecken könnte.

Das Stirnbein, das in seltenen Fällen bei der Geburt vollständig fehlen kann (Tan 1981), zeichnet sich gewöhnlich durch einen umfangreichen knöchernen Defekt aus. Zwischen den deutlich hervorspringenden Tubera frontalia liegt eine tief eingesunkene Rille, die bis zur großen Fontanelle reicht. Die Stirn ist breit mit einer ausladender rinnenförmiger Einziehung von der Nasenwurzel zum Bregma. Im Bereich des Os frontale kann sich eine Verdünnung der Schädelkalotte, im Bereich der Stirnhöcker eine verstärkte Ossifikation darstellen. Die laterale Prominenz im Bereich des Os frontale und parietale wird durch die Expansion des Gehirns in diese Regionen aufgrund der semipermanenten sagittalen Fontanelle erklärt.

Bereits Lambertz (1908) berichtete, dass sich das Scheitelbein aus zwei übereinander liegenden Verknöcherungszentren entwickle und dass in seltenen Fällen die sonst meist sehr früh einsetzende Verschmelzung dieser beider Zentren ausbleibe und zwei dauerhaft getrennte Schalen zurückblieben. Köhler (1939) bemerkte, dass auf den seitlichen Aufnahmen erstmals das Os praeinterparietale im 9. Monat als ein etwa 3 mm langes Knochenstück zu sehen sei und auch noch mit 14 Monaten durch einen zarten Spalt vom Os interparietale getrennt bleibe.

2.2.2 Schädelbasis

Auch die Schädelbasis ist in vielfältiger Weise betroffen⁸, wie die computertomographischen Befunde von Hirschfelder et al. (1991) belegen. Kennzeichen der basalen Dysplasie ist in allen Fällen eine infolge vorzeitiger Ossifikation der Basis-Synchondrosen (Hardt 1973) kyphotische, kranial-konvexe Stauchung

⁸ Allerdings waren Rubin (1964) und Bene et al. (1968) der Ansicht, die Schädelbasis sei stets unverändert.

der Schädelbasis mit Scheitelpunkt in Höhe des Überganges der mittleren zur hinteren Schädelgrube.

Jensen und Kreiborg (1995) konnten zeigen, dass die Schädelbasisdeformation im Alter zwischen 6 Monaten und 4 Jahren verstärkt erfolgt, da die Schädelbasis zu weich ist, um dem Druck auf die okzipitalen Kondylen zu widerstehen. Ab dem Alter von 7-9 Jahren ist hingegen nur noch eine geringe bis fehlende Deformation festzustellen.

Die Basis der mittleren Schädelgrube stellt sich als Ausdruck der räumlichen Hypoplasie der temporalen und sphenoidalen Anteile der Schädelbasis abgeflacht, in der sagittalen Dimension verkürzt und in der transversalen Relation verschmälert dar. Cephalometrische Ergebnisse belegen, dass die sagittale Dimension der vorderen Schädelbasis in Relation zu den Durchschnittswerten um 11% bei männlichen und um knapp 14% bei weiblichen Patienten verkürzt ist (Hirschfelder et al. 1991).

Als typisches Kennzeichen der posterioren Dymorphie und Hypoplasie lässt sich zusätzlich zur basalen Kompression eine ausgeprägte Verkürzung der hinteren Schädelbasis mit kaudaler Ausbuchtung nachweisen. Die anatomische Gestalt des Clivus stellt sich bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis als kurz und plump dar. In der Studie von Hirschfelder et al. (1991) war die Clivuslänge (S-Ba) um 8% bzw. um knapp 11% verkürzt. Der Clivus weist eine kranial-konvexe Verformung oder scharfkantige Knickbildung nach vorn im Bereich der Sutura sphenoccipitalis auf und liegt fast waagrecht.

Das Foramen magnum ist dyplastisch verändert und zeichnet sich häufig durch eine ungewöhnlich schmale, längsovale Formvariante mit dorsal spitz zulaufenden Schenkeln aus, die sich mitunter als mediane Spaltbildung in die Squama occipitalis fortsetzt. Dennoch kann das meist antrovertierte Foramen magnum auch breit und lang sein und einen unverknöcherten posterioren Anteil aufweisen.

Die Sella turcica stellt sich deformiert und zuweilen verlagert dar, mit verdicktem Dorsum sellae. Eine im Vergleich zu gesunden Individuen sehr geringe Resorption findet am Boden und an der hinteren Wand der Schädelbasis statt. Ferner werden an der Schädelbasis zusätzlich eine Hyperostose der Warzenfortsätze, Formveränderungen des Keilbeins, eine mediane Spaltbildung im Os occipitale und basiläre Impressionen durch die Halswirbelsäule beschrieben. Die Schädelbasis ist nicht selten nach kranial in die Region der okzipitalen Kondylen intrudiert und man findet eine erhöhte Weite der Synchondrosis sphenoccipitalis. Eine Abwärtsflexion der unteren Squama occipitalis ist ebenfalls zuweilen erkennbar.

Die Fossa pituitaris stellt sich in den meisten Fällen seicht dar.

Insgesamt konnten die bereits 1908 von Hultkrantz an anatomischen Schädelpräparaten gewonnenen Erkenntnissen *in vivo* bestätigt und in ihrer morphologischen Variabilität präzisiert werden. Dies betrifft vor allem die syndromspezifische Hypoplasie der vorderen Schädelbasis und des Mittelgesichts sowie den typisch brachycephalen Aufbau des dysostotischen Gesichtsschädels.

2.3 Zähne

Bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis sind obligate dentale Symptome festzustellen (Hardt 1973), die von Jensen und Kreiborg (1990) als Formations-, Entwicklungs- und Durchbruchsanomalien der bleibenden Zähne bezeichnet wurden:

- Milchzahnpersistenz
- Retention permanenter Zähne
- Verlagerung permanenter Zähne
- Überzahl permanenter Zähne
- Kronen-, Wurzeldefekte und Deformationen

Überdies sind fakultative Symptome wie folliculäre Zysten sowie Milchzahnmesiodentes zu beobachten.

Als auffallendstes dentales Symptom bei der Dysostosis cleidocranialis wird von den meisten Autoren die Hyperodontie⁹ betrachtet. Häufig wird bei diesen Patienten eine abnorm große Anzahl von Zähnen erwähnt, teilweise bis zu 60 und mehr Zähnen. Die überzähligen Zähne sind nach Russewa und Peschterski (1968) für die erschwerte Kaufunktion, Parodontopathien, chronische Abszesse, plötzliche stechende Schmerzen in Kiefer, Ohr und Augen, spontanen Tränenfluss und Migräne verantwortlich sind.

Die Zahnüberzahl tritt vorwiegend im Prämolaren- und im Inzisalbereich des Unterkiefers und mit geringerer Ausprägung im Molarenbereich des Unterkiefers auf. Eine Über- oder Unterzahl von Milchmolaren ist ebenso selten wie jene von bleibenden Molaren. Im Prämolaren- und Eckzahnbereich finden sich die

⁹ Überzählige Zahnanlagen beschrieb bereits im Frühmittelalter Paul von Aegina, der 636 die Entfernung überzähliger Zähne forderte, wenn sie die Ursache von Unregelmäßigkeiten bildeten (zit. n. Rinderer 1966)

häufigsten Verdoppelungen der beiden Zahngruppen. Röntgenologisch lassen sich zuweilen mehr als vier überzählige Prämolaren pro Seite feststellen, die retiniert sind und eine Inversion aufweisen. Auch distal der Achter im Ober- und Unterkiefer treten noch weit im aufsteigenden Ast bzw. im Tuberbereich überzählige Zähne auf. Selten tritt auch eine Zahnreduktion im Molaren- und Prämolarenbereich auf.

Die überzähligen Zähne zeigen oft eine extreme vertikale, mesioanguläre, horizontale oder distoanguläre Retention. Die Lageveränderung besteht in einer Achsendrehung um die Querachse (Inversion) oder in einer Veränderung des Standortes (Aberration).

Die Zahnüberzahl steht einerseits mit der Persistenz der verspätet durchgebrochenen Milchzähne bis zur Pubertät oder bis ins Erwachsenenalter, andererseits mit dem ebenfalls verspäteten oder gänzlich ausbleibenden Durchbruch der bleibenden Dentition im Zusammenhang. Im manchen Fällen koexistieren persistierende Milchzähne lebenslang neben bleibenden Zähnen.

Das Ausmaß der Retention bleibender Zähne variiert zwischen den Zahngruppen (Jensen und Kreiborg 1995). Die bleibenden Sechser und die unteren mittleren Schneidezähne brechen zuerst und häufig spontan in normaler Wachstumsrichtung durch. Eckzähne und Prämolaren erscheinen kaum ohne kieferorthopädische Hilfe durch. Brechen Zähne spontan durch, so sind sie oft klein, verlagert und unvollständig durchgebrochen. Insbesondere die Siebener und Achter sind meist retiniert und verlagert. Als besonderer Ausdruck der Hyperodontie findet sich zuweilen unter den retinierten Zahneinheiten ein *Dens in dente*. Infolge der Durchbruchsstörung kann klinisch eine Hypodontie oder Anodontie auftreten (Hylton und Albright 1970). Einzelne Zähne stehen oft auffallend isoliert, häufig sind ganze Zahngruppen nicht durchgebrochen, obwohl sie in normaler Stellung angelegt sind und ein Hindernis des Durchbruchs durch persistierende Milchzähne nicht mehr gegeben ist.

Shaikh und Shusterman (1998) überprüften, ob die Bildung der bleibenden Dentition bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis verspätet ist und ob das Vorhandensein von überzähligen Zähnen die Reifung der Dentition beeinflusst. Dabei wurde eine Patientengruppe mit einer gleich großen Kontrollgruppe desselben Alters verglichen. Das dentale Entwicklungsstadium wurde anhand von Orthopantomogramm mit Hilfe der Dental Maturity Ratio¹⁰ bewertet. Insgesamt wiesen die Patienten mit Dysostosis cleidocranialis eine um etwa 2,1 Jahre verspätete Zahnbildung auf. Bei Patienten mit überzähligen Zähnen war eine zusätzliche Verspätung der Zahnbildung um 1,5 Jahre festzustellen.

Fleischer-Peters und Müßig (1988) beobachteten bei Jungen mit Dysostosis cleidocranialis eine gleichmäßige Entwicklungsverzögerung aller Zahneinheiten von 38,6 Monaten. Bei den Mädchen war die Mineralisation der seitlichen unteren Schneidezähne besonders retardiert. Überdies fanden die Autoren im Unterkieferseitenzahnbereich die größte, im Unterkieferschneidezahnbereich die geringste Zahl überzählige Zahnkeime. So genannte „Neuner“ konnten bei zwei Patienten in beiden Quadranten des Oberkiefers gefunden werden.

Jensen und Kreiborg (1990) beschrieben diverse Kronen- und Wurzeldeformationen, die hauptsächlich bei der bleibenden Dentition von Patienten mit Dysostosis cleidocranialis aufgefunden wurden, jedoch auch bei Milchzähnen vorkommen. Beschrieben wurden beispielsweise ein zweiwurzeliger Milcheckzahn, eine „bulböse“ Formation mit der Konsistenz einer Schmelzperle in der Furkation eines bleibenden Molaren, ein Tuberculum Carabelli an einem unteren Sechser sowie akzessorische Höcker bei den unteren Prämolaren und oberen Molaren. Die Molaren können bajonettartige Wurzeln aufweisen oder sind dünn und dilaziert. Häufig treten auch konisch geformte Zähne als Prämolaren oder Molaren auf.

¹⁰ DMR: geschätztes dentales Alter dividiert durch chronologisches Alter

Die Kronen der durchgebrochenen bleibenden Zähne sind oft irregulär geformt und weisen Schmelz-Dentindefekte auf. Multiple Zahndystrophien, ein Fehlen des Schmelzes und deformierte Zähne werden sehr häufig erwähnt. Die Wurzeln sind uneben, gekrümmt oder hakenförmig. Russewa und Peschterski (1968) beobachteten erstaunlich gekrümmte Wurzeln (bis zu 180°) regellos liegender überzähliger Zähne, die sich in der Nähe des Foramen mentale, infraorbitale, incisivum und des Canalis mandibulae befanden.

Häufig wurden Geminationen, Dilazationen, Inversionen sowie Odontoide beobachtet (Weyers 1966, Douglas und Greene 1969). Die oft in der Oberkiefermitte anzutreffenden rudimentären Odontoide gehen aus entwicklungs geschichtlich präformierten Zahnleistenanteilen hervor, die nur in Ausnahmefällen zur Zahnbildung angeregt werden. Sie treten in Zwiebel-, Knospen- oder Zapfenform auf und können bei raumfordernder Ausdehnung ein Dentitionshindernis darstellen. Dagegen stellt der (echte) Mesiodens einen mittelständigen, nahezu vollständig ausgebildeten Zahn dar, der in beiden Dentitionsperioden vorkommt, ungehindert durchbricht und sich unauffällig dem Oberkieferbogen im Milch- und Ersatzgebiss einfügt.

An den retinierten Zähnen lassen sich immer wieder follikuläre Zysten beobachten, die die Proliferation und Degeneration des Epithels rund um die Zahnkrone zur Folge haben und radikuläre Resorptionen sowie axiale Deviationen der durchgebrochenen Zähne bedingen können. Eine multiple Zystenbildung gefährdet durch weitgehende Destruktion den Knochen und führt manchmal zu Spontanfrakturen.

2.4 Schlüsselbein und obere Extremitäten

Die Schlüsselbeindefekte stellen das wohl verbreitetste und für die Bezeichnung dieser Krankheit mitentscheidende Symptom dar, da die Schlüsselbeine am frühesten verknöchern. Neben der Clavicula und dem

übrigen Schultergürtel sind auch die Ober- und Unterarmknochen sowie die Handknochen betroffen. In seltenen Fällen können die oberen Extremitäten insgesamt verkümmert sein.

Die Claviculaanomalien kommen in vielfältigen Variationen und Ausprägungen vor und reichen von kleinen Defekten an einem Schlüsselbein bis zum kompletten Fehlen beider Knochen. Bei 10% der beobachteten Fälle fehlen die Schlüsselbeine völlig (Soule 1946, Forland 1962, Shafer et al. 1963, Hardt 1973), dann erscheint der Hals lang, die Schultern schmal. Das vollständige Fehlen der Schlüsselbeine ist daran erkennbar, dass bei Kontraktion beider Mm. pectorales die Schultern vor dem Brustbein einander berühren.

Generell rudimentäre Anlagen in Form kleiner Knochenstümpfe finden sich medial am Sternumgelenk. Bereits Stocks und Barrington (1925) stellten fest, dass häufig das äußere Ende der Schlüsselbeine fehlt, während das sternale Ende vorhanden ist. Auch die umgekehrte Variante wurde beobachtet. Oft sind auch zwei Segmente pro Schlüsselbein vorhanden. Das innere Fragment ist häufiger das größere der beiden, das äußere Fragment erreicht das Akromion nicht. Die von Archer (1951) untersuchten Röntgenbilder ergaben eine Kontinuitätsunterbrechung im mittleren Drittel jedes Schlüsselbeins.

In sehr seltenen Fällen sind drei Fragmente des Schlüsselbeins auf beiden Seiten vorhanden. Nettlesheim (1926) berichtete den Fall eines Patienten mit Dysostosis cleidocranialis, dessen Clavicula auf der rechten Seite aus zwei Fragmenten, auf der linken Seite aus drei Fragmenten bestand.

Die Schlüsselbeine sind am sternalen und weniger deutlich auch am akromialen Ende kolbig aufgetrieben und nur unwesentlich verkürzt. Die Knochenstruktur der Clavicula kann mitunter osteoporotisch sein.



Abb. 2: Fehlen der Mittelteile der Claviculae. Verengter Thorax mit verzögerter Ossifikation des Sternum.¹¹

Infolge der Schlüsselbeindefekte kommt es auch zu Deformationen der Schultern. Die Clavicula ist teilweise durch einen bindegewebigen Strang ersetzt, der auch durch die Haut zu fühlen ist. Zwischen den beiden Fragmenten liegt dann eine pseudarthrotische Lücke vor, die mit Bindegewebe gefüllt ist. Die Folge ist eine Hypermobilität im Schultergürtel; die Schultern sind leicht abfallend (Hängeschultern) und können mitunter bis zu den Ohren hochgezogen werden. Ein einseitiger Schulterhochstand wurde bereits von Fotopulos (1959) beschrieben. Zuweilen ist die Clavicula auch gegenüber dem Sternum auffallend beweglich. Wenn der Patient beide Schultern miteinander berühren will, springen die lateralen Enden der medialen Hälften durch den Zug des Kopfnickers nach hinten oben vor.

Die Schulterbreite ist schmaler als normal. Die Wachstumshemmung betrifft neben den Schulterblättern auch benachbarte Strukturen. Die Folge davon ist eine hypoplastische Entwicklung der Scapulakörper, die plump erscheinen können und höher und näher zur Achsel als normal liegen. Zudem erscheint ein

¹¹ aus: <http://www.stevensorenson.com/residents6/index.htm>

auffallend breiter Schultergelenkspalt beidseits. Oft fehlt die Fossa supraspinata der Skapula. Betroffen sind auch der Processus coracoideus, der auch fehlen kann, der Processus acromialis sowie die Glenoidkapsel.

Im Oberarmbereich sind die Humerusköpfe hypoplastisch und können aktiv fast bis zur gegenseitigen Berührung vorgeschoben werden. Mitunter subluxiert der Humerus im Schultergelenk nach vorn. Bei der Geburt können die Ossifikationszentren des proximalen Humerus fehlen. Oft trifft man auf eine Aplasie des medialen Epicondylus des Humerus. Nicht selten besteht ein Missverhältnis zwischen der sehr kleinen und flachen Pfanne des Schultergelenks und dem Humeruskopf.

Im Unterarmbereich wurden ein parzielles oder komplettes Fehlen des Radius und des medialen Epicondylus beobachtet. Im manchen Fällen kommt, bedingt durch defekte Entwicklung des Capitulum und des lateralen Epicondylus des Oberarmknochens, eine bilaterale Subluxation des Radius vor. Meistens fällt eine Persistenz der Epiphysenlinie der unteren Ulna und des Radiusendes auf, ein Verkürzen des Radius im Vergleich zur Ulna, so dass das Handgelenk und die Hand in Abduktionsstellung sind. Gelegentlich kommt eine Synostosis zwischen Radius und Ulna vor.

Der Radiuskopf liegt manchmal weiter proximal als normal. Im Zusammenspiel mit einer lateralen Verbiegung des oberen Ulnaschaftes resultiert dann eine mediale Deviation des Oberarmes sowie eine Ellenbogendeformität.

Häufig beobachtet wurden Störungen der Extremitätenknochen unter Bevorzugung der Röhrenknochen an Hand und Fuß. Sie bleiben grazil, ihre Corticalis wird weniger stark entwickelt. Es kommt zu einer Verkürzung und Verbreiterung der Endphalangen, verzögerter Knochenkernentwicklung mit einer verspäteten Ossifikation der Handwurzel oder komplettem Fehlen der Handwurzelknochen, Epiphysenanomalien wie Olecranon bipartitum, multiplen Pseudoepiphysen der Metakarpalen und überzähligen Epiphysen. Beschrieben wurden Poly- und Syndaktylien, doppelte Metakarpalknochen, manchmal Klinodaktylien, Zapfenepiphysen an Händen sowie Akroosteolyseprozesse.



Abb. 3: Bei der Hand sind häufig akzessorische Epiphysen der Metakarpalen zu beobachten. Die Endphalangen laufen oft spitz zu, die zweiten Metakarpalen sind elongiert.

Das Vorhandensein auffällig breiter Epiphysen auf beiden Enden der Metakarpalen wurde oft erwähnt. Die Tuberositas phalangis distalis ist unterentwickelt oder fehlt. Die terminalen Phalangen sind kurz, die intermediären Phalangen sind klein und breit oder fehlen. Der Calcaneus ist kurz. Zwischen dem II. und V. Metakarpale sind basale Pseudoepiphysen auf dem Röntgenbild sichtbar, in der III. und IV. Pseudoepiphyse sind sie mit der Diaphyse verschmolzen. Die Handknochen sind kurz mit einem eher dicken Cortex. Unterbrechungslinien treten an den Metakarpalen auf. Die terminalen Phalangen der Finger verjüngen sich distal von der Basis her. Die Nageltuberositäten können fehlen, die Akren arachnodaktyl wirken. Die Fingernägel sind dünn und biegsam.

2.5 Rumpf

Eine ausgeprägte Symptomenvielfalt lässt sich bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis auch am Rumpf feststellen.

Die Wirbelsäule ist bei fast allen Patienten betroffen. Dabei ist eine allgemeine Kyphoskoliose insbesondere im Bereich der Brustwirbelsäule, teilweise aufgrund von Wirbeldysplasien, oder eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule anzutreffen. Ebenfalls sehr häufig ist eine akzentuierte Lordose, Kyphose und Skoliose der gesamten Wirbelsäule zu finden. Die Wirbelkörper behalten lange ihre pränatale Bikonvexität und größtenteils ihren knorpeligen Charakter. Weiterhin trifft man auch auf eine diffuse Sklerose der Wirbelsäule.

Der Hals zeigt sich auffallend breitbasig, kurz und gedrungen. Entsprechend ist die Halswirbelsäule mitunter erheblich verkürzt. Die kürzere Halswirbelsäule wurde entweder auf die allgemein kleinere Statur der Patienten oder durch auf die häufigen Wirbelanomalien zurückgeführt. Auch kann eine Synostose zwischen Atlas und Os occipitale zu beobachten sein. Die irreguläre Ossifikation der Halswirbel wird durch das Vorhandensein von vielen kleinen Verknöcherungszentren zusätzlich zu den Wirbelkörpern deutlich.

Im Bereich der unteren Halswirbelsäule und oberen Brustwirbelsäule ist eine schmale Spaltbildung der Wirbelbögen und im Bereich der Brustwirbelsäule eine Spindelform der Wirbelkörper zu erkennen. Die Brustwirbelkörper können sehr flach sein und unregelmäßig konturierte Abschlussplatten zeigen. Auch zeichnet sich häufig ein breiter Spalt zwischen den knöchernen Rippen und den Wirbeln ab.

Öfter findet sich eine Hemmungsmisbildung der Wirbelbögen mit Entwicklung einer Spina bifida occulta, die teilweise von den Halswirbeln bis zum VII. Brustwirbel reicht.

Im Lumbalbereich ist häufig eine fehlende Fusion der Wirbelbögen anzutreffen, die mehrere Lumbalwirbel betreffen kann. Grundplatteneinbrüche an den Lendenwirbelkörpern III bis V (Schmorlsche Knötchen), Halbwirbel, Defekte in der Pars intraarticularis, Spondylolysis und Spondylolisthesis sind ebenfalls oft zu beobachten. Das Manubrium ist häufig nicht ossifiziert. Das letzte sakrale Segment und auch der Coccyx können fehlen. Manchmal ist eine Sakralisation des V. Lumbalwirbels oder eine Lumbalisierung des I. Sakralwirbels festzustellen.

Auch die Rippen sind fast immer betroffen. Sie zeigen sich in den meisten Fällen atrophisch, schmal und steil. So können rudimentäre erste Rippen beidseits sowie eine Hypoplasie oder Aplasie der Brustwirbelrippe XII auftreten. Der I. Lendenwirbel kann Lendenrippen vorweisen, auch sind manchmal Halsrippen vorhanden. Der knöchernen Ansatz ist von der Wirbelsäule relativ weit entfernt, und es besteht eine deutlich vergrößerte Knochenknorpeldistanz zwischen Rippenenden und Sternum. Die Rippen zeigen eine diffuse Röntgenopazität.

Ferner beobachtet man bei diesen Patienten eine Deformierung des knöchernen Thorax. Sehr häufig ist der Brustkorb schmal und kann in der frühen Kindheit Atembeschwerden verursachen. Charakteristisch ist ein zapfen- oder konusförmiger Thorax. In der Literatur wurde die Form des Brustkorbes vielfach beschrieben: trichterförmige oder schornsteinartige Form, Tonnen- oder Fassform, flacher Thorax, zeltförmige Verjüngung nach kranial, abdominale und thorakale Prominenz sowie sternale Einbuchtungen. Das Sternum kann normal oder klein sein und zeigt einen unregelmäßigem Umriss.

Das Becken ist bei ausgeprägten Fällen von Dysostosis cleidocranialis schmal und stark hypoplastisch. Die Beckenknochen sind kleiner als normal und weisen eine fast primitive Erscheinung auf. Beim Neugeborenen sind sie zuweilen nicht fühlbar. Bei einer verspäteten Ossifikation der Beckenknochen

bis zum Alter von 25 Jahre bleibt in der Regel eine Residualsklerose und Distorsion zurück.

Bei weiblichen Patienten kommt häufig eine virile Beckenform vor. Häufig zu beobachten sind Spaltbecken, Asymmetrien und eine Verengung von Beckenring und Beckenkanal mit entsprechenden Konsequenzen für eine natürliche Geburt.

Häufig stellen sich die Knorpel-Knochenfugen zwischen den grazen Beckenschaukeln und den relativ kleinen Sitzbeinknochenanlagen ungewöhnlich breit dar. Auch eine Hypoplasie der Iliakflügel ist öfter anzutreffen.

Das Schambein ist bei manchen Fällen in Form einer ungenügenden oder verspäteten Ossifikation von Corpus und Ramus betroffen. Bei Neugeborenen ist zuweilen ein völliges Fehlen des Os pubis zu verzeichnen. Erst im Alter ab 4 Monaten erkennt man dann den Kern des horizontalen Schambeinastes. In der Folge setzt, im Corpus ossis pubis beginnend, eine stark verzögerte Ossifikation mit Auftreten multipler Ossifikationszentren ein.

Die Dicke des Ramus pubicus ist reduziert. Durch ossäre Defekte im Os pubis kommt eine vordere Separation der Beckenknochen vor. Ein komplettes Fehlen der vertikalen Rami des Os pubis sowie unvollständige Konturunterbrechungen auch in den horizontalen Rami sind nicht selten. Der Symphysenspalt bleibt ungewöhnlich breit und lange offen, häufig fehlt der Symphysenknorpel.

Die Knochen der Schambeine zeigen eine mottenfraßähnliche Struktur-
auflockerung.

Die Iliosakralspalten zeichnen sich durch erhebliche Weite und einen steilen Verlauf aus; eine Andeutung der Synchondrosis ischiopubica und Synchondrosis interpubica wurde beschrieben. Die Foramina obturata können nach medial offen sein. Eine fehlende Verknöcherung der Y-Fuge beidseits ist manchmal vorhanden.

Die Form des Os ischii ist vor allem im Bereich des Ramus inferior degeneriert, das Kreuzbein stark gekrümmt, was zum vermehrten Auftreten einer Lendenlordose führt.

Die Verknöcherung des Ramus ischiopubis des Hüftbeins fehlt oft. Eine markante Separation lässt sich beim Acetabulum aufgrund irregulärer Mineralisation der oberen Wände beobachten, wobei kein Cortex sichtbar ist. Ein konstantes und hoch spezifisches Symptom der Dysostosis cleidocranialis scheint die extreme Verengung der Alae ilii bei extremer Hypoplasie des Os ilii zu sein.



Abb. 4: Darmbeinhypoplasie und verzögerte Ossifikation der medialen Schambeine, ausgeprägte Coxa vara.¹²

¹² aus: <http://www.stevensorenson.com/residents6/index.htm>

2.6 Untere Extremitäten

Die Symptomatik an den unteren Extremitäten ist bei den Patienten mit Dysostosis cleidocranialis nicht so ausgeprägt wie im Bereich des Kopfes und der Schulterpartie. Dennoch gibt es einige Anhaltspunkte in der Literatur. So beschrieb Hesse (1925) eine Patientin mit kongenitaler Hüftgelenksluxation. Oft trifft man auf Hüftgelenksdysplasien. Die Hüftgelenkspfanne ist flach und kann Zeichen einer Osteoarthrosis deformans aufweisen. Beschrieben wurde auch ein hoch stehender Trochanter major mit beginnender Pfannenwanderung und Subluxationsstellung des Oberschenkelkopfes.

Die Epiphysen des Femurkopfes sind gerundet, mit einer weiten und irregulären Epiphysenlinie, die eine charakteristische Einkerbung haben kann. Eine erhöhte Knochendensität bei den Metaphysen des Femurs wird zuweilen beschrieben. Der Femurkopf kann breiter als normal sein, der Femurschaft schmal und osteoporotisch. Die Femurhalse sind teilweise pathologisch ossifiziert (Brailsford 1953), häufig deformiert oder fehlen ganz. Durch die starke Verkürzung und Krümmung des Oberschenkelhalses kann eine Coxa vara-Stellung vorkommen. Sie kann bi- oder unilateral auftreten und ist – im Gegensatz zur Annahme von Soule (1946) – nicht immer vorhanden. Bei dem von Crouzon und Bouttier (1921b) beschriebenen Fall war das Acetabulum deformiert und bei einer ausgeprägten Coxa vara die Mobilität der Hüftgelenke sehr erhöht. Ist nur eine Seite betroffen, so erscheint das entsprechende Bein verkürzt und schlaff, und ein „Watschelgang“ tritt auf.

Häufig ist eine Coxa valga, teilweise mit in Kombination mit einer Hüftluxation oder angeborenen Femurpseudarthrose, anzutreffen.

Knie und Patella sind klein und leicht unterentwickelt, die Kniescheiben können auch lateral liegen. Tibia und Fibula sind meist normal entwickelt, zuweilen verkürzt, jedoch lässt sich auch eine Unterentwicklung der tibialen und fibulären Metaphysen beobachten.

Bei den Patienten mit Dysostosis cleidocranialis trifft man auf eine erheblich veränderte Fußform. Typisch sind eine Knick-Senkstellung und Adduktionsneigung der Vorfüße im Sinne eines Sichelfußes, der äußere Fußrand ist beiderseits konvex gebogen. Häufig kommt ein Klumpfuß oder Plattfuß vor (Cooper et al. 2001). Talus und Calcaneus sind meist klein und unterentwickelt.

Die Endglieder der Zehen sind olivenartig aufgetrieben. Die multiple Anlage von Pseudoepiphysen an den Metatarsalen wurde beschrieben (Maas 1954). Manchmal sind überzählige Metatarsalen und sogar Zehen zu erkennen. Eine Dysplasie der Phalangenknochen äußert sich in fehlenden Tubercula der distalen Phalangen, ovalen Epiphysenlinien, plumpen Grund- und Endphalangen der Großzehen, flammenförmig ausgezogenen Endphalangen, Brachymesophalangie und einer Verkürzung von Zehengliedern. Ein Hallux valgus kann beidseits auftreten.

Die Zehennägel sind dünn und biegsam. Es kommen auch „Drumstick“-Nägel und Onychodystrophien vor.

2.7 Muskel- und Nervensystem

Insgesamt besitzen Symptome der Muskulatur bei der Dysostosis cleidocranialis nicht dieselbe Relevanz wie diejenigen der Knochen oder Zähne. Allerdings sind bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis häufig Muskeldystrophien anzutreffen, hauptsächlich im Bereich des Schultergürtels. So beobachteten bereits Fitzwilliams (1910) und Jones (1937) eine abnorme Muskelaktivität, die mit der Art der klavikulären Defizienz variiert.

Das Fehlen des Subclavius, des klavikulären Kopfes des Pectoralis major, der klavikulären Portion des M. trapezius und der distalen Portion des M. deltoideus sind häufig zu beobachten, zuweilen ist auch der M. sternocleido-mastoideus defizient. Auch der Latissimus dorsi ist oftmals nur als dünner Strang tastbar. Der M. deltoideus und der M. brachialis können fast völlig fehlen; an ihrer Stelle

fühlt man teigiges Füllgewebe. Dadurch ist das Rückwärtsstrecken der Arme und die Annäherung der Schulterblätter fast völlig aufgehoben. Die gestreckten Arme sinken über der Horizontalen bald kraftlos herab.

Die Insertionen der Muskeln, welche normalerweise am Schlüsselbein zu finden sind, befinden sich an deren Stümpfen oder fibrösen Ausläufern.

Bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis ist auch eine Beteiligung des Zentralnervensystems möglich. Zentralnervöse Störungen sind bei Dysostosen häufiger als in der Gesamtpopulation. Neben Taubheit und Sprachstörungen wurden vereinzelt auch neurologische Symptome einer basilären Impression beschrieben. Nach Ansicht von Fotopulos (1959), der ausführlich neurologische Symptome beschrieb und sie differenzialdiagnostisch von Prozessen am Hirnstamm und in der hinteren Schädelgrube abgrenzte, sind am häufigsten der Nervus vestibularis sowie der IX. bis XII. Hirnnerv, seltener der N. trigeminus und schließlich die Augenmuskelnerven betroffen. Der N. acusticus und der N. facialis werden auffälligerweise von der basalen Impression verschont.

Oesterreich (1962) beschrieb die Vergesellschaftung einer Dysostosis cleidocranialis mit totaler linksseitiger Facialisparesie vom peripheren Typ und ausgeprägter vegetativer Labilität. Er nahm an, dass eine hochgradige Verbildung der Schädelbasis mit exostotischen Auflagerungen den Fallopschen Kanal und somit den N. facialis beeinträchtigen könne.

Vereinzelt anzutreffen sind Syringomyelie, eine Aplasie der präfrontalen Gehirnwindungen mit Atrophie oder Agenesie des Gyrus cingularis und dem vorderen Drittel des Corpus callosum, Hirnzysten, entzündliche und hämorrhagische Läsionen des Gehirns, Abducensparese, Gesichtsparese sowie eine allgemeine Areflexie und Sensibilitätsstörungen. Ebenso wurde über Krampfleiden mit entsprechenden EEG-Veränderungen berichtet (Archer und Henderson 1951).

Forland (1962) berichtete über zwei Fälle mit Dysostosis cleidocranialis, bei welchen der Druck auf den Plexus brachialis oder auf die Arteria subclavia durch die Schlüsselbeinfragmente neurologische und vaskuläre Symptome hervorrief.

Eine Kombination von Dysostosis cleidocranialis mit psychotischen Störungen beschrieben Kilgore und Lasker (1946). Die geistige Entwicklung der Patienten scheint meist ungestört zu verlaufen; auch wurden keine Merkmale einer hirneigenen Wesensänderung gefunden (Weil 1957).

Die zentralnervösen Veränderungen wurden einerseits als Sekundärfolge der anomalen Schädelverknöcherung interpretiert. So sind periphere Hirnnervenläsionen im Zusammenhang mit der Hypoplasie des Gesichtsschädels und den Schädelbasisveränderungen, wie etwa der basilären Impression, zwanglos erklärbar. Andererseits verursacht die mangelnde Schädelverknöcherung bei der Geburt bereits das Risiko einer Hirnschädigung, welches bei den familiären Fällen noch durch die häufige Beckendysostose der Mutter erhöht wird. Auch im postpartalen Leben erhöhen die lange persistierenden offenen Fontanellen und Suturen die Vulnerabilität des Gehirns. Progrediente Veränderungen im Bereich der Seitenventrikel könnten die Ursache für spätere kognitive Defekte und psychische Störungen darstellen.

3 ÄTIOPATHOGENESE

3.1 Frühe Erklärungsansätze

Bereits frühzeitig wurde über die Ursachen der Dysostosis cleidocranialis spekuliert. So erkannte Martin bereits 1765 den hereditären Charakter dieser Erkrankung; Marie und Sinton (1897a,b) erwähnten bei ihrer Beschreibung der Dysostosis cleidocranialis die Heredität als obligaten Faktor. Hultkrantz (1908) führte die Dysostosis cleidocranialis auf primäre „Veränderungen der elterlichen Keime“ zurück.

Gegenbauer (1864) wies darauf hin, dass die Clavicula der zuerst verknöcherte Skeletteil ist, das Mittelstück entstehe aus bindegewebiger Verknöcherung und sei im Gegensatz zum sternalen und akromialen Ende nicht knorpelig präformiert. Aus dem aus indifferentem Gewebe entstehenden Knochenkern beginne sich sowohl nach dem Sternum als auch nach dem Akromion hin Knorpelgewebe anzubilden. Von dem in der Mitte der Anlage zuerst aufgetretenen Knochenstückchen aus erstreckte sich Knochengewebe über dem Knorpel. Insofern schien es Hesse (1925) erklärlich, dass die Verknöcherung des zentralen Teiles ausbleiben könne.

Hesse berichtete 1925 über die verschiedenen bis zu dieser Zeit in der Literatur vertretenen Erklärungsansätze:

- Atavismus: Die vergleichende Anatomie kennt bei Karnivoren und Ungulaten ein gänzlich fehlendes oder eine nur rudimentäre Entwicklung der Clavicula. Bei Reptilien, Vögeln und Säugetieren, deren vordere Extremitäten nur zum Gehen dienen, fehlt die Clavicula, tritt aber im embryonalen Leben vorübergehend auf und kann später durch Rudimente angedeutet sein;
- Erblichkeit: Dafür sprechen verschiedene Beobachtungen, bei welchen eine direkte Erblichkeit und ein familiäres Auftreten korreliert sind;

- Entwicklungsstörungen des Keimes, endogene Ursachen;
- intrauterine Erkrankungen des Fötus;
- amniotische Verwachsungen oder Fruchtwasserdruck (Jansen 1921);
- Lues congenita.

Hesse (1925) selbst zog weder den Fruchtwasserdruck noch die Lues als ätiologische Faktoren in Betracht¹³. Vielmehr meinte er, dass diese Anomalie aufgrund einer fehlerhaften Anlage in den Geschlechtszellen der Eltern und infolge endokriner Störungen auftrete.

Bauer (1930)¹⁴ vermutete die Existenz eines für das gesamte mesenchymale Gewebe verantwortlichen Gens, da bei Dysostosis cleidocranialis das gesamte Bindegewebe und insbesondere die Muskulatur unterentwickelt sei.

Engel (1937) unterstützte die damals bereits allgemein vertretene Meinung, die Dysostosis cleidocranialis sei hereditärer Genese, wobei es sich um eine genotypisch bedingte, auf Mutation beruhende allgemeine Skelettanomalie zu handeln scheint, deren Ursache in einer Störung der Verknöcherung fast aller bindegewebig angelegten Knochen liege.

Soule (1946) stellte fest, dass die Krankheit sich gleichmäßig auf männliche und weibliche Individuen übertrage. Außerdem versuchte er nachzuweisen, dass meist zwei Generationen betroffen seien, bis die Krankheit in den Folgegenerationen verschwinde. Diese Meinung vertraten auch andere Autoren¹⁵. Jackson (1951) konnte nach Untersuchung von Familienstamm-

¹³ Diese Ansicht fand auch bei späteren Autoren Unterstützung. So stellte Zilkens (1927) fest, dass weder bei der Lues congenita ein Schlüsselbeindefekt noch Anzeichen von Knochensyphilis bei Schädeln von Dysostotikern gefunden worden seien. Mechanische Entstehungstheorien der Dysostosis cleidocranialis wurden später auch von Köhler (1939) und Fairbank (1949) abgelehnt.

¹⁴ zit. n. Kunad und Ache (1962)

¹⁵ Marie und Sinton (1887), Fitchet (1929), Lyons und Sawyer (1944)

bäume diese Theorie nicht bestätigen. Er nahm vielmehr an, dass die Dysostosis cleidocranialis aufgrund ihrer Beschwerdelosigkeit zuweilen nicht diagnostiziert werde.

Lasker (1946) erkannte den autosomal dominanten Charakter der Dysostosis cleidocranialis, welche sich nach den Mendel'schen Gesetzen mit hoher Penetranz vererbt. Auch Besserer (1950) vertrat den Standpunkt, dass die Missbildung dominant vererblich sei und im Phänotyp eine hohe Penetranz zeige. Herndon (1951) und Witkop-Oostenrijk (1957) stellten dem angeborenen Typ von Dysostosis cleidocranialis einen umweltbedingten gegenüber. Sie glaubten, dass die Ossifikation auf ein bestimmtes dominantes Gen zurückzuführen sei, dessen Mutation zum Voll- oder Teilbild der Dysostosis cleidocranialis führen und je nach Penetranz über eine oder mehrere Generationen bestehen bleiben könne.

Im Hinblick auf den ätiopathogenetischen Mechanismus der Krankheitsentstehung zog Engel (1937) eine Beteiligung der Hypophyse in Betracht, ähnlich wie Winkler (1937). Auch Köhler (1939) neigte der Hypothese zu, dass ein noch unbekanntes Zentrum die Verknöcherung der bindegewebig angelegten Knochen leite und die normale Funktion dieses Zentrums gestört sei. Ruggeri (1940) sah in der Dysostosis cleidocranialis eine dienzephalohypophysäre Störung, die in Form einer Akromikrie den Gegenpol zur Akromegalie darstellt.

Massler et al. (1941) untersuchten die Rolle der Hypophyse beim Zahndurchbruch. Bei hypophysektomierten Tieren sistierte der Durchbruch der Zähne, nicht jedoch das Wurzelwachstum. Die Wurzeln bildeten sich jedoch gekrümmt und faltig aus. Ähnliche Wurzelanomalien wurden auch bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis gefunden. Die genannten Autoren fanden zudem, dass nach Hypophysektomie die Durchblutung des parodontalen Gewebes und die Durchbruchrate reduziert wird, während sich bei Hyperpituitarismus eine erhöhte Vaskularisation der parodontalen Gewebe und somit eine erhöhte

Durchbruchsrates findet. Diese Befunde wurden als Stützung der Hypothese einer hypophysären Dysfunktion als Grundlage der Dysostosis cleidocranialis gewertet.

Froehlich (1949) sah den Angriffspunkt der Genwirkung auf ein embryonales Organisationszentrum im Hypophysen-Zwischenhirnbereich gerichtet, nach Loepp und Lorenz (1954) könne die Dysostosis cleidocranialis Folge einer Funktionsstörung des „parahypophysären Zwischenhirns“ sein. Schäfer (1956) unterstützte die Hypothese, dass ein unbekanntes Zentrum die Verknöcherung der bindegewebig angelegten Knochen auslöse und dass die normale Funktion dieses Zentrums gestört sei.

3.2 Genetik

Nach heutigem Wissensstand weist die Dysostosis cleidocranialis einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus mit vollständiger Penetranz und stark variabler Expressivität auf (Chitayat et al. 1992). Zackai et al. (1997) stellten fest, dass die Eltern der von ihnen beobachteten Patienten gesund waren. Bei der Interpretation dieses Befundes gaben sie der Annahme einer autosomal-dominanten Form mit Keimlinienmosaizismus¹⁶ den Vorzug gegenüber einer rezessiven Form der Dysostosis cleidocranialis (Goodman et al. 1975).

Lukinmaa und Jensen (1995) identifizierten bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis Anomalien des 6. und des 8. Chromosoms, die auf Chromosom 6p lokalisiert wurden.

¹⁶ Keimlinienmosaizismus kommt auch in anderen autosomal-dominant vererbten skelettalen Dysplasien vor, wie Achondroplasie, Crouzon-Syndrom, Apert-Syndrom, spondyloepiphyseale Dysplasie.

Auch Ramesar et al. (1996) beschrieben den Genlocus für Dysostosis cleidocranialis. Die Autoren untersuchten 38 Familienmitglieder dreier Generationen der „Arnold-Familie“ mit klinisch und röntgenologisch gesicherter Dysostosis cleidocranialis. Diese Familie aus Kapstadt war bereits von Jackson (1951a) untersucht worden und umfasste inzwischen etwa 1000 Individuen. Mit Hilfe von Mikrosatellitenmarkern analysierten Ramesar et al. (1996) 12 Loci und konnten die die Lokalisation dieses Gens auf 6p21 bestätigen¹⁷.

Skelettale Dysplasien können durch Defekte der regulatorischen und strukturellen Proteine, welche die Entstehung, Differenzierung und das Wachstum von Knorpel und Knochen kontrollieren, entstehen. Eine wesentliche Rolle bei der Knochenentstehung spielen die Wachstumsfaktoren, deren Rezeptoren und die Transkriptionsfaktoren.

Besonders bedeutsam für die Pathogenese der Dysostosis cleidocranialis ist der Core binding factor (CBF)¹⁸, ein heterodimerischer Transkriptionsfaktor, bestehend aus α - und β -Untereinheiten (Zhang et al. 1997). Die CBF-Aktivität kann nur durch das Zusammenspiel der Untereinheiten ausgeübt werden.

Es existieren mindestens drei Gene, CBFA1, CBFA2 und CBFA3¹⁹, welche die α -Untereinheiten kodieren (Ito 1996). Die β -Untereinheit wird von CBFB kodiert (Speck und Terry 1995). Strukturelle Alterationen der Gene einzelner

¹⁷ Das Dysostosis cleidocranialis-Gen liegt zentrometrisch zum Marker D6S 451 und telometrisch zu D6S 466. Dieses Gen befindet sich in einer Region von 4 und 5 cM zwischen D6S 451 und D6S 456. Bei Feldman et al. (1995) liegt dieses Gen zwischen D6S 282 und D6S 271. Diese Diskrepanz kann einerseits durch eine genetische Heterogenität der Dysostosis cleidocranialis oder durch einen Fehler verursacht sein.

¹⁸ CBF wird auch bezeichnet als PEBP2

¹⁹ core binding factor alpha 1,2,3. CBFA1 wird auch bezeichnet als PEBP2 α A/RUNX2/AML3/OSF2 (osteoblast specific transcription factor 2), CBFA2 als AML1/PEBP2 α B und CBFA3 als PEBP2 α C.

Untereinheiten können die regulatorische Rolle der anderen Untereinheiten beeinträchtigen.

Die CBF α -Proteine enthalten eine aus 128 Aminosäuren zusammengesetzte Domäne (so genannte „Runt-Domäne“²⁰), welche für die DNA- Bindung und für die Heterodimerisations-Aktivitäten verantwortlich ist (Kagoshima et al. 1993). Runt-Domäne- Faktoren sind Promotor-Organisatoren, welche mit benachbarten Faktoren kooperieren und bringen so transkriptionelle Co-Aktivatoren und Co-Repressoren dazu, die Expression von gewebespezifischen Genen zu regulieren. Die Inhaltsfaktoren der Runt-Domäne weisen bei Säugetieren eine strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit auf und spielen eine essenzielle Rolle bei der Osteogenese (CBFA1) und Hämatopoese (CBFA1, CBFA2, CBF β) (Westendorf und Hiebert 1999).

Die Knochenentstehung ist ein sorgfältig kontrollierter Entwicklungsprozess, bei dem zellspezifische Programme zur Produktion von Chondrozyten und Osteoblasten führen. Die Differenzierung ist abhängig vom Vorhandensein von mesenchymalen Stammzellen einer bestimmten Linie, gefolgt von der Induktion der gewebespezifischen Muster der Genexpression (Franceschi 1999). Wie Genanalysen zeigten, ist CBFA1 essenziell für die Reifung der Osteoblasten²¹ und ein Master-Gen für die osteoblastenspezifische Genexpression (Owen und Karsenty 1998). Als wohl erster identifizierter osteoblastenspezifischer Transkriptionsfaktor erfährt CBFA1 eine frühe Expression in der Osteoblastenlinie und interagiert mit spezifischen DNA-Sequenzen aus der Osteokalzin-Promotorregion, welche mitentscheidend für seine selektive Expression in Osteoblasten ist. Nach Expression von CBFA1 sind Osteoprogenitorzellen an der Induktion von Osteokalzin und anderen Osteoblasten-verwandten Proteinen beteiligt. Erfährt dieses Gen eine Expression in nicht-skelettalen Ursprungszellen, bekommen diese Zellen viele Osteoblasteneigenschaften (Shapiro 1999).

²⁰ wegen ihrer Homologie zum Drosophila Gen „runt“

²¹ Lee et al. 1997, Mundlos et al. 1997, Komori 1998, Komori und Kishimoto 1998

Damit ist CBFA1 essenziell sowohl für die membranöse als auch für die enchondrale Knochenbildung²² und zeigt während der ersten Phase der Ossifikation eine starke Expressionsrate.

Diese Erkenntnisse wurden durch Tierstudien initiiert, die zeigten, dass eine Deletion des CBFA1-Gens ein Fehlen der Knochenbildung zur Folge hat. Bereits Selby und Selby (1978) kreierten durch die Bestrahlung von Mäusen Mutanten mit einem sehr ähnlichen Phänotyp wie bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis und fanden in den entsprechenden CBFA1-Allelen der betroffenen Tiere eine Deletion.

Durch eine Reihe weiterer Experimente mit mutierten, so genannten „knock-out“-Mäusen wurde die Rolle von CBFA1 während der Knochenentwicklung näher charakterisiert. So kreierten Otto et al. (1997) CBFA1-lose Mäuse und induzierten dadurch eine Dysostosis cleidocranialis. Die Embryonen vom Wildtyp und heterozygoten Typ (CBFA1 +/-) zeigten am Tag 16,5 post coitum enchondrale Ossifikationszentren mit Vaskularisation und Markpopulation mit hämatopoetischen Zellen. Die Ossifikation war beim Wildtyp weiter fortgeschritten. Während bei den heterozygoten Mäusen die Osteoblastendifferenzierung nur wenig gestört war, fehlten bei den homozygoten (CBFA1 -/-) Mäusen jegliche Osteoblastendifferenzierung, Ossifikationszentren und Markformation. Das periostale Mesenchym war dünner. Am Tag 19,5 post coitum war die Schlüsselbeinstruktur des Wildtyps gut entwickelt, beim heterozygoten Typ war eine Verspätung festzustellen. Den homozygoten Mutanten fehlte das zelluläre Mesenchym in der Schlüsselbeinregion.

Bei den heterozygoten (CBFA1 +/-) Mäusen traten die primäre Zahnstrukturen etwas verspätet, aber morphologisch normal auf. Bei den homozygoten Mäusen waren sie hypoplastisch, wenngleich ein Unterscheiden zwischen primärer und sekundärer Dentition möglich war.

²² Mundlos et al. 1997, 1999; Otto et al. 1997

Von D'Souza et al. (1999) durchgeführte RT-PCR und In-situ-Hybridisationsanalysen bei Mäusen über die Rolle von CBFA1 bei der Zahnentwicklung ergaben, dass CBFA1 ein einziges Expressionsmuster im dentalen Mesenchym während der epithelialen Morphogenese aufweist. CBFA1 ist „unterreguliert“ in entdifferenzierten Odontoblasten und erfährt eine Expression in vom Ektoderm abstammenden Ameloblasten während der Maturationsphase der Schmelzbildung.

Die Rolle von CBFA1 in der Zahnmorphogenese zeigt sich ferner bei den hypoplastischen und missbildeten Zahnorganen von CBFA1(-/-)-Mäusen. Diese Zahngebilde zeigen ein Mangel an Odontoblasten- und Ameloblastendifferenzierung und normaler Dentin- und Schmelzmatrix. Insgesamt ergibt sich eine nicht-redundante Rolle des CBFA1 in der Zahnentwicklung, die von der Knochenentwicklung zu unterscheiden ist. CBFA1 ist während der Odontogenese nicht in die frühe Morphogenese eingebunden, reguliert aber die epithelial-mesenchymalen Schlüsselinteraktionen, die den Fortschritt der Morphogenese und die histologische Differenzierung des epithelialen Schmelzorgans kontrollieren.

Der Verlust eines CBFA1-Allels (+/-) führt neben einer beträchtlichen Reduktion der Knochenzellen, Gewebsproteine und der Aktivität der alkalischen Phosphatase also mit Schlüsselbeinhypoplasie, einem verspäteten Fontanellenschluss und weiteren Skelettanomalien zu einem ähnlichen Phänotyp wie bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. Somit kann das heterozygote Fehlen eines CBFA1-Allels bei der Maus als Modell für die humane Dysostosis cleidocranialis dienen²³.

²³ Die Analyse der humanen und murinen CBFA1 cDNA-Sequenzen zeigt eine 98% Homologie in der Kodierungssequenz und 96% in der 5'-untranslatierten Sequenz (Geoffroy et al. 1998). Die Aminosäure-Sequenzen der Runt-Domäne der menschlichen und murinen Proteine, welche durch CBFA1 kodiert sind, sind identisch.

Beim Menschen findet das Mapping des CBFA1-Gens auf Chromosom 6p12.3 – p21.1 statt. Damit liegt der Genlocus für die Dysostosis cleidocranialis innerhalb einer Region, die CBFA1 enthält (Mundlos 1999).

Bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis wurden etliche heterozygotische Mutationen im CBFA1 entdeckt. Lee et al. (1997), die zwei De novo-Mutationen des CBFA1-Gens bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis beschrieben²⁴, nahmen aufgrund der gemeinsamen Lokalisation auf dem Chromosom 6p21, der Funktion von CBFA1 und den klinischen Symptomen der Dysostosis cleidocranialis an, dass die Mutation im CBFA1-Gen eine Haploinsuffizienz und sekundär durch Alteration der terminalen Osteoblastendifferenzierung die verspätete Ossifikation beim Phänotyp der Dysostosis cleidocranialis bewirke.

Nach Mundlos et al. (1997) spaltet sich in manchen Familien mit Fällen von Dysostosis cleidocranialis der Phänotyp mit Deletionen auf, und es resultieren Heterozygoten ohne CBFA1. In anderen Familien führten Insertionen, Deletionen und neue Mutationen zu (translationellen) Stop-Codons in der DNA-Bindungs-Domäne oder in der C-terminalen Region. Die Defekte legen das Vorliegen einer Genanomalie nahe, welche nicht nur während der frühen Entwicklungsphase wirkt, sondern auch im gesamten fetalen Leben und beim postnatalen Wachstum.

Quack et al. (1999) analysierten das CBFA1-Gen bei 42 Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. In 18 Fällen wurden die Mutationen in der Codon-Region der CBFA1-Gene gefunden, darunter 8 frame-shift Mutationen (Rasterverschiebungen), 2 nonsense Mutationen, 9 missense Mutationen und 2 neuartige Polymorphismen. Entscheidend für die CBFA1-Funktion war die missense Mutation an der Stelle Arginin 225 (R225).

²⁴ Beide Mutationen resultierten aus der Substitution von Aminosäuren in der DNA-Bindungsdomäne – in beiden Fällen wurden im Exon 4 des CBFA1 fehlerhafte Substitutionen gefunden – und verhinderten die DNA-Bindungsfähigkeit von CBFA1 zu den bekannten Zielsequenzen.

Quack et al. (2000) dokumentieren den Fall eines Patienten mit einer schweren Form von Dysostosis cleidocranialis und einer frame-shift Mutation im Codon 402. Der Patient zeigte zusätzlich eine Osteoporose mit rezidivierenden Knochenfrakturen und Skoliose. Dies zeigt, dass CBFA1 neben seiner Funktion bei der Knochenentwicklung auch an der Stabilität von erwachsenem Knochen beteiligt ist.

Um die CBFA1-Mutationen in verschiedenen funktionellen Domänen mit dem klinischen Spektrum der Dysostosis cleidocranialis zu vergleichen, wurden in einer Arbeit von Zhou et al. (1999) 26 verschiedene Fälle analysiert und 16 neue Mutationen in 17 Familien gefunden. Die meisten dieser Mutationen waren De-novo missense-Mutationen in der Runt-Domäne und verhinderten sowohl eine DNA-Bindung als auch eine Transaktivierung von Reporter-Genen. Durch Verhinderung der Transaktivierung der mutierten Proteine mit nachfolgender Haploinsuffizienz führen sie zum klassischen Phänotyp der Dysostosis cleidocranialis. Ferner wurden drei hypomorphe Mutationen identifiziert, welche sowohl ein klassisches und mildes klinisches Spektrum von Dysostosis cleidocranialis als auch einen „dentalen“ Phänotyp verursachten. Dieser ist charakterisiert durch verspätetes Durchbrechen der bleibenden Zähne und isolierte dentale Anomalien ohne die skelettalen Anzeichen der Dysostosis cleidocranialis.

Zhang et al. (2000) fanden sechs verschiedene Mutationstypen in CBFA1 bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis. Vier Fälle waren vergleichbar mit den schon beschriebenen Mutationen: eine hemizygote Deletion sowie zwei nonsense und eine missense Mutation in der Runt-domain, welche die DNA-Bindungsaktivität zu CBFA 1 unterband. Die verbliebenen zwei Mutationen waren neuartig.

Da es keinen phänotypischen Unterschied zwischen Patienten mit Deletionen bzw. frame-shift Mutationen und solchen mit anderen intragenetischen Mutationen gibt, dürfte die Dysostosis cleidocranialis generell durch eine Haploinsuffizienz verursacht werden.

3.3 Pathogenese

3.3.1 Physiologische Entwicklungsaspekte

Die bei der Dysostosis cleidocranialis betroffenen Knochen ossifizieren normalerweise bereits im frühen fetalen Leben. Die Knochenbildung des Skeletts beginnt mit der desmalen Ossifikation der Clavicula ab der 5.-6. Embryonalwoche. Auch die Knochen des Schädeldaches und fast alle Knochen des Gesichtsschädels entstehen unmittelbar aus dem Mesenchym²⁵. Ab der 5. Woche entsteht der knöcherne Unterkiefer²⁶, in der 6. Woche wächst der Oberkieferwulst nach vorn und vereinigt sich mit dem mesialen Nasenfortsatz der Hirnkapsel. Auch das Schädeldach, der Arcus vertebrae, das zweite und dritte Metakarpale und die distalen Phalangen von Hand und Fuß beginnen zwischen der 6. und 8. Woche zu verknöchern. Folglich wirkt sich die genetisch bedingte Ossifikationsstörung bei der Dysostosis cleidocranialis bereits zu diesem Zeitpunkt aus und ergreift zunächst Schlüsselbeine und Schädeldach (Buhn und Beckmann 1958, Koch und Hammer 1978).

Bemerkenswerterweise ist der Unterkiefer, dessen Entwicklung zwischen Schlüsselbeinen und Schädeldach beginnt, bis auf die zuweilen persistierende Symphyse von primären Ossifikationsstörungen wenig betroffen. Auch die Bildung der Milchzähne, deren Zahnleisten in der 7. Woche entstehen, verläuft anscheinend weitgehend ungestört. Hingegen sind die bleibenden Zähne, die in der 17. Fetalwoche angelegt werden, häufig betroffen²⁷.

²⁵ Der Schädel entwickelt sich im Mesenchym um das Zentralnervensystem aus knorpeligen Anlagen und aus Deckknochen. Die knorpeligen Anlagen ossifizieren in der Ontogenese als Ersatzknochen und vergrößern sich durch Zuwachsknochen. Im Bindegewebe entwickeln sich als Deckknochen das Schädeldach und Teile der Schädelseitenwand. Am Gesichtsschädel entwickeln sich als Deckknochen das Kieferskelett und einige Elemente des Nasenskeletts.

²⁶ Am Viszeralkranium wird als Bestandteil des ersten Viszeralbogens der Meckel'sche Knorpel angelegt. Lateral davon bildet sich der definitive Unterkiefer als Deckknochen.

²⁷ Die Knochen entwickeln sich aus dem Mesoderm, während die betroffenen bleibenden Zähne sich aus dem Ektoderm entwickeln. Folglich sind zwei der drei Keimblätter betroffen.

Auch weitere Skelettanomalien bei der Dysoostosis cleidocranialis bis hin zu jenen des Beckenzentrums, das sich im 4.- 5. Monat intrauterin bildet, weisen auf Störungen auch in späteren Abschnitten der pränatalen Entwicklung hin (Forland 1962).

3.3.2 Skelettale Anomalien

Die Kenntnis der Pathogenese der Dysostosis cleidocranialis ist noch unvollständig (Tischendorf 1976). Viele Defekte wie offene Fontanellen, eine persistierende frontale Sutur, Defizienzen des Nasenbeins, Gaumenspalten, eine offene Unterkiefersymphyse, ein zweiteiliges Hyoid, ein Klaffen des Sternums, ein Spina bifida sowie ein separierter Ramus pubicus und ischio-pubicus entstehen offenbar bei der Verschmelzung von Knochen.

Im kraniofazialen Bereich spielt, abgesehen von perinatalen Veränderungen und Verformungen insbesondere bei Vorliegen einer Dysostosis cleidocranialis bei der Mutter, die verzögerte Reifung des knöchernen Schädels eine entscheidende Rolle (Willich und Mostafawy 1970). Das Missverhältnis zwischen Hirn- und Gesichtsschädel ist einerseits auf die mangelnde Wachstumsenergie der Schädelkalotte bei Dysostosis cleidocranialis zurückzuführen, andererseits auf die abnorm große Nachgiebigkeit des Hirnschädels gegenüber formativen Reizen, die in seinem Bereich verstärkt ablaufen, im Gesichtsschädel jedoch fehlen.

Da das Frontalhirn der phylogenetisch jüngste Bestandteil ist, ist seine Wachstumsgeschwindigkeit am größten, die Möglichkeit der Stirnhöckerbildung daher früh gegeben.

Wegen der Persistenz der Fontanellen und Suturen, insbesondere der sagittalen Fontanelle, kommt es durch den hydrozephalen Druck zu einer Akzentuierung der frontalen und parietalen Tubera (Douglas und Greene 1969). Die laterale Prominenz im Bereich des Os frontale und parietale kann als Kompensation für die reduzierte Schädelbasis interpretiert werden. Neben

verminderter Knochenbildung entwickeln sich in diesen Bereichen auch Zentren verstärkter Knochenapposition. Jensen und Kreiborg (1995) fanden heraus, dass die posterolaterale Fontanelle sich bis ins Erwachsenenalter schließt und die anteriore Fontanelle kleiner wird. Dies zeigt, dass bei diesen Patienten durchaus eine Knochenapposition stattfindet, die sich jedoch über einen sehr langen Zeitraum erstreckt.

Stirn- und Pfeilnaht sind die am häufigsten von Anomalien betroffenen Nähte. Durch die eingedellte sagittale Sutur erhält der Schädel ein breites Aussehen. Die äußerlich erkennbaren Dellen und Rinnen am Kopf sind Ausdruck der verspätet eingetretenen Ossifikation. Das konkav erscheinende Gesichtprofil erhält eine überhängende Stirn, das Kinn tritt gegenüber der nach okzipital geneigten oberen Gesichtspartien deutlicher vor. Die hypoplastischen Gesichtsknochen und Nasennebenhöhlen bedingen den Eindruck eines kurzen Gesichts.

Zur Erklärung der kraniofazialen Anomalien wird neben frühen Deformationen immer wieder auf die sekundäre Störung der Knochenremodellation, insbesondere der Knochenresorption, bei der Dysostosis cleidocranialis hingewiesen. Diese Störung wirkt sich vorzugsweise im maxillofazialen Bereich aus, wo die Remodellationen besonders hoch sind. Darauf wiesen etwa Jensen und Kreiborg (1993) bei ihrer Beschreibung fehlender oder hypoplastischer Nasennebenhöhlen hin, denn diese entwickeln sich zum großen Teil durch Knochenresorption während der Kindheit und Adoleszenz.

Björk und Skieller (1976) beschrieben das Höhenwachstum des Oberkiefers durch die Kombination suturalen und appositionellen Wachstums²⁸ in Verbindung mit resorptiven Prozessen am Nasenboden. Insofern kann die reduzierte Oberkieferhöhe bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis durch

²⁸ Während die Vergrößerung des Oberkiefers sich im Wesentlichen durch suturales sowie durch Wachstum des Alveolarfortsatzes, vor allem im Zuge des Zahndurchbruchs, vollzieht, erfolgt eine Größen-/Breitenzunahme des Unterkiefers weitgehend durch chondrales (kondyläres) Wachstum.

verminderte Resorptionsprozesse, hauptsächlich in der pterygomaxillären Region, erklärt werden.

Die Menge der Knochenapposition am Orbitaboden und Processus alveolaris ist unterdurchschnittlich (Jensen und Kreiborg 1995).

Die Ursache für einen nach vorn inklinierten Unterkiefer wurde in einer fehlenden Knochenresorption hinter dem unteren Mandibularrand gesucht, die bei gesunden Probanden mit einem vertikalen kondylären Wachstum eintritt. Auch eine sonst eintretende Resorption am vorderen Teil des Ramus mandibularis bleibt bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis aus. Das kondyläre Wachstum weist normale Werte auf. Dabei zeigt der Unterkiefer im Vergleich zur vorderen Schädelbasis eine verstärkte anteriore, jedoch in keinem Fall eine nach hinten gerichtete Rotation²⁹.

Auch der verspätete Zahndurchbruch mit der Folge einer instabilen Okklusion trägt zu dieser Entwicklung bei.

3.3.3 Dento-alveoläre Anomalien

Der Durchbruch der bleibenden Zähne ist bei der Dysostosis cleidocranialis verspätet, obwohl die odontogene Aktivität normal oder gar erhöht erscheint (Seldin et al. 1950, Douglas und Greene 1969). Als Ursachen des gestörten Zahndurchbruchs wurden neben der Anwesenheit überzähliger Zähne (Shaikh und Shusterman 1998) und der fehlenden Vereinigung zwischen Zahnfollikel und Schleimhaut durch interponiertes fibröses Gewebe, welches als Durchbruchbarriere wirkt (Gundlach und Buurmann 1978), vor allem Anomalien in der Wurzelmorphologie mit fehlendem zellulärem Wurzelzement sowie Resorptionsanomalien mit erhöhter Knochendichte verantwortlich gemacht (Gorlin und Pindborg 1964, Yamamoto et al. 1989).

²⁹ Der Rotationswinkel des Unterkiefers nach vorne liegt zwischen +10° und +19°, dagegen beim Gesunden zwischen +5,3° und -16,4°.

Bereits Hesse (1926) gelangte zu dem Schluss, dass die völlige Erhaltung der Wurzeln der persistierenden Milchzähne auf eine Hemmung oder das Ausbleiben der physiologischen Abbauprozesse im Sinne der Bildung eines Resorptionsorgans schließen lasse. Hand in Hand damit gehe eine Hemmung oder ein Ausbleiben der Austreibungskraft für Zähne der zweiten Dentition.

Auch Gorlin und Pindborg (1964) sahen den Grund eines verzögerten Durchbruchs in einer gestörten Resorptionsfunktion der Knochenkrypten. Wegen der dünnen Knochenlamelle oberhalb der Milchzähne und der Sechser seien diese Zähne weniger davon betroffen. Näheren Aufschluss über die Rolle einer umschriebenen Eburnisation des Alveolarknochens und dessen verminderte Tendenz zu Resorption und Umbau gaben die Arbeiten von Fleischer-Peters (1970) sowie Hitchin und Fairley (1974).

In der histopathologischen Untersuchung von Fleischer-Peters (1970) zeigten die Knochenbiopsien relativ einheitlich das Bild ausgereiften spongiösen Knochens, teilweise mit Zeichen einer Eburnisation durch sekundär appositionellen Knochenanbau. Das histomorphologische Bild stützte die Annahme einer determinationsbedingten Fehlbildung. Histologisch war der Alveolarknochen sehr dicht und bedeckt von fibröser Mukosa. Die Morphologie des Alveolarknochens variierte von einer Region zur anderen. In der Spongiosa erschienen die Knochentrabekeln ziemlich grob. Die Knochenmarkhöhlen waren frei von blutbildendem Mark oder mit Fettgewebe bzw. vaskulärem Bindegewebe gefüllt. Teile des Primärknochens waren durch sekundäre Osteone ersetzt. Das Organisationsmuster der Knochenmatrix variierte von lamellär zu parallel ausgerichteten Fasern oder Geflechtknochen. Überwiegend war ein monotones, lockeres Fasermark ohne Zeichen eines gesteigerten Knochenanbaus oder -abbaus festzustellen. In den Regionen des Geflechtknochens war die Knochenstruktur dicht mit Zellen besetzt und die Osteozytenlakunen waren groß und irregulär geformt. In einigen Regionen waren die Osteozyten an die Wand der Lakunen gedrängt, welche teilweise mit amorphen Material gefüllt waren. Geflechtknochen oder parallel ausgerichtete Fasern der

Matrix kamen öfter in Kontaktregionen zu parodontalen Ligamenten von Milchzähnen vor.

Ein weiterer für die Dysostosis cleidocranialis typischer und für die pathogenetische Hypothesenbildung bedeutsamer Befund ist das Fehlen der zellreichen Zementschicht. Die Überlegungen zur gestörten Entwicklung der Zahnhartsubstanzen wurden durch Mitteilungen von Rushton (1956) sowie Alderson (1960) initiiert. Sie fanden anhand histologischer Untersuchungen an den Wurzeloberflächen bleibender Zähne dieser Patienten nur azelluläres Zement³⁰ vor, während das zelluläre (sekundäre) Zement weitgehend fehlte.

Diese Befunde wurden durch spätere Untersuchungsergebnisse bestätigt. So untersuchte Smith (1968) extrahierte Milchzähne sowie überzählige Zähne eines 16-jährigen Mädchens mit Dysostosis cleidocranialis. An allen Zähnen dominierte das zellfreie Zement. Teilweise waren Resorptionslakunen an den Milchzahnwurzeln mit azellulärem Zement wieder aufgefüllt. Zellreiches Zement wurde nur an zwei Zähnen angetroffen: im Bereich der Wurzelspitze eines noch nicht durchgebrochenen bleibenden Mesiodens sowie an den Resorptionsbezirken eines nur wenig resorbierten Milchzahnes. Im Gegensatz zu der nur geringen Reparationsleistung im Bereich des Zahnzements konnte im Pulpenlumen aller Milchzähne eine ungestörte Bildung von regulärem und irregulärem Sekundärdentin festgestellt werden.

Auch Fleischer-Peters (1970) fand zellhaltiges Zement nur bei Milchzähnen; Owens (1975) beobachtete, dass die Parodontalfasern in frühen Phasen der Zahnentwicklung ohne interponiertes Zement direkt am Dentin inserieren.

³⁰ Das azelluläre (primäre) Zement differiert morphologisch von zellulärem (sekundärem) Zement durch das Erscheinen von Lakunen, in welche die Zementozyten sich einbetten. Während der Zahnentwicklung formiert sich zunächst das azelluläre Zement und bedeckt das Wurzelentin. Später tritt die Apposition von zellulärem Zement auf, die sich lebenslang fortsetzt. Durch die Apposition kompensiert das Wurzelzement die okklusalen Bewegungen und den mesialen Drift der Zähne und vermag neues Attachment für die Fasern zu produzieren.

Gundlach und Buurmann (1978) fanden nach histologischen Untersuchungen des Zahnzements ein regelmäßiges Vorkommen von azellulärem Zement und ein nahezu vollständiges Fehlen des zellreichen Zements. Intermediäres Zement wurde an nahezu allen untersuchten Zähnen in vereinzelt Nestern zwischen der Dentinschicht und dem zellfreien Zement angetroffen. Büniger (1981) stellte einen deutlichen Mangel an sekundärem Zement schwerpunktmäßig an retinierten Zahneinheiten fest.

Lukinmaa et al. (1995) führten bei vier Patienten mit Dysostosis cleidocranialis eine gründliche histologische Analyse der Zähne und umgebenden Gewebe durch. In den Milchzähnen und den bleibenden Zähnen war sowohl zelluläres als auch azelluläres Zement anzutreffen. Allerdings fehlte das zelluläre Zement meist, das azelluläre war partiell hyperplastisch. „Schmelzperlen“ waren in den Furkationen von einem Milchzahn und einem bleibenden Molar zu beobachten. Im Zusammenhang mit diesen Befunden fanden sich im Parodontalgewebe lokale Anhäufungen von odontogenem Epithel³¹.

Bei den bleibenden Molaren fehlte das zelluläre Zement völlig. Die Wurzeln waren von azellulärem Zement bedeckt, welches in der Schichtdicke nach apikal zunahm, so dass die Wurzeln eine irreguläre Form erhielten. Stellen ohne Zement oder Zementikel waren eingebettet im hyperplastischen Zement des Molars. Im parodontalen Ligament waren einige rundliche, freie Zementikel aus einer amorphen Substanz oder aus Zellabbauresten zu finden. Auch an Prämolaren fand sich hyperplastisches Zement. Bei den Milchzähnen erschien das Zement normal. In Richtung Apex erschien ein zellähnliches Zement mit mehreren leeren Lakunen. Auf der Gegenseite der Wurzelresorptionsfläche war das Zement am dicksten. Auch bei Milchzähnen fanden sich in den parodontalen Fasern vereinzelt Zementikel.

³¹ In frühen Stadien der Odontogenese induziert das odontogene Epithel die unterschiedliche Zellbildung während der Zahnformation (Mina und Kollar 1987). Studien von McNeil und Thomas (1993) zeigten, dass das Epithel die Differenzierung der Zementoblasten und die Apposition von azellulärem Zement induziert.

Über die Pathogenese der dento-alveolären Anomalien und das Gewicht der diskutierten Einflussfaktoren besteht noch keine abschließende Klarheit. So wurde festgestellt, dass eine generell gestörte Knochenresorption auch den Durchbruch der Milchzähne und der ersten Molaren betreffen müsste. Andererseits wies Farrar (1983) darauf hin, dass das Fehlen zellulären Zements zwar ein typisches Merkmal der Dysostosis cleidocranialis sei, aber die Durchbruchsstörung nicht erklären könne, da bei gesunden Probanden mit impaktierten Zähnen zelluläres Zement an den Wurzeloberflächen beobachtet werde. Vielmehr seien mechanische Faktoren, etwa das Vorhandensein überzähliger verlagelter Zähne, als Durchbruchhindernis anzusehen.

Auch die Ursachen der Hyperdontie bei der Dysostosis cleidocranialis sind noch unklar. Überzählige Zähne entstehen entweder durch Hyperplasie oder durch Teilung von Zahnkeimen. Nach Ansicht einiger Autoren soll die Hyperdontie durch die Fähigkeit der Zahnleiste begünstigt werden, länger als gewöhnlich Zahnkeime auszubilden (Kittner 1955, Tachovský und Pape 1967).

4 DIFFERENZIALDIAGNOSTIK

Bei der differenzialdiagnostischen Beurteilung der Dysostosis cleidocranialis sind direkte Krankheitskomplikationen, das Auftreten von Komorbidität sowie die nosologische Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern zu unterscheiden.

4.1 Komplikationen

Bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis kommen häufig Komplikationen vor. Nach Ansicht von Bene et al. (1968) sind diese vorwiegend neurologischer Natur. Die rudimentären Knochenfragmente des Schlüsselbeins können Kompressionen des Plexus brachialis verursachen, die bereits Poynton (1914) erwähnte. In vielen Fällen werden Krampfanfälle, Hörstörungen und medulläre Störungen beschrieben. Auch werden Hypästhesien, Störungen in der Beweglichkeit der Kniescheiben und leichte Plegien des Quadriceps angetroffen.

Weiterhin wurden als Komplikationen eine Verbildung der Wirbelsäule und des Brustbeins, Genu valgum, Beckenverbildungen, häufig auch Syringomyelie beschrieben. Schmerzen und Taubheit in der Ulna-Gegend wurden von Jones (1937) erwähnt.

Insbesondere Gravidität und Geburt können zum Auftreten von Komplikationen führen. Wegen des engen Beckens von Patientinnen mit Dysostosis cleidocranialis werden überdurchschnittlich häufig primäre Kaiserschnitte nötig (Cooper et al. 2001). Da auch die Kinder häufig an Dysostosis cleidocranialis erkrankt sind, kann es aufgrund des mangelhaften Schutzes durch die Schädeldecke zu Gehirnläsionen während der Passage durch den Geburtskanal oder bei Instrumentenanwendung kommen (Iversen 1962). Nach Nettessheim (1926) und Besserer (1953) verläuft die Geburt in manchen Fällen trotz eines zu engen Beckens komplikationslos, da der Schädel des Neugeborenen sehr verformbar ist.

4.2 Komorbidität

Die Dysostosis cleidocranialis kann von verschiedenen Krankheitsbildern oder Symptomen begleitet werden. Dazu zählen:

- angeborene Taubheit
- Schwerhörigkeit
- Hemiatrophia facialis (Romberg-Syndrom)
- Neurofibromatosis Recklinghausen (multiple Neurofibrome der Hautnerven, Nävi)
- Gesichtsspalten
- Gesichtsparalyse
- atypische Aktinomykose-Infektion
- Falxmeningeom
- Herztonanomalien
- Spontanfrakturen
- psychische und physische Retardation
- Aggressivität
- auditorische Halluzinationen
- Gedächtnisschwund
- Hämatemesis
- Hepatomegalie
- Pyodermien
- Kopfschmerzen
- vegetative Labilität
- Unterkieferklemme
- Plattenepithelkarzinom des Gesichts und Oberkiefers
- Hyperparathyroidism, Magen-Darm Beschwerden, Harnstauungsniere rechts und Nierenbeckenstein
- Dermatochalasis
- Kryptorchismus
- Vitiligo (Leucopathia acquisita)

- Prurigo
- Ichtyosis
- Hyperkeratosis
- Infekte der Netzhaut
- Hodenektomie
- ausgeprägte Muskelhypotonie mit Fehlen des Patellarreflexes
- ausgeprägter Hypertelorismus
- stark verengter Gehörgang
- Pierre- Robin-Syndrom
- angeborene Claviculapseudarthrose
- Hepatomegalie
- Optikusatrophie
- Hypästhesien der Haut und periodische Beinschwächen
- schlaffe Quadriplegie mit Amyotrophie
- Dextrocardie
- chronische Sinusitis
- Erythema pernio
- thromboembolische Komplikationen durch Halsrippen oder Rippenanomalien
- „Maltafieber“ oder Mittelmeerfieber
- Epilepsie
- Aggressivität
- Enuresis
- Enkopresis
- Depressionen
- Verhaltensstörungen
- Watschelgang
- akrale Wachstumsstörungen, Hautveränderungen und abnormer Fettansatz
- Hydrocephalus und hypoplastische Schädeldecke, brachycephalisches Gehirn, sehr dünner cerebellarer Cortex

- kongenitaler Hypothyroidismus und schwere neonatale Hyperbilirubinämie
- Osteoporose
- Osteosklerose/Osteopetrose

Besonderes Interesse fand die Vergesellschaftung mit dem letztgenannten Krankheitsbild wegen der vermuteten Verursachung beider Störungen durch einen frühen Entwicklungsdefekt des Mesenchyms. Mehrere Fälle diffuser Osteosklerose bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis wurden in der Literatur beschrieben³².

Sjölin (1951) berichtete über den Fall eines 10-jährigen Jungen mit verschiedenen Knochenanomalien und Ossifikationsstörungen und einer ausgeprägten diffusen Osteosklerose. Seine 5 Monate alte Schwester zeigte die gleichen Anomalien. Sjölin sah den Fall als eine Form von Gargoylismus an. Hingegen waren Giaccai et al. (1954) der Ansicht, es handele sich um einen Fall von Dysostosis cleidocranialis kombiniert mit Osteopetrose (Marmorknochen-Krankheit / Albers-Schöneberg-Syndrom).

4.3 Differenzialdiagnose

In der Literatur zur Dysostosis cleidocranialis wird eine Vielzahl von Erkrankungen erwähnt, gegen die eine differenzialdiagnostische Abgrenzung vorgenommen werden müsse. Besondere Bedeutung kommt dabei den erblichen skelettalen Dysplasien zu, einer heterogene Gruppe von etwa 100 Krankheiten, die sich anhand von klinischen und radiologischen Zeichen unterscheiden lassen.

Nachfolgend werden die in der Literatur meistgenannten Erkrankungen aufgeführt.

³² Eltorm 1945, Seigmann und Kilby 1950, Delon und Negre 1951, Giacchai et al. 1954

Rachitis: Mineralisationsstörung der Matrix der wachsenden Knochen. Im frühen Stadium zeichnet sie sich besonders durch eine abnorme Weichheit des Schädelknochens aus (Kraniotabes), später durch Abflachung des Hinterhauptes und Epiphytenbildung (Caput quadratum), rachitischen „Rosenkranz“ infolge von Auftreibungen an der Knochen-Knorpel-Grenze an Rippen, Beckendeformierungen, Kyphose und verzögerten Zahndurchbruch mit Schmelzdefekten.

Ähnlichkeiten mit der Dysostosis cleidocranialis ergeben sich bei der defekten Ossifikation des Schädeldaches mit offenen Fontanellen, Skoliose und keilförmigen Wirbeln, ausgespreizten Enden der langen Knochen, Coxa vara und Genu valgum (Jackson 1951), der eckigen, breiten, flachen Schädelform (Archer und Henderson 1951, Merguet und Schmitt 1968) sowie dem verspäteten Verschluss der Nähte und der Fontanellen und dem Vorspringen der Stirn- und Scheitelhöcker (Kunad und Ache 1962). Jedoch fehlen bei Dysostosis cleidocranialis Patienten die Harrison- Furche, die rachitische Trichterbrust und der Rosenkranz, bei Rachitis dagegen stets die Schlüsselbeindefekte und Schaltknochenbildungen. Differenzialdiagnostisch sind für die Dysostosis cleidocranialis außerdem die Missbildung der Schädelbasis, Defekte der Nasen- und Jochbeine, überzählige Zähne, der Schlüsselbeindefekt sowie die Erbllichkeit typisch.

Kretinismus: Kombination bestimmter dauerhafter Entwicklungsstörungen des Skelett- und Nervensystems sowie typischer Hautveränderungen bei fetal aufgetretenem Schilddrüsenhormon-Mangel. Während der ersten zwei Lebenswochen lässt sich ein Rückstand der Knochenreifung feststellen, ab dem 4.-6. Lebensmonat ein disproportionierter Minderwuchs meist der Arme und Beine, welche im Verhältnis zum restlichen Körper zu kurz gewachsen sind. Unbehandelt kann es zu Zwergwuchs, einer aufgestülpten Nase, einer dicken Zunge, zu kurzen Fingern sowie zum Schwachsinn kommen.

Im Vergleich zur Dysostosis cleidocranialis treten Schädel- und Schlüsselbein-anomalien sowie Zahnentwicklungsstörungen beim Kretinismus seltener und schwächer ausgeprägt auf. Dagegen fehlen bei der Dysostosis cleidocranialis

die ausgeprägten Wachstumsstörungen der Extremitätenknochen, die myxödematösen Anschwellungen der Haut, die mangelnde Schweißsekretion und die geistige Behinderung. Athyroidismus und Hypothyroidismus allein sichern die Diagnose des Kretinismus.

Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit): genetisch heterogene Erbkrankheit, die sich im Kindesalter manifestiert. Symptome sind die abnorme Knochenbrüchigkeit, insbesondere im proximalen Gliedmaßenbereich, mit häufigen Sekundärdeformierungen von Extremitäten, Wirbelsäule und Thorax und dann entsprechend geringer Körpergröße und einem kleinen Gesicht unter relativ großem Hirnschädel bei vorgetriebenen Stirn- und Schläfenregionen. Je nach Typ (I, II, III, IV) können weitere Symptome wie weiß-blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta, Hörstörungen, multiple Frakturen der Röhrenknochen, Pseudomikromelie oder gebogene Knochen hinzutreten. Röntgenologisch stellen sich mineralarme, schmale und kompaktadünne, oft verbogene (Röhren-) Knochen beziehungsweise flache bis bikonkave, transparente Wirbelkörper dar; es zeigt sich eine verzögerte Ossifikation der Kalotte mit Schaltknochen- Mosaikbild und Pseudarthrosen.

Nach Jackson (1951) besteht eine Ähnlichkeit der Dysostosis cleidocranialis mit der Osteogenesis imperfecta insoweit, dass die Schädeldecke jeweils inkomplett verknöchert ist und Schaltknochen vorhanden sind. Allerdings weisen bei Dysostosis cleidocranialis die ausgebildeten Knochen eine normale Form und Stärke auf, eine osteoblastische Dysfunktion ist nicht anzutreffen.

Chondrodystrophie (Achondroplasie/Parrot-Kaufmann-Syndrom): dominant erbliche Störung der Knorpelbildung mit stark verzögerter enchondraler Ossifikation und disproportioniertem Minderwuchs.

Der Dysostosis cleidocranialis ähnelnde Symptome sind kurze, plumpe Glieder, großer Schädel, Schädeldeformierungen, Sattelnase, erhebliche Beckendefekte und Lordose. Bei Achondroplasie sind die Schlüsselbeine kräftig ausgebildet, dagegen bestehen beträchtliche Wachstumshemmungen der langen Extremitätenknochen. Gegen das Vorliegen einer Achondroplasie sprechen die Defekte

der Nasenbeine und der Jochbögen sowie die Unregelmäßigkeiten der Zahnentwicklung bei Patienten mit *Dysostosis cleidocranialis*.

Dysostosis multiplex: skelettales Fehlbildungssyndrom bei Mukopolysaccharidosen und Mukolipidosen mit schwerer Störung der enchondralen und periostalen Ossifikation, lysosomale, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbte Stoffwechselstörung. In Osteo- und Chondrozyten sind Speichervakuolen nachweisbar. Typische Symptome sind eine verbreiterte Schädelkalotte, vorzeitig verschlossene Schädelnähte, eine verdickte Schädelbasis sowie eine deformierte, erweiterte Sella turcica. Die bizarren Verformungen des Gesichtsschädels können zu Gargoylismus führen. Die Schädelknochen, Wirbelkörper und die kurzen Röhrenknochen sind meist verkürzt, verdickt, plump und sklerosiert. Das Corpus ossis ilii ist hypoplastisch bei weit ausladenden Beckenschaufeln, die Schenkelhalse stehen in Valgusposition. Die Schlüsselbeine sind kurz und vermehrt gebogen. Die ruderverbliebenen Rippen verlaufen horizontal. Das vergrößerte Handskelett zeigt eine distale Zuspitzung der Phalangen (Zuckerhutphalangen). Bei der Mucopolysaccharidose I (Hurler), II (Hunter) und VI (Maroteaux-Lamy) treten auch Zahnentwicklungsstörungen und folliculäre Zysten bei retinierten Zähnen auf.

Dysostosis craniofacialis (Crouzon-Syndrom): autosomal-dominant vererbtes Fehlbildungssyndrom mit charakteristischer Kopfform und Gesichtsdysmorphie infolge vorzeitiger Verknöcherung der Schädelnähte (insbesondere der Koronar- und Sagittalnaht). Symptome sind der charakteristische Turmschädel, ein übermäßiges Breitenwachstum des Hirnschädels, „Fontanellenbuckel“ in Form einer Knochenleiste bis zur Nasenwurzel, niedrige, fliehende Stirn, zu kleine Augenhöhlen, zurückliegendes Subnasale, Oberkieferhypoplasie, Zahnstellungsanomalien, Pseudoprogenie, Exophthalmus, Hypertelorismus, Sehnervatrophie, Strabismus divergens. Die Röntgenbilder des Schädels zeigen eine ausgeprägte Wabenbildung und das Fehlen verschiedener Nähte. Die Schädelbasis ist im vorderen Bereich hypoplastisch und steilgestellt, die Sella turcica tief eingelagert.

Im Gegensatz zur Dysostosis craniofacialis kommt es bei der Dysostosis cleidocranialis zu einem verspäteten Verschluss der Nähte und Fontanellen (Cocchi 1952).

Hydrocephalus: symptomatische oder kongenitale dauerhafte Ausweitung der Liquorräume des Gehirns infolge eines Missverhältnisses zwischen Liquorproduktion und -resorption, meist im Zusammenhang mit einer Hirnfehlbildung oder -erkrankung. Die intrakranielle Drucksteigerung führt bei noch wachsendem Schädel zu dessen Vergrößerung (Ballonschädel) bis hin zur Sprengung der Schädelnähte, Bildung von Stirnbuckeln und Bulbusprotrusion. Die Entwicklung nach Nahtschluß führt zu einer Druckatrophie des Gehirns und zentralnervösen Ausfallserscheinungen.

Syphilis connata: chronische Infektionskrankheit, die mit Periostosen (Säbelscheidentibia, Caput quadratum oder natiforme, Olympierstirn) einhergehen kann.

Nach Jackson (1951) besteht eine Ähnlichkeit mit der Dysostosis cleidocranialis in einem verspätetem Schließen der Fontanellen und Vorhandensein frontaler Ausbuchtungen.

Dystrophia musculorum progressiva: erbliche Muskelerkrankung, gekennzeichnet durch ausgeprägte Muskelatrophie an Hals-, Oberarm-, Brust- und Schulterblattmuskulatur, mit kompensatorischer Zunahme von Fett- und Bindegewebe; Lendenlordose, Herzmuskelbeteiligung und häufig geistiger Retardierung.

Ostitis fibrosa (generalisata/ Morbus Recklinghausen): Systemerkrankung infolge vermehrter Ausschüttung von Parathormon bei primärem Hyperparathyreoidismus, mit Knochendystrophie, Hyperkalzämie und Hypophosphatämie. Symptome sind Knochenschmerzen und Neigung zu Spontanfrakturen, posttraumatische Knochenzysten und Pseudozysten (Osteoklastome)

bei allgemeiner Knochenatrophie mit Osteoklastenvermehrung und „kortikaler Atrophie“ mit subperiostaler Resorption.

Ostitis fibrosa und Dysostosis cleidocranialis können zwar ähnliche Röntgenbilder aufweisen, jedoch zeigt die Serumanalyse im Gegensatz zu Ostitis fibrosa bei Dysostosis cleidocranialis keine gestörten Serumwerte von Calcium oder Phosphat.

Hand-Schüller-Christian-Syndrom (Langerhans-Histiozytose): ätiologisch unklare, seltene Erkrankung mit scharf demarkierten Osteolysen, wie tumorartiger Zerstörung des knöchernen Schädels (Landkartenschädel), prämatuere Zahnverlust oder Knochenfrakturen. Weitere Symptome sind Exophthalmus, Diabetes insipidus, Spleno- und Hepatomegalie sowie Hypercholesterinämie.

Dysplasia spondyloepiphysaria congenita (Wiedemann-Spranger-Syndrom): autosomal-dominant erbliches Fehlbildungssyndrom mit disproportioniertem Minderwuchs, Verkürzung der Wirbelsäule, fassförmigem Thorax, Lendenlordose, Epiphysenfehlbildungen, häufig Myopie, gelegentlich Innenschwerhörigkeit.

Im Gegensatz zur Dysostosis cleidocranialis liegt meist keine Beteiligung von Hirnschädel, Händen und Füßen vor.

Osteopathia hyperostotica multiplex infantilis (Camurati-Engelmann-Syndrom): autosomal-dominant erbliche Störung der gesamten Ossifikation (besonders im Bereich der Diaphysen) mit Muskelschwäche, bei der entweder der Schädel oder die Claviculae betroffen sind.

Dysplasia oculo-auriculo-vertebralis (Goldenhar-Syndrom): Fehlbildungskomplex infantiler Entwicklungsstörungen, vermutlich autosomal-rezessiv vererbt. Symptome sind meist halbseitige Gesichtshypoplasie oder quere Wangenspalte, epibulbäre Dermoiden, Helixdysplasie des Ohrs, Prä-/ Aurikuläre Anhänge und Fisteln, Defekte der Halswirbelsäule, Kiefermissbildungen und Anomalien der Zahnzahl.

Dysostosis mandibulo-facialis (Franceschetti-Zwahlen-Syndrom, Treacher-Collins-Syndrom): embryopathogenetisches Fehlbildungssyndrom, autosomal-dominant vererblich (hohe Penetranz, variable Expressivität, 60% Neumutationen). Symptome sind „antimongoloide“ Lidspalten, Kolobom des Unterlides, Jochbeinhypoplasie, Ohrmuscheldysplasie, Unterkieferhypoplasie, Makrostomie, hoher Gaumen und rudimentäre Zahnleisten.

Dysostosis maxillo-facialis (Peters-und Hövels-Syndrom): Fehlbildungssyndrom mit ähnlicher Symptomatik wie *Dysostosis mandibulo-facialis*. Im Gegensatz zu dieser besteht hier eine Oberkieferhypoplasie, während der Unterkiefer meist nicht betroffen ist (Peters und Hövels 1960, Fleischer- Peters und Hövels 1969).

Yunis-Varón-Syndrom: sehr seltenes Fehlbildungssyndrom, erstmals von Yunis und Varón (1980) beschrieben, wahrscheinlich autosomal-rezessiv erblich. Die Symptome entsprechen in hohem Maße der *Dysostosis cleidocranialis*, hinzu kommen eine Gesichtsmisbildung mit schwerem Mikrognathismus und spärlich ausgebildeten Lippen, ein bilaterales Fehlen der Daumen und der distalen Phalangen von Fingern und großen Zehen, eine Hypoplasie des ersten Metatarsus, eine Beckendysplasie sowie beidseitige Hüftdislokation.

Die Hände und Füße sind meist stärker betroffen als bei der *Dysostosis cleidocranialis*, außerdem ist der Erbgang unterschiedlich.

Dysplasia cleidofacialis: Fehlbildungssyndrom, wahrscheinlich einfach-rezessiver Erbgang (Kozlowski et al. (1970). Symptome sind eine (Brachy-) Mikrocephalie, Gesichtsveränderungen und Claviculahypoplasie, weiterhin Exophthalmie bei flachen Orbitae, Hypoplasie der Augenlider, Hypertelorismus mit eingezogener Nasenwurzel, anteriore Dystopie des Anus, Kamptodaktylie des IV. und V. Fingers beidseits, abstehende, große Ohren, hoher Gaumen, lange Extremitäten, erethisches Verhalten, verzögerte psychomotorische und Sprachentwicklung und Imbezillität.

*Pyknodysostose*³³: seltene Form von autosomal-rezessiv vererbter, sklerosierender Osteochondrodysplasie, zuerst erwähnt von Montanari (1923). Bis 1991 wurden ca. 130 Fälle in der Literatur beschrieben (Francisco und Nicholoff 1991). Charakteristische Zeichen sind Zwergwuchs, hauptsächlich durch Unterlänge der Extremitäten, Osteosklerose, Anomalien der terminalen Phalangen, Akroosteolyse, Schlüsselbeindysplasie, Hypoplasie des Unterkieferwinkels und Schädelanomalien wie frontale und okzipitale Knochenwulste, hypoplastische Nasennebenhöhlen, Schaltknochen und Fontanellenpersistenz (Maroteaux und Lamy 1962, Hunt 1998). Ergänzende Befunde umfassen Durchbruchsanomalien der Zähne, Milchzahnpersistenz, verfrühte oder verspätete Zahneruption, Zahnfehlstellungen, Schmelzhypoplasie sowie ein hohes Gaumendach. Radiologisch zeigt sich eine dichte Knochenstruktur und eine defiziente enchondrale Entwicklung (Grunebaum und Landau 1968).

Differenzialdiagnostische Merkmale sind nach Wiedemann (1965): Bei der Pyknodysostose ist die Stirnnaht meist nicht oder gering beteiligt, Schaltknochen sind eher vereinzelt anzutreffen, der Zwischenaugenabstand ist gering. Ossifikationsstörungen und Anomalien an Rumpf und Handknochen sowie Coxa vara sind eher selten und gering ausgeprägt, ebenso Muskelhypoplasien. Umgekehrt ist eine generalisierte Osteosklerose (mit Kortikalisverdickung) der Schäfte der langen Röhrenknochen für Pyknodysostose spezifisch, ebenso eine pathologische Frakturbereitschaft. Die Pyknodysostose besitzt einen autosomal-rezessiven Erbgang, während es bei Dysostosis cleidocranialis ein autosomal-dominanter Erbgang ist.

Rubinstein-Taybi-Syndrom: seltene kongenitale Erkrankung mit Kleinwuchs, spitzer Nase, etwas deformierten Ohren, sehr hohem Gaumen, schräg liegenden Augen, schweren oder sehr hohe Augenbrauen, relativ kleinem Kopf, breiten Daumen und/oder breiten großen Zehen. In einigen Fällen stehen die Daumen und/oder die großen Zehen in rechten Winkel ab. Weitere Symptome sind ein rötliches Geburtsmal auf der Stirn, eine hohe Dehnbarkeit der Gelenke,

³³ vom griechischen Terminus „pyknos“= dicht

eine kleine schiefe Hüfte und vermehrte Behaarung. Typisch ist auch eine verzögerte geistige Entwicklung. Zur differenzialdiagnostischen Sicherung der Diagnose einer Dysostosis cleidocranialis empfahlen Golan et al. (2002) den molekulargenetische Nachweis der missense-Mutation beim CBFA1-Gen.

Kongenitale Pseudarthrose des Schlüsselbeins: selten beschriebene Krankheit³⁴ mit ungeklärter Ätiologie und wahrscheinlich autosomal-rezessivem Erbgang. Meist ist das rechte Schlüsselbein betroffen. Histologisch liegt teils sklerotisches, teils dichtes, fibröses Gewebe vor.

Neben der kongenitalen Form können Falschgelenkbildungen auch bei Dysostosis cleidocranialis oder nach Geburtstrauma oder Verletzungen im späteren Lebensalter auftreten.

Progeria infantum (Hutchinson-Gilford-Syndrom): hochgradige Vergreisung ab dem 3. Lebensjahr, mit Minderwuchs und multiplen Fehlbildungen (bei Beschränkung auf die Extremitäten „Akrogerie Gottron“), wahrscheinlich autosomal-rezessiv vererbt. Symptome sind proportionierter Zwergwuchs (Wachstumsstillstand trotz offener Epiphysenfugen) mit Akromikrie, Permanenz des Milchgebisses, Osteoporose, Arthrosen, Kontrakturen, fakultativ Hydrocephalus.

In dem Persistieren der Fontanellen, Schlüsselbeindefekten und Wachstumsstörungen der Zähne bestehen Ähnlichkeiten mit der Dysostosis cleidocranialis. Jedoch fehlen dieser der Minderwuchs und die übrigen „Alterszeichen“ wie runzelig-pergamentartige Haut und ergrauendes Kopfhair mit Glatzenbildung.

Dysplasia chondroectodermalis (Ellis-Creveld-Syndrom): seltene, autosomal-rezessiv vererbte Krankheit. Symptome sind Minderwuchs, Dysodontie, erhebliche Beckendefekte (Kaufmann 1964), Nagelhypoplasie, Herzfehler und Infantilismus.

³⁴ Alldred 1963, Owen 1964, Wall 1970, Behringer und Wilson 1972, Jaschke 1985, Schmidt-Rohlfing et al. 2001

Ischio-spinale Dysostose: Kombination von ischialer Hypoplasie und spinalen Missbildungen (Nishimura et al. 1999). Symptome sind symmetrische Knochenbildungsdefekte des Ramus ischiadicus, segmentierte Defekte der Wirbelsäule mit Anomalien der Rippen und Rippenlücken, schwere Missbildungen der Halswirbelsäule und lumbosakrale Hypoplasie bis zum Cauda equina-Syndrom, Gesichtsdysmorphismus, ichtyosiforme Hautveränderungen.

Ischio-vertebrale Dysplasie: Eigenständiges Krankheitsbild (Cohen et al. 1999) mit schwerer, progressiver Kyphoskoliose, die zu rotativer Dislokation führt, in Kombination mit bilateraler und symmetrischer, unvollständiger Ossifikation der Rami ischiadici und bogenartiger Gesichtsform mit Retrognathie.

Im Gegensatz zur klassischen Form der Dysostosis cleidocranialis sind die Schlüsselbeine unauffällig.

Lücken- bzw. Wabenschädel: Symptom verschiedener, gleichzeitig auftretender Entwicklungsstörungen des Knochensystems (Knetsch 1956), fast regelmäßig vergesellschaftet mit einer Spina bifida, Meningozele oder Myelo-Meningozele, zuweilen auch mit Entwicklungsstörungen wie Hydrocephalus, Klumpfuß, Rippenanomalien und auch Aplasie der Bauchwandmuskulatur. Röntgenologische Zeichen sind eine hochgradige Verdünnung der Schädelknochen mit lakunaren Aufhellungen, die von leistenartig verdichteten Joga cerebellaria begrenzt werden.

Nach Leiber und Olbrich (1981) und Fehlow (1984) sollte die Dysostosis cleidocranialis außerdem abgegrenzt werden gegen das Greig-Syndrom, das Klippel-Feldstein- Syndrom, das okulovertbrale Syndrom, das Becken-Schulter-Dysplasie-Syndrom, das Parrot-Syndrom, das Jeune-Syndrom, das Kenny-Linarelli-Syndrom sowie das Sklerosteose- Syndrom. Durch partielle Claviculadefekte bei der Dysostosis cleidocranialis können Schlüsselbeinfrakturen vorgetäuscht werden. Ein verzögerter Zahndurchbruch kommt auch bei Hypothyreoidismus, Hypopituitarismus, Hypoparathyreoidismus, Apert-Syndrom, Rutherford-Syndrom und Osteopetrosis vor (Buurmann 1978).

5 ZAHN- UND KIEFERHEILKUNDLICHE THERAPIEANSÄTZE

5.1 Dentale Anomalien

Über lange Zeit wurde unter therapeutischem Aspekt von vielen Autoren lediglich die Erhaltung der Milchzähne mit konservierenden Mitteln gefordert und von einer Entfernung abgeraten³⁵. Da keine Möglichkeit gesehen wurde, die retinierten bleibenden Zähne funktionstüchtig einzustellen, wurde die prothetische Versorgung nach dem Verlust der Milchzähne in den Vordergrund der entsprechenden Überlegungen gestellt. Die chirurgische Entfernung impaktierter Zähne vor der prothetischen Versorgung wurde in der Literatur kontrovers diskutiert³⁶, wobei besonders auf die operationsbedingte zusätzliche Schwächung des Alveolarfortsatzes hingewiesen wurde (Schiller 1938). Während manche Autoren nur für die Entfernung teilretinierter und mit follikulären Zysten umgebener Zähne plädierten³⁷, sprachen sich Ascher (1953) und Hegele (1954) dafür aus, wegen der Gefahr einer Zystenbildung alle retinierten Zähne zu entfernen. Auch Russewa und Peschterski (1968) wählten diesen Weg.

Verschiedene Versuche, retinierte Zähne durch medikamentöse Beeinflussung zum Durchbruch zu bringen, erwiesen sich nicht als Erfolg versprechend³⁸.

Eine kieferorthopädische Therapie mit oder ohne chirurgische Unterstützung wurde bis etwa zur Mitte des 20. Jahrhunderts wegen geringer Erfolgsaussichten grundsätzlich abgelehnt³⁹. Fröhlich hatte 1937 apodiktisch festgestellt, dass eine orthodontische Behandlung der Dysostosis cleidocranialis angesichts der Schwere der Erkrankung nicht möglich sei.

³⁵ Richter 1933, Antonini 1947, Hegele 1954, Andrä 1960, Perabo 1951, Kempfle 1965, Kreisel 1965, Rehling 1948

³⁶ Seldin et al. 1950, Leff und Gordon 1952, Kittner 1955

³⁷ Richter 1933, Andrä 1960, Antonini 1947

³⁸ Aronson 1928, Ascher 1958, Korkhaus 1958, Jung 1962

³⁹ Antonini 1947, Rehling 1948

Im deutschsprachigen Raum war wohl Ascher (1953, 1958) der Erste, der versuchte, mit biomechanischen Mitteln günstig liegende retinierte Zähne einzustellen, um sie dann für eine Brückenversorgung zu nutzen; sofern die Versorgung mit herausnehmbarem Zahnersatz geplant sei, müssten sowohl die Milchzähne als auch sämtliche im Kiefer eingeschlossenen Zahnelemente entfernt werden. Auch Andrä (1960) versuchte, einzelne bleibende Zähne mit chirurgisch-kieferorthopädischen Mitteln aus der Retentionslage zu befreien.

Smylski et al. (1974) empfahlen nach operativer Entfernung aller überzähligen Zähne eine kieferorthopädische Einordnung sämtlicher freigelegter retinierter Zähne. Tischendorf (1976) entfernte in Zusammenarbeit von Kieferorthopäden und Chirurgen zystisch entartete und unter Umständen auch überzählig angelegte Zahnkeime. Die Extraktion der persistierenden Milchzähne allein führte auch nach Entfernung störender überzähliger Zahnkeime nicht zu einem Durchbruch der retinierten Zähne.

Kelly (1974) riet dazu, erhaltungswürdige persistierende Milchzähne in die prothetische Behandlung mit einzubeziehen. Teilretinierte Zähne, mit deren weiteren Durchbruch beim älteren Patienten nicht mehr zu rechnen ist, sollten operativ so weit freigelegt werden, dass sie mit Hülsenkronen versorgt werden können. Anschließend sollten mit Hilfe abnehmbarer Teleskopprothesen die Bisslage und die Pseudoprogenie korrigiert werden.

Hitchin und Fairly (1974) schlugen vor, die Milchzähne und den Knochen über den noch nicht durchgebrochenen Zähnen ab einem Alter von 11 oder 12 Jahren zu entfernen. Durch diese Methode sollten die bleibenden Zähne zum Durchbruch angeregt und eine Distorsion der Wurzeln vermieden werden. In gleicher Weise solle im Oberkiefer verfahren werden, allerdings mit Eingliederung einer Cover denture. Um Karies vorzubeugen, sollten die Zähne überkront werden.

In Anbetracht der unterschiedlichen Größenentwicklung von Ober- und Unterkiefer sowie der Nichtanlage und Retention von Zähnen empfahlen Lange und

Schwanewede (1982) die Kombination von festsitzend-herausnehmbarem Zahnersatz bei der prothetischen Therapie von Patienten mit Dysostosis cleidocranialis.

Auch die Autotransplantation von Zähnen wurde in der Literatur beschrieben⁴⁰. Oksala und Fagerström (1971) transplantierten bei einer 18-jährigen Patientin Zähne in die korrekte Lage. Der Erfolg blieb noch nach drei Jahren postoperativ stabil. Halazonetis und Halazonetis (1995) beschrieben einen Fall, bei dem der bereits durchgebrochene mittlere Schneidezahn weiter nach labial transplantiert wurde, um die Frontzahnstufe positiv zu gestalten. Die übrigen retinierten Inzisiven wurden herausoperiert und in die geschaffenen Alveolen transplantiert.

Ein umfassendes Behandlungskonzept einschließlich der kieferorthopädischen Einregulierung freigelegter bleibender Zähne wurde von Fleischer-Peters vorgelegt (Fleischer-Peters 1967, Schuch und Fleischer-Peters 1967b). Es umfasste

- Milchzahnbehandlung statt vorzeitiger Entfernung,
- Schutz der Milchzähne vor Karies durch Touchierungen,
- Versorgung mit Kinderprothesen, solange das Wurzelwachstum der bleibenden Zähne noch nicht abgeschlossen ist,
- chirurgische Entfernung derjenigen überzähligen Zähne, die in der Durchbruchrichtung wichtiger „Ankerzähne“ liegen,
- Freilegung und Anligierung günstig liegender Zähne, die für eine prothetische Versorgung dringend notwendig sind,
- kieferorthopädische Einordnung dieser Zähne,
- endgültige Rehabilitation mit festsitzendem oder herausnehmbarem Zahnersatz.

Ein ähnliches Vorgehen wurde auch von Hardt (1973) empfohlen.

⁴⁰ Nordenram 1971, Migliorisi und Blenkinsopp 1980, Davies 1987

Während in früheren Jahren versucht wurde, die Milchzähne möglichst lange zu erhalten und nach deren Verlust eine prothetische Behandlung anzuschließen, besteht das Hauptziel der Behandlung heute in einer möglichst weitgehenden kieferorthopädischen Einordnung der bleibenden retinierten Zähne. Hierzu ist jedoch zunächst eine chirurgische Freilegung dieser Zähne erforderlich. Die freigelegten Zähne können entweder während des operativen Eingriffes oder kurze Zeit danach mit entsprechenden Halteelementen versehen werden, um die retinierten Zähne durch orthodontische Kräfte bewegen zu können.

Im Hinblick auf die Entfernung persistierender Milchzähne sowie impaktierter und überzähliger Zähne wurden etwas unterschiedliche Positionen vertreten.

Farrar (1983) riet zur frühen chirurgischen Freilegung von impaktierten Zähnen, zum Abwarten auf deren Durchbruch und zu einer anschließenden kieferorthopädischen Einordnung in den Zahnbogen. Eventuell sei eine Entfernung überzähliger Zähne angezeigt, um Durchbruchshindernisse zu vermeiden. Falls Lücken entstehen, sollten diese durch kieferorthopädische oder prothetische Maßnahmen geschlossen werden.

Hitchin (1992) hielt eine frühe chirurgische Therapie bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis für indiziert, da eine alleinige kieferorthopädische Behandlung nicht immer zum gewünschten Erfolg führe. Die Milchzähne müssten im Alter von etwa 8 Jahren extrahiert werden, falls sie nicht von alleine herausfielen, und der darüber liegende Knochen oberhalb von bleibenden Zähnen solle entfernt werden. Dann sei mit einem spontanen Durchbruch der bleibenden Dentition zu rechnen.

Jensen und Kreiborg (1992) plädierten für die frühestmögliche Entfernung von überzähligen Zähnen zusammen mit dem darüber liegenden Alveolarknochen und den Milchzähnen zu dem Zeitpunkt, wenn die Wurzelentwicklung der bleibenden Eckzähne und Prämolaren etwa zu 1/3 erfolgt ist. Damit könne der spontane Durchbruch ermöglicht werden. Weiterhin zeigten sie, dass in Regionen, in denen keine überzählige Zähne sind, das Entfernen der

Milchzähne und das chirurgische Freilegen der darunter liegenden Zähne deren spontanen Durchbruch bewirkt. Anschließend hielten sie eine kieferorthopädische Behandlung für angezeigt.

Tränkmann (1989) stellte ein Konzept für die frühzeitig beginnende Behandlung von Patienten mit Dysostosis cleidocranialis vor. Im Wechselgebiss beinhaltet es die Diagnose der Zahl und Lage der überzähligen Zahnkeime im Front- und Seitenzahnbereich, die ein- oder mehrphasige operative Entfernung der überzähligen und nicht einzuordnenden Zahnkeime zur Zeit des frühen oder zu Beginn des späten Wechselgebisses sowie das Ermöglichen der hindernisfreien morphologischen und besonders vertikalen Entwicklung der Zähne der zweiten Dentition.

Im Hinblick auf retinierte Zähne umfasst es die Beurteilung der morphologischen und Vertikalentwicklung sowie die operative Freilegung der retinierten Zähne und die freie spontane Vertikalentwicklung der freigelegten Zähne.

Im bleibenden Gebiss sollten zur hindernisfreien Entwicklung der regelrechten Zähne zunächst die überzähligen Zahnkeime, vorwiegend im Frontzahnbereich und in den anterioren Seitenzahnbereichen, entfernt werden, die für die Verlagerung der benachbarten Zahnkeime und deren Retention verantwortlich sind. Zähne der zweiten Dentition sollten operativ freigelegt werden, sofern deren morphologische Entwicklung fast abgeschlossen und ihr Durchbruch nicht erfolgt ist. Orthodontisch muss die eventuell nicht ausreichende Lücke für den betreffenden Zahn vorbereitet werden. Mit der zu erwartenden spontanen Vertikalentwicklung der Zähne vollzieht sich auch die Vertikalentwicklung des Alveolarfortsatzes. Bei Aberration wird die sagittale und transversale Einordnung in den Zahnbogen erforderlich.

Erfolgt rechtzeitig die Freilegung retinierter Zähne und die Entfernung überzähliger Zahnkeime, sind keine follikuläre Zysten zu erwarten.

Auch für Steinhäuser und Janson (1990) stehen bei der Behandlung von Patienten mit Dysostosis cleidocranialis die Entwicklungsstörungen des bleibenden Gebisses im Vordergrund. Diese sollten durch ein gemeinsames kieferorthopädisch-kieferchirurgisches Vorgehen behandelt und korrigiert werden. Die Therapie besteht im operativen Freilegen der retinierten Zähne sowie in der Entfernung der überzähligen Zähne und Zahnanlagen. Am günstigsten werden dann noch während der Operation orthodontische Halteelemente wie Bänder und Brackets an den Zähnen angebracht.

Kieferorthopädische-chirurgische Behandlungsmöglichkeiten der gravierenden Dentitionsstörungen bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis wurden von Müßig et al. (1991) anhand von Fallbeispielen aufgezeigt. Die Behandlungsverläufe zeigen, dass eine rechtzeitige Entfernung überzähliger Zahnkeime den Spontandurchbruch retinierter Zähne fördert. Durch schonende Dosierung kontinuierlicher kieferorthopädischer Kräfte lassen sich selbst stark verlagerte Zähne unter gleichzeitiger Mitentwicklung des hypoplastischen Alveolarfortsatzes in die Zahnreihe einordnen.

- Fallbeispiel 1:

Bei der Patientin wurden mit 7 Jahren überzählige Zahngewebe im Bereich der oberen und unteren Frontzahnregion operativ entfernt. Dieser Zeitpunkt wurde bewusst gewählt, da das Wurzelwachstum der bleibenden Zähne da etwa zur Hälfte abgeschlossen war. Hierauf brachen nach 6- 12 Monaten alle oberen Frontzähne spontan in die Mundhöhle durch. Kontrollröntgenaufnahmen nach operativer Entfernung von 6 weiteren überzähligen Zahnkeimen in allen 4 Quadranten im Alter von 8 Jahren belegen, dass in dem ehemaligen Operationsgebiet eine vollständige Regeneration des Alveolarknochens stattgefunden hat. Die regulären Zähne haben sich achsengerecht aufgerichtet, die unteren Eckzähne sind spontan durchgebrochen.

- Fallbeispiel 2:

Nach chirurgischer Entfernung überzähliger Zahnanlagen in Regio 11, 21 kam es bei der 11-jährigen Patientin zum spontanen Durchbruch der mittleren oberen Schneidezähne. Ein Jahr später wurden in Intubationsnarkose 16 überzählige Zahnkeime in der chirurgischen Abteilung entfernt. Die Entscheidung, welche Zahneinheiten entfernt und welche Zähne kieferorthopädisch eingeordnet werden sollten, wurde intraoperativ von dem anwesenden Kieferorthopäden nach Lage und Achsenstellung der Zahnkeime, der Kronenform und des Mineralisationsgrades getroffen und zur Einordnung mit Brackets versehen. Postoperativ wurden durch schonende Applikation leichte, aber kontinuierliche kieferorthopädische Kräfte mittels festsitzender Teilbogentechnik mit der aktiven Extrusion der retinierten Zähne begonnen. Durch dieses Vorgehen konnten die Zähne 33, 34 und 44 im Zeitraum von 1 ½ Jahren achsengerecht eingeordnet und der horizontal verlagerte rechte obere Eckzahn ebenfalls achsengerecht der Okklusionsebene angenähert werden. Mit der Aufrichtung der Zahnachsen und der Einordnung der Zähne in den Zahnbogen fand ein Aufbau des defekten Alveolarknochens und der Ausbildung regelrechter Parodontien statt.

Aus den Falldarstellungen ergeben sich überdies wesentliche Hinweise für die Art und die Prognose von Therapiemaßnahmen bei der Dysostosis cleidocranialis im dentalen Bereich:

- der Zeitpunkt der Entfernung der überzähligen Zahnkeime ist günstig, wenn die Wurzelbildung der einzuordnenden Zähne zur Hälfte abgeschlossen ist, da dann bei guter Keimlage trotz verdichteter Knochenstruktur des Alveolarfortsatzes mit einer Spontaneinstellung retinierter Zähne zu rechnen ist,
- die Entscheidung zur Entfernung von überzähligen Zähnen und die Abschätzung der Prognose zur Einstellung verlagelter Zahnkeime muss

- intraoperativ vom Kieferorthopäden getroffen werden, insbesondere im Hinblick auf die spätere prothetische Versorgung,
- für die Einstellung von retinierten und verlagerten Zahnkeime und für die parallel verlaufende Knochenregeneration ist sowohl die schonende Operationstechnik als auch die Anwendung leichter, richtungsfixierter Kraftapplikation mit festsitzenden Apparaturen entscheidend.

Zusammenfassend wurden generelle Prinzipien der kieferorthopädischen und chirurgischen Therapie bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis auch von Becker (1997) beschrieben. Danach beinhaltet die Behandlung der dento-alveolären Anomalien bei der Dysostosis cleidocranialis drei wesentliche Therapiemodalitäten:

- den prothetischen Ersatz der fehlenden Zähne mit oder ohne vorherige Extraktion der impaktierten Zähne,
- die chirurgische Therapie mit Extraktion der überzähligen Zähne, gefolgt von chirurgischer Reposition oder Transplantation der bleibenden Zähne,
- die kieferorthopädisch-chirurgische Kombinationstherapie mit Einordnung der impaktierten bleibenden Zähne in der Kauleiste. Diese Therapiemodalität führt zu den besten Langzeitergebnissen.

Bei der Toronto-Melbourne-Methode werden die Milchzähne zwischen dem 5. und 6. sowie zwischen dem 9. und 10. Lebensjahr in Abhängigkeit von der Wurzelentwicklung der bleibenden Zähne extrahiert, wobei jeweils auch überzählige Zähne und Alveolarknochen über der bleibenden Dentition entfernt werden. Nach der Spontaneruption der Sechser wird eine lokale Wiederfreilegung der bleibenden Inzisiven vorgenommen. Zwischen dem 9. und 12. Lebensjahr werden die Prämolaren freigelegt und die überzähligen Zähnen entfernt. Nach der Heilung wird eine Multiband-Apparatur eingegliedert.

Bei der Belfast-Hamburg-Methode werden in einem einzeitigen Eingriff die Milchzähne und überzähligen Zähne extrahiert und die bleibenden Zähne dabei freigelegt. Später werden Brackets an die noch nicht durchgebrochenen Zähne angebracht. Danach kann die kieferorthopädische Extrusion erfolgen.

Bei der Jerusalem-Methode werden im Rahmen einer ersten Intervention im dentalen Alter zwischen 7 und 8 Jahren (Lebensalter meist 10-12 Jahre) die vorderen Milchzähne sowie die überzähligen Zähne extrahiert und die bleibenden Inzisiven (mit einer Wurzelentwicklung von mindestens 2/3 Länge) freigelegt. Bei einer zweiten Intervention im dentalen Alter von 10-11 Jahren (chronologisches Alter meist über 13 Jahre) werden die verbliebenen Milchzähnen extrahiert und die nicht durchgebrochenen Prämolaren und Eckzähne freigelegt. Die begleitende kieferorthopädische Therapie umfasst in erster Linie die anterior-posteriore Platzbeschaffung durch die Expansion der Zahnbögen sowie die korrekte Einordnung der Zähne.

Die einzelnen Behandlungsschritte bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis sind mit verschiedenen Risiken behaftet, die keine generelle Erfolgsprognose gestatten. Die Dichte der eburnisierten Struktur des Alveolarknochens, der einem sklerotischen Knochen ähnelt, und das Fehlen zellreichen Wurzelzements stellt den Kieferorthopäden vor erschwerte Bedingungen bei der Einstellung retinierter und verlagertes Zahneinheiten, so dass sich die Behandlung meist über mehrere Jahre erstreckt. Je später die operative Voraussetzung für die hindernisfreie Vertikalentwicklung der Zähne der zweiten Dentition geschaffen wird, desto ungünstiger ist die weitere Gebissentwicklung, Retention und Aberration dieser Zähne können nicht oder nur unvollkommen abgewendet werden, die Wahrscheinlichkeit ihrer spontanen Vertikalentwicklung ist geringer (Tränkmann 1989).

Die impaktierten Zähne sind durch ihren ungenügenden Entwicklungsstand und das Freilegungstrauma gefährdet. Die frühe chirurgische Entfernung eines Follikels, der einen unausgereiften und impaktierten Zahn umgibt, erleichtert

dem Gewebe einen direkten Kontakt zum Schmelz. Kronenresorptionen bei impaktierten Zähnen sind auch die Folge von Follikelatrophien oder Entfernungen. Daher sollten freigelegte Zähne die Möglichkeit der spontanen oder kieferorthopädisch unterstützten Eruption erhalten. Die aktive Vertikalbelastung freigelegter Zähne beinhaltet die Gefahr der Ankylose, sofern diese nicht bereits vorher aufgrund der langen Retention entstanden ist.

5.2 Kranio-faziale Anomalien

Während das chirurgische Freilegen und kieferorthopädische Einordnen der retinierten Zähne bei der Dysostosis cleidocranialis heute als Behandlungskonzept allgemein anerkannt ist, sind in der Literatur nur vereinzelte Hinweise auf die Korrektur der erwähnten sagittalen und vertikalen Fehlbildungen des Gesichtsskeletts bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis zu finden.

Zur chirurgischen Korrektur der durch die Rücklage des Oberkiefers bedingten, gestörten Okklusion kann grundsätzlich sowohl der Unterkiefer rückversetzt wie auch der Oberkiefer vorverlagert werden. Zur Entscheidung über die Therapiestrategie ist es erforderlich, die Dysgnathie anhand des Gesichtstyps genauer zu klassifizieren sowie durch Profilvorhersagen, die anhand von bekannten Knochen-Weichgewebsrelationen nach entsprechenden Verschiebungen erfolgen können, das voraussichtliche Operationsresultat festzustellen.

Harris (1977) beschrieb einen Fall, bei dem der Unterkiefer rückverlagert und gleichzeitig ein offener Biss korrigiert wurde. Das hypoplastische Mittelgesicht wurde hingegen unverändert belassen.

Dagegen wiesen Dann et al. (1980) auf die Notwendigkeit einer ventral-kaudaler Verlagerung des hypoplastischen Mittelgesichts hin. Sie beschrieben erstmalig die Korrektur der Mittelgesichtshypoplasie gleichzeitig mit der Verlängerung der anterioren Gesichtshöhe. Zuerst erfolgte nach chirurgischer

Freilegung die Einstellung der retinierten Zähne mit kieferorthopädischen Mitteln. Drei Jahre später erfolgte eine Le Fort I-Osteotomie des Oberkiefers zur Korrektur der Okklusion mit gleichzeitigem sandwichartigem Interponieren von Knochentransplantaten im Osteotomiebereich. Dadurch konnte eine Okklusionskorrektur sowie eine Verlängerung der anterioren Gesichtshöhe um 11 mm erzielt werden. Aus ästhetischen Gründen wurden zusätzlich auch Knochentransplantate auf die Infraorbitalränder, sowie auf die Jochbeine aufgelagert. Das in ästhetischer und in funktioneller Hinsicht gute Resultat wurde auch noch drei Jahre postoperativ als stabil bezeichnet.

Nach Steinhäuser und Janson (1990) stellen die Osteotomien im Mittelgesicht mit nahezu totaler Vorverlagerung die optimale Methode zur Korrektur der typischen hypoplastischen Deformierung sowie der fehlerhaften Okklusionsbeziehung der Zahnreihen bei der Dysostosis cleidocranialis dar. Allerdings ist der operative Eingriff umfangreich und birgt das Risiko von Komplikationen wie Schädigungen des Nervus infraorbitalis, der abfließenden Tränenwege und sichtbaren Narbenbildungen. Müßig et al. (1991) zeigten auf, dass die sorgfältige Planung und Durchführung von Osteotomien im Mittelgesichtsbereich eine erhebliche Verbesserung des Gesichtsprofils sowie eine günstige Relation der Kieferbasen gewährleisten und somit bessere Voraussetzungen zur Aufnahme von Zahnersatz bieten.

Steinhäuser und Janson (1990) dokumentierten, wie die komplexe dentale und skelettale Problematik bei der Dysostosis cleidocranialis durch eine gezielte kieferorthopädisch-chirurgische Behandlungsplanung und Durchführung erfolgreich zu lösen ist. Nachfolgendes Fallbeispiel demonstriert eine Behandlungsstrategie mit nahezu totaler Vorverlagerung des Mittelgesichtes:

Fallbeispiel:

Ein 22-jähriger Patient mit Dysostosis cleidocranialis wurde in zwei kieferorthopädischen und zwei kieferchirurgischen Interventionsschritten behandelt. Zunächst erfolgte die chirurgische Entfernung der überzähligen Zähne sowie die Freilegung erhaltungswürdiger bleibender Zähne.

Kurz nach der Freilegung begann die Bebänderung bzw. das Bekleben der durchgebrochenen und freigelegten Zähne. Eine Vielzahl von orthodontischen Bögen kam zum Einsatz, bis eine befriedigende Zahnstellung erreicht war. Nach etwa 3 Jahren war es gelungen, auch tief retinierte Zähne einzuordnen. Auf der Basis einer cephalometrischen Analyse wurden die basalen Behandlungsaufgaben definiert: a) sagittal eine chirurgische Vergrößerung der Maxilla durch Ventralverlagerung, b) vertikal eine chirurgische Vergrößerung der oberen und Verkleinerung der unteren Gesichtshöhe unter Berücksichtigung einer möglichen Autorotation der Mandibula nach posterior während der maxillären Vorverlagerung.

Aufgrund der Diagnose „Rücklage des Oberkiefers mit Hypoplasie des Mittelgesichts, Klasse III- Okklusion mit umgekehrtem Frontzahnüberbiss“ wurde der operative Eingriff geplant. Als Operationsmethode wurde eine modifizierte Le Fort II-Osteotomie gewählt, die den Jochbeinkörper sowie den Infraorbitalrand umfasste und bis in die Fossa pterygopalatina und zum Nasenseptum reichte. Somit ließ sich der gesamte Mittelgesichtsblock nach anterior verlagern. Nach etwa 6-monatiger kieferorthopädischer Nachbehandlung zur Feineinstellung der Okklusion begann die Retentionszeit mit abnehmbaren Geräten und fixen Retainern.

Das Resultat der kombinierten kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Behandlung war in funktioneller wie in ästhetischer Hinsicht zufriedenstellend.

Anhand eines weiteren Fallbeispiels lässt sich eine weitere Möglichkeit zur Korrektur der skelettalen Diskrepanzen bei der Dysostosis cleidocranialis anhand einer detaillierten präoperativen Therapieplanung aufzeigen:

Fallbeispiel:

Bei einer 20-jährigen Patientin mit Dysostosis cleidocranialis lag aufgrund maxillärer Hypoplasie eine extreme Klasse III-Relation und ein offener Biss von 12 mm vor. Da die Zähne 14, 15 und 23 in Teilretention standen, sollten diese extrudiert und in den Zahnbogen eingeordnet werden. Um gleichzeitig

fehlende Zähne im anterioren Oberkieferbereich zu ersetzen, wurde eine Einstückgussprothese angefertigt. Nach korrekter Einstellung dieser Zähne und festsitzender Ausnivellierung des Unterkieferahnbogens erfolgte die operative Korrektur der Dysgnathie.

Zur Simulation der Operation wurde das Oberkiefermodell in toto um 5,5 mm nach ventral und um 6,5 mm nach kaudal verlagert. Auch die vertikale Position des Oberkiefers zum Unterkiefer konnte exakt eingestellt werden. Die Le-Fort I-Osteotomie wurde im Bereich der fazialen Kieferhöhlenwände bis knapp unter den Nervus infraorbitalis geführt. Der Oberkiefer wurde entsprechend der Down- Fraktur-Technik mobilisiert und von kranial geteilt. Der maxillo-mandibuläre Komplex wurde mittels Miniplatten-Osteosynthese am stabilen Mittelgesicht fixiert. Durch die Fixierung der Kondylenposition war die gewünschte Verlängerung der vorderen Gesichtshöhe gewährleistet. Die Diastasen im Bereich der Osteotomiestellen wurden mit autogenen kortikospongiösen Transplantaten aus dem Beckenkamm überbrückt. Zusätzlich wurden Knochentransplantate zum Konturaufbau im Bereich der gesamten fazialen Kieferwände einschließlich der Infraorbitalwände aufgelegt. Postoperativ ergaben sich günstige Auswirkung für das Profil dieser Patientin. Intraoral wurde durch den operativen Schluss des offenen Bisses und die Beseitigung des zirkulären Kreuzbisses die Voraussetzung zur Eingliederung eines funktionell und ästhetisch zufrieden stellenden Zahnersatzes geschaffen.

Eine Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten, vor allem im Bereich der orthopädischen und präimplantologischen Chirurgie, stellt die Osteodistraktion dar. Der Versuch, Wachstumsdefizite durch Maßnahmen der herkömmliche kraniofazialen Chirurgie auszugleichen, stößt an Grenzen, wenn bei großen Verlagerungsstrecken Muskel- und Weichgewebe stark gedehnt werden müssen, was zu einem erhöhtem Rezidivrisiko führt. Mit der Osteodistraktion steht dagegen ein Verfahren zur Verfügung, das durch langsames Auseinanderbewegen von Knochensegmenten unter stetig zunehmender Zugspannung eine Knochen- und Weichgewebsneubildung zu induzieren vermag. Knochen ist in der Lage, durch Regeneration seines eigenen Gewebes

narbenfrei im Sinne einer restitutio ad integrum zu heilen. Unter wachsenden Zugspannungen ist bei Distraktionsbehandlungen eine hervorragende, belastungsstabile Regeneration des ortsständigen Knochengewebes im Distraktionsspalt möglich, ohne dass eine Knochentransplantation erforderlich wäre. Zudem geht mit der Vermehrung der knöchernen Substanz auch eine Weichgewebevermehrung einher.

Seit den 1950-er Jahren hat sich die Kallusdistraktion zu einem anerkannten und standardisierten Verfahren der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie zur Gliedmaßenverlängerung bei angeborenen oder erworbenen Hart- und Weichgewebsdefiziten entwickelt.

Im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gestattet die Osteodistraktion – neben der Verbesserung des knöchernen Lagers im Alveolarfortsatzbereich im Rahmen präimplantologisch-augmentativer Verfahren – bereits im Wachstumsalter Korrekturen unter Ausnutzung des vorhandenen Wachstumspotenzials, die mit den traditionellen Verfahren der kraniofazialen Korrekturchirurgie nicht möglich waren. Allerdings scheint nach Distraktionsabschluss weiteres Wachstum in der Distraktionsregion nicht zu erwarten und eine schwer abzuschätzende Überkorrektur im Rahmen der Distraktion erforderlich zu sein. Außerdem sind viele Fragen zu den Mechanismen der Knochenreifung im Distraktionsspalt oder zur Frage des weiteren Wachstums und dem Rezidivverhalten noch weitgehend unbeantwortet.

In jüngster Zeit erschien eine wachsende Zahl von Publikationen, die die kombinierte Behandlung der Mittelgesichtshypoplasie im Rahmen syndromaler und nicht-syndromaler kraniofazialer Missbildungen mit Hilfe traditioneller Osteotomieverfahren und der Knocheninduktion durch Distraktionsverfahren zum Gegenstand haben (Gosain et al. 2002, Hierl et al. 2003, Kessler et al. 2001, 2003, Kübler und Zöller 2002). Hier eröffnet sich für die Zukunft eine interessante Erweiterung der Behandlungsoptionen auch bei Patienten mit Dysostosis cleidocranialis.

6 ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSBETRACHTUNGEN

Die Dysostosis cleidocranialis ist eine Allgemeinerkrankung aus der Gruppe der Osteochondrodysplasien. Drei typische Zeichen charakterisieren dieses Syndrom: Schlüsselbeinaplasie, verspätete Schädelossifikation und autosomal-dominante Vererbung mit vollständiger Penetranz und Expression (Buurmann 1978, Fleischer-Peters und Müßig 1988, Castano et al. 1998). Die Ursache liegt in Mutationen des CBFA1-Gens, eines Transkriptionsfaktors, der die Osteoblastendifferenzierung aktiviert. Bis zu 50% der Erkrankten repräsentieren Spontanmutationen (Martinez-Frias et al. 1988, Golan et al. 2003).

Die Erkrankung befällt weibliche und männliche Personen gleichermaßen und scheint bei allen Rassen vorzukommen. Am häufigsten wurden Fälle in Europa und den USA beschrieben (Soule 1946, Lasker 1946), bei amerikanischen Schwarzen jedoch nur in wenigen Einzelfällen⁴¹.

Nach Bene et al. (1968) ist die Diagnose aufgrund ausgeprägter Anomalien im Schultergürtel und kraniofazialen Bereich, die Golan et al. (2003) bei 88 % der von ihnen untersuchten Patienten mit phänotypischer Dysostosis cleidocranialis feststellen konnten, meist einfach zu stellen. Zuweilen stellt die Dysostosis cleidocranialis trotz der Affektion des gesamten Schultergürtels keine wesentliche Behinderung für den Patienten dar und bleibt unbemerkt. In manchen Fällen kann das Erkennen der Krankheit Schwierigkeiten bereiten, insbesondere wenn sie mit anderen Erkrankungen kombiniert auftritt. In Anbetracht des Polymorphismus und der Variabilität dieser Krankheit erfordert die Sicherung der Diagnose weitere, sekundäre Zeichen. Diese umfassen den Durchbruch und die Morphologie der zweiten Dentition, die Persistenz der bikonvexen Erscheinung der Wirbelkörper, das hypoplastische Os iliacum, die verspätete Verknöcherung des Ramus pubis, die keilförmigen, spitzigen distalen Phalangen oder die Brachymesophalangie des IV. und V. Fingers (Castano et al. 1998). Die häufig berichtete kleine Statur von Patienten mit Dysostosis

⁴¹ Krebs 1922, McCurdy 1923, Scott und Banks 1951

cleidocranialis konnte allerdings nicht immer bestätigt werden (Anspach und Huepel 1939, Fleischer-Peters und Müßig 1988).

Die Diagnostik beruht auf der klinischen Inspektion und Untersuchung sowie der ausführlichen Anamnese, die wegen des hereditären Charakters der Krankheit Aufschluss geben kann. Das Röntgenbild ist ein sehr wichtiges diagnostisches Hilfsmittel zur Bestätigung der Diagnose. Dagegen sind die Laborwerte wenig spezifisch (Kyselka et al. 1969).

Mittels Ultraschall lässt sich bereits pränatal das Fehlen oder die Hypoplasie der Schlüsselbeine erkennen und somit die Diagnose Dysostosis cleidocranialis stellen. Bereits ab der 15. Schwangerschaftswoche wurden entsprechende Ergebnisse erzielt⁴². Symptome wie kurze Knochen und Schädelhypomineralisation können auch bei anderen Krankheiten (Osteogenesis imperfecta, Hypophosphatasie, Achondroplasie) angetroffen werden.

Bereits bei der Geburt fällt öfter eine retardierte Entwicklung von Körpergröße und -gewicht auf, zuweilen werden ein mangelndes Gedeihen in der frühen Kindheit und eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung angegeben.

Die Störungen im Zahnsystem sind meist auf die Ersatzzahnleiste beschränkt (Fleischer-Peters 1967) und führen in jungen Jahren meist nicht zu dentalen Problemen. Zur Vorstellung beim Zahnarzt führt oft zunächst die Persistenz der Milchzähne bis in die Adoleszenz (Fleischer-Peters und Müßig 1988) und der verzögerte Durchbruch bleibender Zähne. Dysgnathien, die meist die skeletalen Klassen II/2 und III umfassen, werden oft erst später bemerkt, da sich die Gesichtsmorphologie bei Kleinkindern mit Dysostosis cleidocranialis noch innerhalb normaler Werten bewegt.

Im Laufe der weiteren Entwicklung kommt es bei der Dysostosis cleidocranialis durch die Ossifikationsstörungen zu typischen Veränderungen des Schädel-skeletts (Gorlin und Pindborg 1964, Leiber und Olbrich 1981), die „allen Trägern

⁴² Hamner et al. 1993, Hassan et al 1997, Stewart et al. 2000

der Erkrankung eine nahezu familiäre Ähnlichkeit verleihen“ (Fleischer-Peters und Schuch 1983). Die Verkürzung der Schädelbasis hat eine Hypoplasie des Gesichtsschädels zur Folge. Aufgrund der Unterentwicklung des Oberkiefers entsteht das Erscheinungsbild einer so genannten Pseudoprogenie mit möglichen kaufunktionellen Problemen. Dabei ist die Beurteilung der intraalveolären bzw. der interdentalen Relation erschwert, da es typischerweise zur Persistenz der Milchzähne sowie zur Retention, Verlagerung und Überzahl der bleibenden Zähne kommt. Hinzu kommt regelmäßig eine Verkürzung der anterioren Gesichtshöhe (Fleischer-Peters und Müßig 1988). Das charakteristische faziale Erscheinungsbild wurde von Hultkrantz (1908) als „Mondviertelphysiognomie“ bezeichnet.

Der extrem verzögerte oder sogar ausbleibende Zahnwechsel und die klinisch auffällige Mittelgesichtshypoplasie werden von den betroffenen Patienten vielfach als soziale und psychische Belastung empfunden. Die zahn-, mund- und kieferheilkundliche Therapie umfasst in der Regel eine längerfristige kombinierte kieferchirurgisch-kieferorthopädische Behandlung, bedarfsweise ergänzt durch konservierende und/oder prothetische Maßnahmen. Die meist erheblichen sagittalen und vertikalen Diskrepanzen der Kieferbasen können allerdings selbst nach erfolgreicher kieferorthopädischer Einstellung der Zähne eine adäquate prothetische Versorgung erschweren.

7 BIBLIOGRAPHIE

7.1 Literatur zum Thema Dysostosis cleidocranialis bis 1952

Die vorliegende Bibliographie stützt sich hauptsächlich auf den „Cumulated Index Medicus“ und den „Index of Dental Literature“ sowie auf eigene Recherchen in der Sekundärliteratur und umfasst Literatur zur Dysostosis cleidocranialis bis einschließlich 1952. Spätere Publikationen sind inzwischen in der MEDLINE-Datenbank frei zugänglich⁴³.

1760

Meckel, J.F.:

A skeleton with rudimentary clavicles, divided parietal bones and other anomalous conditions (Reprint). In: Proceedings of the Association of American Anatomists.

Am J Anat 1: 509, 1901-1902

1765

Martin, M.:

Sur un déplacement naturel de la clavicule.

J Med Chir Pharmacol 23: 456-461, 1765

1766

Morand, S.F.:

Observation anatomique.

Hist Acad Roy Sci (Paris) 4: 47, 1766

⁴³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

1819

Prochaska, G.:

Disquisitio anatomico-physiologica organismi corporis humani, 177-180.

Wien, Anton de Haykul, 1819

1855

Rokitanski, C.:

Handbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie.

Wien, Braumüller & Seidel, 1855

1857

Stalman, F.:

Angeborenes Fehlen des linken Schlüsselbeins bei einem Knaben von 9 Jahren.

Z Med Chir Geburtshilfe 11, 1857

1864

Gegenbaur, C.:

Ein Fall von erblichem Mangel der Pars acromialis claviculae mit Bemerkungen über die Entwicklung der Clavicula.

Jenaische Z Med Naturwiss 1:1-16, 1864

1870

Cutter, E.:

Descriptive catalogue of the Warren Anatomical Museum (J.B.S. Jackson), 21, 217.

Boston, 1870

1871

Scheuthauer, G.:

Combination rudimentärer Schlüsselbeine mit Anomalien des Schädels beim erwachsenen Menschen.

Allg Wiener Med Ztg 16: 293-310, 1871

1875

Kappeler, O.:

Ein Fall von fast totalem Mangel der Schlüsselbeine.

Arch Heilk 16, 1875

1888

Todd, C.H.:

Absence of clavicles.

St Louis Courier Med 19, 1888

1889

Terry, R.J.:

Rudimentary clavicles and other abnormalities of the skeleton of a white woman.

J Anat Physiol 33: 412-422, 1889

1898

Marie, P., Sainton, P.:

Sur la dysostose cléido-crânienne héréditaire.

Rev Neurol 6: 835-838, 1898(a).

Marie, P.; Sainton, P. :

Sur la dysostose.

Bull Mem Soc Med Hop Paris 15, 1898(b)

1899

Carpenter, G.A.:
Absence of the clavicles.
Lancet, 80, 1899

Hultkrantz, J.:
Über congenitalen Schlüsselbeindefect und damit verbundene Schädelanomalien.
Anat Anz 15: 237-241, 1899

Schorstein, G.:
Congenital absence of both clavicles.
Lancet, 80, 1899

1903

Gross, F.:
Mangel des Schlüsselbeins.
Münch Med Wschr 50, 1903

Hirtz, E.; Louste, F.:
Dysostose cléido-crânienne.
Bull Mem Soc Med Hop Paris 20: 270-273, 1903

Preleitner, J.:
Angeborener partieller Claviculardefekt.
Wiener Klin Wschr 16, 1903

1905

Villaret, M., Francoz, L.:
Une famille de quatre sujets atteints de dysostose cléido-crânienne héréditaire.
Nouv Iconog Salpêtrière (Paris) 18 : 302-343, 1905

1907

Voisin, J., Voisin, R., Macé de Lépinay, J.:
Un cas de dysostose cléido-crânienne.
Bull Mem Soc Med Hop Paris 24: 130-134, 1907

Voisin, R., Macé de Lépinay, J., Inffroit, S.:
Etude clinique et radiographique d'un cas de dysostose cléido-crânienne.
Bull Mem Soc Med Hop Paris 24: 227-237, 1907

1908

Garrod, A.E.:
Inborn errors of metabolism.
Lancet, 2: 1-7, 1908

Hultkrantz, J.W.:
Über Dysostosis cleido-cranialis; kongenitale Schädel- und Schlüsselbeinanomalien,
Z Morphol Anthrop (Stuttgart) 11: 385-528, 1908

Lambertz, F.:
Die Entwicklung des menschlichen Knochengerüsts während des fetalen Lebens.
Hamburg, Lucas Gräfe, 1908

Marie, P., Sainton, P.:
La dysostose cléido-crânienne héréditaire,
Bull Mem Soc Med Hop Paris 25, 1908

1909

Poynton, F.J.; Miller, R.H.:
Cleidocranial dysostosis; pathological specimens.
Proc Roy Soc Med (London) 2: 5, 1908/09

Roussi, G., Ameuille, J.:
Présentation de pièces provenant de l'autopsie d'un cas de dysostose cléido-crânienne héréditaire.
Rev Neurol (Paris) 17: 815-817, 1909

1910

Fitzwilliams, D.C.:

Hereditary cranio-cleido-dysostosis, with a review of all the published cases of this disease: theories of the development of the clavicle suggested by this condition.

Lancet, 2: 1466-1475, 1910

1912

Fawcett, W.:

The development and ossification of the human clavicle.

J Anat Physiol 47: 225-234, 1912

Maldaresco, N.; Parhon, C.:

Sur un cas de dysostose cléido-crânienne.

Nouv Iconog Salpêtrière (Paris) XXV, 251-264, 1912

Paltauf, R.:

Demonstration eines Skelettes von einem Falle von Dysostosis cleidocranialis.

Verh Dtsch Pathol Ges (Jena) 15: 337-353, 1912

1914

Anton, G.:

Ueber familiäre Dysostose beginnend in der Geschlechtsreife (Pubertätsdysostose).

Arch Psychiat 46: 76-88, 1914

Evans, A.:

A case of cleido-cranial dysostosis.

Br Med J 57: 195-196, 1914

1915

Poynton, F.J.:

Case of cleido-cranio-dysostosis with signs pointing to pressure on the brachial plexus by the rudimentary right clavicle.

Proc Roy Soc Med London 8 (Sect Stud Dis Child): 50-52, 1915-1916

Poynton, F.J., Davies, H.M.:

Case of cleido-cranio-dysostosis in which the removal of the outer part of the imperfect right clavicle relieved severe symptoms from pressure of the brachial plexus.

Proc Roy Soc Med London 8 (Sect Stud Dis Child): 21-23, 1915-1916

1916

Greig, D.M.:

A case of cleido-cranial dysostosis.

Edinburgh Med J 16: 49-51, 1916

1918

Gray, H:

Anatomy of the human body.

Philadelphia, Lea & Febiger, 1918

1919

Stern, W.G.:

Congenital absence of both clavicles. Report of case.

J Am Med Assoc 73: 1526-1528, 1919

1920

Yttri, J.:

Dysostosis cleidocranialis.

Norsk Mag J Laegevidensk 81: 129, 1920

1921

Crouzon, O., Bouttier, J.:

Cleido-cranial-pelvic dysostosis.

Bull Mem Soc Med Hop Paris 45: 1099-1104, 1921(a)

Crouzon, O., Bouttier, J.:
Cleidocranial dysostosis.
J Am Med Assoc 77: 819-821, 1921(b)

Jansen, M.:
Dysostosis cleido-cranialis.
J Orthop Surg 3: 468-470, 1921

1922

Blenke, H.:
Über die angeborenen Schlüsselbeindefekte.
Arch Orthop Chir 20: 534-537, 1922

Krebs, O., Terry, R.J.:
Dysostosis cleidocranialis.
J Miss Med Assoc 19: 522-524, 1922

1923

Cyriax, E.F.:
Case of cleido-cranio dysostosis.
Edinburgh Med J 30: 600-602, 1923

McCurdy, I.J.; Baer, R.W.:
Hereditary cleidocranial dysostosis.
J Am Med Assoc 81: 9-11, 1923

Montanari, U.:
Acondroplasia e disostosi cleidocranica digitale.
Chir Organi Mov 7: 379, 1923

1925

Hesse, G.:
Dysostosis cleidocranialis unter besonderer Berücksichtigung des Gebisses.
Vjschr Zahnheilk 2, 161-177, 1925

Krabbe, KH.:

Dysostosis cleidocranialis with metabolic disturbances.

J Nerv Ment Dis 61: 18-30, 1925

Stocks, P., Barrington, A.:

Diaphyseal aclasis (multiple exostoses), with enchondromata, cleido-cranial dysostosis. In: Pearson, K. (ed.): Treasury of human inheritance. Vol. III: Hereditary disorders of bone development.

London, Cambridge University Press, 1925

1926

Garrahan, J.P., Achinelly, J.C.:

Cleidocranial dysostosis: 4 cases in 1 family.

J Am Med Assoc 86: 809-815, 1926

Hesse, G.:

Weitere Befunde am Zahnsystem dysostotischer Individuen.

Z Stomat 3: 205-218, 1926

Moreira, G.:

Cleido-cranial dysostosis as hereditary disease; its connection with other forms of congenital dysostosis.

Chir Org Movimento 10: 225-254, 1926

Nettesheim, W.:

Cleidocranial dysostosis.

Monatschr Geburtsh Gynäk 72: 159-167, 1926

1927

Brindean, F.:

Congenital cleidocranial dystrophy, 2 cases.

Bruxelles Méd 7: 1225-1227, 1927

McBride, E.D.:

Congenital deficiency of clavicle; hereditary cleidocranial dysostosis.

J Bone Joint Surg 9: 545-552, 1927

Moreira Godoy, F.E.:
Cleidocranial dysostosis as a hereditary disease.
Brasil Med 1: 273; 304; 342, 1927

Pillsbury, H.C.:
Congenital absence of clavicles (hereditary cleidocranial dysostosis) , report of case.
Am J Roentgenol 18: 322-326, 1927

Zilkens K.:
Zahnbefunde bei zwei Fällen von Dysostosis cleidocranialis.
Dtsch Mschr Zahnheilk 11: 477-482, 1927

1928

Aronson, W.A.:
Über den Einfluss der innersekretorischen Drüsen auf da Wachstum und die Verknöcherung des Knochengerüstes und auf den Durchbruch der Zähne.
Dtsch Mschr Zahnheilk 46: 759, 1928

Bauer, K.H.:
Allgemeine Konstitutionslehre. In: Kirschner, M., Nordmann, O.: Die Chirurgie 1: 217-231. Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1928

Bisdorn, C.W., Mulder, D.:
Cleidocranial dysostosis; cases.
Nederl Maandschr Geneesk 15: 195-206, 1928

Davis, W., Flecker, H.:
Congenital absence of clavicles (hereditary cleidocranial dysostosis).
Med J Aust 2, 533, 1928

Léri, A., Lièvre, J.A.:
Cleidocranial dysostosis.
Bull Mem Soc Med Hop Paris 52: 1739-1741, 1928

Milatz, W.F.J.:
Dysostosis cleido-cranialis.
Nederl Tijdschr Geneesk 1: 3226, 1928

1929

Fitchet, S.M.:

Cleidocranial dysostosis; hereditary and familial.

J Bone Joint Surg 11: 838-866, 1929

Kelley, A.:

Hereditary absence of clavicles (cleidocranial dysostosis) .

J Hered 20: 353-355, 1929

Stewart, R.M.:

Nervous system in cleidocranial dysostosis; case.

J Neurol Psychopathol 9: 217-221, 1929

1930

Bauer, K.H.:

Organe und Konstitution. In: Brugsch, Th., Lewy, F.H. (Hrsg.): Die Biologie der Person, Bd. III, 249-271.

Berlin, Urban & Schwarzenberg, 1930

Frets, G.P.:

Hereditary dysostosis cleidocranialis; 2 cases.

Genetica 12: 513-530, 1930

Klinke, K., Pahlke, H.:

Dysostosis cleidocranialis. Bericht über zwei Fälle.

Arch Kinderheilk 46-54, 1930

1931

Cohn, M.:

Dysostosis cleidocranialis. Eine Fallbeschreibung.

Fortschr Geb Röntgenstr 43: 363-366, 1931

Klemmer, R.N., Snoke, P.O., Cooper, H.K.:

Cleidocranial dysostosis; case.

Am J Roentgenol 26: 710-715, 1931

Reid, R.W.:
Cranio-cleido dysostosis and normal skull formation.
J Anat 66: 64-65, 1931

1932

Barber, W.W., Buchanan, L.D.:
Congenital absence of both clavicles and malformation of cranium (cleido-cranial dysostosis).
Colorado Med 29: 196-201, 1932

Behr, F.:
Dysostosis cleidocranialis; case.
Arch Orthop Unfall-Chir 31: 246-249, 1932

Malmberg, N.:
Sporadic case of dysostosis cleidocranialis.
Acta Paediat 12: 291-301, 1932

1933

Blechmann, G., Lavarde, P.:
Dysostosis cleidocranialis in mother and child.
Bull Soc Pédiat Paris 31: 383-387, 1933

Chevalley, C., Garcin, R.:
Isolated case of dysostosis cleidocranialis associated with Hebra's prurigo.
Bull Soc Pédiat Paris 31: 74-82, 1933

Fredbärj, T.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Hygiea 95: 647-654, 1933

Fredbärj, T., Fagerström, E.:
Cleidocranial dysostosis.
Acta Paediat 14: 321-355, 1933

Greig, D.N.:

Neanderthaloid skull presenting features of cleidocranial dysostosis and other peculiarities.

Edinburgh Med J 40: 497-557, 1933

Ladewig, P.:

Anatomic studies of cleidocranial dysostosis; case.

Virchows Arch Path Anat 291: 540-570, 1933

Leopold, J.S., Castrovinci, F.:

Cleidocranial dysostosis; atypical case in child.

Am J Dis Child 46: 113-118, 1933

Poli, A.:

Cleidocranial dysostosis.

Arch Ortop 49: 973-1019, 1933

Richter, H.:

Ein Beitrag der Dysostosis cleido-cranialis unter besonderer Berücksichtigung des Zahnsystems.

Dtsch Mschr Zahnheilk 18: 817, 1933

Sánchez Toledo, P.:

Congenital cleidocranial dysostosis; case.

Cir Ortop Traumatol 1: 25-33, 1933

Schirmer, H.:

Dysostosis cleidocranialis.

Röntgenpraxis 5:203-206, 1933

Thiers, J., Nahan, F.:

Association of Gilford's progeria (senile nanism) and cleidocranial dysostosis; roentgen study of skeleton.

J Radiolet Électrol 17: 675-678, 1933

1934

Cavanagh, J.R.:

Cleidocranial dysostosis; case.

Med Ann D.C. 3:11-13, 1934

Cook, W.C.:
Cleidocranial dysostosis, case.
Arch Pediat 51: 183-185, 1934

Evensen, O.K.:
Cleidocranial dysostosis, case.
Norsk Mag Laegevidensk 95: 926-934, 1934

Russo, G., Frattasi, G.:
Rare congenital anomaly of middle ear in cleidocranial dysostosis.
Oto-rino-laring Ital 4: 484-502, 1934

Strauch, A.:
Cleidocranial dysostosis, case.
Arch Pediat 51: 714-723, 1934

Tatum, J.R.:
Familial cleidocranial dysostosis.
Am J Med Soc 188: 365-371, 1934

Van Neck, M.:
Cleidocranial dysostosis; autopsy of case.
Rev Orthop 21: 323-332, 1934

1935

Benassi, E., Scarzella, M.:
Cleidocranial dysostosis; case in mother and child.
Pediatria Med Prat 10: 129-167, 1935

Eldridge, W.W., Simon, A., Ramos, R.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Am J Roentgenol 34: 41-49, 1935

Higgins, J.B.:
Cleidocranial dysostosis in new-born.
Brit J Radiol 8: 588-597, 1935

Kinsella, V.J.:
Dysostosis cleidocranialis showing unique scapulae of primitive type.
Lancet 2: 303-304, 1935

Massee, J.C.:
Hereditary cleidocranial dysostosis; 2 cases.
J Med Assoc Georgia 24: 423-425, 1935

Otagawa, H.:
Cleidocranial dysostosis, case.
Bull Nav Med Assoc Japan (Abstr Sect) 24: 36-37, 1935

Semah, F.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Riv Clin Pediat 33: 1256-1266, 1935

Zimmermann, G.:
Dysostosis cleidocranialis.
Arch Kinderheilk 107: 21-28, 1935

1936

Burkens, J.C.J., La Chapelle, E.H., Groen, J.:
Hereditary cleidocranial dysostosis.
Nederl Tijdschr Geneesk 80: 5547-5554, 1936

Heep, R.:
Cleidocranial dysostosis.
Ztschr Orthop 65: 53-58, 1936

Lechelle, P., Thévenard, A., Mignot, H.:
Familial character of case of cleidocranial dysostosis with multiple vertebral malformations and nervous disturbances.
Bull Mém Soc Méd Hôp Paris 52: 1526-1530, 1936

Rhinehart, B.A.:
Cleidocranial dysostosis (mutational dysostosis) with case report.
Radiology 26: 741-748, 1936

Seshachalam, T.:
Clavicle in 2 parts (cleidocranial dysostosis).
Indian Med Gaz 71: 593, 1936

1937

Carrière, G., Huriez, C., Décamps, G.:
Cleidocranial dysostosis (Pierre Marie-Sainton`s disease).
Gaz Hôp 110: 701, 1937

Carrière, G., Huriez, C., Gineste, P.J.:
Hereditary cleidocranial dysostosis, case.
Echo Méd Nord 8: 558-567, 1937

Engel, E.:
Cleidocranial dysostosis.
Helvet Med Acta 4: 158-174, 1937

Fröhlich, E.:
Die Erbllichkeit der Dysostosis cleido-cranialis.
Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilk, 4: 157-168, 1937

Jones, H.W.E.:
Cleidocranial dysostosis.
St Thomas`s Hosp Gaz 36: 193-201, 1937

Mignot, H.:
Hereditary cleidocranial dysostosis (Marie-Sainton`s disease).
Gaz Méd France 44: 393-395, 1937

Muldavin, L.F.:
Cranio-cleidodysostosis in boy of 7.
Brit Med J 80: 13-15, 1937

Pilgerstorfer, W.:
Cleidocranial dysostosis, 3 cases.
Ztschr Klin Med 132: 108-114, 1937

Rushton, M.A.:
Dental condition in cleidocranial dysostosis.
Guy` Hosp Rep 87: 354-361, 1937

Schwalbe, E., Gruber, G.B.:
Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere.
Jena, Fischer, 1937

Steel, J.P., Whitaker, P.H.:
Cleidocranial dysostosis (case).
Brit J Radiol 7: 613-618, 1937

Winkler, H.:
Dysostosis cleidocranialis bei einem 7jährigen Kind.
Jahrb Kinderheilk 149: 238-260, 1937

1938

Carran, A., Bazzano, H.C., Mantaro, M.E.:
Familial cleidocranial dysostosis; 5 cases.
Arch Pediat Urug 9: 620-634, 1938

Cooper, H.R.:
Cleidocranial dysostosis (associated dental abnormalities); 2 cases.
Am J Orthod 24: 843-846, 1938

Haneda, S.:
Generalized dysostosis; 2 cases.
Ztschr Orthop 68: 473-490, 1938

Liebenam, L.:
Zwillingspathologische Untersuchungen aus dem Gebiet der Anomalien der Körperform. Partieller Riesenwuchs. Angeborener Pectoralisdefekt. Dysostosis cleidocranialis. Dysostosis craniofacialis.
Z Menschl Vererb Konstitutionsl 22: 373-417, 1938

Rempe, W., Ruschenburg, E.:
Cleidocranial dysostosis.
Arch Klin Chir 191: 1-11, 1938

Rushton, M.A.:
Dental abnormalities in cleidocranial dysostosis.
J Hered 29: 129-135, 1938

Schiller, F.:
Zur Dysostosis cleidocranialis.
Z Stomat 36: 1212-1223, 1938

Zawadowski, W.:
Cleidocranial dysostosis.
Polski Przegl Radiol 13: 47-55, 1938

1939

Anspach, W., Huepel, R.:
Familial cleidocranial dysostosis (cleidal dysostosis); preosseous and dentinal dystrophy.
Am J Dis Child 58: 786-798, 1939

Barton, J.:
Cleidocranial dysostosis in new-born.
Casop Lék Cesk 78: 370-373, 1939

Debré, R., Lamy, M., Sée, G.:
Cleidocranial dysostosis; study apropos of 5 cases.
Bull Mém Soc Méd Hôp Paris 54: 1841-1844, 1939

Debré, M., Lamy, M., Sée, G.:
Cleidocranial dysostosis with report of 5 cases.
Ann Méd 46: 5-25, 1939

Kahler, O.H.:
Heredopathologie der Dysostosis cleidocranialis.
Z Menschl Vererb Konstitutionsl 23: 216-234, 1939

Köhler, B.:
Dysostosis cleidocranialis beim Neugeborenen.
Ztschr Kinderheilk 60: 536-545, 1939

Rubens, E.:
Hereditary cleidocranial dysostosis with features of ocular hypertelorism.
Arch Pediat 56: 771-780, 1939

Sfintescu, R.:
Roentgen examination in frequently occurring cranial dystrophies: craniofacial dysostosis, cleidocranial dysostosis, osteopsathyrosis and cerebral angiomatosis.
Arch Neurol 3: 97-108, 1939

Valentin, B.:

Malformations of locomotor apparatus; arachnodaktylia, cleidocranial dysostosis, pleonosteosis familiaris, melorheostosis and multiple congenital rigidity of joints.
Rev Brasil Cir 8: 321-340, 1939

1940

Bauer, K.H., Bode, W.:

Erbpathologie der Stützgewebe des Menschen. Der sogenannte Schlüsselbeindefekt.
In: Bauer, K.H. (Hrsg.): Handbuch der Erbbiologie, Band 3, 117-125.
Berlin, Springer, 1940

Marshall, C.J., Wulff, B.P.:

Deformed pelvis due to cleidocranial dysostosis.
Am J Obst Gynec 39: 136-137, 1940

Miles, P.W.:

Cleidocranial dysostosis; survey of 6 new cases and 126 from literature.
J Kansas Med Soc 41: 462-468, 1940

Reid, G.:

Cleidocranial dysostosis; 2 cases.
Roy Melbourne Hosp Clin Rep 11: 42-44, 1940

Ruggeri, R.:

Acromicria and muscular atrophy in 2 brothers and sister with cleidocranial dysostosis.
Endocrinol Pat Constit 15: 52-65, 1940

1941

Cooper, L.F.:

Cleidocranial dysostosis; case.
Med Ann D.C. 10: 334-337, 1941

Kijne, J.:

Cleidocranial dysostosis; case.
Geneesk Tijdschr Nederl-Indie 81: 1717-1718, 1941

López Pondal, M.:
Cleidocranial dysostosis; cases.
Am Soc Puericult (Buenos Aires) 7: 66-71, 1941

Massler, M.; Schour, I.; Poncher, H.G.:
Developmental pattern of the child as reflected in the calcification pattern of the teeth.
Am J Dis Child 62: 33-67, 1941

Tuggle, A., Mitton, K.L.:
Clavicular dysostosis.
Am J Roentgenol 45: 728-729, 1941

Valledor, T., Martell, E., Expósito, L., Fernández Baltrons, A.:
Osteopetrosis with cleidocranial dysostosis in boy 4 years old; case.
Bol Soc Cubana Pediat 13: 329-342, 1941

1943

Schinz, H.R.:
Lehrbuch der Röntgendiagnostik mit besonderer Berücksichtigung der Chirurgie.
Leipzig, Thieme, 1943

Spota, B.B., González, E.:
Familial hereditary cleidocranial dysostosis (Marie-Sainton disease); case.
Rev Asoc Méd Argent 57: 930-933, 1943

Rankow, R.M.:
Cleidocranial dysostosis; 2 cases.
J Oral Surg 1: 352-359, 1943

Winter, G.R.:
Dental conditions in cleidocranial dysostosis.
Am J Orthod 29: 61-89, 1943

1944

Britt, W.S.:
Oral aspect of cleidocranial dysostosis.
Mil Surgeon 95: 143-147, 1944

Franceschetti, P., Zwahlen, A.:
Un syndrome nouveau : la dysostose mandibulo-faciale.
Bull Acad Suisse Sci Méd 1: 60-66, 1944

Hasbun, J., Meneghello, J.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Rev Chilena Pediat 15: 675-679, 1944

López Rodriguez, R.C.:
Cleidocranial dysostosis with report of case.
Actual Méd (Granada) 20: 110, 1944

Lyons, C.G., Sawyer, J.G.:
Cleidocranial dysostosis.
Am J Roentgenol 51: 215-219, 1944

Marchante, R.F.; Cestero Ruiz, G.:
Congenital cleidocranial dysostosis; case.
Bol Asoc Méd Puerto Rico 36: 103-108, 1944

Milhon, J.A., Austin, L.T.:
Dental findings in four cases of cleidocranial Dysostosis.
Am J Orthod (Oral Surg Sect) 30: 30-40, 1944

Salmon, D.D.:
Hereditary cleidocranial dysostosis.
Radiology 42: 391-395, 1944

1945

Eltorm, H.:
Case of cleidocranial dysostosis.
Acta Radiol 26: 69-75, 1945

Fiese, M.J., Flippen, J.H.:
Hereditary cleidocranial dysostosis; case.
Stanford Med Bull 3: 88-93, 1945

Latham, W.J.:
Dysostosis.
J Roy Nav Med Serv 31: 114-117, 1945

Repass, F.G.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Virginia Med Monthly 72: 121-124, 1945

1946

Kilgore, S., Lasker, G.W.:
Cleidocranial dysostosis with psychosis.
Arch Neurol Psychiat 56: 401-416, 1946

Lasker, G.W.:
Cleidocranial dysostosis: inheritance.
Human Biol 18: 103-126, 1946

Maddox, J.K.:
Cleidocranial dysostosis.
J Roy Nav Med Serv 32: 201-209, 1946

Soule, A.B.J.:
Mutational dysostosis (cleidocranial dysostosis) .
J Bone Surg 28: 81-102, 1946

1947

Antonini, G.:
Über Dysostosis cleido-cranialis.
Diss. Zürich, 1947

Holý, J.:
Cleidocranial dysostosis; case.
Casop Lék Cesk 86: 574-575, 1947

Ingram, F.L.:
Cranio-cleido-dysostosis.
Brit J Radiol 20: 332-334, 1947

Lemos Torres, V.:

Congenital deformities of cranium and Pierre Marie-Sainton hereditary cleidocranial dysostosis.

Rev Med Cir Sao Paulo 7: 199-215, 1947

Némec, V.:

Cleidocranial dysostosis with split pelvis.

Casop Lék Cesk 86: 571-574, 1947

Rinderer, L.:

Über ein pelvino-dentales Dysostose-Syndrom cleido-cranialis.

Stoma 2: 74-82, 1947

Rocha, M.:

Cleidocranial dysostosis; study apropos of case.

Arch Brasil Med 37: 103-109, 1947

1948

Nager, F.R., de Reynier, J.P.:

Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopfmissbildungen.

Practica oto-rhino-laryngologica (Basel), 2: 1-128, 1948

Ninios, N.:

Cleidocranial dysostosis.

Acta Soc Pediat Hell 2: 86-92, 1948

Rehling, I.:

Beitrag zur Dysostosis cleido-cranialis.

Med. Diss., Bonn, 1948

Saralegni, J.P.:

Anomalies of skeletal development studied according to age.

Arch Urug Med 32: 351-356, 1948

1949

Fairbank, H.A.T.:

From atlas of general affections of skeleton; cranio-cleido-dysostosis.

J Bone Joint Surg 31: 608-617, 1949

Froehlich, H.:
Fibrodysplasia elastica generalisata (Cutis laxa) und Nervensystem.
Nervenarzt 20: 366-371, 1949

1950

Besserer, G.:
Geburtshilffiche Bedeutung der Dysostosis cleidocranialis.
Z Geburtsh Gynäk 132: 377-385, 1950

Detchessarry, R.:
Cleidocranial dysostosis.
Arch Argent Pediat 34: 374-380, 1950

Seigmann, E.L., Kilby, W.L.:
Osteopetrosis.
Am J Roentgenol 63: 865, 1950

Seldin, H.M., Seldin, D.S., Rakower, W.:
Cleidocranial dysostosis.
J Oral Surg 8: 236-241, 1950

Storm-Mathisen, A., Engeset, A.:
Cleidocranial dysostosis (case).
Acta Psychiat Neurol 25: 293-298, 1950

Zellweger, H., Theiler, K., Larcher, F.:
Dysostosis cleidocranialis.
Helv Paediat Acta 5: 264-278, 1950

1951

Archer, W.H., Henderson, S.G.:
Cleidocranial dysostosis; 2 cases.
Oral Surg 4: 1201-1213, 1951

Cole, W.R., Levin, S.:
Cleidocranial dysostosis.
Brit J Radiol 24: 549-555, 1951

Delon, J., Negre, A.:

Dysostose cleidocranielle héréditaire forme fruste.

Arch Franc Pédiat 8: 100-106, 1951

Herndon, C.N.:

Cleidocranial dysostosis.

Am J Human Genet 3: 314-324, 1951

Jackson, W.P.U.:

Osteodental dysplasia (cleido-cranial dysostosis); the "Arnold head".

Acta Med Scand 139: 292-307, 1951(a)

Jackson, W.P.U.:

Generalized developmental osseous dystrophies; osteodental dysplasia (cleidocranial dysostosis) general summary.

South African Med J 25: 475-477, 1951(b)

Kirsch, J.:

Clavicle in cleidocranial dysostosis (Pierre Marie-Sainton).

J Radiol Électrol 32: 684, 1951

Perabo, F.:

Zahnärztliche Probleme in der Kinderheilkunde.

Basel, Schwabe, 1951

Sandler, H.C.:

Cleidocranial dysostosis in 4 siblings.

Am J Orthod 37: 584-593, 1951

Schaltenbrand, G.:

Lehrbuch der Neurologie. Teil II: Die Nervenkrankheiten.

Stuttgart, Thieme, 1951

Scott, R.B., Banks, L.O.:

Cleidocranial dysostosis syndrome; case in Negro child exhibiting retarded growth.

Am J Dis Child 81: 394-402, 1951

Sjölin, K.-E.:

Gargoylism, forme fruste.

Acta Paediat (Uppsala) 40: 165, 1951

1952

Boudin, G., Barbizat, H., Herman, J.:

Cleidocranial dysostosis with epileptic manifestations in mother and daughter.

Bull Mém Soc Méd Hôp Paris 68: 1206-1211, 1952

Cocchi, U.:

Erbschäden und Knochenveränderungen. In: Schinz, H.R. (Hrsg.): Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Bd. I, 790-805.

Stuttgart, Thieme, 1952

Gambier, R.:

Cleidocranial dysostosis.

Chir Org Movimento 37: 364-392, 1952

Giaccai, L., Salaam, M., Zellweger, H.:

Cleidocranial dysostosis with osteopetrosis.

Acta Radiol 41: 417-424, 1954

Goldenhar, M.:

Associations malformatives de l'oeil et de l'oreille: en particulier, le syndrome: dermoide epibulbaire-appendices auriculaires--fistula auris congenita et ses relations avec la dysostose mandibulo-faciale.

J Genet Hum 1: 243-282, 1952

Hausmann, E.; Seyss, R.:

Abortive form of cleidocranial dysostosis.

Helvet Paediat Acta 7: 193-201, 1952

Kaner, A., Bathrick, C., Eldridge, F.:

Cleidocranial dysostosis.

US Armed Forces Med J 3: 1045-1053, 1952

Keyzer, J.L., Ploegmakers, A.C.A.:

Cleidocranial dysostosis due to hypervitaminosis D; case.

Maandschr Kindergeneesk 20: 312-320, 1952

Laroche, G.:

Osseous pathology in work of Pierre-Marie.

Rev Neurol 86: 780-789, 1952

Leff, L.L.:

Cleidocranial dysostosis (with special reference to dental defects in diagnosis).

J Oral Surg 10: 292-297, 1952

Pons, H., Pasquier, P., Brunner-Ferré, J.:

Cleidocranial dysostosis.

J Radiol Électrol 33: 728-731, 1952

Richard, J.:

Cleidocranial dysostosis.

Acta Paediat Belg 6: 79-87, 1952

Thomson, G., Guttadauro, M.:

Cleidocranial dysostosis associated with osteosclerosis and bone fragility.

Acta Radiol 37: 559-567, 1952

7.2 Verzeichnis weiterer zitierter Literatur (ab 1953)

Aitchinson, J.:

Dangers of congenital osteodystrophies (cleido-cranial dysostosis and cranio- facial dysostosis).

Practitioner 188: 700-702, 1962

Alderson, C.:

Hereditary cleidocranial dysostosis.

Br Dent J 108: 157-160, 1960

Allred, A.J.:

Congenital pseudarthrosis of the clavicle.

J Bone Joint Surg 45B: 312-319, 1963

Altschuler, E.L.:

Cleidocranial dysostosis and the unity of the Homeric epics: an essay.

Clin Orthop (383):286-289, 2001

Andrä, A.:

Ein Beitrag zum Krankheitsbild der Dysostosis cleido-cranialis.

Dtsch Zahnärztl Z 15: 1313-1315, 1960

Ascher, F.:

Die zahnärztliche Problemstellung bei Dysostosis cleido-cranialis.

Stoma 88: 5-6, 1953

Ascher, F.:

Zur Lösung des zahnärztlichen Problems bei Dysostosis cleido-cranialis.

Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilk 29: 31, 1958

Becker, A., Lustmann, J., Shteyer, A.:

Cleidocranial dysplasia: Part 1 –General principles of the orthodontic and surgical treatment modality.

Am J Orthod Dentofac Orthop 111: 28-33, 1997

Becker, A., Shteyer, A., Bimstein, E., Lustmann J.:

Cleidocranial dysplasia: Part 2 –Treatment protocol for the orthodontic and surgical modality.

Am J Orthod Dentofac Orthop 111: 173-183, 1997

Behringer, B.R., Wilson, F.C.:
Congenital pseudarthrosis of the clavicle.
Am J Dis Child 123: 511-517, 1972

Bene, M., Radu, H., Dorca, E., Bene, T.:
Dysostosis cleidocranialis. Überlegungen in Verbindung mit einem klinischen Fall.
Kinderärztl Prax 36: 217-224, 1968

Birnstingl, M.:
The Raynaud syndrome.
Postgrad Med J 47: 297-310, 1971

Björk, A., Skieller, V.:
Postnatal growth and development of the maxillary complex. In: McNamara, J.A. jr.
(ed.): Factors affecting the growth of the midface, 61-99.
Ann Arbor, Center for Human Growth and Development, Univ Michigan, 1976

Brailsford, J.F.:
Radiology of Bones and Joints. 5th ed.
Baltimore, Williams and Wilkins Publ., 1953

Bünger, B.:
Cleidocranial dysostosis - micromorphological-stomatological aspects.
ZWR 90: 30-36, 1981

Buhn, W. H.; Beckmann, R.:
Dysostosis cleidocranialis oder Dysostosis generalisata?
Arch Kinderh 158: 270-277, 1958

Buurmann, R.:
Dysplasia cleido-cranialis – zwei Beobachtungen.
RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 128: 60-66, 1978

Carter, C.O.:
Cleidocranial dysostosis in the Iliad.
Lancet 2: 323, 1973

Castano, C., Jori, F., Quintero, J., Pons, L., Lopez-Moreno, L.:
Cleidocranial dysostosis. Presentation of a case.
Rev Neurol 27: 838-841, 1998

- Chitayat, D., Hodgkinson, K., Azouz, E.:
Intrafamilial variability in cleidocranial dysplasia: a three generation family.
Am J Med Genet 42: 298-303, 1992
- Cohen, P., Kalifa, G., Donoghue, V., Adamsbaum, C., Haddad, F., Dubousset, J.:
Ischio-vertebral dysplasia: a distinct entity.
Pediater Radiol 29: 131-134, 1999
- Cooper, S., Flaitz, C., Johnston, D., Lee, B., Hecht, J.:
A natural history of cleidocranial dysplasia.
Am J Med Genet 104:1-6, 2001
- Dann, J., Crump, P., Ringenberg, Q.:
Vertical maxillary deficiency with cleidocranial dysplasia. Diagnostic findings and
surgical-orthodontic correction.
Am J Orthod 78: 564-574, 1980
- Davies, T.M., Lewis, D., Gillbe, G.:
The surgical and orthodontic management of unerupted teeth in cleidocranial
dysostosis.
Br J Orthod 14: 43-47, 1987
- Davis, P.L.
Deafness and cleidocranial dysostosis.
Arch Otolaryngol 59: 602-603, 1954
- De Ricqlés, A., Meurier, F.J., Castanet, J., Francillon-Viellot, H.:
Comparative microstructure of bone. In: Hall BK (ed.): Bone matrix and more specific
products, 1-78.
Boca Raton, CRC Press, 1991
- Douglas, B.L., Greene, H.:
Cleidocranial dysostosis: report of case.
J Oral Surg 27: 39-43, 1969
- D'Souza, R., Aberg, T., Gaikwad, J., Cavender, A., Owen, M., Karsenty, G., Thesleff, I.:
Cbfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development
in mice.
Development 126: 2911-2920, 1999

Eisen, D.:

Cleidocranial dysostosis with a report of four cases.

Radiology 61: 21-31, 1953

Engel, W., Reinwein, H., Bombel, D., Ritter, H., Wolf, U.:

Multiple Fehlbildungen bei einem Mädchen mit einem 46, XY, 17 q+ Karyotyp.

Humangenetik 6: 311-325, 1968

Farrar, E.L.:

Early surgical management of cleidocranial dysplasia: a preliminary report.

J Oral Maxillofac Surg 41: 527-529, 1983

Fehlow, P.:

Scheuthauer-Marie-Sainton syndrome with convulsions and dementia.

Z Ärztl Fortbild (Jena) 78: 1001-1003, 1984

Feldman, G., Robin, N., Brueton, L., Robertson, E., Thompson, E., Siegel-Bartelt, J.,
Gasser, D., Bailey, L., Zackai, E., Muenke, M.:

A gene for cleidocranial dysplasia maps to the short arm of chromosome 6.

Am J Hum Genet 56: 938-943, 1995

Fiedler, U., Watermann, R.:

Über die Zwerge im alten Ägypten.

Z Menschl Vererb Konstitutionsl 33: 505-506, 1956

Fleischer-Peters, A.:

Therapeutische Möglichkeiten bei der Dysostosis cleidocranialis.

Dtsch Zahnärztl Z 22: 80-88, 1967

Fleischer-Peters, A.:

Histopathologie des Alveolarfortsatzes bei Dysostosis cleidocranialis.

Stoma 23: 212-215, 1970

Fleischer-Peters, A., Hövels, O.:

Kieferfehlbildungen bei Dysostosesyndromen des Schädels.

Deutsch Zahnärztl Z 24: 932-938, 1969

Fleischer-Peters, A., Müßig, D.:

Langzeitbeobachtungen der dentalen und okklusalen Entwicklung bei Patienten mit
Dys-ostosis cleidocranialis.

Fortschr Kieferorthop 49: 535-542, 1988

Fons, M.:

Ear malformations in cleidocranial dysostosis.

Acta Otolaryng 67: 483-489, 1969

Forland, M.:

Cleidocranial dysostosis. A review of the syndrome and report of a sporadic case, with hereditary transmission.

Amer J Med 33: 792-799, 1962

Fotopulos, D.:

Neurologische Krankheitsbilder bei basilärer Impression und ihre Differentialdiagnose.

Psychiat Neurol Med Psychol 11: 328-343, 1959

Franceschi, R.T.:

The developmental control of osteoblast-specific gene expression: role of specific transcription factors and the extracellular matrix environment.

Crit Rev Oral Biol Med 10: 40-57, 1999

Francisco, J.V., Nicholoff, T.J.:

Pycnodysostosis: an unusual presentation in a denture wearer. A case report.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 72: 693-695, 1991

Geoffroy, V., Corral, D., Zhou, L., Lee, B., Karsenty, G.:

Genomic organization, expression of the human CBFA1 gene, and an evidence for an alternative splicing event affecting protein function.

Mamm Genome 9: 54-57, 1998

Glanzmann, E.:

Vererbung, Konstitutionsanomalien und Diathesen. In: Fanconi, G., Wallgren, A.

(Hrsg.): Lehrbuch der Pädiatrie, 4-33.

Basel: Schwabe, 1956

Goodman, R., Tadmor, R., Zaritsky, A., Becker S.:

Evidence for an autosomal recessive form of cleidocranial dysostosis.

Clin Genet 8: 20-29, 1975

Golan, I., Baumert, U., Wagener, H., Dauwese, J., Preising, M., Lorenz, B., Niederdellmann, H., Müßig D.:

Atypical expression of cleidocranial dysplasia: clinical and molecular-genetic analysis.

Orthod Craniofac Res 5:243-249, 2002

Golan, I., Baumert, U., Hrala, B., Schaumburger, J., Wiech, O., Grifka, J., Müßig, D.:
Symptome und Merkmale bei Dysostosis cleidocranialis (DCC).
Z Orthop Ihre Grenzgeb 141: 336-340, 2003

Goodman, R.M., Tadmor, R., Zaritsky, A., Becker, S.A.:
Evidence for an autosomal recessive form of cleidocranial dysostosis.
Clin Genet 8: 20-29, 1975

Gorlin, R.J., Pindborg, J.J.:
Syndromes of the head and neck.
Oxford, Oxford University Press, 1964

Gosain, A., Santoro, T., Havlik, R., Cohen, S., Holmes, R.:
Midface distraction following Le Fort III and monobloc osteotomies: problems and
solutions.
Plast Reconstr Surg 109:1797-1808, 2002

Grunebaum, M., Landau, B.:
Pycnodysostosis.
Br J Radiol 41: 359-361, 1968

Gundlach, K., Buurmann, R.:
Cleidocraniale Dysplasie – histologische Befunde im Zahnzement.
Dtsch Zahnärztl Z 33: 574-578, 1978

Hässler, F.:
Erkrankungen der Bewegungsorgane. In: Opitz, H., de Rudder, B. (Hrsg.): Pädiatrie,
1001-1022.
Berlin, Springer, 1957

Halazonetis, J., Halazonetis, D.J.:
Autotransplantation in cleidocranial dysplasia: case report with 5-year follow-up.
J Oral Maxillofac Surg 53: 1472-1475, 1995

Hamner, L.H., Fabbri, E.L., Browne, P.C.:
Prenatal diagnosis of cleidocranial dysostosis.
Obstet Gynecol 83: 856-857, 1994

Hardt, N.:
Osteo-dentale Dysplasie mit Poly- und Hypodontie bei Dysostosis cleidocranialis.
Quintessenz 24: 105-111, 1973

Harris, R.J., Caston, G.W., Avery, J.E., McCuen, J.M.:
Mandibular prognathism and apertognathia with cleidocranial dysostosis in a father and son.
Oral Surg 44: 830-836, 1977

Harrison, P.V.:
Cleidocranial dysostosis syndrome with associated chilblains and Raynaud`s phenomenon.
Clin Exp Dermatol 4: 325-329, 1979

Hassan, J., Sepulveda, W., Teixeira, J., Garrett, C., Fisk, N.:
Prenatal sonographic diagnosis of cleidocranial dysostosis.
Prenat Diagn 17: 770-772, 1997

Hawkins, H., Shapiro, R., Petrillo, C.:
The association of cleidocranial dysostosis with hearing loss.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 125: 944-947, 1975

Hegele, E.:
Zur Dysostosis cleido-cranialis und ihr Verlauf beim einem Kind in acht Jahren Beobachtungszeit.
Med. Diss., Tübingen 1954

Hierl, T., Klisch, N., Klöppel, R., Hemprich, A.:
Distractionosteogenese bei der Behandlung der schweren Mittelgesichtshypoplasie.
Mund Kiefer Gesichtschir 7:7-13, 2003

Hinkel, G.K., Rupprecht, E.:
Zur Klassifikation multipler mesenchymaler Abnormitäten. Beobachtung eines Falles von Dysostosis cleidocranialis mit Dermatochhalasis.
Arch Kinderheilk 175: 292-302, 1967

Hirschfelder, U., Müßig, D., Fleischer-Peters, A.:
Studien zur Schädelmorphologie bei Dysostosis cleidocranialis.
Dtsch Zahnärztl Z 46: 292-296, 1991

Hitchin, A.D.:
Dental treatment strategy in cleidocranial dysplasia (letter).
Br Dent J 172: 366, 1992

- Hitchin, A.D., Fairley, J.M.:
Dental management in cleido-cranial dysostosis.
Br J Oral Surg 12: 46-55, 1974
- Hunt, N.P., Cunningham, S.J., Adnan, N., Harris, M.:
The dental, craniofacial, and biochemical features of pyknodysostosis: a report of three new cases.
J Oral Maxillofac Surg 56: 497-504, 1998
- Hylton, R.P., Albright, J.E. :
Cleidocranial dysostosis: report of a case.
J Oral Surg 28: 682-685, 1970
- Ishii, K., Nielsen, I., Vargervik, K.:
Characteristics of jaw growth in cleidocranial dysostosis.
Cleft Palate-Craniofac J 35: 161-166, 1998
- Ito, Y.:
Structural alterations in transcription PEBP2/CBF linked to four different types of leukemia.
J Cancer Res Clin Oncol 122, 266-274, 1996
- Iversen, J.:
Cleidocranial dysostosis; report of a case.
Acta Obstet Gynec Scand 41: 93-99, 1962
- Jaffee, I.S.:
Congenital shoulder-neck-auditory anomalies.
Laryngoscope 78: 2119-2139, 1968
- Jarvis, J.L., Keats, T.E.:
Cleidocranial dysostosis. A review of 40 new cases.
Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 121: 5-16, 1974
- Jaschke, W.:
Scheuthauer-Marie-Sainton-Syndrom. Differentialdiagnose und Behandlung der Klavikuladeformität.
Z Kinderchir 40: 60-62, 1985
- Jensen, B.L.:
Cleidocranial dysplasia: craniofacial morphology in adult patients.
J Craniofac Genet Dev Biol 14: 163-176, 1994

- Jensen, B.L., Kreiborg, S.:
Development of the dentition in cleidocranial dysplasia.
J Oral Pathol Med 19: 89-93, 1990
- Jensen, B.L., Kreiborg, S.:
Dental treatment strategies in cleidocranial dysplasia.
Br Dent J 172: 243-247, 1992
- Jensen, B.L., Kreiborg, S.:
Development of the skull in infants with cleidocranial dysplasia.
J Craniofac Genet Dev Biol 13: 89-97, 1993(a)
- Jensen, B.L., Kreiborg, S.:
Craniofacial abnormalities in 52 school-age and adult patients with cleidocranial dysplasia.
J Craniofac Genet Dev Biol 13: 98-108, 1993(b)
- Jensen, B.L., Kreiborg, S.:
Craniofacial growth in cleidocranial dysplasia. A roentgencephalometric study.
J Craniofac Genet Dev Biol 15: 35-43, 1995
- Jung, Ch.:
Befunde im Zahn- und Kiefersystem bei Dysostosis cleidocranialis.
Fortschr Kieferorthop 23, 112-115, 1962
- Kagoshima, H., Shigesada, K., Satake, M., Ito, Y., Miyoshi, H., Ohki, M., Pepling, M., Gergen, P.:
The Runt domain identifies a new family of heteromeric transcriptional regulators.
Trends Genet 9: 338-341, 1993
- Karkabi, S., Reis, N.D., Linn, S., Edelson, G., Tzehoval, E., Zakut, V., Dolev, E., Bar-Meir, E., Ish-Shalom, S.:
Pycnodysostosis: imaging and laboratory observations.
Calcif Tissue Int 53: 170-173, 1993
- Kaufmann, H.J.:
Diagnostische Bedeutung der Röntgenuntersuchung des Beckens.
Mtschr Kinderheilk 112: 158-160, 1964
- Kelly, E., Nakamoto, R.Y.:
Cleidocranial dysostosis – a prosthodontic problem.
J Prosthet Dent 31: 518-26, 1974

Kempfle, B.:

Familiäre Dysostosis cleidocranialis.

Dtsch Zahnärztl Z 20: 1364-1369, 1965

Kerr, H. D.:

Cleidocranial dysplasia.

J Rheumatol 15: 359-361, 1988

Kessler, P., Wiltfang, J., Schultze-Mosgau, S., Hirschfelder, U., Neukam, F.W.:

Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: report of four cases.

Br J Oral Maxillofac Surg 39:13-21, 2001

Kessler, P., Kloss, F., Hirschfelder, U., Neukam, F.W., Wiltfang, J.:

Distractionsosteogenese im Mittelgesicht. Indikationen, Technik und erste Langzeitergebnisse.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 113: 677-692, 2003

Knetsch, A.:

Zur Röntgendiagnostik einiger seltener Schädelfehlbildungen.

RöFo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 85: 687-695, 1956

Koch, P., Hammer, W.:

Cleidocranial dysostosis: review of the literature and report of case.

J Oral Surg 36: 39-42, 1978

Koischwitz, D., Sobbe, A.:

Dysplasia cleido-cranialis.

Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed 119: 438-42, 1973

Komori, T.:

CBFA1/PEBP2 alpha A.

Nippon Rinsho 56: 1430-4, 1998

Komori, T., Kishimoto T.

CBFA1 in bone development.

Curr Opin Genet Dev 8: 494-499, 1998

Korkhaus, G.:

Entwicklungsstörungen des Oberkiefers und des Mittelgesichts.

Fortschr Kieferorthop 18: 23-54, 1957

Korkhaus, G.:

Die Entwicklung des Gesichtsschädels und ihre Störungen. In: Schuchardt, K. (Hrsg.)
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. IV, 16-23.
Stuttgart, Thieme, 1958

Kozłowski, K., Hanicka, M., Zygulska-Machowa, H. :

Dysplasia cleido-facialis.
Z Kinderheilk 108: 331-338, 1970

Kreisel, E. A.:

Beitrag zur Dysostosis cleidocranialis.
Dtsch Dentist Z 19: 573-586, 19 65

Kübler, A., Zöller, J.:

Transfaziale Distraction des Gesichtsschädels in der LeFort III-Ebene.
Mund Kiefer Gesichtschir 6:153-157, 2002

Kunad, Th., Ache, D.:

Zur Frage der Dysostosis cleido-cranialis.
Arch Kinderheilk 167: 82-91, 1962

Kyselka, R., Schramm, G., Beck, O.:

Quantitative und qualitative Veränderungen der sauren Mukopolysaccharide im Urin
bei Erkrankungen des Skelettsystems.
Beitr Orthop Trauma 16: 552-558, 1969

Lange, K.P., von Schwanewede, H.:

Prosthetic treatment of a female patient with cleidocranial dysostosis. An interesting
case.
Stomatol DDR 32: 696-700, 1982

Lee, B., Thirunavukkarasu, K., Zhou, L., Pastore, L., Baldini, A., Hecht, J., Geoffroy, V.,
Ducy, P., Karsenty, G.:

Missense mutations abolishing DNA binding of the osteoblast-specific transcription
factor OSF2/CBFA1 in cleidocranial dysplasia.
Nat Genet 16: 307-310, 1997

Leff, L.L.:

Cleidocranial dysostosis (with special reference to dental defects in diagnosis).
J Oral Surg 10: 292-297, 1952

Leiber, B., Olbrich, G.:
Die klinischen Syndrome. 6. Aufl.
München, Urban & Schwarzenbeck, 1981

Loepp, W., Lorenz, R.:
Röntgendiagnostik des Schädels.
Stuttgart, Thieme, 1954

Lukinmaa, P.L., Jensen, B.L., Thesleff, I., Andreasen, J.O., Kreiborg, S.:
Histological observations of teeth and peridental tissues in cleidocranial dysplasia imply increased activity of odontogenetic epithelium and abnormal bone remodeling.
J Craniofac Genet Dev Biol 15: 212-21, 1995

Maas, W.:
Multiple Pseudoepiphysen bei Dysostosis cleidocranialis.
Fortschr Röntgenstr 80: 788-789, 1954

Maroteaux, P., Lamy, M. :
La pycnodysostose.
Presse Méd 70: 999-1002, 1962

Martinez-Frias, M., Herranz, I., Salvador, J., Prieto, L., Ramos-Arroyo, M., Rodriguez-Pinilla, E., Cordero, J.
Prevalence of dominant mutations in Spain.
Am J Med Genet 31: 845-852, 1988

McNamara, C.M., O'Riordan, B.C., Blake, M., Sandy, J.R.:
Cleidocranial dysplasia: radiological appearances on dental panoramic radiography.
Dentomaxillofac Radiol 28: 89-97, 1999

McNeil, R.L., Thomas, H.F.:
Development of the murine periodontal ligament. I Role of basement membrane in formation of a mineralized tissue on the developing root dentin surface.
J Periodontol 64: 95-102, 1993

Merguet, H., Schmitt, G.:
Über das klinische Bild der Dysostosis cleido-cranialis.
Zbl Chir 93: 1635-1638, 1968

Migliorisi, J.A., Blenkinsopp, P.:
Oral surgical management of cleidocranial dysostosis.
Br J Oral Surg 18: 212-20, 1980

Mina, M., Kollar, E.J.:

The induction of odontogenesis in non-dental mesenchyme combined with early murine mandibular arch epithelium.

Arch Oral Biol 32:123-7, 1987

Müßig, D., Hirschfelder, U., Spitzer, W.:

Therapeutische Ansätze für Patienten mit Dysostosis cleidocranialis.

Dtsch Zahnärztl Z 46: 308-312, 1991

Mundlos, S., Otto, F., Mundlos, C., Mulliken, J., Aylsworth, A., Albright, S., Lindhout, D., Cole, W., Henn, W., Knoll, J., Owen, M., Mertelsmann, R., Zabel, B., Olsen, B.:

Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia.

Cell 89: 773-779, 1997

Mundlos, S.:

Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics.

J Med Genet 36: 177-182, 1999

Muthukrishnan, N., Shetty, M. :

Pycnodysostosis. Report of case.

Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 114: 247-252, 1972

Nishimura, G., Kimizuka, M., Shiro, R., Nii, E., Nishiyama, M., Kawano, T., Kaku, T., Kawada, Y.:

Ischio-spinal dysostosis: a previously unrecognised combination of malformations.

Pediat Radiol 29: 212-217, 1999

Nordenram, A.:

Autotransplantation of teeth in cleidocranial dysostosis.

Odontol Revy 22: 363-9, 1971

Oesterreich, K.:

Über neurologische Störungen bei Dysostosis cleidocranialis.

Nervenarzt 33: 208-212, 1962

Oksala, E., Fagerström, G.:

A two-stage autotransplantation of 14 teeth in a patient with cleidocranial dysostosis.

Suom Hammaslaak Toim 67: 333-338, 1971

Otto, F., Thornell, A., Crompton, T., Denzel, A., Gilmour, K., Rosewell, I., Stamp, G., Beddington, R., Mundlos, S., Olsen, B., Selby, P., Owen, M.:
CBFA1, a candidate gene for cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast differentiation and bone development.
Cell 89: 765-771, 1997

Owen, M.J., Karsenty, G.:
New developments in bone formation.
Curr Opin Nephrol Hypertens 7: 363-366, 1998

Owen, R.:
Pseudarthrosis of the clavicle.
J Bone Joint Surg 46: 155-156, 1964

Owens, D.:
The root surfaces of human teeth: a microradiographic study.
J Anat 122: 89-101, 1975

Perabo, F.:
Zahnärztliche Probleme in der Kinderheilkunde.
Basel, Schwabe, 1951

Peters, A., Hövels, O.:
Die Dysostosis maxillo-facialis, eine erbliche, typische Fehlbildung des 1. Visceralbogens.
Z Menschl Vererb Konstitutionsl 35: 434-444, 1960

Pospieszynska, M.D.:
Morphological changes of the mandible and the temporomandibular joints in a patient with cleidocranial dysostosis.
J Orofac Orthop 59: 246-50, 1998

Quack, I., Vonderstrass, B., Stock, M., Aylsworth, A., Becker, A., Brueton, L., Lee, P., Majewski, F., Mulliken, J., Suri, M., Zenker, M., Mundlos, S., Otto, F.:
Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia.
Am J Hum Genet 65: 1268-1278, 1999

Quack, I., Vonderstrass, B., Stock, M., Aylsworth, A., Becker, A., Brueton, L., Lee, P., Majewski, F., Mulliken, J., Suri, M., Zenker, M., Mundlos, S., Otto, F.:
Mutation analysis of core binding factor A1 in patients with cleidocranial dysplasia.
Am J Hum Genet 65: 1268-1278, 2000

Ramesar, R.S., Greenberg, J., Martin, R., Goliath, R., Bardien, S., Mundlos, S., Beighton, P.:

Mapping of the gene for cleidocranial dysplasia in the historical Cape Town (Arnold) kindred and evidence for locus homogeneity.

J Med Genet 33: 511-514, 1996

Rinderer, L.:

Ein Fall von pelvico-dentaler Dysostosis cleidocranialis. Beitrag zur sogenannten Dysostose.

Stoma 19: 74-82, 1966

Rubin, P.H.:

Dynamic classification of bone dysplasias.

Chicago, Year Book Med. Publ., 1964

Rushton, M.A.:

An anomaly of cementum in cleidocranial dysostosis.

Brit Dent J 100: 81-82, 1956

Russewa, I., Peschterski, St.:

Beitrag zur Ätiopathogenese und Therapie der Dysostosis cleido-cranialis.

Dtsch Stomat 18: 372-378, 1968

Russewa I., Velisarov A.:

Clinical and morphological studies on dysostotic malformations of the jaw

Zahn-Mund-Kieferheilkd Zentralbl 64: 710-715, 1976

Schäfer, H.:

Beitrag zur Schädelossifikation bei der Dysostosis cleidocranialis.

Fortschr Röntgenstr 85: 309-316, 1956

Schmidt-Rohlfing, B., Niedhart, C., Schwer, E., Niethard, F.:

Klavikulapseudarthrose im Kindesalter.

Z Orthop Ihre Grenzgeb 139: 447-451, 2001

Schuch, P., Fleischer-Peters, A.:

Beitrag zum „cleidocranialen pelvino-dentalen Dysostose-Syndrome“ nach L. Rinderer.

Stoma 20: 142-143, 1967(a)

Schuch, P., Fleischer-Peters, A.:

Zur Klinik der Dysostosis cleidocranialis.

Z Kinderheilkd 98: 107-132, 1967(b)

Selby, P.B., Selby, P.R.:
Gamma-ray-induced dominant mutations that cause skeletal abnormalities in mice. II.
Description of proved mutations.
Mutat Res 51: 199-236, 1978

Selby, P.B., Bolch, S., Mierzejewski, V., McKinley, T., Raymer, G.:
Synergistic interactions between two skeletal mutations in mice: individual and
combined effects of the semidominants cleidocranial dysplasia (Ccd) and short digits
(Dsh).
J Hered 84: 466-74, 1993

Shafer, W.G., Hine, M.K., Levy, B.M.:
A textbook of oral pathology, 2nd ed., 563-564.
Philadelphia, Saunders, 1963

Shaikh, R., Shusterman, S.:
Delayed dental maturation in cleidocranial dysplasia.
J Dent Child 65: 325-329, 1998

Shapiro, I.M.:
Discovery: OSF2/CBFA1, a master gene of bone formation.
Clin Orthod Res 2: 42-46, 1999

Smith, N.H.:
A histologic study of cementum in a case of cleidocranial dysostosis.
Oral Surg 25: 470-8, 1968

Smylski, P.T., Woodside, D.G., Harnett, B.E.:
Surgical and orthodontic treatment of cleidocranial dysostosis.
Int J Oral Surg 3: 380-385, 1974

Speck, N.A., Terry, S.:
A new transcription factor family associated with human leukemias.
Crit Rev Eukaryot Gene Expr 5: 337-364, 1995

Spranger, J.:
Internationale Nomenklatur der konstitutionellen Knochenerkrankungen (die Pariser
Nomenklatur).
Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed 115: 283-287, 1971

Steinberg, S.H., Steinberg, A.J., Steinberg, G.J.:
Cleidocranial dysostosis; report of three cases in one family.
Med Ann D.C. 28: 16-21, 1959

Steinhäuser, E., Janson, I.:
Kieferchirurgische und kieferorthopädische Behandlungsmöglichkeiten bei der
Dysostosis cleidocranialis.
Dtsch Zahnärztl Z 45: 192-198, 1990

Stewart, P.A., Wallerstein, R., Moran, E., Lee, M.J.:
Early prenatal ultrasound diagnosis of cleidocranial dysplasia.
Ultrasound Obstet Gynecol 15: 154-156, 2000

Tachovský, J., Pape, K.:
Beitrag zur Frage der Dysostosis cleidocranialis.
Dtsch Stomatol 17: 242-248, 1967

Tan, K.L.:
Cleidocranial dysostosis in infancy.
Pediat Radiol 11: 114-6, 1981

Tischendorf, L.:
Beitrag zum Krankheitsbild und zum Erbgang der Dysostosis cleidocranialis.
Stomat DDR 26: 87-93, 1976

Tränkmann, J.:
Operativ-orthodontische Einordnung retinierter und verlagertes Zähne der zweiten
Dentition bei Dysostosis cleidocranialis.
Fortschr Kieferorthop 50: 316-325, 1989

Uehlinger, E.:
Pathogenese und Struktur systemischer Skeletterkrankungen.
Radiologe 13: 88-93, 1973

Vislie, H., When, M., Brögger, A., Mohr, J.:
Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children.
Lancet II, 1976, 1962

Visosky, A., Johnson, J., Bingea, B., Gurney, T., Lalwani, A.:
Otolaryngological manifestations of cleidocranial dysplasia, concentrating on audiolo-
gical findings.
Laryngoscope 113: 1508-1514, 2003

Walbaume, R., Dupuis, C., Dehaene, Ph., Delmas-Marsalet, Y.:
Anomalie de structure chromosomique (46, XX, 17 q+) chez un enfante polymalformé.
Ann Génét 11: 53, 1968

Wall, JJ.:
Congenital pseudarthrosis of the clavicle.
J Bone Joint Surg Am 52: 1003-9, 1970

Watanabe, K., Hatamochi, A., Arakawa, M., Ueki, H., Nomura, S., Osawa, G., Hata, T.:
Congenital psoriasiform erythrokeratoderma with cleidocranial dysplasia, urogenital
anomalies and atresia ani.
Dermatology 192: 368-72, 1996

Weil, S.:
Die angeborenen Skelettsystemerkrankungen. In: Hohmann, G., Hackenbroch, M.,
Lindenmann, K. (Hrsg.): Handbuch der Orthopädie, Bd. I.
Stuttgart, Thieme, 1957

Westendorf, J.J., Hiebert, S.W.:
Mamalian runt-domain proteins and their roles in hematopoiesis, osteogenesis, and
leukemia.
J Cell Biochem 51-8, 1999

Weyers, H.:
Dentocleidocraniale Dysostose.
Dtsch Schwesternztg 23: 593-596, 1970

Wiedemann, H.R.:
Pycnodysostosis.
Fortschr Roentgenstr 103: 590-597, 1965

Willich, E., Mostafawy A.:
Pelvicocleidocraniale Dysostose.
Fortschr Geb Roentgenstr Nuklearmed 113: 49-59, 1970

Witkop-Oostenrijk, G.A.:
Contribution to the study of the inheritance of the dysostosis cleido-cranialis.
Acta Genet 7, 223-227, 1957

- Yamamoto, H., Sakae, T., Davies, J.:
Cleidocranial dysplasia: a light microscope, electron microscope, and crystallographic study.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 68: 195-200, 1989
- Yunis, E., Varón, H.
Cleidocranial dysostosis, severe micrognathism, bilateral absence of thumbs and first metatarsal bone and distal aphyalangia : a new genetic syndrome.
Am J Dis Child 134: 649-53, 1980
- Zackai, C.H., Robin, N.H., McDonald-McGinn, M.:
Sibs with cleidocranial dysostosis born to normal parents: germ line mosaicism?
Am J Med Genet, 69: 348-351, 1997
- Zhang, Y.W., Bae, S.C., Takahashi, E., Ito, Y.:
The cDNA cloning of the transcripts of human PEBP2alphaA/CBFA1 mapped to 6p12.3-p21.1, the locus for cleidocranial dysplasia.
Oncogene 15: 367-71, 1997
- Zhang, Y.W., Yasui, N., Kakazu, N., Abe, T., Takada, K., Imai, S., Sato, M., Nomura, S., Ochi, T., Okuzumi, S., Nogami, H., Nagai, T., Ohashi, H., Ito, Y.:
PEBP2alphaA/CBFA1 mutations in Japanese cleidocranial dysplasia patients.
Gene 244: 21-28, 2000
- Zhang, Y.W., Yasui, N., Ito, K., Huang, G., Fujii, M., Hanai, J., Nogami, H., Ochi, T., Miyazono, K., Ito, Y.:
A RUNX2/PEBP2alpha A/CBFA1 mutation displaying impaired transactivation and Smad interaction in cleidocranial dysplasia.
Proc Natl Acad Sci USA 97: 10549-10554, 2000
- Zhou, G., Chen, Y., Zhou, L., Thirunavukkarasu, K., Hecht, J., Chitayat, D., Gelb, B., Pirinen, S., Berry, S., Greenberg, C., Karsenty, G., Lee, B.:
CBFA1 mutation analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia.
Hum Mol Genet 8: 2311-2316, 1999

8 INDEX

- Alveolarknochen 58, 78, 82
Ätiopathogenese 44, 133
Augen 19, 28
Autotransplantation 77, 124, 131
Becken 14, 37, 74
CBFA1 47-53, 123, 128, 129, 131, 132, 134, 137
Chondrodystrophie 8, 67
Computertomographie 21
Coxa vara 9, 39, 40, 66, 72
Differenzialdiagnose 65
Dysostosis craniofacialis 68, 69, 108
Dysostosis mandibulo-facialis 71
Dysostosis maxillo-facialis 71, 132
Dysostosis multiplex 7, 68
Dysplasia chondroectodermalis 73
Dysplasia cleidofacialis 71
Dysplasia oculo-auriculo-vertebralis 70
Dysplasia spondyloepiphysaria congenita 70
Dystrophia musculorum progressiva 69
Extraktion 76, 82
Fontanellen 5, 9, 18, 22, 43, 55, 66, 69, 73
Freilegung 77-79, 85, 86
Geburt 5, 14, 25, 34, 38, 43, 62
Gesichtshöhe 13, 15-17, 84, 86, 87, 91
Hand-Schüller-Christian-Syndrom 70
Heredität 44
Hydrocephalus 21, 64, 69, 73, 74
Hyperodontie 29
Ischio-spinale Dysostose 74
Ischio-vertebrale Dysplasie 74
kieferorthopädisch 29, 75-81, 83-86, 135
Knochenresorption 15, 56, 57, 61
Komplikationen 62, 64, 85
Kretinismus 66
Milchzähne 5, 29, 58, 59, 60, 75-80, 82, 83, 91
Mittelgesichtshypoplasie 13, 17, 84, 91
Mondviertelphysiognomie 10, 91
Muskulatur 8, 12, 41, 45
Mutationen 11, 47, 52, 53, 89
Nase 14, 18
Oberkiefer 12, 16, 76, 84, 87
Ossifikation 9-11, 21-25, 33, 34, 36-39, 46, 47, 50, 52, 54, 56, 66-68, 70, 74
Osteogenesis imperfecta 67
Osteopathia hyperostotica 70
Ostitis fibrosa 69, 70
Progenie 15, 16, 28
Progeria 73
prothetisch 75-78, 82, 91

Pseudarthrose 10, 73
Pseudarthrosen 8, 67, 73
Pyknodysostose 72
Rachitis 66
Retention 5, 28, 29, 76, 83, 91
Rubinstein-Taybi-Syndrom 72
Schädel 7-9, 12, 14, 20-23, 54, 56,
62, 66, 67, 69, 70, 96
Schädelbasis 9, 10, 15, 18, 21, 25-
27, 42, 55, 66, 68, 91
Schambein 14
Schlüsselbeindefekt 14, 45, 110
Schlüsselbeine 5, 8, 9, 12, 31, 32,
54, 74, 90, 94
Schwerhörigkeit 20, 63
Suturen 5, 21-23, 43, 55
Symphyse 10, 54
Symphysenspalte 10, 12
Syphilis connata 69
Unterkiefer 12, 15, 16, 29, 30, 54,
57, 71, 76, 84, 87
Verlagerung 23, 28, 79, 84, 91
Wabenschädel 74
Yunis-Varón-Syndrom 71
Zahndurchbruch 9, 46, 57, 66, 74,
90
Zahnentwicklung 51, 59, 68
Zahnüberzahl 28, 29
Zement 59-61
Zysten 11, 28, 31, 68, 75, 79

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Frau Prof. A. Stellzig-Eisenhauer für ihre großzügige Bereitschaft, das Thema der vorliegenden Arbeit an mich zu vergeben, sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Priv.-Doz. P. Proff danke ich für seine Ratschläge bezüglich der historischen Aspekte der bearbeiteten Thematik sowie für die Übernahme des Korreferates.

LEBENS LAUF

18.06.1969	geboren in Temeschburg/Rumänien
1976-1984	Besuch der Grundschule in Arad/ Rumänien
1984-1988	Besuch des Sanitätsgymnasiums in Arad/Rumänien
1988	Abitur und Krankenschwesterdiplom
1989-1990	Besuch des Staffelseegymnasiums in Murnau/Oberbayern
1989	Hochschulreife
1990-1996	Studium der Zahnheilkunde an der Universität Würzburg
Juni 1997	Staatsexamen und Approbation
seit August 1997	Tätigkeit als Zahnärztin

Gabriele Merkel