

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther

**Die Charakteristik des kraniofazialen Wachstums
beim FGFR3-assoziierten Koronarnahtsynostose-
Syndrom (so genannte Muenke-Kraniosynostose)**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Phuoc Long Phan The

aus Hue (Vietnam)

Würzburg, März 2006

Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Edeltraud Reinhart
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Jürgen Reuther
Dekan: Professor Dr. med. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.2006

Der Promovend ist Zahnarzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Literaturüberblick	5
2.1	Ätiologie des Muenke-Syndroms	5
2.2	Symptomatik des Muenke-Syndroms	9
2.3	Operative Technik der aktiven Remodellierungsverfahren (frontoorbitales Advancement, Kalottenmodellierung)	11
3	Patientengut	17
3.1	Gesamtes Patientengut	17
3.2	Patientengut - metrische Analyse der Schädel- Computertomographie	18
3.3	Patientengut - kephalometrische Analyse	18
3.4	Patientengut - präoperative intrakranielle Volumenbestimmung	19
4	Methodik	21
4.1	Methodik der metrischen CT-Analyse der Schädelkalotten- und Orbitalregion	21
4.1.1	Definition der 12 Variablen	21
4.1.2	Standardwerte für die metrische CT-Analyse des Schädels	23
4.1.3	Statistische Berechnungen bezüglich der metrischen CT-Analyse	24
4.2	Methodik der kephalometrischen Analyse	25
4.2.1	Auswertung der Fernröntgenaufnahmen und kephalometrische Referenzpunkte und Bezugsgrößen	25
4.2.2	Statistische Berechnungen bezüglich der kephalometrischen Auswertung	30

4.2.3	Kephalometrische Standardwerte	30
4.3	Methodik der intrakraniellen Volumenbestimmung	32
4.3.1	Durchführung der Volumenbestimmung	32
4.3.2	Standardwerte für das intrakranielle Volumen	33
5	Ergebnisse	35
5.1	Ergebnisse der metrischen CT-Analyse	35
5.1.1	Einzelauswertung der untersuchten Größen	35
5.1.1.1	Schädellänge (SL)	35
5.1.1.2	Maximale Schädelbreite (SB)	39
5.1.1.3	Interkoronare Distanz (IKD)	42
5.1.1.4	Intertemporale Distanz (ITD)	45
5.1.1.5	Bilateral-interorbitale Distanz (BIOD)	48
5.1.1.6	Anteriore interorbitale Distanz (AIOD)	51
5.1.1.7	Mittlere interorbitale Distanz (MIOD)	54
5.1.1.8	Mediale Orbitawand-Länge (MOL)	56
5.1.1.9	Laterale Orbitalwand-Länge (LOL)	61
5.1.1.10	Lateraler Orbitalwand-Winkel (LOW)	64
5.1.1.11	Bulbusprotrusion (BP)	69
5.1.1.12	Mediale Orbitawand-Protrusion (MOP)	71
5.1.2	Vergleichende Analyse der untersuchten Größen	75
5.1.2.1	Gruppenbezogener Vergleich	75
5.1.2.2	Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen	77
5.2	Kephalometrische Auswertung	85
5.2.1	S-N-Strecke	85

5.2.2	N-Spna-Strecke	87
5.2.3	Spna-Spnp-Strecke	88
5.2.4	N-tf-Strecke	90
5.2.5	TF-tf-Strecke	91
5.2.6	tgo-Gn-Strecke	92
5.2.7	SNA-Winkel	92
5.2.8	NSL-NL-Winkel	94
5.2.9	NSL-Ba-Winkel	95
5.2.10	Schädelbasis-Index [(tgo-Gn / S-N) 100]	96
5.2.11	Vergleichende Analyse der einzelnen kephalometrischen Variablen	99
5.2.11.1	S-N-Strecke	100
5.2.11.2	N-Spna-Strecke	103
5.2.11.3	Spna-Spnp-Strecke	107
5.2.11.4	N-tf-Strecke	110
5.2.11.5	TF-tf-Strecke	114
5.2.11.6	tgo-Gn-Strecke	116
5.2.11.7	SNA-Winkel	120
5.2.11.8	NSL-NL-Winkel	123
5.2.11.9	NSL-Ba-Winkel	127
5.2.11.10	Schädelbasis-Index [(tgo-Gn / S-N) 100]	130
5.2.11.11	Korrelation zwischen den einzelnen Variablen in der präoperativen Messung	134
5.3	Ergebnisse der intrakraniellen Volumenbestimmung	143
5.3.1	Übersichtsdarstellung der präoperativen Volumenwerte	143

5.3.2	Zusammenfassende Analyse der präoperativen Werte des intrakraniellen Volumens	144
6	Diskussion	149
7	Zusammenfassung	159
8	Literaturverzeichnis	163

1 Einleitung

Die einzelnen Formen der vorzeitigen Fusion einer oder mehrerer Schädelsturen sind durch Wachstumsstörungen unterschiedlicher Lokalisation und Ausprägung am Hirn- und Gesichtsschädel gekennzeichnet. Daraus resultieren differente Deformierungen des Schädel-Gesichtsskeletts, die für die jeweils vorliegende Fehlbildung meist charakteristisch sind.

Lycosthenes berichtete im Jahre 1557 über die Geburt eines Kindes mit einer ungewöhnlichen großen Kopfform und „gänsefuß-ähnlichen“ Fehlentwicklungen an Händen und Füßen (VALENTIN 1938, LAITINEN u. SULAMAA 1954). Dies ist sehr wahrscheinlich die Erstbeschreibung eines Patienten mit Apert-Syndrom.

OTTO untersuchte 1830 die vorzeitige Fusion der Schädelnähte bei Menschen und bei Tieren. Er vermutete die Ursache für einen kleinen Kopf entweder in einer Gehirnunterentwicklung (Mikrozephalie) oder in einer prämaturnen Synostosierung.

VIRCHOW stellte 1851 die so genannte Virchow'sche Regel über das pathologische Entwicklungsmuster bei vorzeitigen Nahtfusionen auf: „Das Wachstum des Schädels ist senkrecht zur fusionierten Naht gestört und in Verlaufsrichtung derselben überdimensioniert. An den noch offenen Suturen sind kompensatorische Expansionen des Schädels zu beobachten.“

Im Jahre 1906 beschrieb APERT erstmals die typischen Merkmale des nach ihm benannten Syndroms. Diese Fehlbildung ist durch eine brachyzephale Kopfform und durch Syndaktylien an Händen und Füßen gekennzeichnet.

Auch CROUZON berichtete 1912 (CROUZON 1912a, 1912b) über eine familiär gehäuft auftretende Kopfdeformierung. Diese war offensichtlich ebenfalls durch eine vorzeitige Nahtfusion verursacht. Zusätzlich beobachtete CROUZON bei dieser Fehlbildung eine Mittelgesichtshypoplasie und einen Exophthalmus.

SAETHRE und CHOTZEN publizierten unabhängig von einander in den Jahren 1931 und 1932 die klinischen Merkmale einer ebenfalls familiär vermehrt auftretenden Kraniosynostoseform, die in der Literatur als Saethre-Chatzen-Syndrom bezeichnet wird. Neben einer brachyzephalen Schädelform kann bei dieser Fehlbildung auch eine Plagiozephalie beobachtet werden. Die unterschiedliche klinische Symptomatik bei

dieser Kraniosynostoseform erschwert manchmal die Abgrenzung zu einem Crouzon- oder auch Pfeiffer-Syndrom.

Dieses Syndrom, das 1964 erstmals von PFEIFFER beschrieben wurde, ist durch eine brachycephale Kopfform mit Mittelgesichtshypoplasie, durch einen großen, breiten Daumen und eine ebenfalls überdimensionierte Großzehe sowie durch partielle kutane Syndaktylien der Hände und Füße gekennzeichnet (PFEIFFER 1964).

Diese Reihe von Erstbeschreibungen und –berichten über unterschiedliche Formen von Kraniosynostosen setzt sich bis in die jetzige Zeit fort, in der durch neue molekulargenetische Erkenntnisse sehr interessante Einblicke in die genauen Ursachen der prämaternen Synostosierungen auf genetischer Ebene möglich sind.

So berichteten MUENKE et al. (1996, 1997) und BELLUS et al. (1996) kürzlich über ein neues autosomal dominant vererbtes Syndrom, das in der aktuellen Literatur synonym auch FGFR3-assoziierte Koronarnaht-Synostose (Muenke-Typ-Kraniosynostose, ROBIN 1999) oder Adelaide-Kraniosynostose (HOLLWAY et al. 1995, HEUTINK et al. 1995) genannt wird. WILKIE (1997) und GRAHAM et al. (1998) benannten diese Fehlbildung, die durch eine Pro250Arg-Mutation auf dem FGFR3-Gen verursacht wird, entsprechend dem Namen des Erstbeschreibers als Muenke-Kraniosynostose oder Muenke-Syndrom.

Einigen der in den genannten Publikationen beschriebenen und betroffenen Patienten wurde zunächst eine milde Form des Saethre-Chatzen-, des Crouzon- oder auch des Pfeiffer-Syndroms zugeschrieben. Es ist möglich, dass ADÈS et al. (1994), HOLLWAY et al. (1995) und VON GERNET et al. (1996) in ihren veröffentlichten Patientencharakterisierungen eventuell über die gleiche Fehlbildung berichteten.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer Muenke-Kraniosynostose wird aus funktionellen und auch ästhetischen Gesichtspunkten eine frühzeitige Ausformung der frontoorbitalen Region in Form eines sogenannten frontoorbitalen Advancements, evtl. einschließlich einer Kalottenremodellierung, erforderlich, um die Deformität zu korrigieren sowie das intrakranielle Volumen zu vergrößern und dadurch schwere funktionelle Folgen zu verhindern (MÜHLING 1986, COLLMANN et al. 1999).

Da diese syndromale Kraniosynostoseform teilweise mit anderen syndromgebundenen Synostosierungen leicht verwechselt wird und bisher nur wenige Beschreibungen dieser Fehlbildung in der aktuellen Literatur zu finden sind, sollte im Rahmen der

vorliegenden Arbeit diese erst kürzlich beschriebene Kraniosynostoseform anhand eines Krankengutes von 17 Patienten näher beschrieben und charakterisiert werden.

2 Literaturüberblick

2.1 Ätiologie des Muenke-Syndroms

Durch aktuelle Untersuchungen auf dem Gebiet der Molekulargenetik konnten die verantwortlichen Genmutationen, die einige bekannte Kraniosynostose-Syndrome hervorrufen, identifiziert werden. So wurde gezeigt, dass Mutationen der Gene, die die Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren-1, -2 und -3 (FGFR 1, 2, 3) kodieren, das Crouzon-, das Apert-, das Pfeiffer- sowie das Muenke-Syndrom verursachen (REARDON et al. 1994a u. 1994b, MUENKE et al. 1994, WILKIE et al. 1995a u. 1995b, RUTLAND et al. 1995, LAJEUNIE et al. 1995a u. 1995b, MEYERS et al. 1995 u. 1996, SCHELL et al. 1995, WILKIE 1997, MUENKE et al. 1997, COHEN u. MACLEAN 2000).

Gen	Chromosomen-lokalisierung	OMIM	Syndrom	Anz. d. bek. Mutationen	Referenzen
FGFR 1 (822 AS)	8p11.2-12	136350	Pfeiffer	1	MUENKE et al. 1994 SCHELL et al. 1995 MEYERS et al. 1996 COHEN 1997 TARTAGLIA et al. 1997b
FGFR 2 (821 AS)	10q25.3-q26	176943	Apert	2	WILKIE et al. 1995a MEYERS et al. 1996 SLANEY et al. 1996 OLDRIDGE et al. 1997 STEINBERGER et al. 1998
			Crouzon	24	REARDON et al. 1994b OLDRIDGE et al. 1995 MEYERS et al. 1996 STEINBERGER et al. 1996 OLDRIDGE et al. 1997
			Pfeiffer	14	RUTLAND et al. 1995 MEYERS et al. 1996 OLDRIDGE et al. 1997 COHEN 1997 TARTAGLIA et al. 1997a TARTAGLIA et al. 1997b
FGFR 3 (806 AS)	4p16.3	134934	Muenke	1	BELLUS et al. 1996 MUENKE et al. 1997 WILKIE 1997 GRAHAM et al. 1998 COHEN u. MACLEAN 2000
			Crouzon mit Akanthosis nigricans	1	MEYERS et al. 1995 DE MOERLOOZE u. DICKSON 1997

Tab. 1: Syndromale Kraniosynostosen mit den Lokalisationen der bisher bekannten assoziierten FGFR 1 – 3-Genmutationen (OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, HAMOSH et al. 2000)

Literaturüberblick

FGFRs sind Rezeptor-Protein-Tyrosinkinasen, die durch die Bindung der Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGFs), die sich als Polypeptid-Mitogene mit unterschiedlicher Affinität und Spezifität an die FGFRs binden, aktiviert werden (BASILICO u. MOSCATELLI 1992, COULIER et al. 1997, JOHNSON u. WILLIAMS 1993, MASON 1994, MCWHIRTER et al. 1997, SMALL-WOOD et al. 1996, YAMASAKI et al. 1996).

Zum genaueren Verständnis der genannten Interaktionen sollte zunächst die detaillierte Struktur der FGFRs erklärt werden (siehe Abb. 1), die von JOHNSON und WILLIAMS (1993) genau beschrieben wurde. Am Carboxylgruppenende enthalten die FGFRs zwei intrazelluläre Tyrosinkinase-Domänen (TKD 1 und TKD 2), deren Teilung in zwei Bereiche durch Insertion von 14 Aminosäuren verursacht wird. Die TKD 1 und TKD 2 sind die am stärksten konservierten Bereiche der vier FGFRs in Bezug auf verschiedene Spezies (JOHNSON u. WILLIAMS 1993). Ein weiterer Bestandteil stellt eine Transmembrandomäne dar, die aus 20 hydrophoben Aminosäuren (AS) besteht, sowie eine extrazelluläre Region. Der extrazelluläre Bereich setzt sich aus drei immunglobulinähnlichen Anteilen (Ig-I, Ig-II und Ig-III) zusammen, von denen Ig-II sowie Ig-III für die Ligandenbindung verantwortlich sind (PLOTNIKOV et al. 1999). Disulfidbrücken zwischen Cysteinresten stabilisieren die einzelnen Ig-Domänen als Schleifen (WILLIAMS u. BARCLAY 1988), von denen Ig-III die am höchsten konservierte ist (COHEN u. MACLEAN 2000). Eine Domäne stellt die kleinste Proteineinheit mit einer definierten und unabhängig gefalteten Struktur dar.

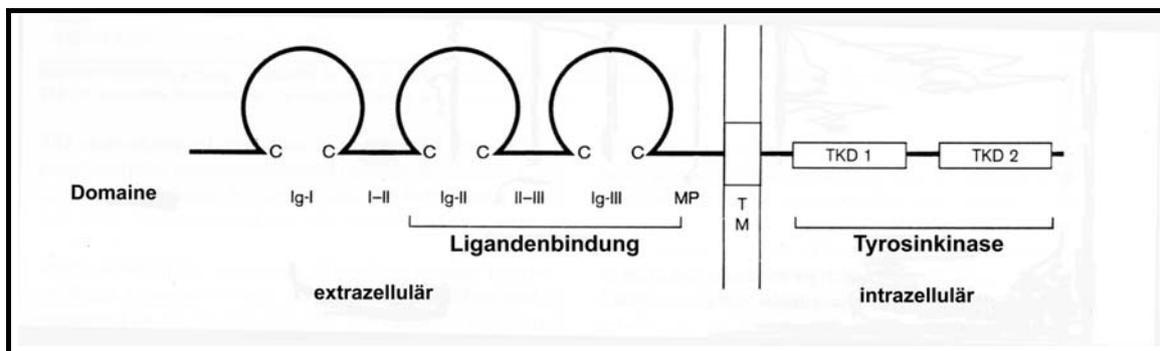


Abb. 1: Schematische Darstellung der Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren (Ig-I – III: immunglobulin-ähnliche Domäne I – III, TM = Transmembransegment, TKD 1 u. TKD 2 = Domäne 1 u. 2 der Tyrosinkinase)

Zwischen Ig-I und Ig-II befindet sich eine für die FGFRs charakteristische Kette von sauren Aminosäuren, die als "acid box" bezeichnet wird. Die "acid box" ist bei jedem FGFR unterschiedlich lang, beim FGFR 3 besteht sie aus einer Folge von 7 bis 8 Aminosäuren (JOHNSON u. WILLIAMS 1993). Am N-terminalen-Ende der FGFRs befindet sich ein Signalpeptid, mit dessen Hilfe der Rezeptor zur Zellmembran navigiert wird.

Die Bindung der FGFs führt zur Dimerisierung der Rezeptoren (HELDIN 1995). Hierbei können sich wegen geringer Spezifität, die vier verschiedenen FGFRs beliebig aneinander lagern, es sind also auch Heterodimere zum Beispiel zwischen FGFR 1 und FGFR 3 möglich (BELLOT et al. 1991, WEBSTER u. DONOGHUE. 1997). Mit diesem Schritt werden die Tyrosinkinase aktiviert, die auf diese Weise eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade in Gang setzen.

Außer den FGFRs werden nach BASHKIN et al. (1989) von den Zellen noch weitere FGF-Bindungsstellen exprimiert, so genannte Heparansulfat-Proteoglykane (HSPGs), die sowohl zellmembranassoziiert sein können als auch in der Extrazellulärmatrix vorkommen. Durch sulfatierte und carboxylierte Kohlenhydratseitenketten sind die HSPGs stark negativ geladen; sie zeigen gegenüber den FGFs allerdings eine niedrige Affinität. Von Bedeutung sind diese Bindungsstellen für die FGF-FGFR-Interaktion. In diesem Zusammenhang dienen sie als Vermittler und verstärken die Ligandenbindung der FGFs an den FGFRs potentiell (YAYON et al. 1991, KAN et al. 1993).

Als Liganden für die FGFRs sind bis heute 22 Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGFs) bekannt (KATO u. SEKINE 1999), die als Signalmoleküle die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellmigration durch eine Vielfalt von komplexen Stoffwechselwegen regulieren (MASON 1994, MUENKE u. SCHELL 1995, PARK et al. 1995a u. 1995b, SMALLWOOD et al. 1996, COHEN 1997, WILKIE 1997, LIN et al. 1998, KLINT u. CLAEISSON-WELSH. 1999). Unter anderem spielen sie eine bedeutende Rolle bei der Angiogenese, Wundheilung, Schädel- und Extremitätenentwicklung sowie bei der malignen Transformation. Diese FGFs sind in der Lage, sich an die 4 verschiedenen, oben beschriebenen Tyrosinkinase-Rezeptoren, den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptoren 1 bis 4 (FGFR 1 - 4), zu binden und diese zu aktivieren (BASILICO u. MOSCATELLI 1992, COULIER et al. 1997, JOHNSON

u. WILLIAMS 1993, MASON 1994, MCWHIRTER et al. 1997, SMALLWOOD et al. 1996, YAMASAKI et al. 1996).

Durch die Bindung eines FGF an einen FGFR setzt die oben erwähnte und durch HSPGs vermittelte (KAN et al. 1993) Rezeptordimerisierung ein, wodurch die Rezeptoren aktiviert werden. Aktivierung bedeutet in diesem Fall eine Konformationsänderung der zytoplasmatischen Abschnitte, genauer der Tyrosinkinase-Domänen (KEATING et al. 1988), die sich im weiteren Verlauf gegenseitig phosphorylieren (JOHNSON u. WILLIAMS 1993). Die Phosphorylierung erfolgt laut HELDIN (1995) an bestimmten Tyrosinresten, die als Bindungsstellen für zahlreiche im Zytoplasma vorkommende Proteine, die neben Aminosäuren auch SH₂-Domänen enthalten, dienen. Diese Proteine sind entweder Enzyme wie Phospholipase C_γ, Tyrosinkinasen, Lipidkinasen (IP₃) und Protein-Tyrosinphosphatasen, oder Transkriptionsfaktoren. Die SH₂-Domänen der genannten Moleküle werden wiederum durch Phosphorylierung aktiviert (RICKWOOD 1993).

Je nachdem, welches Enzym bzw. welcher Transkriptionsfaktor aktiviert wird, wird ein spezifischer Signalweg in Gang gesetzt und somit die entsprechenden Stoffwechsellleistungen der Zelle reguliert. Die Vorgänge, die auf diese Art und Weise von FGFRs kontrolliert werden, sind insbesondere in der Embryogenese von besonderer Bedeutung.

Genanalysen von humanen Skeletterkrankungen haben die kritische Rolle des FGF/FGFR-Systems in der enchondralen und intramembranösen Ossifikation demonstriert (PETERS et al. 1992, YAMAGUCHI et al. 1994, MUENKE u. SCHELL 1995, WEBSTER u. DONOGHUE 1997, XU et al. 1998, DELEZOIDE et al. 1998).

FGFR 2 induziert beispielsweise die Extremitätenanlage und spielt eine entscheidende Rolle bei der Osteogenese, der Angiogenese, der Wundheilung und bei der malignen Transformationen (BASILICO u. MOSCATELLI 1992, MUENKE u. SCHELL 1995, PARK et al. 1995a u. 1995b), während FGFR 3 das Längenwachstum der Röhrenknochen steuert und bei der enchondralen Ossifikation die Chondrozytenproliferation hemmt, wie DENG et al. (1996) durch experimentelle Untersuchungen bei Mäusen veranschaulichen konnten.

So können Mutationen des FGFR 3 Entwicklungsstörungen der langen Röhrenknochen beim Menschen hervorrufen, wie sie beispielsweise bei der Achondroplasie, der thanatophoren Dysplasie (Typ I und II) sowie der Hypochondroplasie zu sehen sind. Dabei kann die jeweils auslösende Gen-Mutation zu einer Aktivierung des Rezeptors (FGFR 3) führen, der durch seine hohe Expression in den Chondrozyten der Epiphysenfugen so die Extremitätenentwicklung beeinträchtigen kann (WEBSTER u. DONOGHUE 1997).

Es wird angenommen, dass die normale Funktion der FGFRs die Kontrolle der Zelldifferenzierungs- und Zellreifungsrate darstellt. So scheint FGFR 3 eine Bremswirkung auf das Skelettwachstum zu haben, da DENG et al. (1996) und COLVIN et al. (1996) tierexperimentell bei FGFR 3-knock-out-Mäusen einen verlängerten Schwanz sowie überdimensional große hintere Extremitäten fanden. Dieses Phänomen weist darauf hin, dass FGFR-Mutationen zur verstärkten Merkmalsausprägung und zur exzessiven Entwicklung der normalen Funktion führen können.

Die Pro250Arg-Mutation bezüglich des FGFR 3 befindet sich in der Verbindungsregion zwischen der 2. und 3. immunoglobulin-ähnlichen Domäne des Moleküls, die als eine kritische Region für die Ligandenbindung angesehen wird. Der Ersatz von Prolin für das größere Arginin kann zu einer Änderung der Ausrichtung der immunoglobulin-ähnlichen Schleifen II und III führen und so die Ligandenbindung ändern und so möglicherweise die lokale Affinität für Liganden erhöhen bzw. verändern (WILKIE 1997, ANDERSON et al. 1998).

2.2 Symptomatik des Muenke-Syndroms

Das Muenke-Syndrom, das auch als FGFR3-Koronarnahtsynostose-Syndrom oder als Muenke-Typ-Kraniosynostose bezeichnet wird (BELLUS et al. 1996, MUENKE et al. 1997, WILKIE 1997, GRAHAM et al. 1998) ist eine seit Mitte der Neunziger Jahre bekannte Mutation des Menschen, die familiär oder sporadisch, aber mit einem variablen Phänotyp auftritt.

Bevor eine exakte humangenetische Zuordnung möglich war, wurden betroffene Patienten häufig einem Pfeiffer- oder Saethre-Chotzen-Syndrom zugeordnet (ADES et al. 1994, HOLLWAY et al. 1995).

Das klinische Erscheinungsbild variiert stark, der Schädel ist allerdings in den meisten Fällen involviert. Mehr als 70 % der betroffenen Patienten weisen eine Synostosierung der Sutura coronalis auf, seltener wird eine Makrozephalie ohne begleitende Synostose beobachtet (MUENKE et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, SABATINO et al. 2004). Weiterhin werden Vorwölbungen im Bereich der Temporalregion und in Ausnahmefällen sogar ein Kleeblattschädel beschrieben (GOLLA et al. 1997, LAJEUNIE et al. 1999, CASSILETH et al. 2001, SABATINO et al. 2004). Bei der Hälfte der Syndromträger treten Symptome im Gesichtsbereich auf, die sich in Gesichtsassymmetrien, Mittelgesichtshypoplasie, antimongoloiden Lidspalten, Ptosis und Hypertelorismus äußern können (MUENKE et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, GRIPP et al. 1998, SABATINO et al. 2004). Ein geringerer Anteil der Patienten, etwa 26 bis 42 %, zeigt zudem extrakranielle Fehlbildungen wie fingerhutähnliche Phalangen, kegelförmige Epiphysen, Fusionen von Hand- und Fußwurzelknochen, Brachydaktylie, Klinodaktylie und charakteristische breite Großzehen (MUENKE et al. 1997, GOLLA et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, SABATINO et al. 2004, TRUSEN et al. 2003). In keinem Fall konnten Syndaktylien gefunden werden (MUENKE et al. 1997, SABATINO et al. 2004).

Die Mehrzahl der Muenke-Patienten weist eine normale Intelligenz auf, allerdings wurden in einem kleinen Kollektiv geistige Retardierungen und in etwa 25 % Entwicklungsverzögerungen mit einem IQ im unteren Normbereich gesehen (MUENKE et al. 1997, REARDON et al. 1997, SABATINO et al. 2004). Dabei wird das geistige Handicap nicht als Folge der Kraniostenose sondern als ein primäres Symptom des Muenke-Syndroms angesehen (REARDON et al. 1997).

Bei einem kleineren Anteil von betroffenen Patienten (etwa 30 %) wird eine Innenohrschwerhörigkeit beobachtet (MUENKE et al. 1997, SABATINO et al. 2004). Bezüglich intrakranieller Beeinträchtigungen wurden bilaterale Fehlbildungen in der mittleren Temporallappenstruktur gesehen, die zu komplexen partiellen Krampfanfällen führen können (REARDON et al. 1997, GRAHAM et al. 1998).



Abb. 2: Mädchen im Alter von 9 Monaten mit Muenke-Syndrom mit betonter Stirn, leichtem Hypertelorismus und antimongoloidem Lidachsenverlauf



Abb. 3: Brachyzepale Schädelkonfiguration mit betonter Stirnprominenz bei Koronarnahtsynostose

2.3 Operative Technik der aktiven Remodellierungsverfahren (frontoorbitales Advancement, Kalottenremodellierung)

Eine chirurgische Intervention bei syndromalen Kraniosynostosen kann aus funktionellen und aus ästhetischen Gesichtspunkten erforderlich werden. Das Ziel besteht in der Normalisierung des abnormen Erscheinungsbildes sowie in der Beseitigung von funktionellen Störungen. So wird bei den aktiven Remodellierungsverfahren die Schädelkalotte sowie die Orbita osteotomiert und aktiv umgeformt, um dadurch eine weitgehende Normalisierung der Fehlbildung, eine Optimierung des klinischen Erscheinungsbildes sowie eine intrakranielle Volumenzunahme zu erreichen. Aktive Ausformungstechniken im frühen Kindesalter beinhalten u. a. die Kalottenremodellierung sowie das frontoorbitale Advancement. Bei allen Kindern der vorliegenden Untersuchung wurde ein frontoorbitales Advancement, bei 3 Patienten in Kombination mit einer Kalottenremodellierung, durchgeführt.

Für aktive Remodellierungen, wie beispielsweise das frontoorbitale Advancement, sind das 2. und 3. Lebenshalbjahr als günstigster Operationszeitpunkt anzusehen (MÜHLING 1986, COLLMANN 1988, MCCARTHY u. CUTTING 1990). Die Beschaffenheit des Knochens ermöglicht zu diesem Zeitpunkt eine Ausformung im Sinne einer Grünholzfraktur. Dadurch ist eine exakte plastische Modellierung der dünnen und

Literaturüberblick

formbaren Knochensegmente möglich und trotzdem eine ausreichende Stabilität erzielbar.

Im genannten Zeitraum (2. u. 3. Lebenshalbjahr) ist zwar die Reossifikationspotenz im Bereich der Schädelkalotte bereits abgeschwächt, sie reicht allerdings immer noch aus für eine Wiederverknöcherung operativ bedingter Schädellücken. Ein weiterer Gesichtspunkt für eine frühzeitige Operation stellt der Wachstumsdruck des Großhirns dar, der in den ersten beiden Lebensjahren am größten ist und nach Osteotomie, Ausformung und Wiedereinlagerung der Knochensegmente die Ausformung der Schädelkalotte unterstützt. Zusätzlich spielt im beschriebenen Zeitraum die leichtere Korrekturmöglichkeit der Fehlbildung aufgrund von noch möglichen kompensatorischen Wachstumsmechanismen eine Rolle (PERSING et al. 1981, MARSH u. VANNIER 1986, MÜHLING 1986, MARCHAC et al. 1994), da das Schädelwachstum zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist.

Das Prinzip der Operation bezüglich der Kalottenremodellierung besteht in der Transposition von zuvor entnommenen und in geeigneter Weise umgeformten Kalottensegmenten mit anschließender stabiler Fixierung (COLLMANN et al. 1996). Bei diesem Operationsverfahren werden epidurale Freiräume geschaffen, die im weiteren Entwicklungsverlauf ein normales ungehindertes Wachstum des Gehirns ermöglichen (Abbildungen 4 u. 5).



Abb. 4: Operationssitus bei geplanter Kalottenremodellierung (Mädchen im Alter von 16 Monaten mit skaphozephaler Schädelkonfiguration)

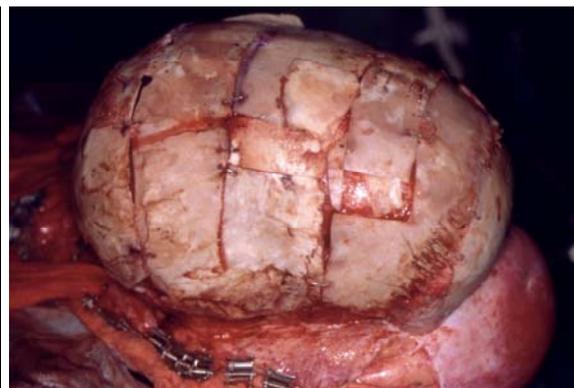


Abb. 5: Intraoperativer Situs nach Kalottenremodellierung mit Ausformung der Schädelkalotte

Bei der meist durchgeführten, so genannten Multisegment-Technik wird die Schädelkalotte, ausgehend von einer horizontalen Osteotomielinie wenige Zentimeter oberhalb der Schädelbasis, in mehreren querverlaufenden Segmenten osteotomiert und abgehoben. Die entnommenen Knochenteile können individuell verformt und mit Hilfe einer stufen- oder Z-förmigen Schnittführung auch vergrößert werden (Abbildung 5). Auf diese Weise kann die Schädelkalotte je nach Erfordernis verbreitert, verschmälert, erhöht oder erniedrigt werden (COLLMANN et al. 1999).

Das frontoorbitale Advancement stellt eine sehr effektive Methode zur Korrektur von Fehlbildungen im Bereich der Stirn mit gleichzeitig betroffener Frontobasis dar, wie beispielsweise bei der oft beim Muenke-Syndrom auftretenden Brachyzehalie. Bei diesem Operationsverfahren handelt es sich um die Entnahme, Ausformung und Vorverlagerung der frontoorbitalen Region. Man orientiert sich dabei an der von TESSIER 1971 entwickelten Tongue-in-groove-Technik. Dabei werden durch die schädelnahtorientierte Osteotomie mehrere Suturen bis in die Schädelbasis eröffnet. Zunächst wird der frontale Knochendeckel osteotomiert und entnommen. Daraufhin wird das orbitale Segment mobilisiert und ebenfalls vorübergehend entfernt. Der frontale Knochendeckel umfasst die Region ventral der Koronarnaht. Seine kaudale Begrenzung wird durch eine horizontale Osteotomielinie im Bereich der Stirn am Übergang zur Stirnwölbung festgelegt. Diese horizontale Linie wird zur Bildung des orbitalen Segments über die Koronarnaht hinaus nach temporal beidseits verlängert, um die anschließende Fixierung zu erleichtern. Von hier läuft die Osteotomie rechtwinklig nach kaudal bis zur Sutura temporosquamosa, der sie dann annähernd folgt, um weiter über die Sutura sphenofrontalis an der Sutura zygomaticofrontalis auszulaufen. Von hier setzt sich die Osteotomie lateral in den Orbitatrichter fort. Sie verläuft im Orbitadach parallel zur Sutura sphenofrontalis bis zur Sutura frontomaxillaris, die ebenfalls eröffnet wird, und trennt zusätzlich die Sutura nasofrontalis. Von intrakraniell wird der große Keilbeinflügel durchtrennt, danach verläuft die Osteotomie vor der Sutura sphenofrontalis bis zur Sutura frontoethmoidalis, die im vorderen Anteil ebenfalls eröffnet wird (Abbildungen 6 u. 7).

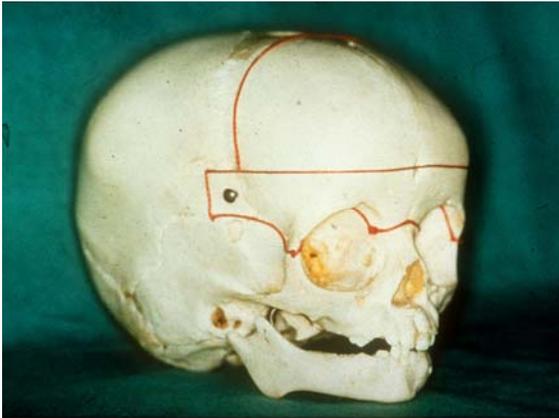


Abb. 6: Osteotomieschema für das frontoorbitale Advancement

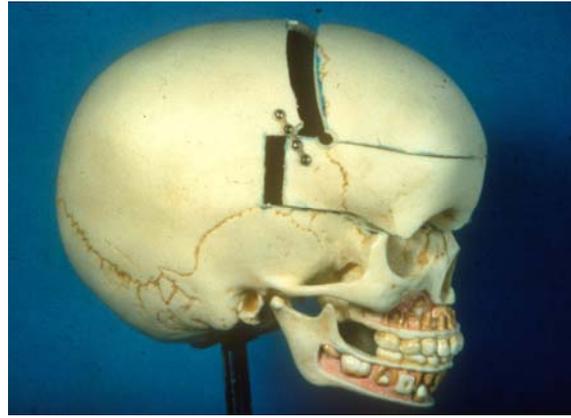


Abb. 7: Fixation und Einlagerung der ausgeformten Knochensegmente beim frontoorbitalen Advancement

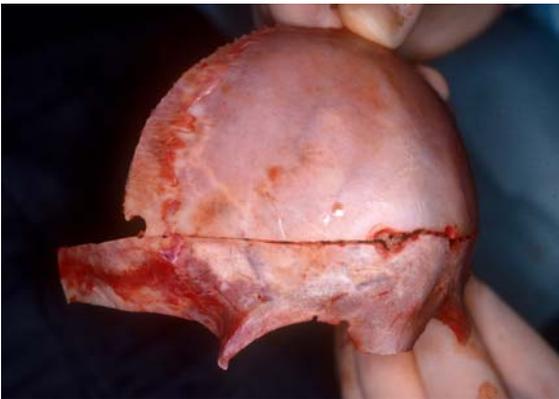


Abb. 8: Osteotomierte und entnommene Knochensegmente beim frontoorbitalen Advancement

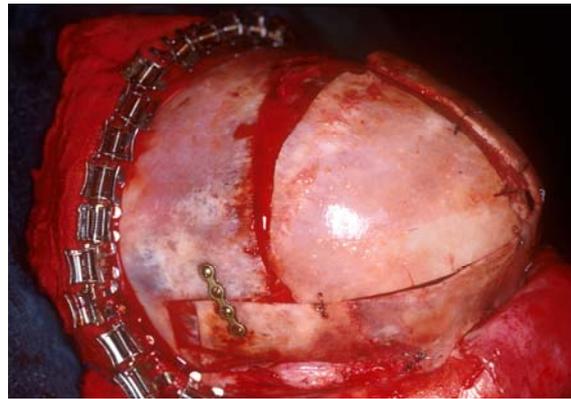


Abb. 9: Intraoperativer Situs nach Einlagerung und Refixation der ausgeformten Knochensegmente beim frontoorbitalen Advancement

Die entnommenen Knochensegmente werden entsprechend der vorliegenden Fehlbildung durch Schwächung der inneren Kortikalis und durch Bearbeitung mit Form- und Biegeinstrumenten modelliert. Je nach Ausprägungsgrad der Deformität wird das orbitale Segment nach gezielter Ausformung vorverlagert und gegebenenfalls zusätzlich gekippt, sodass dadurch eine normale äußere Kontur der Frontobasis resultiert. In der so festgelegten Position wird das orbitale Knochensegment mit Titan-Miniplättchen in der Tongue-in-groove-Region oder bei günstiger Situation mit Drahtligaturen oder resorbierbaren Fäden fixiert. Dabei ist von besonderer Bedeutung,

dass unbedingt eine sichere Lage- und Formstabilität erzielt werden muss. Danach wird der bifrontale Knochendeckel dem neu ausgeformten orbitalen Segment angepasst, um eine harmonische Stirnwölbung zu erzielen. Dabei kann es erforderlich sein, dass das frontale Segment geteilt oder rotiert werden muss. Danach werden die frontalen Knochenteile nach genauer Adaptation mit den Form- und Biegeinstrumenten mit Drahtnähten oder resorbierbarem Nahtmaterial am orbitalen Segment fixiert (Abbildung 9).

In Abhängigkeit von dem Ausprägungsgrad der Fehlbildung kann das operative Vorgehen des frontoorbitalen Advancements modifiziert bzw. erweitert und mit anderen chirurgischen Verfahren, wie beispielsweise der Kalottenremodellierung kombiniert werden.

3 Patientengut

3.1 Gesamtes Patientengut

Bei der vorgestellten Untersuchung konnten die Daten von insgesamt 17 Kindern mit einem Muenke-Syndrom herangezogen werden. Das Kollektiv setzte sich aus 7 Jungen und 10 Mädchen zusammen. Das mittlere Operationsalter lag bei 15,0 Monaten (Jungen: 16,2 Monate, Mädchen: 14,2 Monate). Zum Zeitpunkt der Operation waren das jüngste Kind 2,9 Monate und das älteste 43,2 Monate alt. Die Verteilung von Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt des frontoorbitalen Advancement geht aus den Abbildungen 10 und 11 hervor.

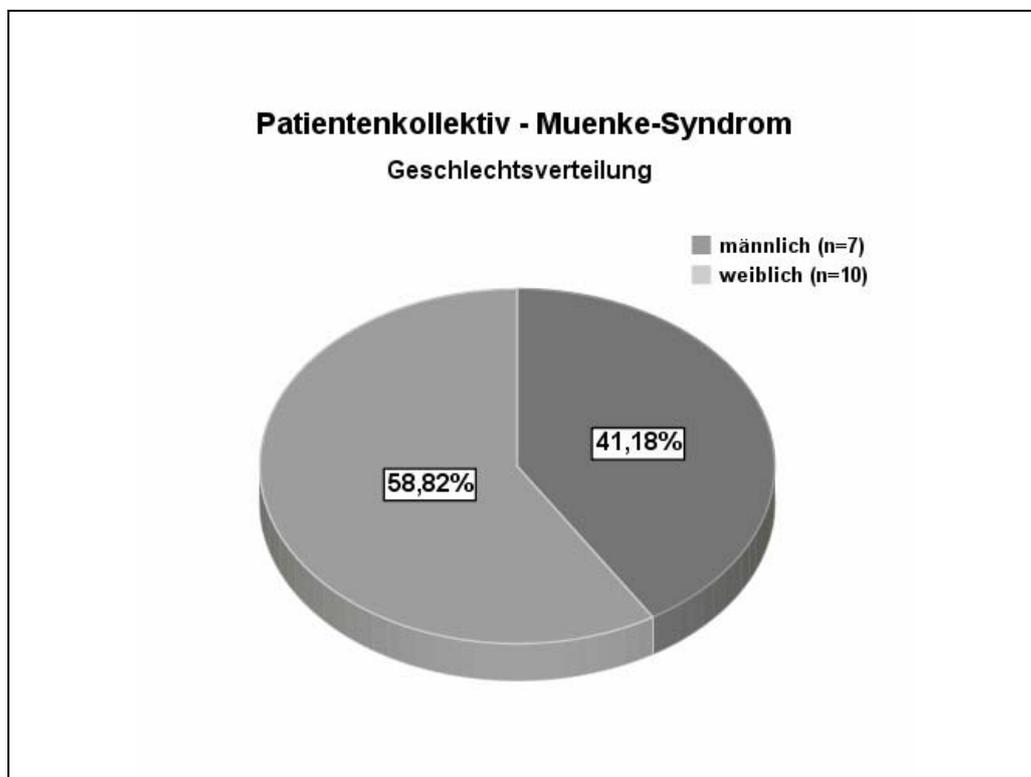


Abb. 10: Geschlechtsverteilung des gesamten Patientenkollektives

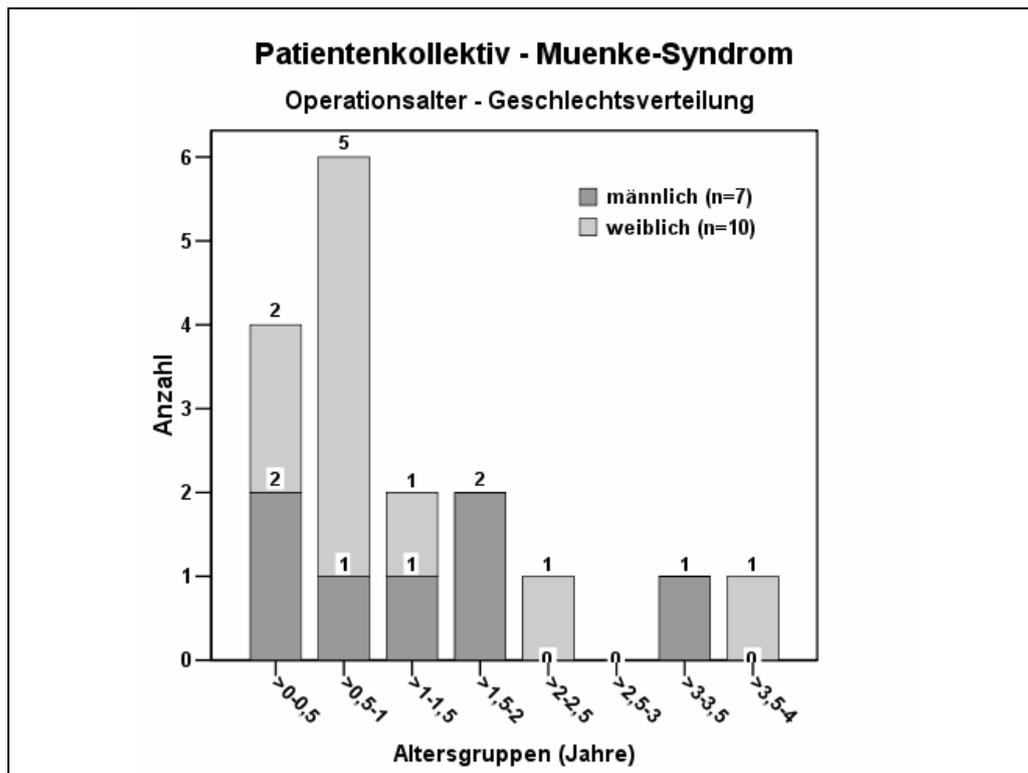


Abb. 11: Altersverteilung zum Zeitpunkt des frontoorbitalen Advancements

3.2 Patientengut – metrische Analyse der Schädel-Computertomographie

Bei dieser Untersuchung konnten bei insgesamt 7 Kindern mit einer Muenke-Kraniosynostose (4 Jungen, 3 Mädchen) das präoperative Schädel-CT analysiert werden. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme lag bei 15,0 Monaten (Jungen: 19,9 Monate, Mädchen: 8,4 Monate) und zum Zeitpunkt der Operation bei 19,4 Monaten (Jungen: 24,0 Monate, Mädchen: 13,2 Monate).

3.3 Patientengut – kephalometrische Analyse

Bezüglich dieser Auswertung konnten insgesamt 55 seitliche Fernröntgenbilder (prä- und postoperativ) von insgesamt 13 Kindern (5 Jungen, 8 Mädchen) mit einem Muenke-Syndrom ausgewertet werden. Das mittlere Operationsalter lag in dieser Gruppe bei 24,4 Monaten (Jungen: 18,0 Monate, Mädchen: 28,4 Monate). In dieser Gruppe wurden zwischen 3 und 7 Fernröntgenbilder pro Patient ausgewertet.

Bei der kephalometrischen Analyse konnte für das untersuchte Patientengut eine durchschnittliche Beobachtungsphase von 2,41 Jahren ermittelt werden. Dabei lag die kürzeste Kontrollphase bei 5,4 Monaten (0,45 Jahre) und die längste bei 83,7 Monaten (6,98 Jahre).

3.4 Patientengut – präoperative intrakranielle Volumenbestimmung

Bei insgesamt 4 Kindern mit einer Muenke-Kraniosynostose konnte das intrakranielle Volumen präoperativ bestimmt werden. Diese Gruppe setzte sich aus 2 Jungen und 2 Mädchen zusammen, die zum Zeitpunkt der CT-Aufnahme ein mittleres Alter von 9,8 Monaten (Jungen: 12 Monate, Mädchen: 7,5 Monate) und zum Operationszeitpunkt von 13 Monaten (Jungen: 12,5 Monate, Mädchen: 13,5 Monate) aufwiesen.

4 Methodik

4.1 Methodik der metrischen CT-Analyse der Schädelkalotten- und Orbitaregion

4.1.1 Definition der 12 Variablen

Die metrische Computertomographieanalyse wurde anhand standardisiert aufgenommener Computertomogramme des Schädels von Kindern mit einer Muenke-Kraniosynostose durchgeführt. Die untersuchten CT-Aufnahmen wurden beim liegenden Patienten mit einer Schichtstärke von 5 mm im Bereich der Schädelbasis und von 10 mm im Bereich der Schädelkalotte angefertigt. Als Aufnahmegerät wurde der Computertomograph Tomoscan LX CT Scanner von der Firma Philips verwendet. Die Aufnahmen wurden im Knochenfenster aufgezeichnet und waren parallel zur orbitomeatalen Ebene ausgerichtet. Diese war parallel zur Gantry orientiert, die auf 0 ° eingestellt war. Die Positionierung des Kopfes wurde durch Lichtbalken und Lichtpunkte geprüft und durch eine Halterung gesichert. Bei unruhigen Patienten wurde das CT in Allgemeinnarkose oder Sedierung angefertigt.

In Anlehnung an die Arbeit von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) wurden 12 unterschiedliche Variablen im Kalotten- sowie Orbitabereich zur quantitativen Auswertung ausgewählt und definiert. Jede Größe stellt eine lineare Distanz bzw. einen Winkel zwischen anatomischen Punkten und Linien dar, die zuverlässig und sicher auf CT-Aufnahmen erkennbar und nachvollziehbar sind.

Die genannten Variablen sind in den Tabellen 2 und 3 beschrieben. Die Messungen wurden mit Hilfe von Feinpunkt-Tastzirkel, 0,1 mm-Messlehre und 0,5 °-Winkelmesser direkt auf den Schichtaufnahmen durchgeführt. Die linearen Größen wurden mit dem aus den CT-Aufnahmen ablesbaren oder aus dem Scoutview ermittelten Vergrößerungsfaktor umgerechnet.

Methodik

Schädelkalottenbereich	
Schädellänge (SL) (sagittale Kalottenlänge)	Abstand zwischen den am weitesten anterior und am weitesten posterior gelegenen Punkten der Tabula externa in Höhe der Vorderhörner der lateralen Ventrikel
Schädelbreite (SB) (maximale Kalottenbreite, interparietale Schädelbreite)	Abstand zwischen der rechten und linken Tabula externa mit der größten Breite posterior zur interkoronaren Schädelbreite gelegen
Interkoronare Distanz (IKD) (Interkoronare Schädelbreite, interkoronare Kalottenbreite)	Abstand zwischen der rechten und linken Tabula externa in Höhe der anterolateralen Begrenzungspunkte der lateralen Ventrikel

Tab. 2 : Definition der Variablen der metrischen CT-Analyse im Kalottenbereich

Orbitabereich	
Intertemporale Distanz (ITD)	Abstand zwischen den beiden am weitesten medial gelegenen Punkten der jeweiligen Fossa temporalis im Bereich des großen Keilbeinflügels
Bilateral-interorbitale Distanz (BIOD)	Abstand zwischen den beiden am weitesten anterior gelegenen Punkten der jeweiligen lateralen Orbitawand im Bereich des Jochbeines
Anteriore interorbitale Distanz (AIOD)	Abstand zwischen den 2 Punkten an jedem Os lacrimale, die jeweils das vordere Ende der medialen Orbitawand repräsentieren
Mittlere interorbitale Distanz (MIOD)	Distanz zwischen einem rechten und linken Punkt, der jeweils auf der medialen Orbitawand im Bereich des Os ethmoidale in der Mitte zwischen dem am weitesten anterior gelegenen Punkt des Tränenbeins und der Spitze des Orbitatrichters liegt
Mediale Orbitawand-Länge (MOL)	Abstand zwischen dem am weitesten anterior gelegenen Punkt des Tränenbeins und der Spitze des Orbitatrichters
Laterale Orbitawand-Länge (LOL)	Abstand zwischen dem am weitesten anterior gelegenen Punkt der lateralen Orbitawand und der Spitze des Orbitatrichters
Lateraler Orbitawand-Winkel (LOW)	Winkel zwischen Innentangente der lateralen Orbitawand und der Mediansagittalebene
Bulbusprotrusion (BP)	Rechtwinklige (senkrechte) Distanz zwischen der Verbindungslinie der am weitesten anterior gelegenen Punkten der jeweiligen lateralen Orbitawand und dem am weitesten anterior gelegenen Punkt des Bulbus im Bereich der Cornea
Mediale Orbitawand-Protrusion (MOP)	Rechtwinkliger (senkrechter) Abstand zwischen der Verbindungslinie der am weitesten anterior gelegenen Punkte der jeweiligen lateralen Orbitawand und dem am weitesten anterior gelegenen Punkt des Tränenbeins

Tab. 3: Definition der einzelnen Größen bei der metrischen CT-Analyse der Orbitaregion

Die oben aufgezeigten Größen wurden auf 2 ausgewählten CT-Schichtaufnahmen ermittelt. Die Messungen im Schädelkalottenbereich wurden in der Schichtaufnahme durchgeführt, die durch die am weitesten anterolateral gelegenen Begrenzungspunkte der lateralen Ventrikel geht und den Okzipitalbereich oberhalb der Protuberantia occipitalis externa schneidet.

Die Messungen im Orbitabereich erfolgten auf der CT-Schichtaufnahme, die durch den Bulbus sowie die Linse, den N. opticus, den medialen und lateralen M. rectus, die Ethmoidalzellen, das Nasenbein und durch den oberen Bereich des Processus frontalis

des Jochbeines geht (HOLTKAMP 2002). Die einzelnen Variablen sind in den Abbildungen näher dargestellt.

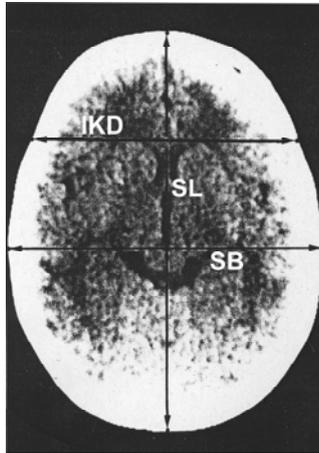


Abb. 12: Axiale CT-Schichtaufnahme mit Darstellung von sagittaler Schädellänge (SL), interparietaler Schädelbreite (SB) und interkoronarer Distanz (IKD)

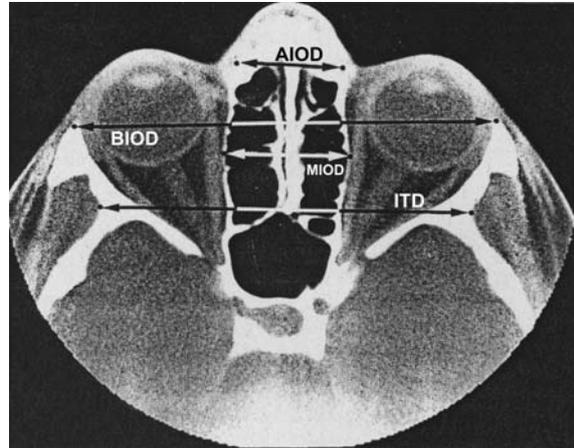


Abb. 13: Darstellung von intertemporaler Distanz (ITD), bilateral-interorbitaler Distanz (BIOD), anteriorer interorbitaler Distanz (AIOD) sowie mittlerer interorbitaler Distanz (MIOD)

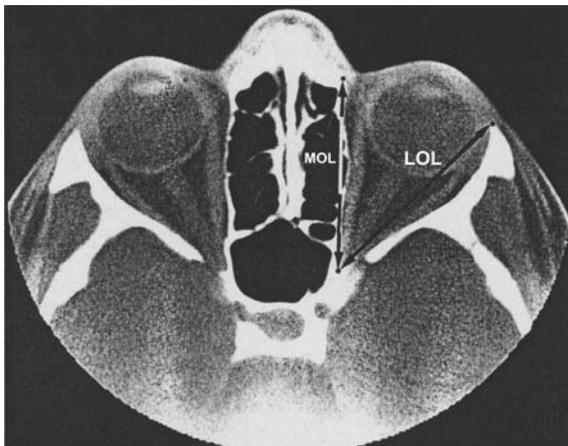


Abb. 14: Gleiche axiale CT-Schichtaufnahme wie in Abb. 8.1.23 mit Darstellung von medialer und lateraler Orbitawandlänge (MOL bzw. LOL)

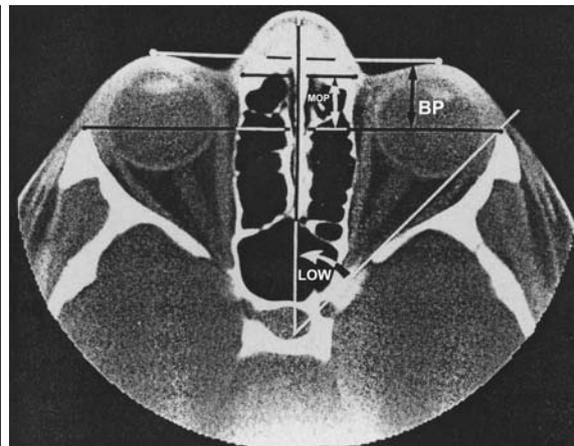


Abb. 14: CT-Schichtaufnahme mit Darstellung von lateralem Orbitawandwinkel (LOW), der Bulbusprotrusion (BP) sowie der medialen Orbitawand-Protrusion (MOP)

4.1.2 Standardwerte für die metrische Computertomographie-Analyse des Schädels

Die ermittelten Werte der oben genannten 12 Größen wurden mit den von WAITZMAN et al. 1992 (1992a u. 1992b) angegebenen Normwerten verglichen. Bei der Festlegung

der Normwerte werteten die genannten Autoren 542 standardisierte axiale CT-Schichtaufnahmen von 401 skelettal gesunden Kindern im Alter zwischen Geburt und 17 Jahren aus.

Die Autoren teilten die untersuchten Probanden in 21 Alterskategorien ein. Dabei wurden für das 1. Lebensjahr insgesamt 5 Altersgruppen unterschieden. Die jeweiligen für jede Altersgruppe und jedes Geschlecht ermittelten Mittelwerte zwischen männlichen und weiblichen Probanden wiesen keinen signifikanten Unterschied bei den ausgewerteten Größen auf. So gaben die Autoren für beide Geschlechter gültige Durchschnittswerte mit Standardabweichung und 95 %igem Konfidenzintervall an.

In den Abbildungen der Ergebnisse der metrischen Computertomographie-Analyse sind die entsprechenden Sollwerte mit dem jeweiligen 95 %igen Konfidenzintervall eingezeichnet.

4.1.3 Statistische Berechnungen

WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) konnten aufgrund der Größe ihres zur Verfügung stehenden Probandenkollektives nur für bestimmte Zeitabschnitte, ab dem 1. Lebensjahr nur in jährlichen Abständen, tabellarische Standardwerte angeben. Da allerdings die untersuchten Patienten der vorliegenden Auswertung in unterschiedlichen Altersbereichen vertreten sind, wurden in Anlehnung an REINHART (2000) aus den zur Verfügung stehenden Standardwerten mittels der folgenden Formel näherungsweise altersentsprechende Sollwerte errechnet.

$$b = \frac{b_1 - b_2}{a_1 - a_2} * (a - a_2) + b_2$$

a: Alterszeitpunkt, für den ein Sollwert für eine bestimmte Größe bestimmt werden soll

a₁: Zeitpunkt mit bekanntem, von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Sollwert, der unter dem zu untersuchenden Zeitpunkt liegt

a₂: Zeitpunkt (Jahreszeitpunkt) mit bekanntem, von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Sollwert, der über dem zu analysierenden Zeitpunkt liegt

b: Sollwert einer bestimmten Größe zum Alterszeitpunkt **a**

b₁: Sollwert zum Zeitpunkt **a₁**

b₂: Sollwert zum Zeitpunkt **a₂**

Nach genauer Ermittlung des jeweiligen altersentsprechenden Standard-Mittelwertes mit Hilfe der oben aufgeführten Formel wurde bezüglich der präoperativen CT-Aufnahmen zur genaueren Auswertung für jede gemessene Variable die jeweilige Abweichung vom Sollwert ermittelt und als Prozentzahl bezogen auf den jeweiligen Standardwert (Durchschnittswert) angegeben.

Um eine qualitative Aussage über das Ausmaß der Abweichung vom Standard zu erhalten, wurde nach Prüfung der Verteilungsform mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes der Vergleich der gemessenen Werte mit den altersentsprechenden tabellarischen Durchschnittswerten bei vorliegender Normalverteilung mittels des T-Testes für abhängige Stichproben, bei fehlender Normalverteilung mittels des Wilcoxon-Testes durchgeführt.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist so konzipiert, dass bei einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ die untersuchte Wertegruppe als normalverteilt betrachtet werden kann.

Bezüglich der Evaluierung dieser oben beschriebenen Methodik fand REINHART (2000) bei der intrapersonellen Abweichung eine Varianz zwischen 0,27 und 1,32 %. Dabei lag die größte absolute Abweichung zwischen 0,41 und 1,49 %.

Hinsichtlich der interpersonellen Abweichung wurden in der gleichen Arbeit die CT-Aufnahmen von 3 unterschiedlichen Kindern von 6 verschiedenen Personen bezüglich der 12 oben aufgezeigten Variablen ausgewertet. Dabei lag bei der interpersonellen Abweichung der mittlere Fehler zwischen 0,97 und 2,01 % und die größte absolute Differenz zwischen 1,09 und 2,60 %.

4.2 Methodik der kephalometrischen Analyse

4.2.1 Auswertung der Fernröntgenaufnahmen und kephalometrische Referenzpunkte und Bezugsgrößen

Die untersuchten Fernröntgenaufnahmen wurden zur Mehrzahl in einem Kephhalostaten angefertigt. Dabei wurde mit einem Focus-Film-Abstand von 4 m gearbeitet. Die

Aufnahmedaten waren mit einer Belichtungszeit von 0,1 s, bei einer Röhrenspannung von 60 bis 70 kV sowie bei 64 bis 70 mAs (mC) festgelegt. Die Röntgenaufnahmen wurden je zweimal auf hochtransparentes Papier (90/95 g/m²) durchgezeichnet und ausgemessen. Stimmt die beiden jeweils ermittelten Werte nicht überein, wurde eine dritte Durchzeichnung angefertigt und ausgewertet. Die Messungen wurden mit einem Lineal auf eine Genauigkeit von 0,5 mm und mit einem Winkelmesser auf eine Genauigkeit von 0,5 ° durchgeführt. Die Orientierung der Durchzeichnungen erfolgte jeweils zum Nasion bzw. zum Sella-Punkt sowie zur Nasion-Sella-Linie, um so eine graphische Vergleichbarkeit mehrerer Aufnahmen eines Patienten zu ermöglichen.

Die Analyse der Fernröntgenbilder basiert auf der Technik von HASUND et al. (1973), BROADBENT et al. (1975) sowie SEGNER und HASUND (1994). In einer früheren Arbeit aus der Würzburger Universitätsklinik für MKG-Chirurgie (HAMPEL 1986) wurden zusätzlich Parameter zur Beschreibung der Stirnprominenz, wie die N-tf- und TF-tf-Strecke sowie der Wachstumsindex „[tgo-Gn/S-N]*100“ (Schädelbasis-Index) beschrieben (HAMPEL 1986).

Die untersuchten Referenzpunkte und Bezugsvariablen sind in den Tabellen 4, 5, 6 und 7 definiert. Alle Punkte und Linien liegen mit Ausnahme des Gonion-Tangentenpunktes (tgo) in der Median-Sagittalebene.

<u>Referenzpunkte:</u>	
S	Sella: Mittelpunkt der Sella turcica in der Median-Sagittalebene
N	Nasion: der am weitesten anterior gelegene Punkt der Sutura nasofrontalis in der Median-Sagittalebene. Bei offener Sutur wird zum Os nasale hin markiert.
TF	Stirnprominenz: der am weitesten anterior gelegene Punkt der Stirnprominenz bezüglich der Nasion-Sella-Linie (NSL) in der Median-Sagittalebene
tf	Stirnprominenzprojektion: Senkrechte Projektion des TF-Punktes auf NSL
Spna	Spina nasalis anterior: vorderster Punkt der Spina nasalis anterior in der Median-Sagittalebene
Spnp	Spina nasalis posterior: dorsale Spitze der Spina nasalis posterior in der Median-Sagittalebene
A	A-Punkt oder Subspinale: dorsalster Punkt der anterioren Kontur des knöchernen Oberkiefer-alveolarfortsatzes in der Median-Sagittalebene
Gn	Gnathion: inferiorster Punkt der Symphyse der Mandibula in der Median-Sagittalebene
tgo	Gonion-Tangentenpunkt: Schnittpunkt der Mandibularlinie (ML) mit der Ramuslinie

Tab. 4: Definition der kephalometrischen Bezugspunkte

<u>Strecken:</u>	
S-N	Maß für die Länge der vorderen Schädelbasis
N-Spna	Maß für die Höhe des anterioren skelettalen Mittelgesichts
Spna-Spnp	Maß für die Länge der Oberkieferbasis von der Spina nasalis anterior zur Spina nasalis posterior
N-tf	Maß für die Lage der knöchernen Stirnprominenz gegenüber dem N-Punkt in Richtung der S-N-Strecke
TF-tf	Maß für die Höhe der knöchernen Stirnprominenz gegenüber der S-N-Strecke
tgo-Gn	Maß für die Länge des horizontalen Unterkieferastes

Tab. 5: Definition der untersuchten kephalometrischen Strecken

Winkel:

SNA	Winkel, der die sagittale Position der Maxilla in Bezug zur vorderen Schädelbasis beschreibt
NSL-NL	Winkel, der die Neigung der Maxilla in Bezug zur vorderen Schädelbasis definiert (Oberkieferneigungswinkel, Oberkieferinklinationswinkel)
NSL-Ba	Winkel, der die Relation des Clivus zur anterioren Schädelbasis beschreibt (Schädelbasiswinkel)

Tab. 6: Definition der untersuchten kephalometrischen Winkel

Referenzlinien:

NSL	Nasion-Sella-Linie: Gerade durch N und S
NL	Nasallinie: Gerade durch Spina nasalis anterior und Spina nasalis posterior
ML	Mandibularlinie: Tangente vom Gnathion zum inferiorsten Punkt der Mandibula im Kieferwinkelbereich

Tab. 7: Definition der kephalometrischen Bezugslinien

Die oben beschriebenen Referenzpunkte und –linien sind in Abbildung 15 schematisch dargestellt.

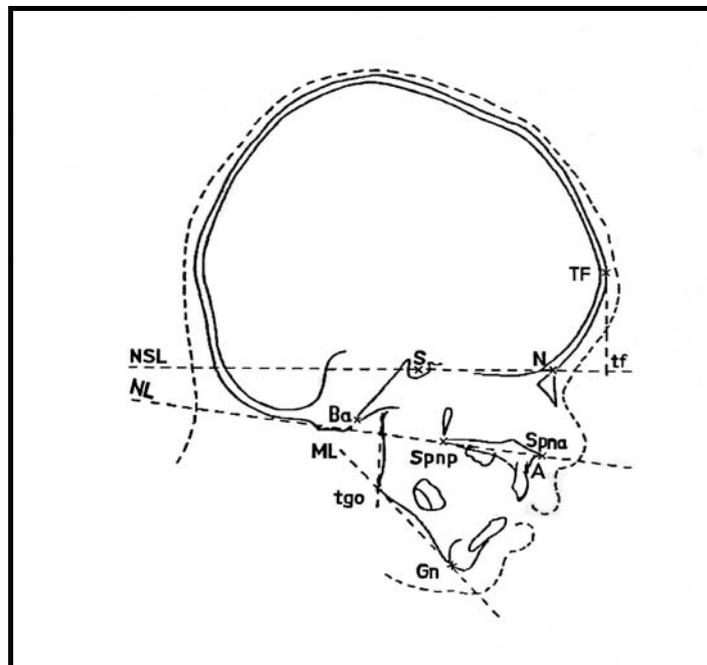


Abb. 15: Schematische Darstellung der kephalometrischen Referenzpunkte und Bezugslinien

Bei jedem Patienten wurden mehrere Aufnahmen analysiert, wobei die erste den präoperativen und die zweite den unmittelbar postoperativen Status wiedergab. Weiterhin konnten in Abhängigkeit von der Länge der jeweiligen Beobachtungsphase zusätzlich eine bis fünf Kontrollaufnahmen für den weiteren Verlauf in die Analyse mit aufgenommen werden.

Die Darstellung der gewonnenen Resultate erfolgte in Diagrammen mit einem Koordinatensystem, in dem als Abszisse das Alter der untersuchten Kinder und als Ordinate die jeweils ausgewertete Variable eingegeben ist. Die Intention dieser graphischen Abbildungsweise war die Veranschaulichung des Wachstums bzw. die Entwicklung der einzelnen Größen in Abhängigkeit vom zunehmenden Alter der ausgewerteten Patienten sowie in Relation zu den verfügbaren kephalometrischen Standardwerten.

Bezüglich der Auswertung kann die Genauigkeit der Messungen und deren Interpretation möglicherweise durch verschiedene Fehlerquellen beeinflusst werden. So musste ein geringer Anteil von Aufnahmen ohne Verwendung des Kephalostaten erstellt werden. Ein dadurch eventuell bedingter nicht exakt transversal verlaufender Strahlengang kann zu einer Doppelkontur-Darstellung des Unterkiefers führen, die nach der Technik von SCHWARZ (1958) gemittelt wurde.

Da besonders die ersten postoperativen Aufnahmen häufig eine Osteotomielücke im Bereich der Sutura nasofrontalis zeigten, erfolgte in diesen Fällen die Bestimmung des Nasion-Punktes konstruktiv zum Os nasale in die ursprüngliche Position der Sutura nasofrontalis.

In Abhängigkeit vom Alter des Probanden war in wenigen Fällen die Bestimmung der Nasallinie durch Zahnkeimüberlagerungen im Bereich der Spina nasalis posterior erschwert.

Da bei den untersuchten Kindern während der Durchführung der Röntgenaufnahme der Unterkiefer meist eine unterschiedliche Position einnahm, entfielen mehrere Referenzgrößen, die der kephalometrischen Beschreibung des Unterkiefers selbst sowie seiner Position und Zuordnung im Schädelskelett dienen. Dies betrifft vor allem die S-Gn- und Spna-Me-Strecke sowie den NL-ML-, SNB- und ANB-Winkel.

4.2.2 Statistische Berechnungen bezüglich der kephalometrischen Auswertung

Aus der Literatur stehen nur wenige vergleichbare Standardwerte für eine objektive Auswertung der genannten Größen, vor allem in den ersten 6 Lebensjahren, zur Verfügung. Aus Gründen des Strahlenschutzes geben BROADBENT et al. (1975) nur in Jahresabständen kephalometrische Standardwerte an. Diese großen Zeitabstände von 12 Monaten zwischen den einzelnen zum Vergleich herangezogenen Sollwerten und die damit verbundene und notwendige Interpolation der Zeitzwischenräume werden dem dynamischen Wachstum der untersuchten Größen nicht vollständig gerecht. Allerdings lassen sich aus den verfügbaren Standardwerten näherungsweise für die Auswertung und den Vergleich erforderliche altersentsprechende Durchschnittswerte für jeden Zeitpunkt mit der unten dargestellten Formel für den Bereich vom 2. bis zum 18. Lebensjahr errechnen.

- a:** Alterszeitpunkt, für den ein Sollwert für eine bestimmte Größe bestimmt werden soll
- a₁:** Jahreszeitpunkt, der unter dem zu untersuchenden Zeitpunkt liegt
- a₂:** Jahreszeitpunkt, der über dem zu analysierenden Zeitpunkt liegt
- b:** Normwert einer bestimmten Größe zum Alterszeitpunkt **a**
- b₁:** Bolton-Standardwert zum Zeitpunkt **a₁**
- b₂:** Bolton-Standardwert zum Zeitpunkt **a₂**

$$b = \frac{b_1 - b_2}{a_1 - a_2} * (a - a_2) + b_2$$

4.2.3 Kephالometrische Standardwerte

Die ermittelten Werte wurden mit den von BROADBENT et al. 1975 angegebenen Bolton-Standards verglichen, die sich auf einen Altersbereich vom 1. bis zum 18. Lebensjahr beziehen. Entsprechende Mittelwerte mit Minima und Maxima des 95 %igen Konfidenzintervalles konnten in geschlechtsspezifischer Differenzierung für die Variablen S-N-Strecke, N-Spna-Strecke, Spna-Spnp-Strecke und SNA-Winkel übernommen werden.

Der Oberkieferneigungswinkel (Oberkieferinklinationswinkel) NSL-NL ist in den oben genannten Bolton-Sollwerten selbst nicht aufgeführt. Allerdings lassen sich entsprechende Mittelwerte für die Oberkieferinklination aus den bei BROADBENT et al. (1975) angegebenen Winkelbeziehungen der Nasion-Sella-Linie bzw. der Nasallinie zur Mandibularlinie ableiten (REINHART 2000).

Da für die ersten 12 Lebensjahre in der Literatur keine tabellarischen Durchschnittswerte für die Stirnprominenz sowie für den Schädelbasiswinkel und die Unterkieferbasislänge zur Verfügung stehen, wurden diese Werte, wie die N-tf-, die Tf-tf- sowie die tgo-Gn-Strecke und der NSL-Ba-Winkel, ebenfalls aus den genormten Bolton-Standards übernommen, wobei hier keine geschlechtsspezifische Unterscheidung und kein Konfidenzintervall zur Verfügung stand.

Aus den genannten Parametern wurde zusätzlich die Variable „Schädelbasis-Index“, der mit der Formel „(tgo-Gn/S-N)*100“ definiert ist, abgeleitet.

Die aus den Bolton-Standards übernommenen Werte weisen eine Genauigkeit von 0,1 mm bzw. 0,1 ° auf und die bei der Auswertung gemessenen Werte sind in Beträgen von 0,5 mm bzw. 0,5 ° ermittelt.

Für die ersten 12 Monate wurden die von REINHART (2000) angegebenen Sollwerte zum Vergleich der ermittelten Ergebnisse herangezogen.

In den entsprechenden Abbildungen der Ergebnisse der kephalometrischen Auswertung sind die altersabhängigen Normwerte und teilweise auch das 95 %ige Konfidenzintervall dargestellt.

Bezüglich der Evaluierung dieser Methode ermittelte REINHART (2000) für den intrapersonellen Fehler eine prozentuale Abweichung von 0,77 bis 5,21 %. Dabei lag die höchste Abweichung zwischen 1,37 und 10,09 %. Hinsichtlich der jeweiligen betreffenden Einheit der ausgewerteten Variablen war so eine mittlere Abweichung zwischen 0,28 und 0,71 mm bzw. zwischen 0,34 und 1,57 ° zu verzeichnen.

Hinsichtlich der interpersonellen Abweichung konnte eine Varianz zwischen 1,01 und 7,73 % festgestellt werden. Dabei lag die größte Differenz zwischen 1,40 und 11,76 %. Die entsprechenden Absolutwerte bewegten sich bezüglich des mittleren Fehlers zwischen 0,61 und 1,04 mm bzw. zwischen 0,38 und 1,81 °.

4.3 Methodik der intrakraniellen Volumenbestimmung

4.3.1 Durchführung der Volumenbestimmung

Das intrakranielle Volumen wurde anhand standardisiert aufgenommener Computertomogramme des Schädels von Kindern mit einem Muenke-Syndrom bestimmt. Dabei wurden CT-Aufnahmen verwendet, die in der gleichen, oben bei der metrischen CT-Analyse beschriebenen, standardisierten Weise angefertigt wurden.

Das intrakranielle Volumen wurde vom Foramen magnum bis zur intrakraniellen Seite des Vertex berechnet. Von den betreffenden CT-Schichten wurden die Umriss der intrakraniellen Flächen, die durch die innere Begrenzung der Schädelkalotte definiert waren, jeweils auf Transparentpapier (Firma Bigraph, microglatt, DIN A4) mittels eines einheitlichen Tuschestiftes (Firma Rotring, Isograph, 0,35 mm) auf einem Durchleuchtungstisch übertragen. Danach wurden die betreffenden Bögen mittels eines Flachbettscanners eingelesen und mit Hilfe des Programms Ghostview nach erneuter Definition der jeweiligen Flächenumrisse mit einem Mouse-Courser die Flächeninhalte in mm² berechnet (KOSZLAT 2002).

Die weitere Berechnung erfolgte über Annäherungsvolumina von Einzelzylindern, die innerhalb zweier Schichtebenen mit der folgenden Formel ermittelt wurden.

$$V_x = \frac{(\text{Fläche}_n + \text{Fläche}_{n+1})}{2} * \text{Abstand } (E_n, E_{n+1})$$

Die Summe der Einzelvolumina V_x ergibt so das jeweilige intrakranielle Volumen V_{gesamt} .

$$V_{\text{gesamt}} = V_1 + V_2 + \dots + V_n$$

Der errechnete Rauminhalt musste abschließend mit dem Quadrat des aus den CT-Aufnahmen ablesbaren oder aus dem Scoutview ermittelten Vergrößerungsfaktors multipliziert werden, um das reale intrakranielle Volumen zu erhalten (REINHART 2000).

4.3.2 Standardwerte für das intrakranielle Volumen

Die errechneten intrakraniellen Volumina wurden mit den von LICHTENBERG 1960 für intrakranielle Volumina angegebenen Standardwerten verglichen.

Aufgrund seiner Berechnungen konnte LICHTENBERG für die ersten 8 Lebensjahre für Jungen und Mädchen getrennt folgende Formeln für die Standardkurve bezüglich der jeweils genannten Altersabschnitte ermitteln:

Jungen:

1. bis 6. Lebensmonat	ab 7. Lebensmonat:
$b = 2167 * 10^{-(5,87 * 1/(a+8))}$	$b = 1568 * 10^{-(3,82 * 1/(a+8))}$

Mädchen:

1. bis 3. Lebensmonat:	ab 4. Lebensmonat:
$b = 2167 * 10^{-(5,87 * 1/(a+8))}$	$b = 1511 * 10^{-(4,00 * 1/(a+8))}$

b: intrakranielles Standardvolumen zum Alterszeitpunkt a

In den Abbildungen der Ergebnisse des ermittelten intrakraniellen Volumens sind jeweils für Jungen und Mädchen getrennt die Mittelwertkurven für die Volumennormwerte mit 95,5 %igem Konfidenzintervall dargestellt.

Bezüglich der Evaluierung der beschriebenen Bestimmungsmethodik fand REINHART (2000) bei einem Vergleich zwischen direkter Volumenbestimmung von 5 präparierten Schädeln und indirekter Volumenbestimmung dieser Schädel mittels Computertomogramm bei einem Schichtabstand von 5 mm im Schädelbasisbereich und 10 mm im Kalottenbereich eine absolute Abweichung zwischen 0,72 und 4,07 % mit einer mittleren Differenz von 2,04 %.

Hinsichtlich der intrapersonellen Abweichung bei der oben beschriebenen Volumenbestimmung fand REINHART (2000) eine mittlere Abweichung von 0,98 % und ein Maximum von 1,68 %. Die Berechnungen bezüglich der interpersonellen

Methodik

Abweichung in der gleichen Analyse ergaben einen durchschnittlichen Fehler von 1,38 % und eine maximale Abweichung von 2,19 %.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der metrischen CT-Analyse

5.1.1 Einzelauswertung der untersuchten Größen

5.1.1.1 Schädellänge (SL)

In Abbildung 16 sind die ermittelten präoperativen Schädellängen der untersuchten Patienten mit einem Muenke-Syndrom in Abhängigkeit vom Lebensalter dargestellt. Zusätzlich ist die von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebene Normkurve für die Schädellänge mit jeweiligem Mittelwert sowie Maximal- und Minimal-Werten für das 95 %ige Konfidenzintervall angegeben.

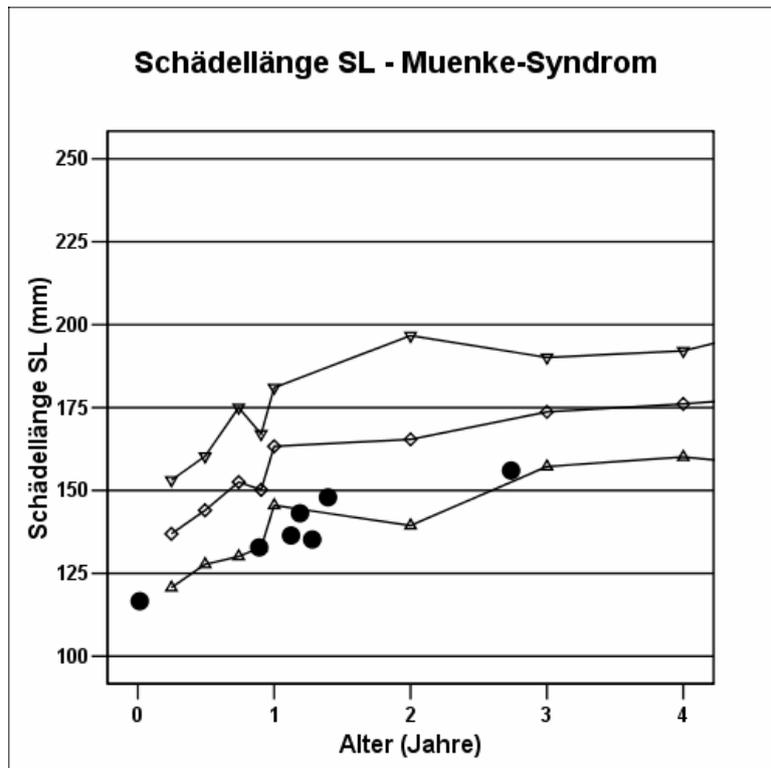


Abb. 16: Ermittelte präoperative Schädellängen bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: ● ermittelte SL-Werte (n = 7),
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus Abbildung 16 ist erkennbar, dass alle ermittelten präoperativen Werte für die Schädellänge unterhalb der Normmittelwertkurve und teilweise auch unterhalb der unteren Grenze des Konfidenzintervalles liegen.

Nach genauer Ermittlung des jeweiligen altersentsprechenden Standard-Mittelwertes mit Hilfe der im Abschnitt 3.2 aufgeführten Formel wurden bezüglich der präoperativen CT-Aufnahmen zur weiteren Charakterisierung für jede gemessene Schädellänge die jeweilige Abweichung vom altersentsprechenden Normwert ermittelt und als Prozentzahl bezogen auf den jeweiligen Standardwert angegeben.

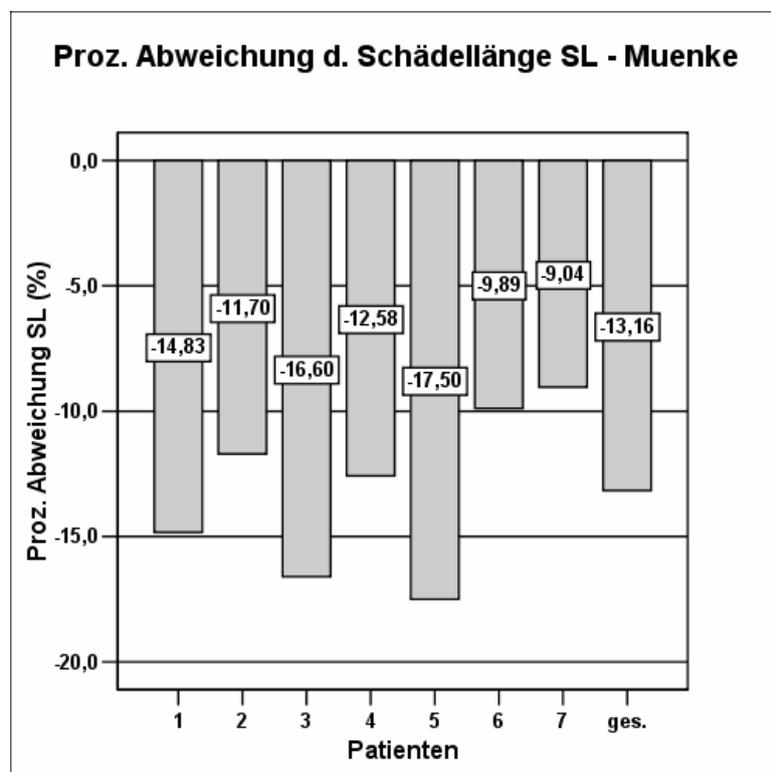


Abb. 17: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten Schädellänge vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung der Schädellänge vom Normwert

Aus den ermittelten Differenzbeträgen wurde der Mittelwert errechnet, um beim Muenke-Syndrom eine Tendenz der Abweichung von den Sollwerten zu erhalten. Zusätzlich wurde aus den absoluten Beträgen der Differenzwerte ebenfalls der entsprechende Mittelwert ermittelt. Es handelt sich hierbei um ein Streuungsmaß, nämlich um die „mittlere absolute Abweichung“ (MAD = Mean Absolute Deviation), um eine jeweilige mittlere absolute Abweichung von den Standardwerten zu gewinnen.

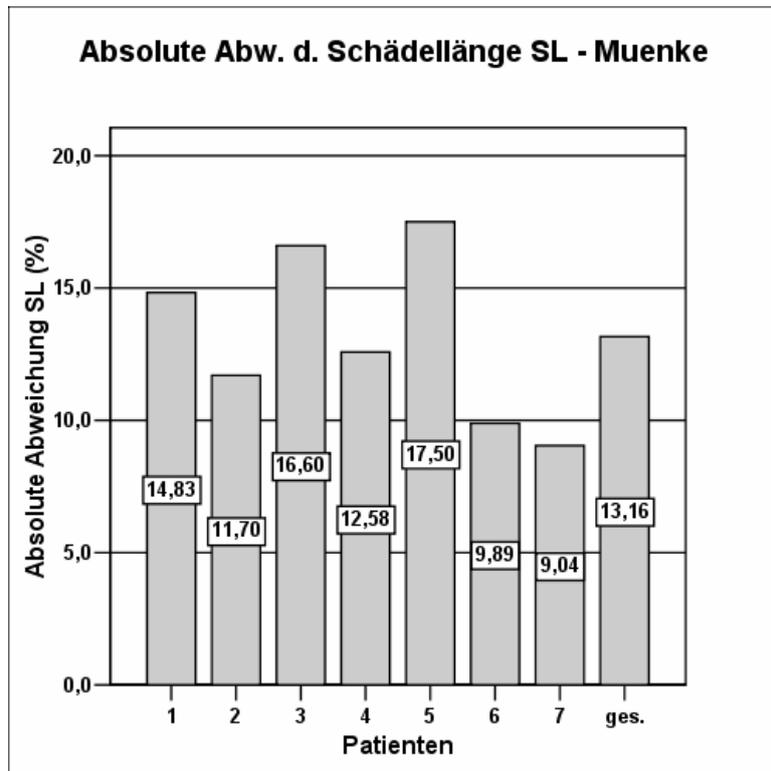


Abb. 18: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten Schädellänge vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche absolute Abweichung der Schädellänge vom Normwert

Da bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit einem Muenke-Syndrom bei allen Kindern die Schädellänge unter dem Sollwert liegt, stimmt die mittlere Abweichung mit der mittleren absoluten Abweichung im Betrag überein. Insgesamt zeigen die Muenke-Patienten mit durchschnittlich - 13,16 % eine deutliche Abweichung vom Sollwert.

Um eine qualitative Aussage über die absoluten Abweichungen von den Sollwerten zu erhalten, wurde nach Prüfung der Verteilungsform mittels des Kolmogorov-Smirnov-Testes der Vergleich der gemessenen Werte mit den altersentsprechenden Standardwerten bei vorliegender Normalverteilung mittels des T-Testes für abhängige Stichproben, bei fehlender Normalverteilung mittels des Wilcoxon-Testes durchgeführt. Die durchgeführte Prüfung der Verteilungsform ergab eine Normalverteilung, sodass der T-Test zur Signifikanzprüfung herangezogen wurde.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test ist so konzipiert, dass bei einem Signifikanzniveau von $p > 0,05$ die untersuchte Wertegruppe als normalverteilt betrachtet werden kann.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Signifikanzprüfung sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes zusammengestellt. Zudem sind in Abbildung 19 in einer Boxplot-Darstellung für die Schädelhöhen-Abweichungen bei jeder einzelnen Diagnosegruppe der Median mit 25. und 75. Perzentil (obere und unter Begrenzung der Box) sowie mit Markierung des kleinsten und höchsten Wertes wiedergegeben.

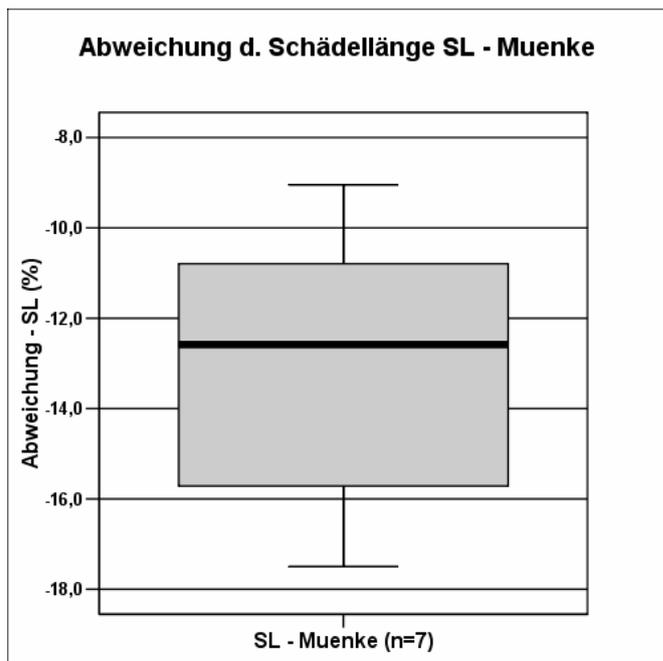


Abb. 19: Boxplot-Darstellung der gemessenen SL-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=7)

Signifikanzprüfung SL-Werte

n	d-SL	p KS-Test	p T-Test
7	-13,16	0,966	0,001

Tab. 8: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten SL-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Die Abkürzungen in Tabelle 8 besitzen folgende Bedeutung: SL - Schädelhöhe, n - Anzahl, d - mittlere Abweichung in %, p - Signifikanzniveau, KS-Test - Kolmogorov-Smirnov-Test.

Die Prüfung der Verteilungsform ergab, dass die Normalverteilungshypothese für die ermittelten Schädelhöhen beim untersuchten Patientenkollektiv nicht abgelehnt werden konnte.

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die gemessene Schädelhöhe beim untersuchten Kollektiv signifikant unter dem Sollwert lag.

5.1.1.2 Maximale Schädelbreite (SB)

In Abbildung 20 sind alle präoperativ gemessenen Werte für die maximale Schädelbreite (SB) im untersuchten Kollektiv mit Muenke-Syndrom in Abhängigkeit vom Lebensalter wiedergegeben. Zusätzlich ist die von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebene Standardkurve eingezeichnet.

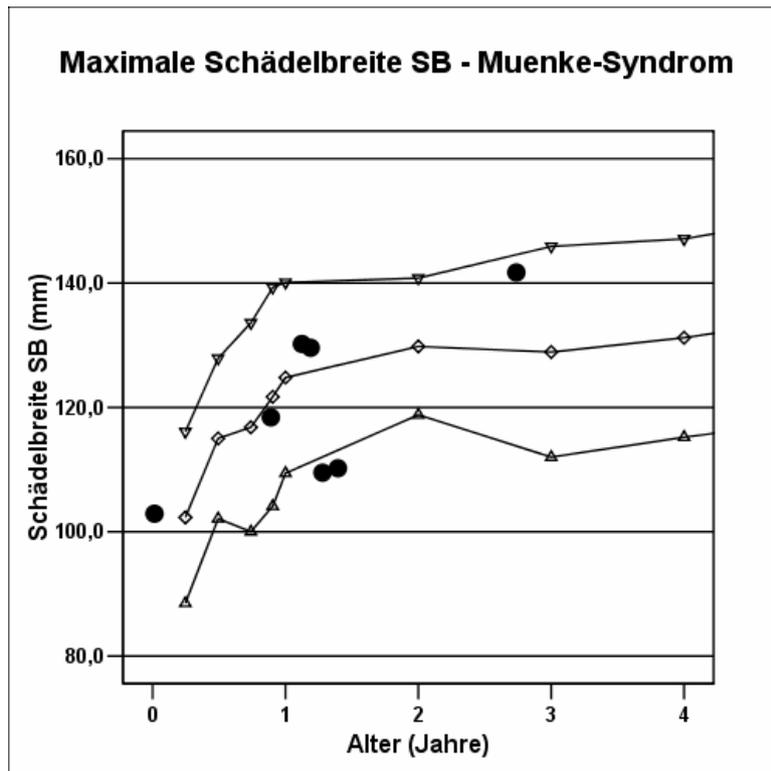


Abb. 20: Ermittelte präoperative Schädelbreiten bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: ● ermittelte SB-Werte (n = 7),
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ∇ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus Abbildung 20 ist erkennbar, dass sich die Mehrzahl der analysierten Werte bis auf eine Ausnahme um die Standardkurve gruppiert bzw. sich darunter befindet.

In der Abbildung 21 sind die prozentualen Abweichungen der Schädelbreiten für das untersuchte Patientenkollektiv wiedergegeben. Entsprechend sind in Abbildung 22 die absoluten Abweichungen von den altersentsprechenden Sollwerten dargestellt.

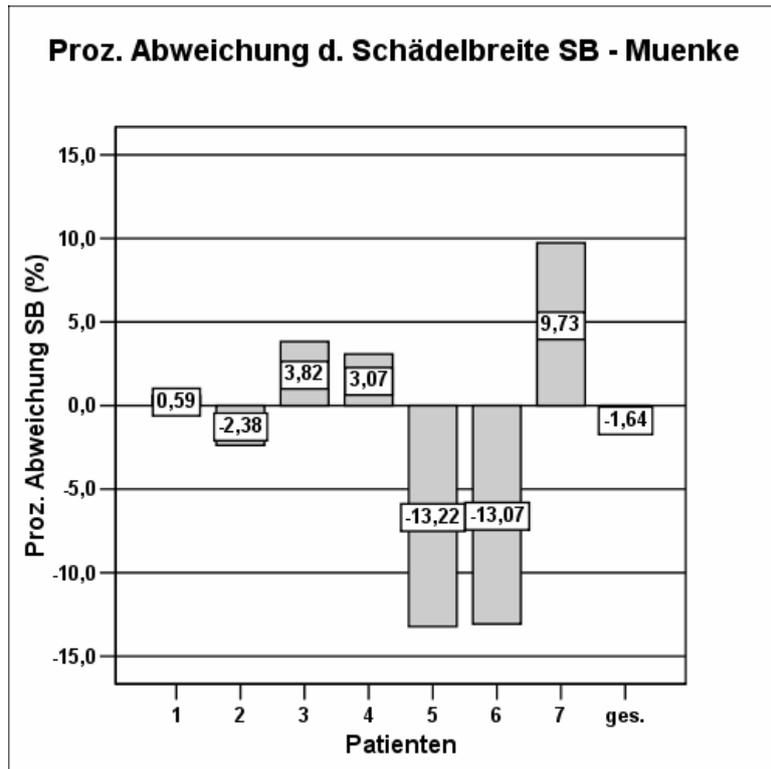


Abb. 21: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten maximalen Schädelbreite vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: ges. durchschnittliche Abweichung der max. Schädelbreite vom Normwert

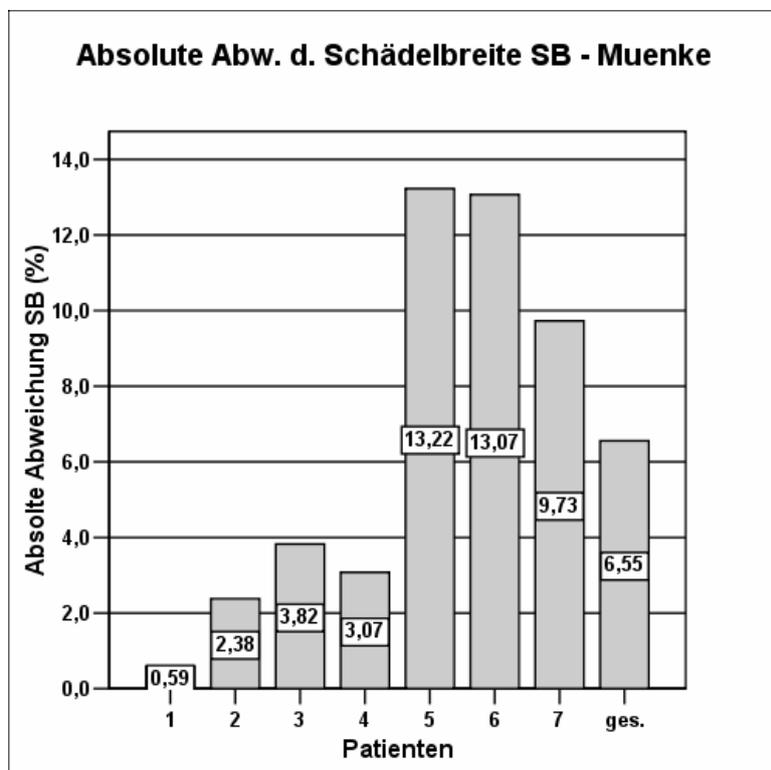
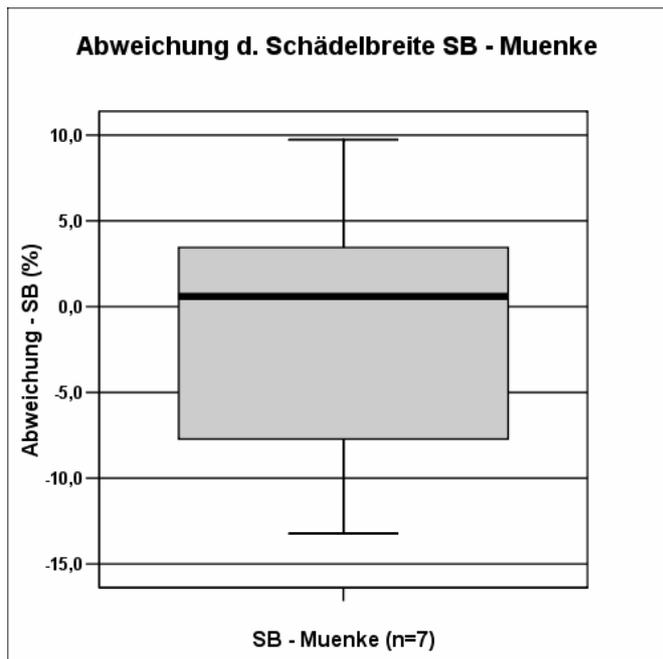


Abb. 22: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten maximalen Schädelbreite vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: ges. durchschnittliche absolute Abweichung der Schädelbreite vom Normwert

Aus den obigen Abbildungen 21 und 22 geht hervor, dass die Schädelbreite beim Muenke-Syndrom mit einer mittleren Abweichung von -1,64 % und einer absoluten mittleren Abweichung von 6,55 % insgesamt nur leicht vom Normwert abweicht.

In Abbildung 23 ist zusätzlich die Boxplot-Darstellung für die Abweichungen bezüglich der untersuchten Schädelbreiten wiedergegeben. Die Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen bezüglich der Schädelbreite.



Signifikanzprüfung SB-Werte

n	d-SB	p KS-Test	p T-Test
7	-1,64	0,952	0,641

Abb. 23: Boxplot-Darstellung der gemessenen SB-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=7)

Tab. 9: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten SB-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

5.1.1.3 Interkoronare Distanz (IKD)

In der Übersichtsdarstellung der Abbildung 24 sind alle präoperativ gemessenen Werte für die interkoronare Distanz IKD im untersuchten Kollektiv mit Muenke-Syndrom in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich mit der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve dargestellt.

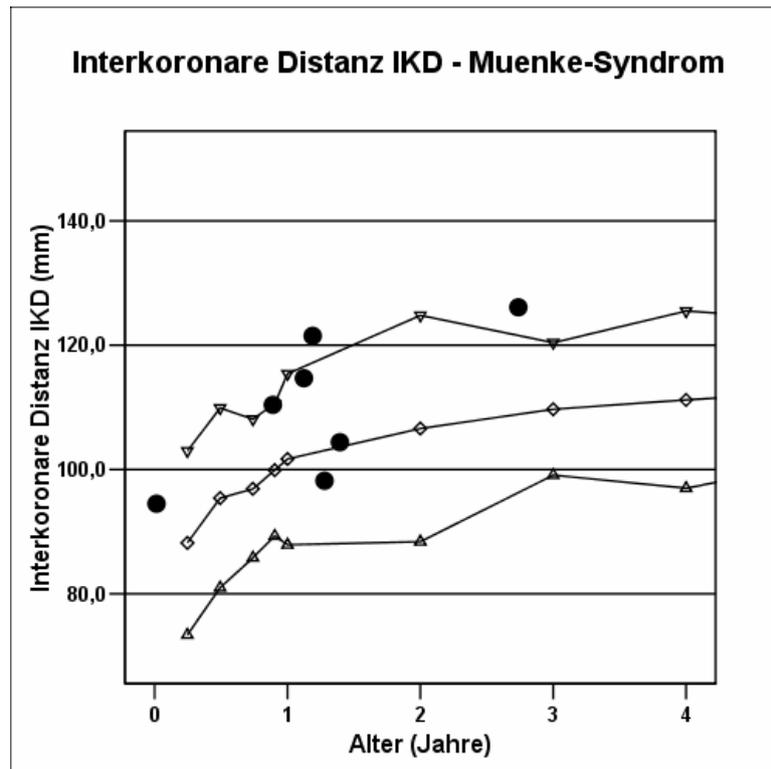


Abb. 24: Ermittelte präoperative Werte für die interkoronare Distanz bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte SB-Werte (n = 7),
◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus der obigen Abbildung 24 geht hervor, dass die Messungen für die interkoronare Distanz bei den untersuchten 7 Patienten überwiegend oberhalb der Sollkurve lokalisiert sind.

In der Abbildung 25 sind die prozentualen Abweichungen der bestimmten IKD-Werte vom jeweiligen Sollwert für jeden untersuchten Muenke-Patienten dargestellt. Zusätzlich sind in der Abbildung 26 die jeweiligen absoluten Differenzen wiedergegeben. Weiterhin gibt Abbildung 27 zur weiteren Charakterisierung der

Abweichung der gemessenen IKD-Werte eine Boxplot-Darstellung wieder. Die Tabelle 10 beinhaltet die Resultate der Testung der Verteilungsform sowie der Signifikanzprüfung der ermittelten IKD-Differenz.

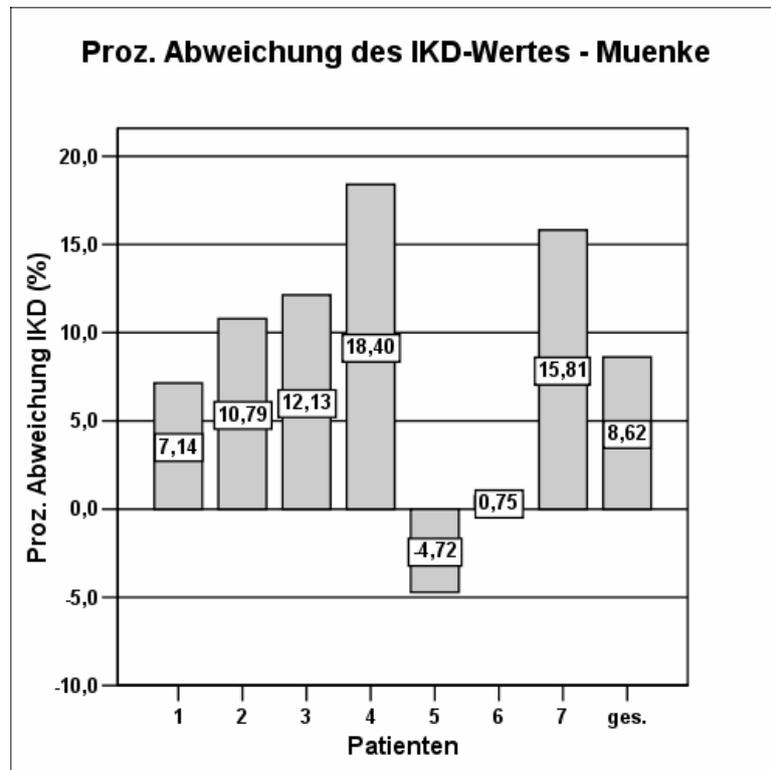


Abb. 25: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten interkoronaren Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung der max. Schädelbreite vom Normwert

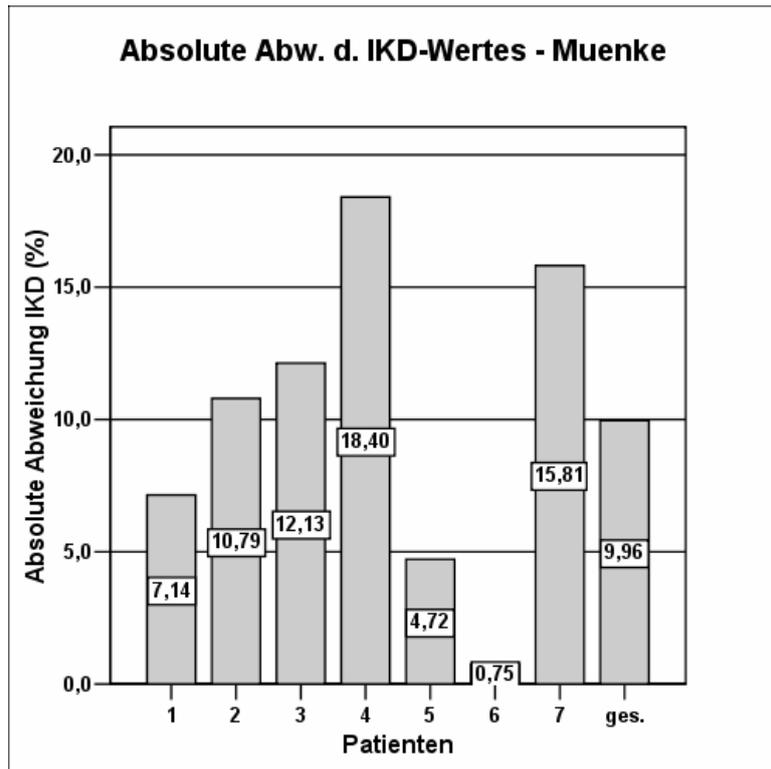


Abb. 26: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten interkoronaren Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche absolute Abweichung der Schädelbreite vom Normwert

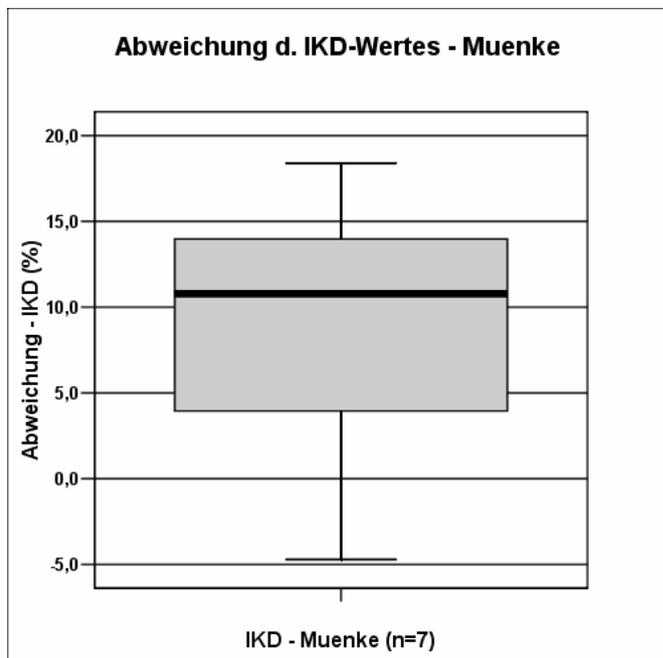


Abb. 27: Boxplot-Darstellung der gemessenen IKD-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=7)

Signifikanzprüfung IKD-Werte

n	d-SB	p KS-Test	p T-Test
7	8,62	1,000	0,036

Tab. 10: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten IKD-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Aus den letzten Abbildungen 25 bis 27 sowie der obigen Tabelle 10 geht hervor, dass die untersuchten Kinder mit einem Muenke-Syndrom mit einer mittleren Abweichung von 8,62 % im Vergleich zu den Standardwerten signifikant höhere IKD-Werte aufweisen.

5.1.1.4 Intertemporale Distanz (ITD)

In Abbildung 28 sind die präoperativ bestimmten Werte für die intertemporale Distanz bei den analysierten Patienten mit einem Muenke-Syndrom im Vergleich zu der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve dargestellt.

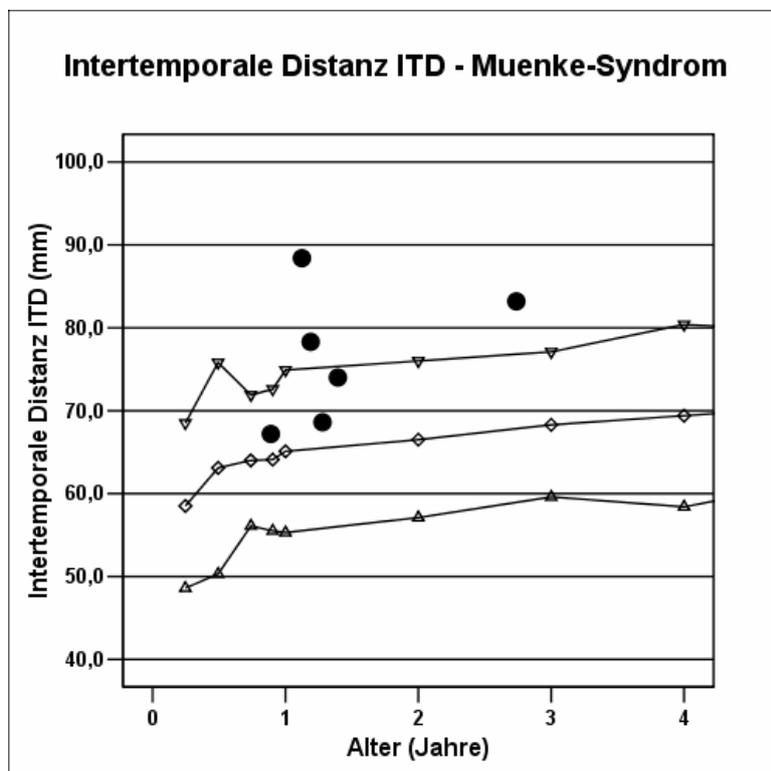


Abb. 28: Ermittelte präoperative Werte für die intertemporale Distanz bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte SB-Werte (n = 6),
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Es zeigt sich, dass alle ermittelten ITD-Werte der untersuchten Muenke-Patienten oberhalb der Standardkurve liegen.

Metrische CT-Analyse - Ergebnisse

In den Abbildungen 29 und 30 sind die prozentualen Abweichungen bzw. die absoluten Differenzen der ITD-Werte wiedergegeben. Zudem sind in der Abbildung 31 sowie in der Tabelle 11 zusätzliche Ergebnisse zur statistischen Charakterisierung der ermittelten ITD-Differenzen wiedergegeben.

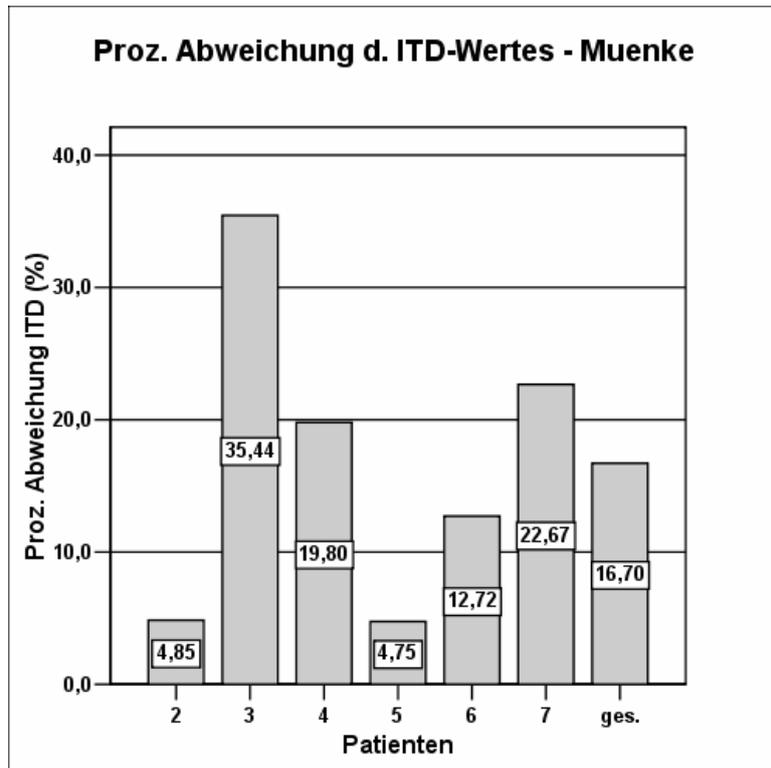


Abb. 29: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten intertemporalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des ITD-Wertes vom Normwert

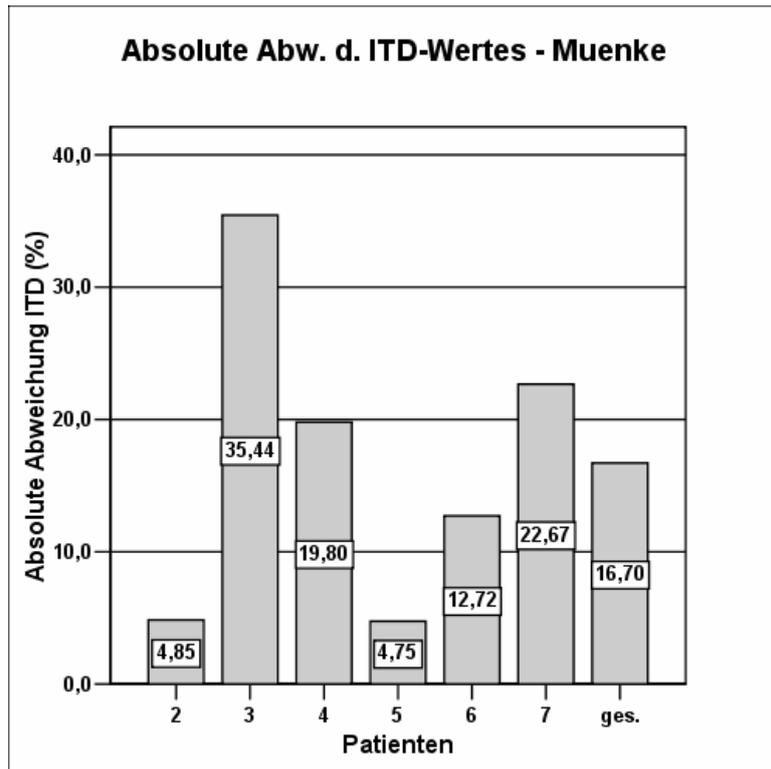


Abb. 30: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten intertemporalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche absolute Abweichung des ITD-Wertes vom Normwert

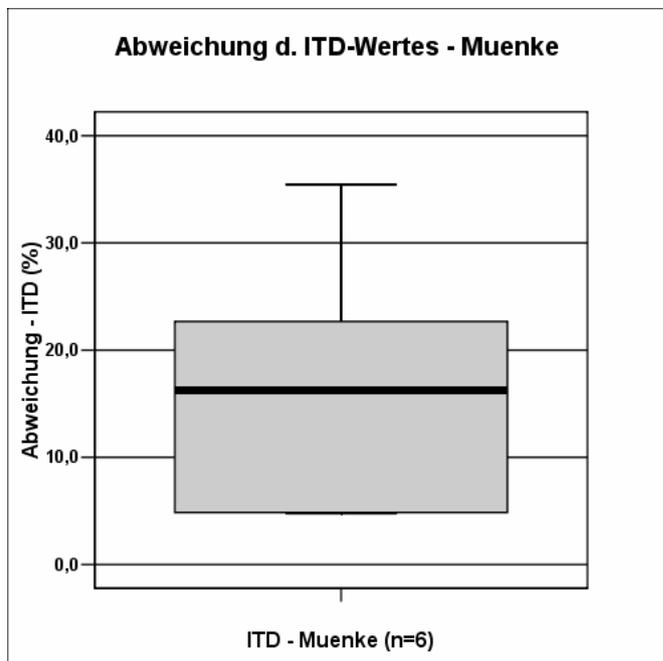


Abb. 31: Boxplot-Darstellung der gemessenen ITD-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung ITD-Werte

n	d-ITD	p KS-Test	p T-Test
6	16,70	0,996	0,018

Tab. 11: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten ITD-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Die in den Abbildungen 29 bis 31 bzw. in Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die intertemporale Distanz bei den hier untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom um 16,70 % im Vergleich zu den entsprechenden Sollwerten signifikant größer ist.

5.1.1.5 Bilateral-interorbitale Distanz (BIOD)

In Abbildung 32 sind alle präoperativ gemessenen Werte für die bilateral-interorbitale Distanz im Kollektiv der Muenke-Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich mit der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve dargestellt.

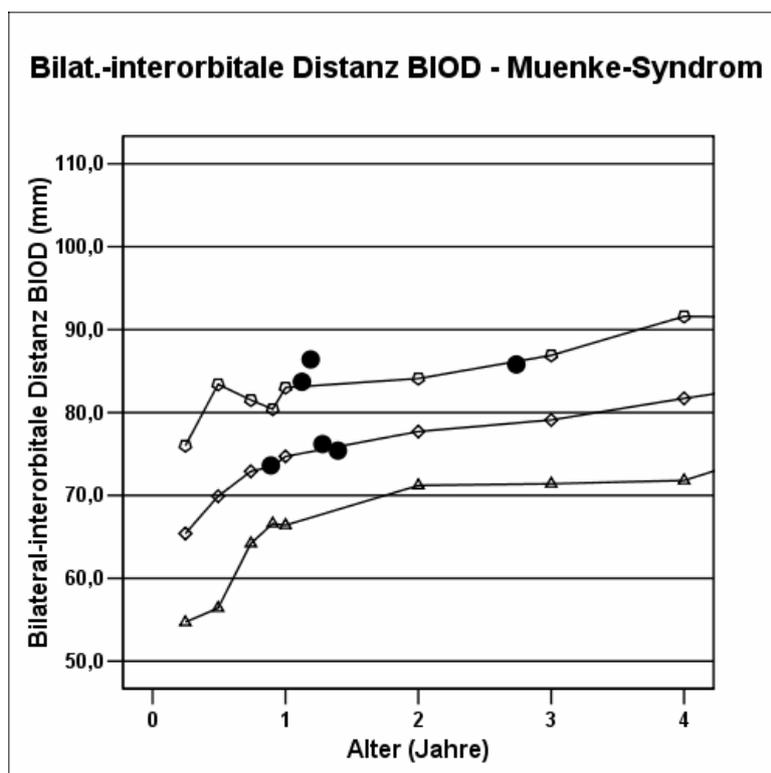


Abb. 32: Ermittelte präoperative Werte für die bilateral-interorbitale Distanz bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte BIOD-Werte (n = 6),
◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Die Verteilung der einzelnen Messungen in Abbildung 32 ähnelt sehr der Darstellung in Abbildung 29, in der die einzelnen ITD-Werte wiedergegeben sind. So befinden sich die Messungen für die bilateral-interorbitale Distanz der Kinder mit einem Muenke-Syndrom im Bereich der Normkurve oder sind oberhalb davon lokalisiert.

In den folgenden Abbildungen 33 und 34 sind die prozentualen Abweichungen und die absoluten Differenzen der bilateral-interorbitalen Distanzen im untersuchten Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom wiedergegeben. In der Boxplot-Darstellung in Abbildung 35 ist unter anderem der Median sowie der größte und kleinste Wert der prozentualen Abweichung zu erkennen. In Tabelle 12 sind zusätzlich die Resultate der Prüfung der Verteilungsform sowie der Signifikanzprüfung festgehalten.

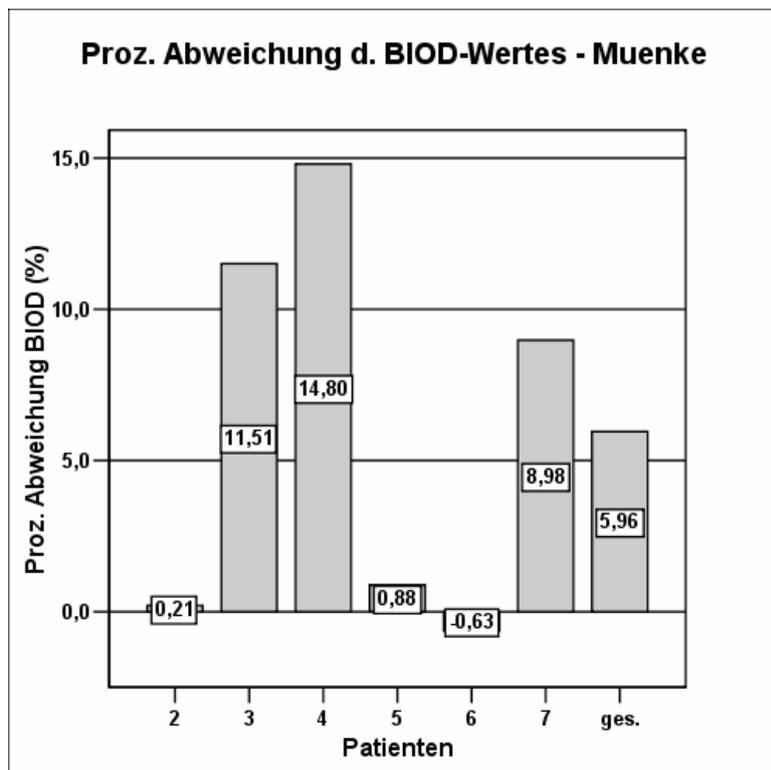


Abb. 33: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten bilateral-interorbitalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des BIOD-Wertes vom Normwert

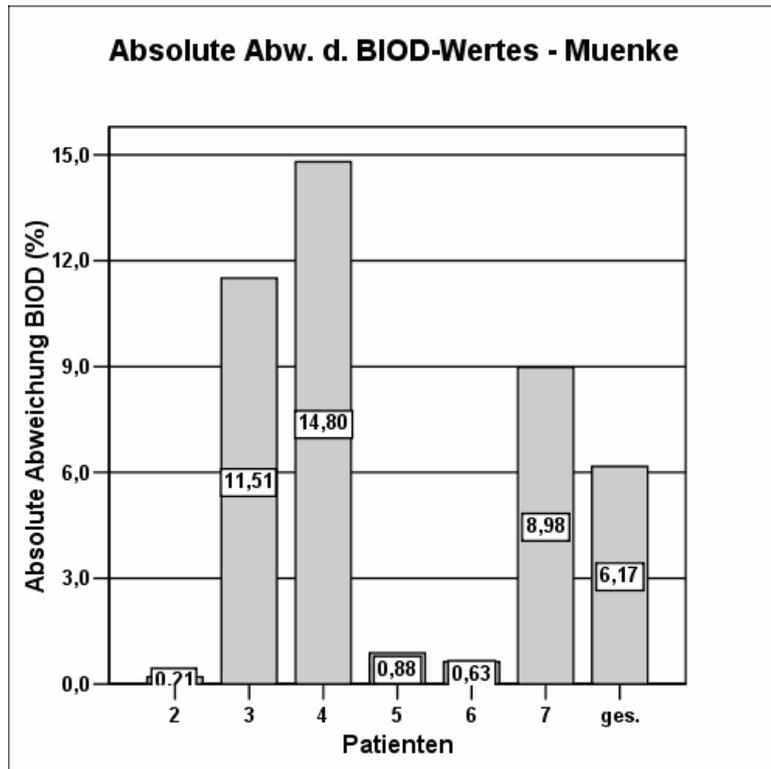


Abb. 34: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten bilateral-interorbitalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche absolute Abweichung des BIOD-Wertes vom Normwert

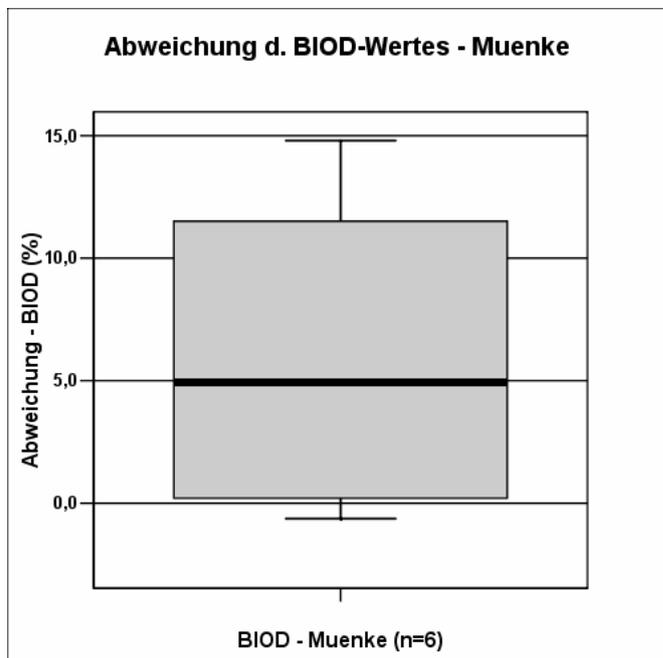


Abb. 35: Boxplot-Darstellung der gemessenen BIOD-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung BIOD-Werte

n	d-BIOD	p KS-Test	p T-Test
6	5,96	0,826	0,078

Tab. 12: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten BIOD-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Aus den Abbildungen 33 bis 35 sowie aus Tabelle 12 geht zusammenfassend hervor, dass die bilateral-interorbitale Distanz beim untersuchten Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom um durchschnittlich 5,96 % größer ist als der Standard-Mittelwert, wobei allerdings diese Differenz nicht signifikant ist.

5.1.1.6 Anteriore interorbitale Distanz (AIOD)

Die folgende Abbildung 36 gibt eine Übersicht über die präoperativ gemessenen Werte der anterioren interorbitalen Distanz im untersuchten Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom in Abhängigkeit vom Alter wieder. Zusätzlich ist die von WAITZMAN et al. (1992a u.1992b) angegebene Standardkurve eingezeichnet.

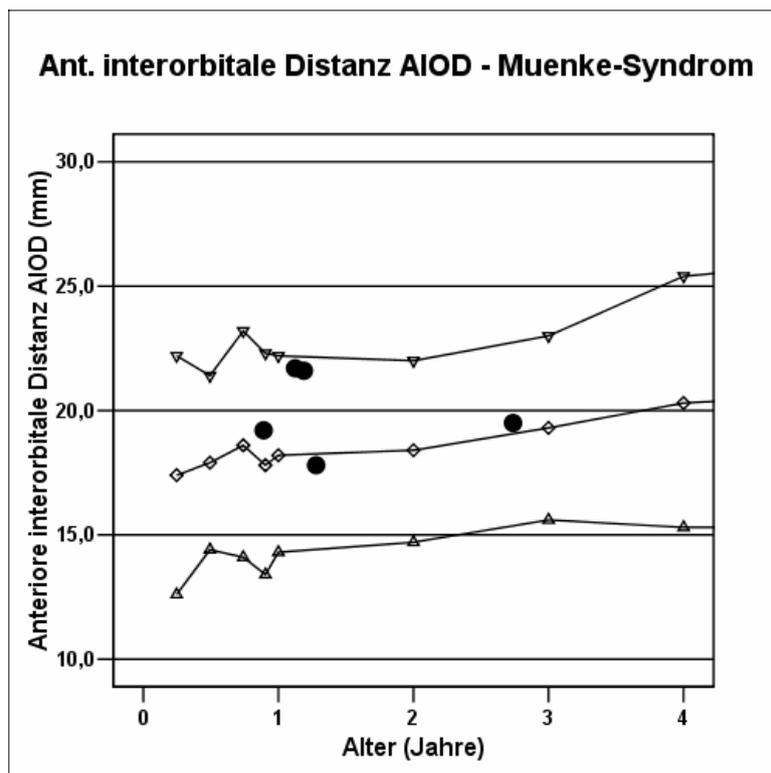


Abb. 36: Ermittelte präoperative Werte für die anteriore interorbitale Distanz bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte AIOD-Werte (n = 5),
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Die obige Darstellung (Abbildung 36) zeigt, dass die präoperativ gemessenen anterioren interorbitalen Distanzen bei den untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom überwiegend oberhalb der Normkurve liegen.

In den folgenden Abbildungen 37 und 38 sowie in Tabelle 13 sind für das untersuchte Patientenkollektiv die prozentualen Abweichungen der AIOD-Werte von den Sollwerten und die absoluten Differenzen einschließlich der Ergebnisse der Signifikanzprüfungen wiedergegeben. Zur weiteren Charakterisierung der ermittelten AIOD-Werte sind in der Boxplot-Darstellung der Abbildung 39 unter anderem der betreffende Median sowie die größte und kleinste Differenz aufgezeigt.

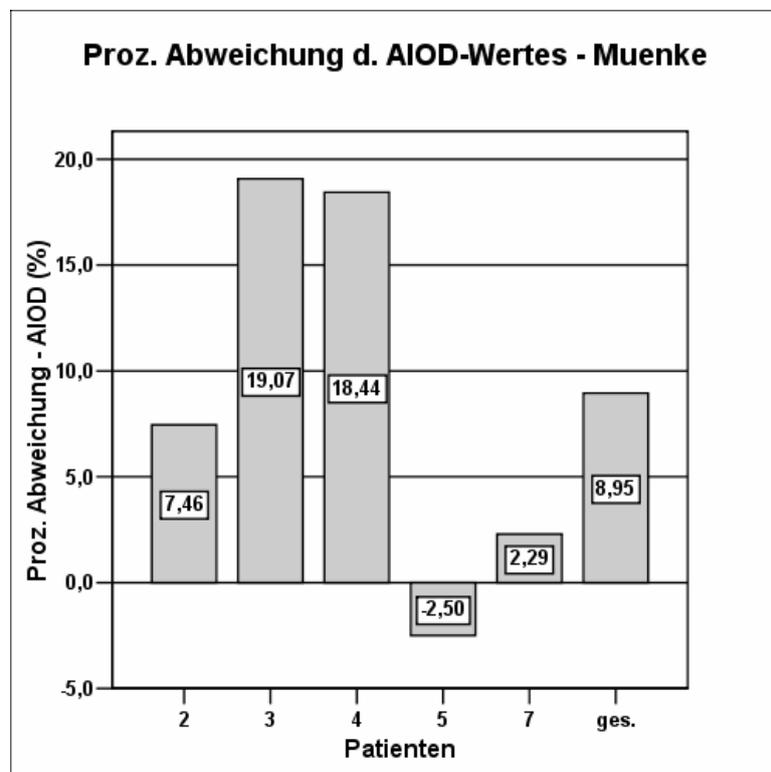


Abb. 37: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten anterioren interorbitalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des BIOD-Wertes vom Normwert

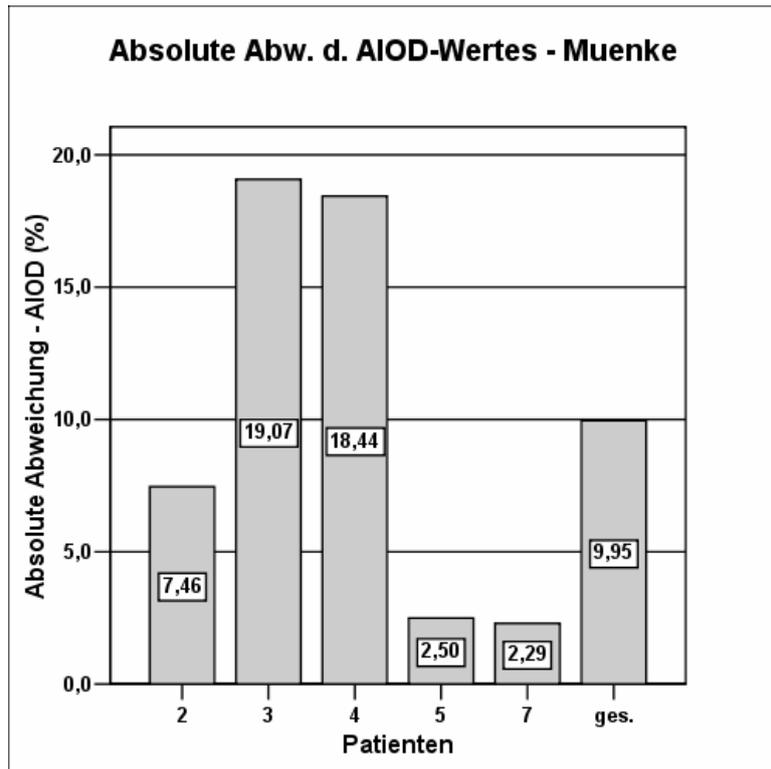


Abb. 38: Absolute prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten anterioren interorbitalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche absolute Abweichung des BIOD-Wertes vom Normwert

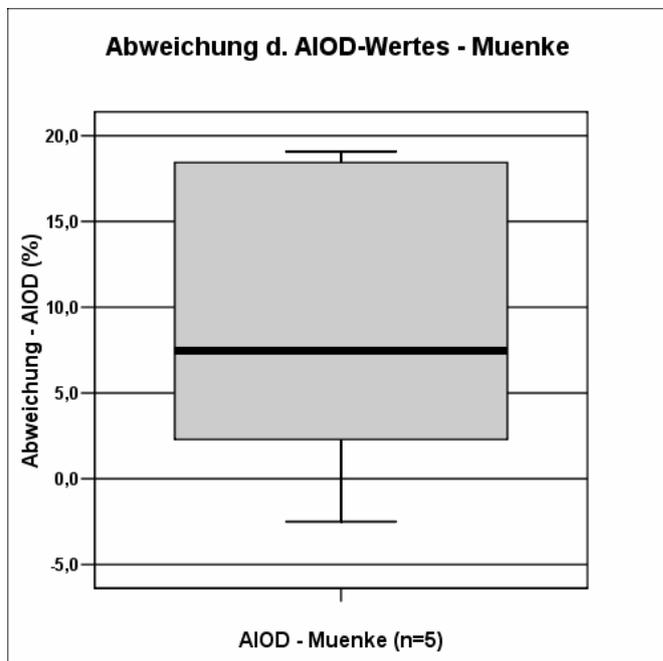


Abb. 39: Boxplot-Darstellung der gemessenen AIOD-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung AIOD-Werte

n	d-AIOD	p KS-Test	p T-Test
5	8,95	0,942	0,106

Tab. 13: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten AIOD-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Aus den obigen Darstellungen geht hervor, dass die anterioren interorbitalen Distanzen beim Muenke-Syndrom mit durchschnittlich 8,95 % über der Norm liegen, wobei allerdings keine Signifikanz besteht.

5.1.1.7 Mittlere interorbitale Distanz (MIOD)

In Abbildung 40 sind alle im untersuchten Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom präoperativ gemessenen Werte für die mittlere interorbitale Distanz in Abhängigkeit vom Alter sowie im Vergleich mit der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve dargestellt.

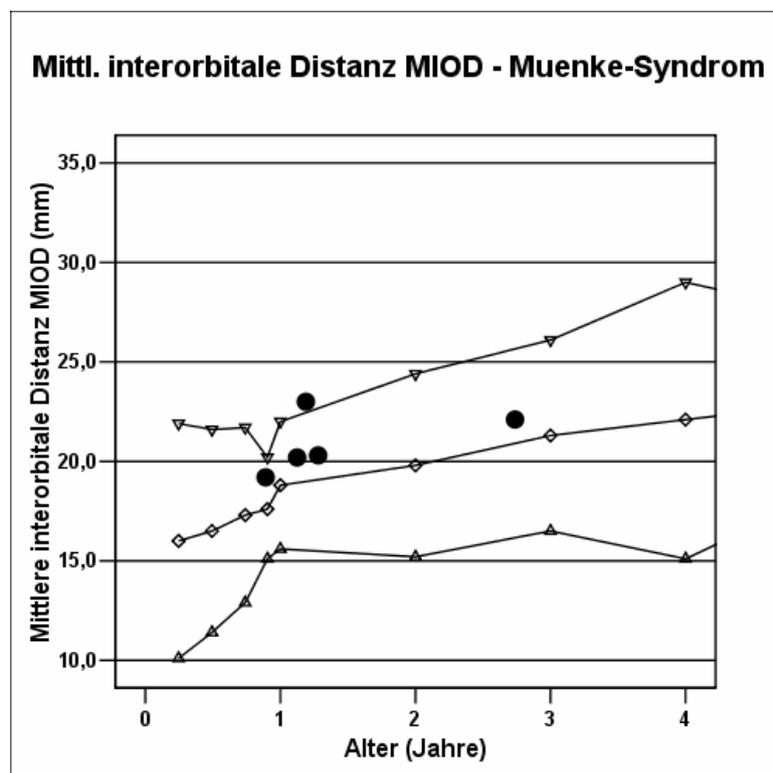


Abb. 40: Ermittelte präoperative Werte für die mittlere interorbitale Distanz bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte MIOD-Werte (n = 5),
◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
▽ Obergrenze, △ Untergrenze

In der obigen Darstellung (Abbildung 40) liegen die gemessenen MIOD-Werte der Kinder mit einem Muenke-Syndrom im oberen Normbereich.

Die prozentualen Abweichungen der bestimmten MIOD-Werte von den Standard-Mittelwerten sowie die mittlere absolute Abweichung sind für das untersuchte Muenke-Patientenkollektiv in der folgenden Abbildung 41 wiedergegeben. Zudem sind die Resultate der Prüfung der Verteilungsform sowie der Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den MIOD-Bestimmungen und den Standardwerten in Tabelle 14 aufgezeigt. In der Boxplot-Darstellung von Abbildung 42 sind zusätzlich der betreffende Median mit dem entsprechenden niedrigsten und höchsten Wert zu erkennen.

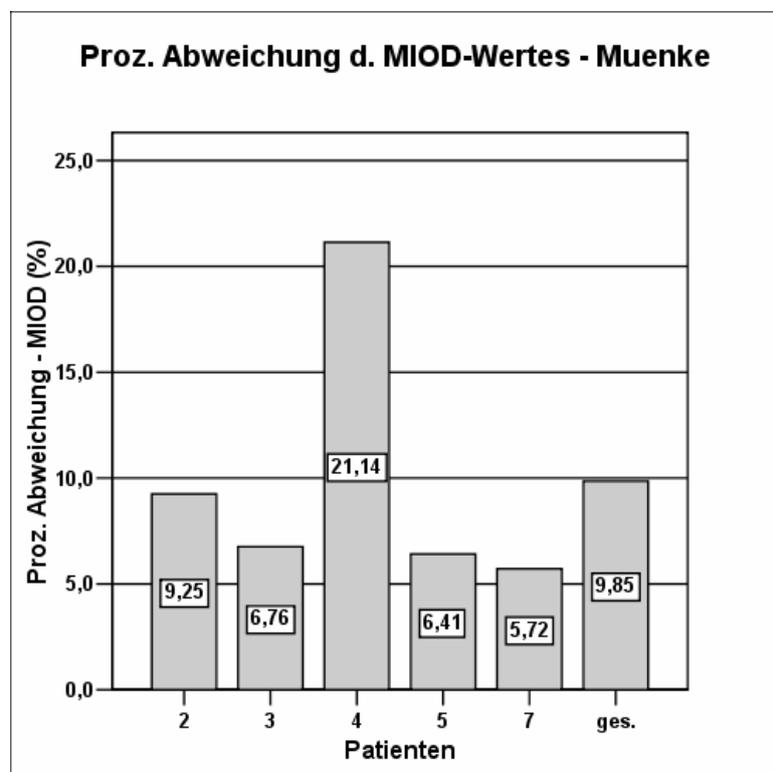


Abb. 41: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten mittleren interorbitalen Distanz vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des BIOD-Wertes vom Normwert

Da alle prozentualen Abweichungen positiv sind, resultiert für die mittlere absolute Differenz ebenfalls 9,85 %.

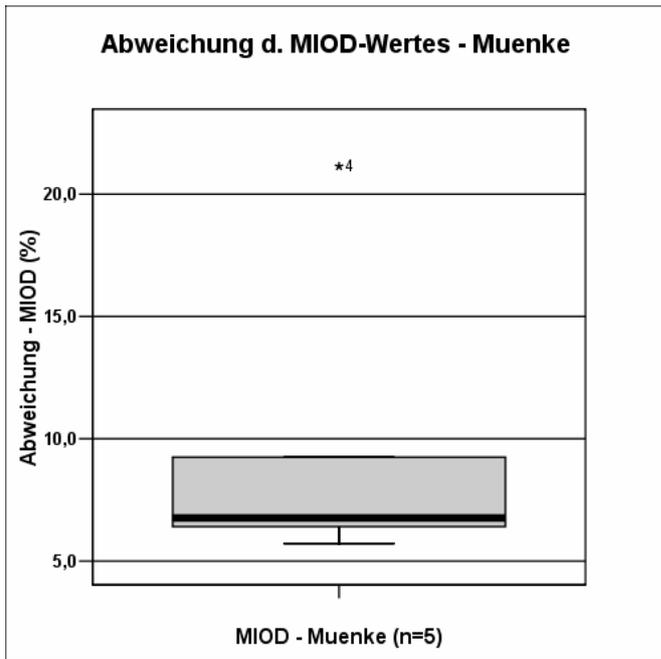


Abb. 42: Boxplot-Darstellung der gemessenen MIOD-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=5)

Signifikanzprüfung MIOD-Werte

n	d-SB	p KS-Test	p T-Test
5	9,85	0,873	0,026

Tab. 14: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten MIOD-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Aus den obigen Abbildungen 41 bis 42 sowie der Tabelle 14 läßt sich erkennen, dass die gemessenen MIOD-Werte beim Muenke-Syndrom mit 9,85 % signifikant über der Norm liegen.

5.1.1.8 Mediale Orbitawand-Länge (MOL)

In der folgenden Abbildung 43 sind die präoperativ gemessenen Werte der medialen Orbitawand-Länge in Abhängigkeit vom Alter sowie im Vergleich zu der von WAITZMAN et al. (1992a u.1992b) angegebenen Standardkurve wiedergegeben. Dabei sind die MOL-Werte der rechten und linken Orbita für die untersuchten Muenke-Patienten getrennt dargestellt, wobei zusätzlich neben der Normkurve das 95 %ige Konfidenzintervall eingezeichnet ist.

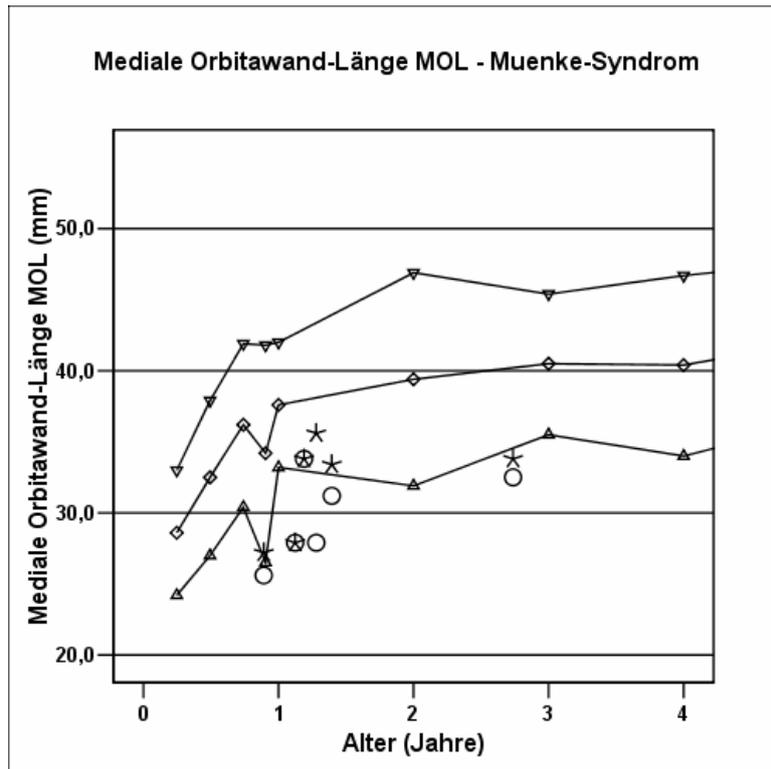


Abb. 43: Ermittelte präoperative Werte für die mediale Orbitawand-Länge bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ○ ermittelte MOL-Werte rechts (n = 6),
 ★ ermittelte MOL-Werte links (n = 6)
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Die Abbildung 43 zeigt, dass alle präoperativ bestimmten medialen Orbitawand-Längen unterhalb der eingezeichneten Standardkurve liegen, wobei bei Patient 5 ein deutlicher Unterschied zwischen der rechten und linken Seite zu sehen ist. Während die rechte mediale Orbitawand-Länge ein Größe von 27,9 mm aufweist, liegt der MOL-Wert für die linke Seite bei 35,6 mm.

Die folgenden Abbildungen 44 und 45 sowie die Tabellen 15 und 16 geben für das untersuchte Patientenkollektiv die prozentualen Abweichungen der MOL-Werte von den Normmittelwerten getrennt für die rechte und linke Seite wieder. Da die dargestellten Abweichungen alle negativ sind, werden die absoluten Abweichungen wegen der Betragsübereinstimmung nicht dargestellt. Weiterhin sind in den Abbildungen 46 und 47 die Boxplot-Darstellungen mit Median und kleinstem sowie größten Wert der ermittelten MOL-Differenzen für jede Seite getrennt wiedergegeben.

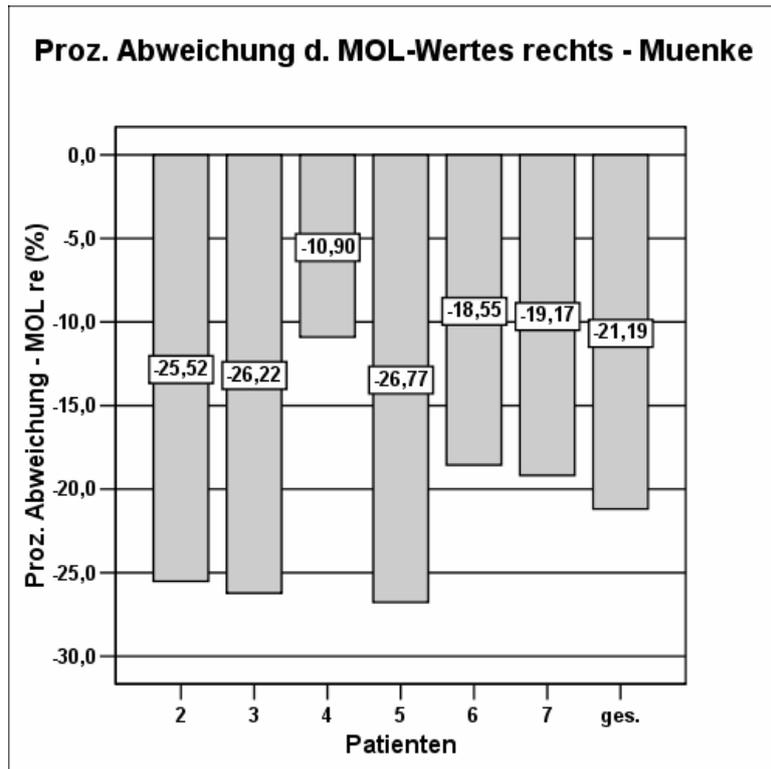


Abb. 44: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten medialen Orbitawand-Längen (rechts) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des MOL-Wertes (re) vom Normwert

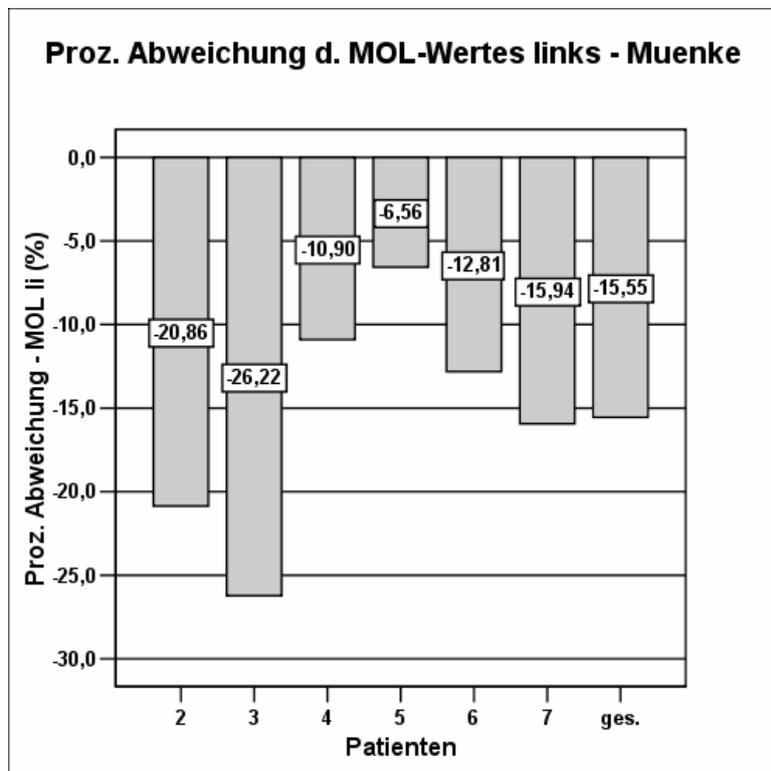


Abb. 45: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten medialen Orbitawand-Längen (links) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des MOL-Wertes (li) vom Normwert

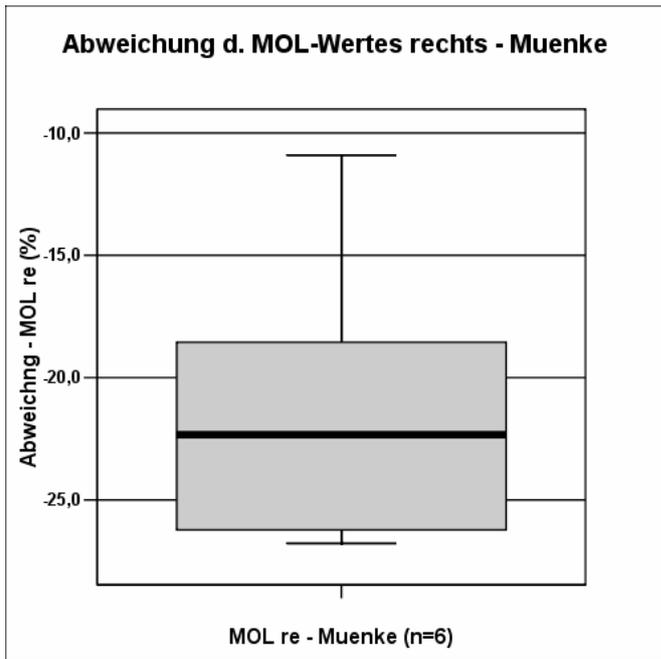


Abb. 46: Boxplot-Darstellung der gemessenen MOL-Wert-Abweichungen (rechts) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung MOL-Werte rechts

n	d-MOL	p KS-Test	p T-Test
6	-21,19	0,915	0,0001

Tab. 15: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten MOL-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

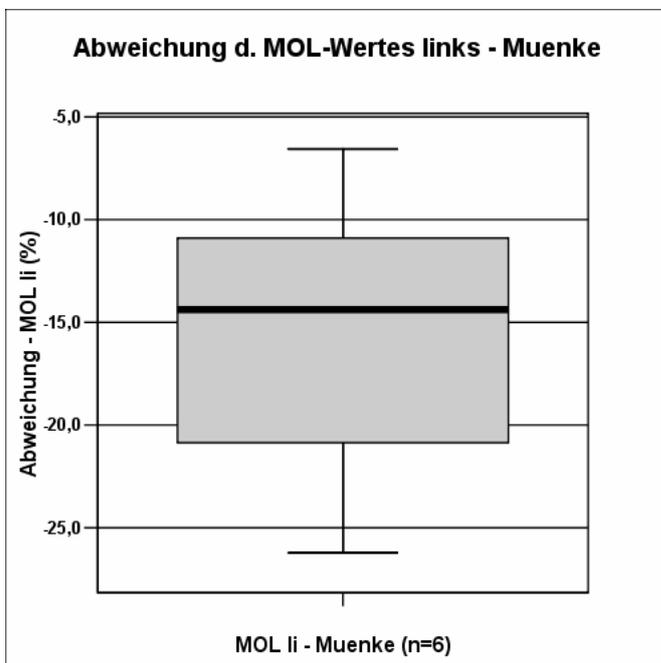


Abb. 47: Boxplot-Darstellung der gemessenen MOL-Wert-Abweichungen (links) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung MOL-Werte links

n	d-MOL	p KS-Test	p T-Test
6	-15,55	0,607	0,004

Tab. 16: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten MOL-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Metrische CT-Analyse - Ergebnisse

Die obigen Abbildungen 44 bis 47 sowie die Tabellen 15 und 16 bestätigen die gegenüber den Sollwerten signifikant verkürzte Länge der medialen Orbitawand beim Muenke-Syndrom mit - 21,19 % auf der rechten Seite und mit -15,55 % auf der linken Seite.

Bei Patient 5 liegt eine plagiozephale Komponente auf der rechten Kopfseite vor, sodass die rechte Orbita im Vergleich zur linken Seite noch ausgeprägter verkürzt ist.

5.1.1.9 Laterale Orbitawand-Länge (LOL)

In Abbildung 48 sind alle präoperativ bestimmten Werte für die laterale Orbitawand-Länge (LOL) in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich mit der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve wiedergegeben. In Anlehnung an die Darstellung der MOL-Werte wurden analog die Messungen der rechten Orbita sowie der linken Orbita berücksichtigt.

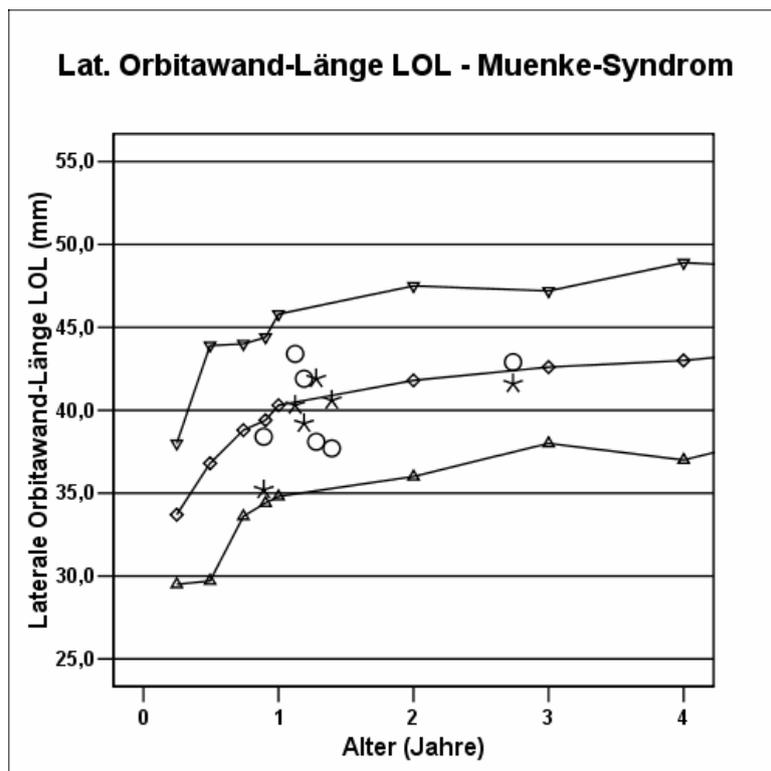


Abb. 48: Ermittelte präoperative Werte für die laterale Orbitawand-Länge bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ○ ermittelte LOL-Werte rechts (n = 6),
 ★ ermittelte LOL-Werte links (n = 6)
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus Abbildung 48 geht hervor, dass ein großer Anteil der präoperativ bestimmten LOL-Werte um die Standardkurve lokalisiert sind, wobei bei einigen Patienten Unterschiede zwischen der rechten und linken Seite zu sehen sind.

Aus den folgenden Abbildungen 49 und 50 sind die prozentualen Abweichungen der präoperativ gemessenen LOL-Werte von den Sollwerten für die untersuchten Patienten getrennt nach rechter und linker Seite ersichtlich.

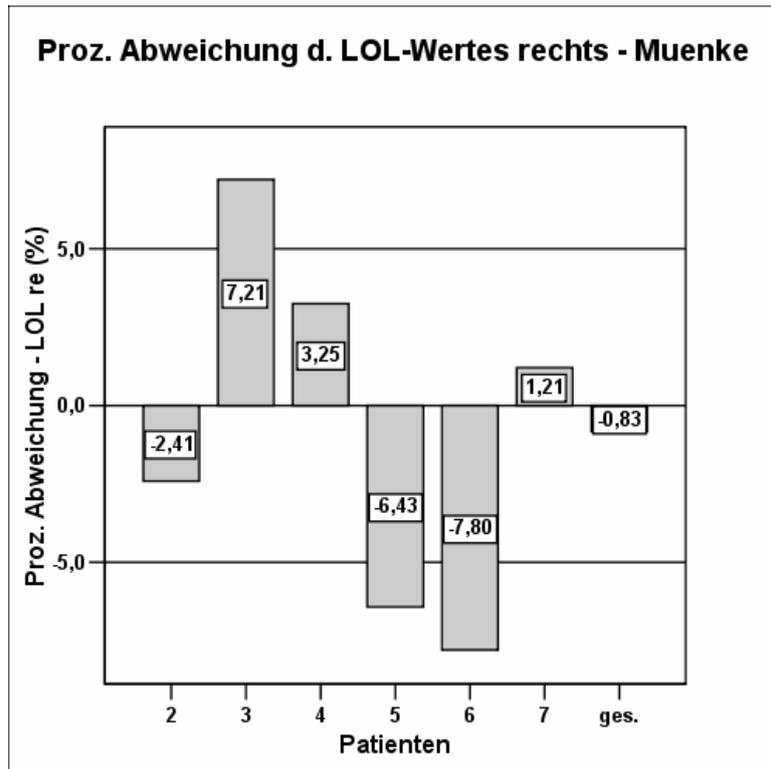


Abb. 49: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten lateralen Orbitawand-Längen (rechts) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des LOL-Wertes (re) vom Normwert

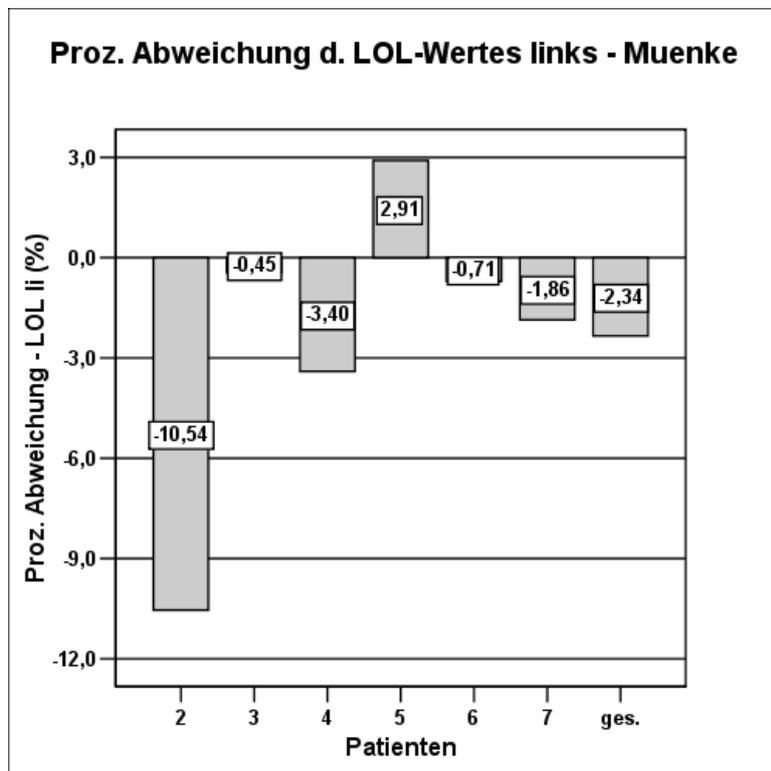


Abb. 50: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten lateralen Orbitawand-Längen (links) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des LOL-Wertes (li) vom Normwert

In den Abbildungen 51 und 52 sind zusätzlich die entsprechenden Medianwerte einschließlich des 25. und 75. Perzentil sowie die Extremwerte für rechte und linke Seite festgehalten. In den Tabellen 17 und 18 sind die Ergebnisse der statistischen Berechnungen bezüglich der Abweichungen der LOL-Werte von der Norm bezogen auf die rechte und die linke Seite wiedergegeben.

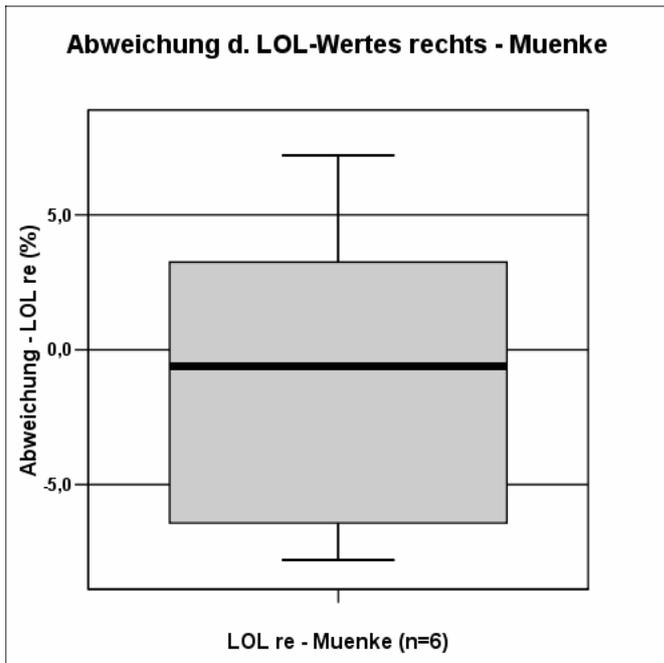


Abb. 51: Boxplot-Darstellung der gemessenen LOL-Wert-Abweichungen (rechts) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung LOL-Werte rechts

n	d- LOL	p KS-Test	p T-Test
6	-0,83	0,742	0,742

Tab. 17: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten LOL-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

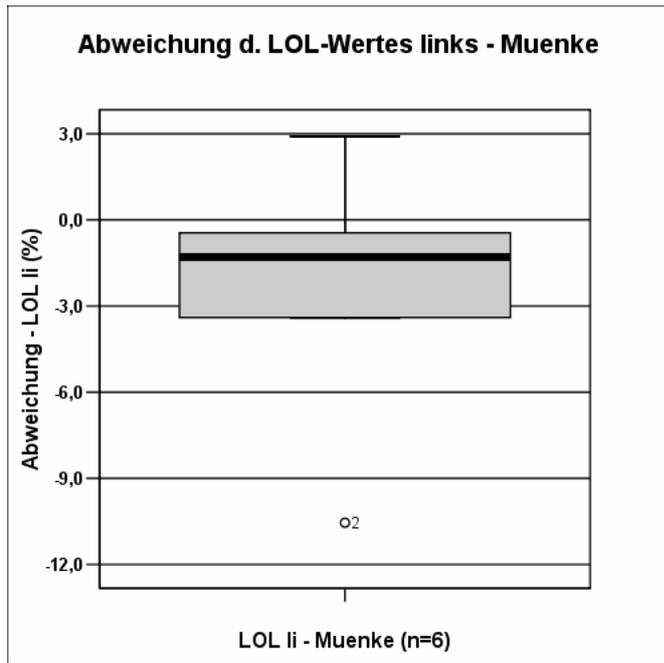


Abb. 52: Boxplot-Darstellung der gemessenen LOL-Wert-Abweichungen (links) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung LOL-Werte links

n	d- LOL	p KS-Test	p T-Test
6	-2,34	0,832	0,425

Tab. 18: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten LOL-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Aus den Abbildungen 49 bis 51 sowie aus den Tabellen 17 und 18 geht hervor, dass die präoperativ gemessenen LOL-Werte sowohl der rechten als auch der linken Seite im Durchschnitt nur gering unter den altersensprechenden Sollwerten liegen.

Die unterschiedlich ausgeprägten Abweichungen im Vergleich zwischen der rechten und der linken Seite bei den einzelnen untersuchten Patienten zeigen, dass die Orbita der rechten und der linken Seite bei den einzelnen Patienten unterschiedlich groß und teilweise asymmetrisch sind. Hervorzuheben ist hier der Patient 5, der wie bereits oben erwähnt eine plagiozephale Komponente der rechten Kopfseite aufweist.

5.1.1.10 Lateraler Orbitawand-Winkel (LOW)

In Abbildung 53 sind alle präoperativ gemessenen Werte für den lateralen Orbitawand-Winkel (LOW) in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich zu der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve wiedergegeben. Dabei beinhaltet die Abbildung die Verteilung der LOW-Werte der rechten und linken Orbita für das untersuchte Patientenkollektiv.

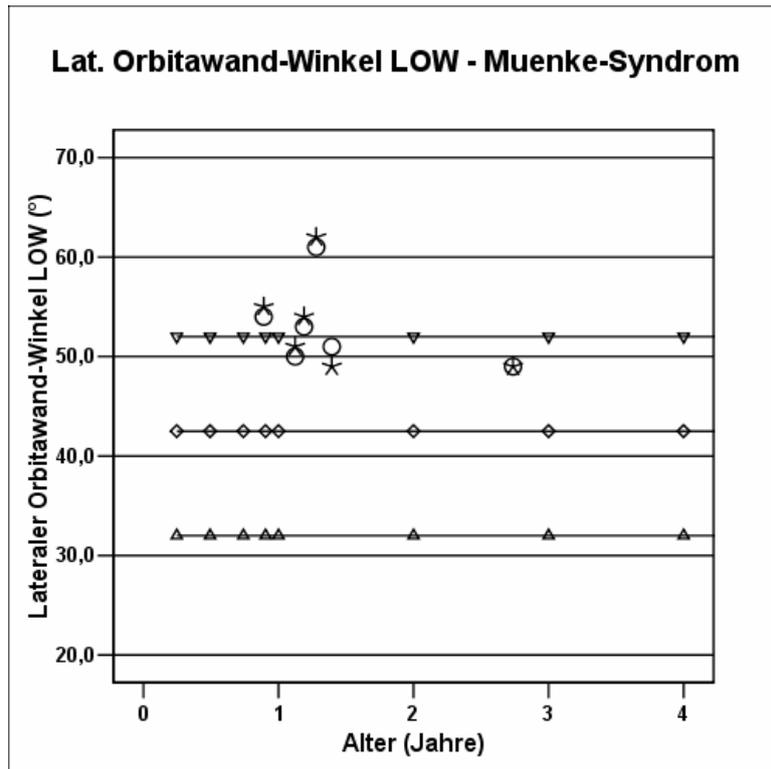


Abb. 53: Ermittelte präoperative Werte für die lateraler Orbitawand-Winkel bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ○ ermittelte LOW-Werte rechts (n = 6),
 ☆ ermittelte LOW-Werte links (n = 6)
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

In Abbildung 53 liegt die Mehrzahl der bestimmten lateralen Orbitawand-Winkel deutlich oberhalb der eingegebenen Sollkurve, teilweise auch über der oberen Grenze des Konfidenzintervalls.

Die prozentualen Abweichungen der gemessenen LOW-Werte sind getrennt für die rechte und die linke Orbita in den folgenden Abbildungen 54 und 55 dargestellt. Weiterhin sind in den Boxplot-Darstellungen der Abbildungen 56 und 57 der jeweilige Median mit kleinstem und höchstem Wert der ermittelten Differenzen zu erkennen. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Prüfung der Verteilungsform sowie der Signifikanzprüfung in den Tabellen 19 und 20 wiedergegeben.

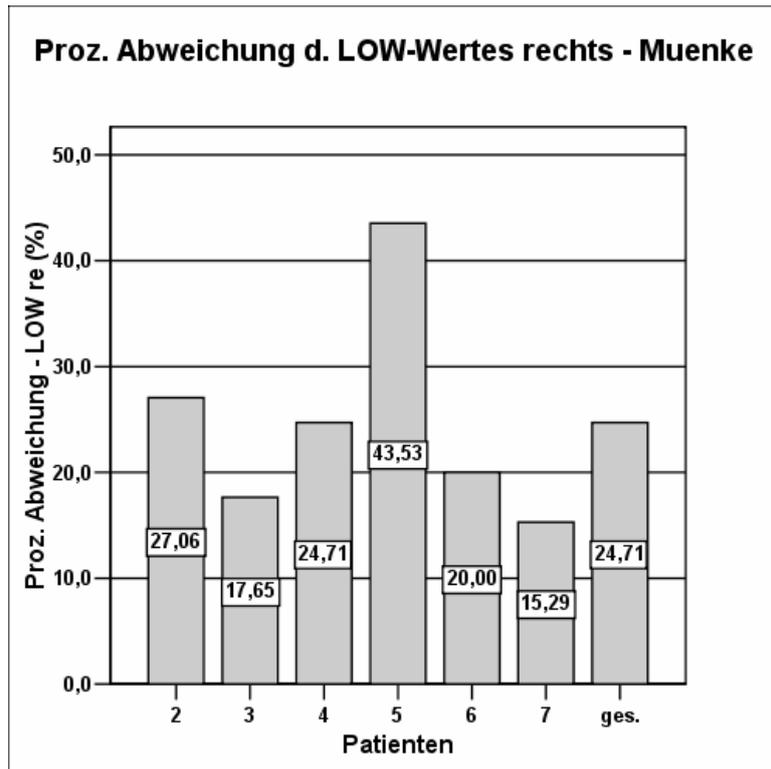


Abb. 54: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten lateralen Orbitawand-Winkel-Werte (rechts) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des LOW-Wertes (re) vom Normwert

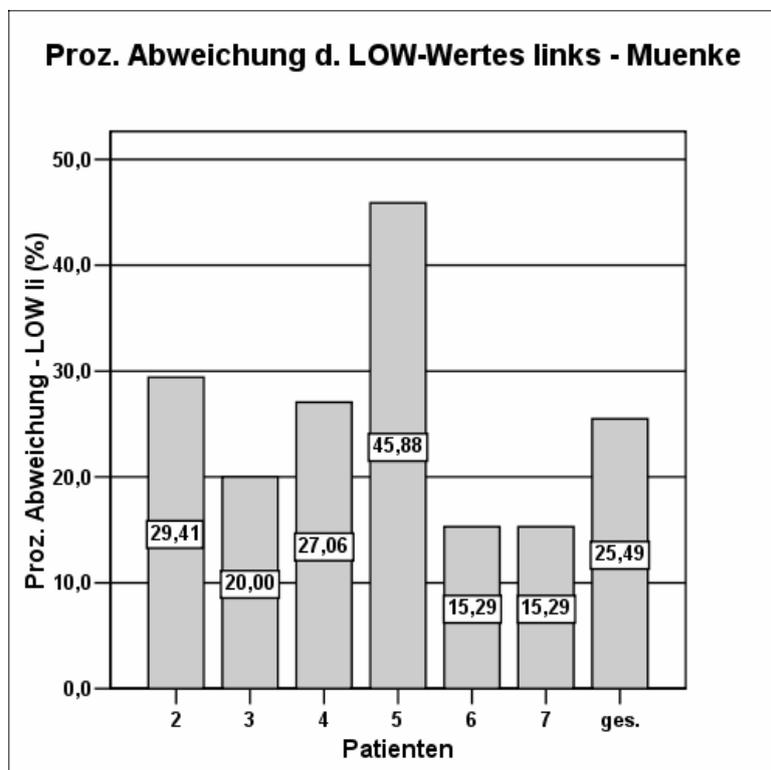


Abb. 55: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten lateralen Orbitawand-Winkel-Werte (links) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des LOL-Wertes (li) vom Normwert

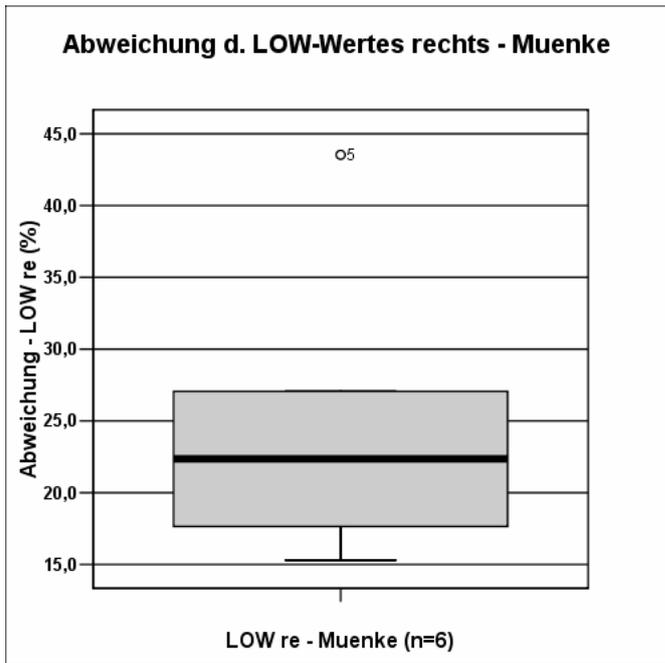


Abb. 56: Boxplot-Darstellung der gemessenen LOW-Wert-Abweichungen (rechts) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung LOW-Werte rechts

n	d-LOW re	p KS-Test	p T-Test
6	24,71	0,873	0,002

Tab. 19: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten LOW-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

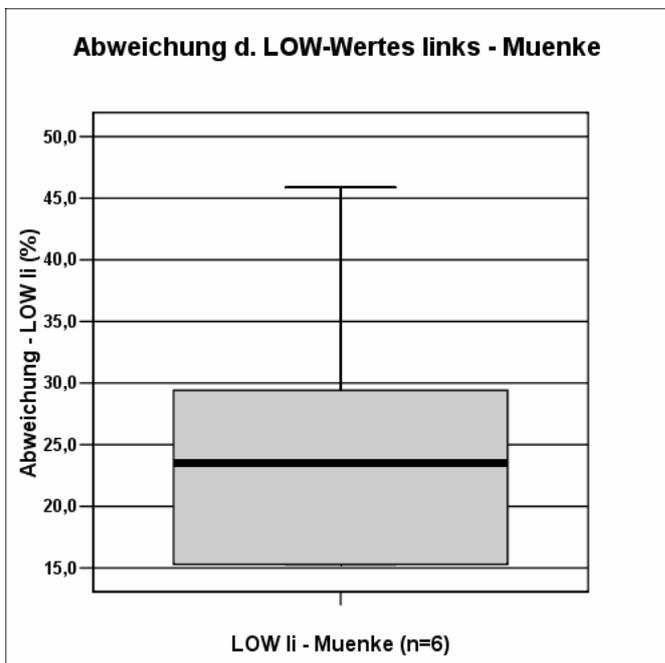


Abb. 57: Boxplot-Darstellung der gemessenen LOW-Wert-Abweichungen (links) beim Muenke-Syndrom (n=6)

Signifikanzprüfung LOW-Werte links

n	d-LOW li	p KS-Test	p T-Test
6	25,49	0,767	0,002

Tab. 20: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten LOW-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Metrische CT-Analyse - Ergebnisse

Die oben dargestellten Ergebnisse (Abbildung 54 bis 57 sowie Tabellen 19 und 20) zeigen eindeutig, dass die ermittelten LOW-Werte im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zu den von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardwerten deutlich signifikant größer sind, wobei bei den untersuchten Patienten kein wesentlicher Unterschied zwischen den entsprechenden Werten der rechten und linken Seite besteht.

5.1.1.11 Bulbusprotrusion (BP)

Die Abbildung 58 gibt für die untersuchte Patientengruppe die präoperativ gemessenen Werte für die Bulbusprotrusion (BP) des rechten und des linken Auges in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich zu der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve wieder.

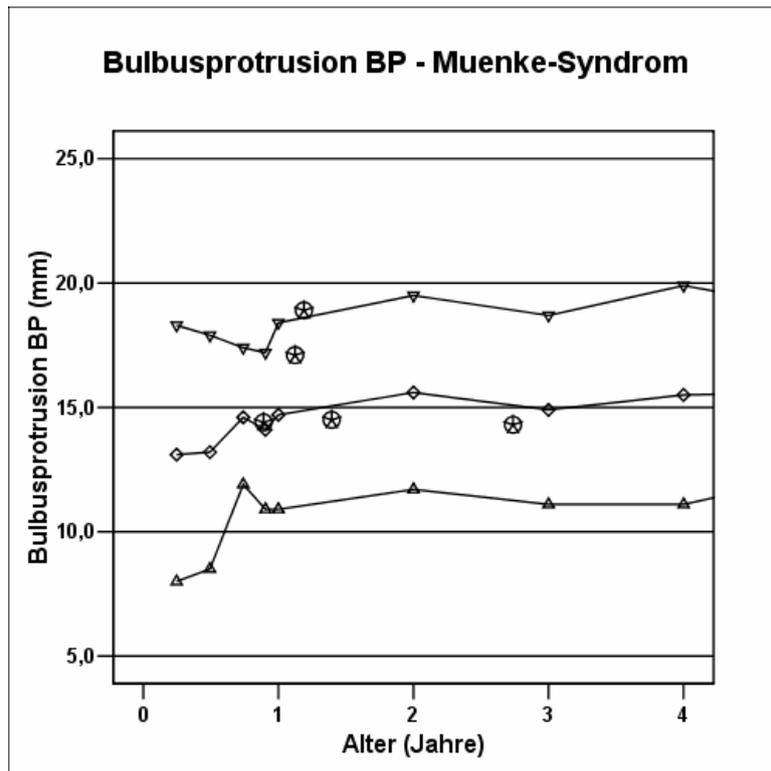


Abb. 58: Ermittelte präoperative Werte für die Bulbus-Protrusion bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: ○ ermittelte BP-Werte rechts (n = 5),
 ★ ermittelte BP-Werte links (n = 5)
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus der Abbildung 58 geht hervor, dass der überwiegende Teil der BP-Bestimmungen der untersuchten Muenke-Patienten im oberen Sollbereich bzw. im Bereich der Normkurve lokalisiert ist.

In Abbildung 59 sind die prozentualen Abweichungen der präoperativ bestimmten BP-Werte von den entsprechenden Sollwerten wiedergegeben. Da bei den Messungen bei keinem der untersuchten Patienten ein Unterschied zwischen der rechten und der linken

Seite resultierte, folgt in Abbildung 59 die repräsentative Darstellung der prozentualen Abweichung für beide Seiten.

In Abbildung 60 sind im Rahmen eines Boxplots der Median mit höchster und niedrigster Differenz zu erkennen. Zudem sind in Tabelle 21 die Resultate der Prüfung der Verteilungsform der einzelnen Wertegruppen sowie die Ergebnisse der Signifikanzprüfung dargestellt.

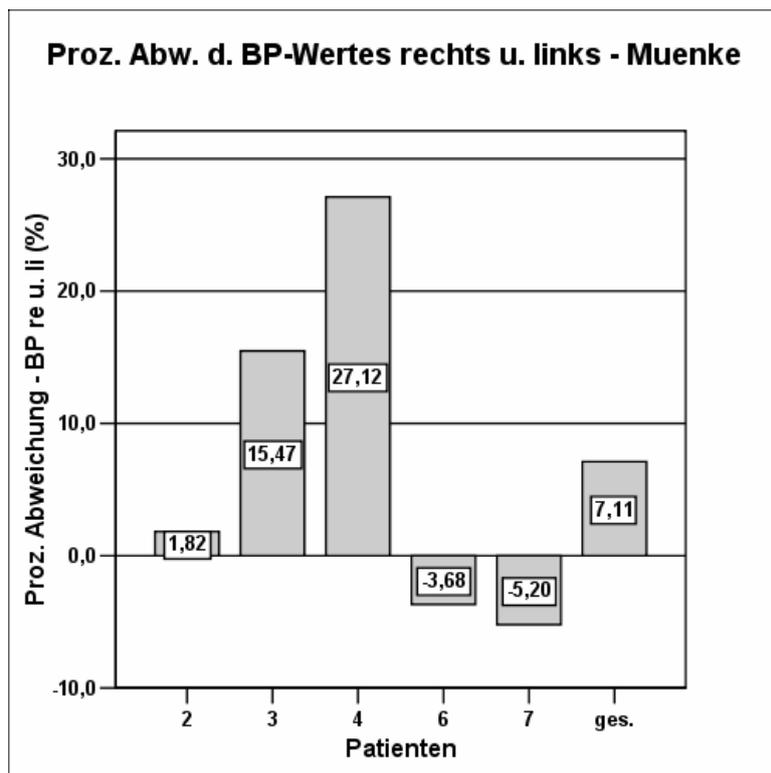


Abb. 59: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten Bulbusprotrusions-Werte (rechts u. links) vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des BP-Wertes (re u. li) vom Normwert

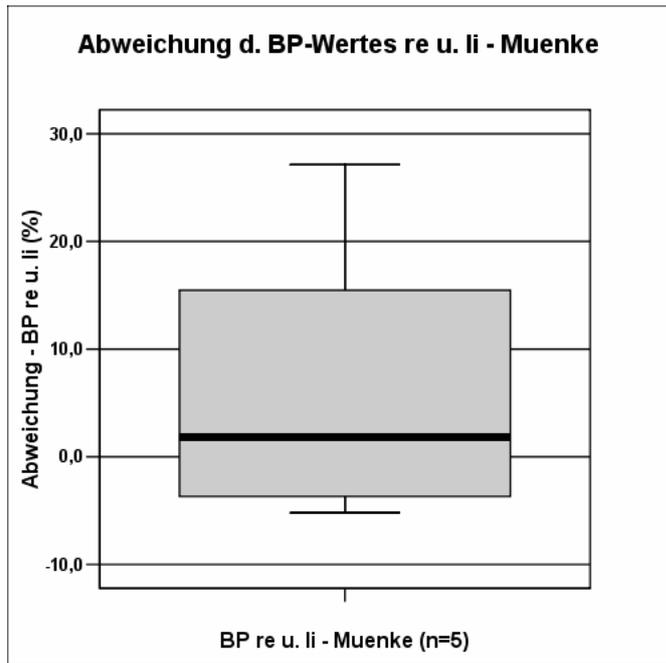


Abb. 60: Boxplot-Darstellung der gemessenen BP-Wert-Abweichungen (rechts u. links) beim Muenke-Syndrom (n=5)

**Signifikanzprüfung BP-Werte
rechts u. links**

n	d-BP re u. li	p KS-Test	p T-Test
5	7,11	0,606	0,319

Tab. 21: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten BP-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Die obigen Abbildungen 58 bis 60 sowie die Tabelle 21 zeigen, dass die präoperativ gemessenen Werte für die Bulbusprotrusion im Durchschnitt zwar leicht über den Sollwerten liegen, aber eine Signifikanz konnte hier nicht gefunden werden.

5.1.1.12 Mediale Orbitawand-Protrusion (MOP)

Die Abbildung 61 gibt für die untersuchte Diagnosegruppe die präoperativ gemessenen Werte für die mediale Orbitawand-Protrusion (MOP) in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie im Vergleich zu der von WAITZMAN et al. (1992a u. 1992b) angegebenen Standardkurve wieder.

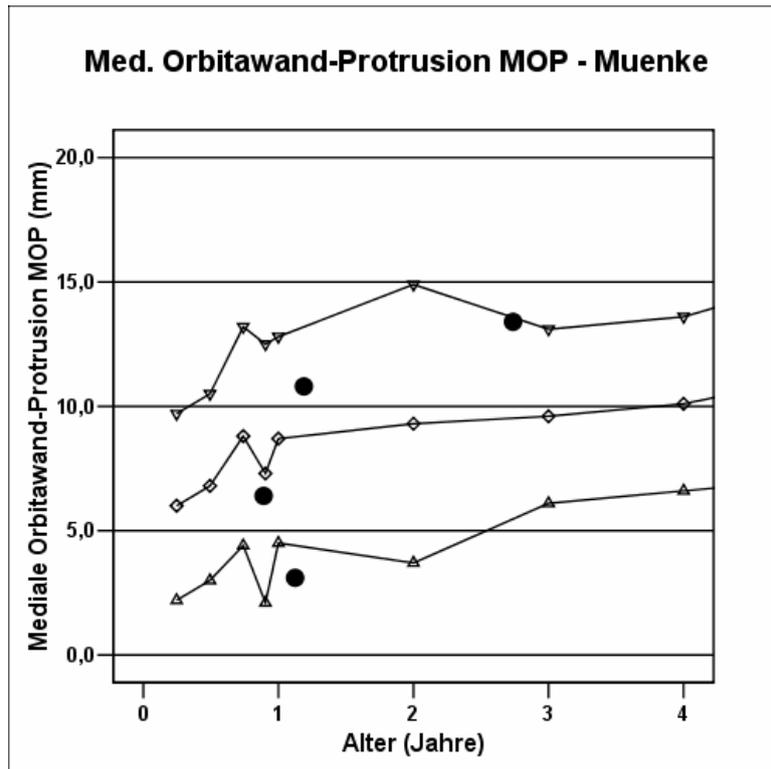


Abb.61: Ermittelte präoperative Werte für die mediale Orbitawand-Protrusion bei Kindern mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte MOP-Werte (n = 4),
 ◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
 ▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus Abbildung 61 ist ersichtlich, dass die präoperativen Werte relativ gleichmäßig im vorgegebenen Sollbereich verteilt sind.

Die prozentualen Abweichungen der präoperativ gemessenen MOP-Werte von den entsprechenden Sollwerten sind für das untersuchte Patientenkollektiv in der folgenden Abbildung 62 aufgezeigt. Zusätzlich sind in der Abbildung 63 im Rahmen der Boxplot-Darstellung der jeweilige Median sowie der obere und untere Grenzwert und in Tabelle 22 die Ergebnisse der Testung der Verteilungsform sowie der Prüfung auf Signifikanz der Unterschiede wiedergegeben.

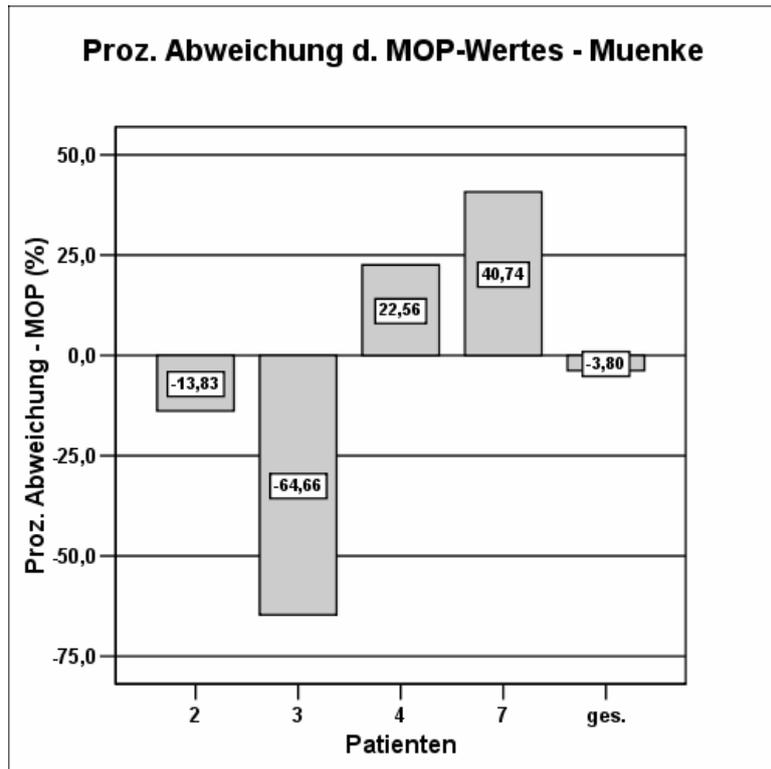


Abb. 62: Prozentuale Abweichung der jeweils ermittelten medialen Orbitawand-Protrusions-Werte vom altersentsprechenden Sollwert bei Kindern mit Muenke-Syndrom
 Legende: **ges.** durchschnittliche Abweichung des MOP-Wertes vom Normwert

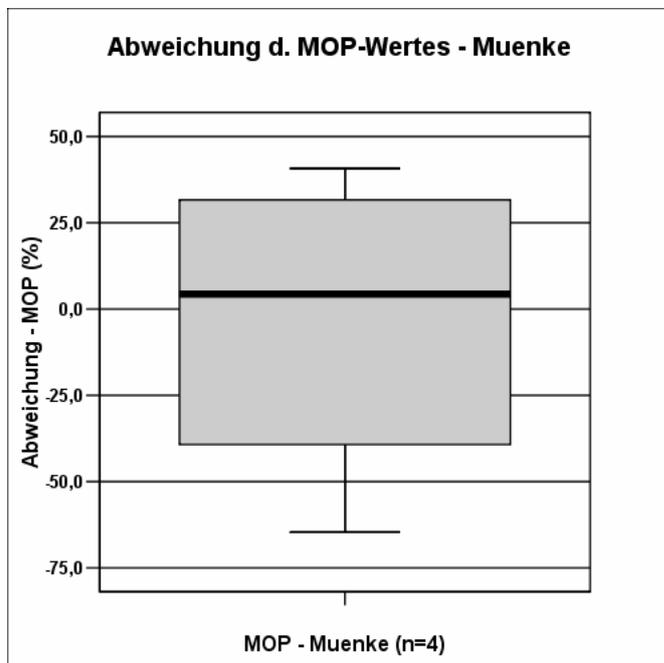


Abb. 63: Boxplot-Darstellung der gemessenen MOP-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n=4)

Signifikanzprüfung MOP-Werte

n	d-MOP	p KS-Test	p T-Test
4	-3,80	0,998	0,752

Tab. 22: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten MOP-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Metrische CT-Analyse - Ergebnisse

Die obigen Abbildungen 61 bis 63 sowie die Tabelle 22 demonstrieren zwar summierend im Durchschnitt eine geringe Verkürzung der medialen Orbitawand-Protrusion, aber die ermittelte durchschnittliche absolute Abweichung von 35,45 % zeigt eine sehr große Streubreite der gemessenen MOP-Werte im untersuchten Kollektiv, sodass keine Tendenz der MOP beim Muenke-Syndrom angegeben werden kann.

5.1.2 Vergleichende Analyse der untersuchten Größen

5.1.2.1 Gruppenbezogener Vergleich

In den folgenden Abbildungen sind die mittleren Abweichungen von lokal zusammenhängenden Variablen bezogen auf das untersuchte Patientengut jeweils vergleichend dargestellt. In Abbildung 64 sind die mittleren Abweichungen der Größen, die die Schädelkalotte charakterisieren, wie SL, SB, IKD und ITD, wiedergegeben.

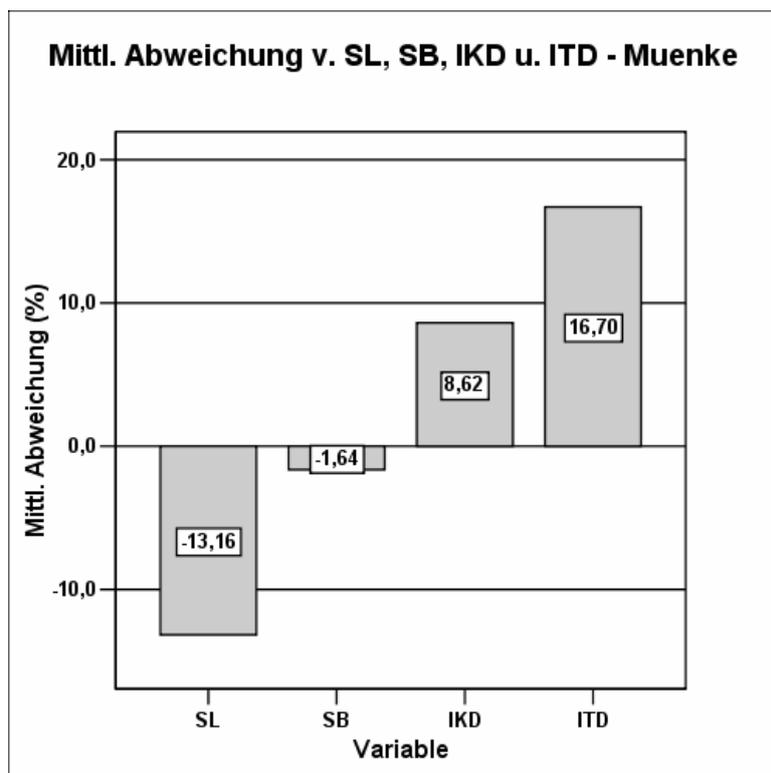


Abb. 64: Vergleich der mittleren Abweichungen der kalotten-bezogenenen Variablen SL, SB, IKD und ITD bei den untersuchten Patienten mit Muenke-Syndrom

Bei den kalotten-bezogenen Größen (SL, SB, IKD und ITD) zeigt sich beim Muenke-Syndrom, dass die Schädelgröße (SL) im Durchschnitt deutlich verkürzt, aber die Größen der vorderen Schädelbreite (IKD, ITD) dagegen deutlich vergrößert sind.

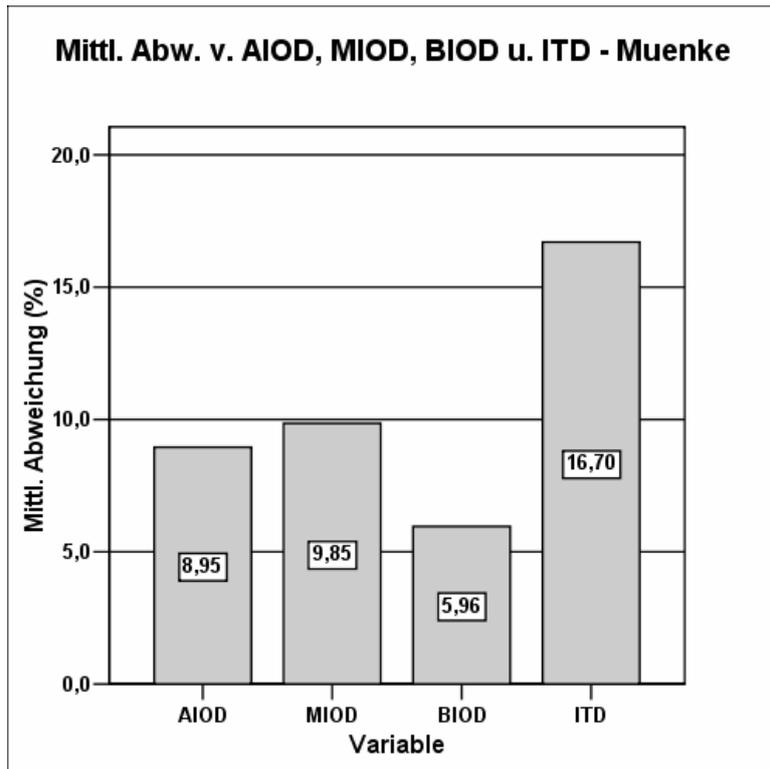


Abb. 65: Vergleich der mittleren Abweichungen der in Orbitahöhe verlaufenden Strecken AIOD, MIOD, BIOD und ITD bei den untersuchten Patienten mit Muenke-Syndrom

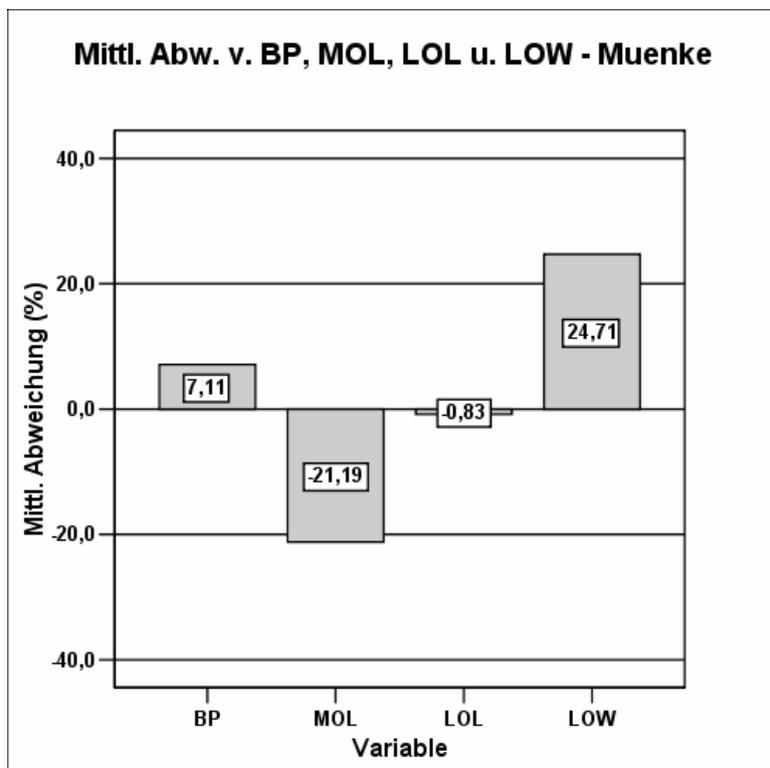


Abb. 66: Vergleichende Darstellung der mittleren Abweichungen der orbita-bezogenen Variablen BP, MOL, LOL und LOW bei den untersuchten Patienten mit Muenke-Syndrom

In Abbildung 65 werden die Größen betrachtet, die die transversale Dimension der Orbitaregion beschreiben, wie AIOD, MIOD, BIOD und ITD. Hierbei zeigt sich beim Muenke-Syndrom, dass in Korrelation zur vorderen Schädelbreite (IKD) auch die transversalen Dimensionen im Orbitabereich unterschiedlich, aber relativ deutlich, vergrößert sind.

In Abbildung 66 sind die Variablen vergleichend dargestellt, die die Dimensionen der jeweils rechten Orbita beschreiben, wie BP, MOL, LOL und LOW. Hier zeigt sich beim Muenke-Syndrom in Korrelation zur verkürzten Schädelhöhe ebenfalls eine Verkürzung der medialen Orbitawand-Länge, während in Annäherung zur Verbreiterung der transversalen Dimensionen in Orbitahöhe auch der laterale Orbitawandwinkel deutlich vergrößert ist.

51.2.2 Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen

In der folgenden Tabelle 23 sind signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen für das analysierte Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom tabellarisch wiedergegeben. Neben dem Korrelationskoeffizienten r ist die jeweilige Patientenzahl n in Klammern ergänzend hinzugefügt. Sehr hohe Korrelationen ($r \geq 0,900$) sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Zur verbalen Beschreibung der Größe des Betrages des Korrelationskoeffizienten sind folgende Abstufungen üblich:

- bis 0,2: sehr geringe Korrelation
- bis 0,5: geringe Korrelation
- bis 0,7: mittlere Korrelation
- bis 0,9: hohe Korrelation
- über 0,9: sehr hohe Korrelation

Bei Prüfung der Verteilungsform (Kolmogorov-Smirnov-Test) konnte bei allen Variablen eine Normalverteilung bestätigt werden (siehe Tabellen 8 bis 22). So wurde bei der Untersuchung auf eine mögliche Korrelation zwischen den einzelnen Variablen der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient r nach Pearson bestimmt.

Muenke-Syndrom

r (n)	SL	SB	IKD	ITD	BIOD	AIOD	MIOD	MOL	LOL	LOW	BP	MOP
SL	-											
SB		-	0,969* * (7)		0,866* (6)				0,920* (6)			
IKD		0,969** (7)	-		0,833* (6)				0,829* (6)			
ITD				-	0,820* (6)				0,910* (6)			
BIOD		0,866* (6)	0,833* (6)	0,820* (6)	-				0,923** (6)			
AIOD						-						
MIOD							-	0,997** (5)				
MOL							0,997* * (5)	-				
LOL		0,920** (6)	0,829* (6)	0,910* (6)	0,923* * (6)				-			
LOW										-		
BP											-	
MOP												-

Tab. 23: Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen bei Patienten mit Muenke-Syndrom (Signifikanzniveau: **:p <= 0,01; *:p <= 0,05)

In den folgenden Abbildungen 67 bis 69 sind einige ausgewählte Scatterplots wiedergegeben, bei denen jeweils die Beziehungen zwischen 2 Variablen, die im hier untersuchten Kollektiv hohe bzw. sehr hohe Korrelationen aufweisen, mit der entsprechenden Regressionsgeraden dargestellt sind. So lassen sich Zusammenhänge zwischen den Variablen herausarbeiten und charakterisieren.

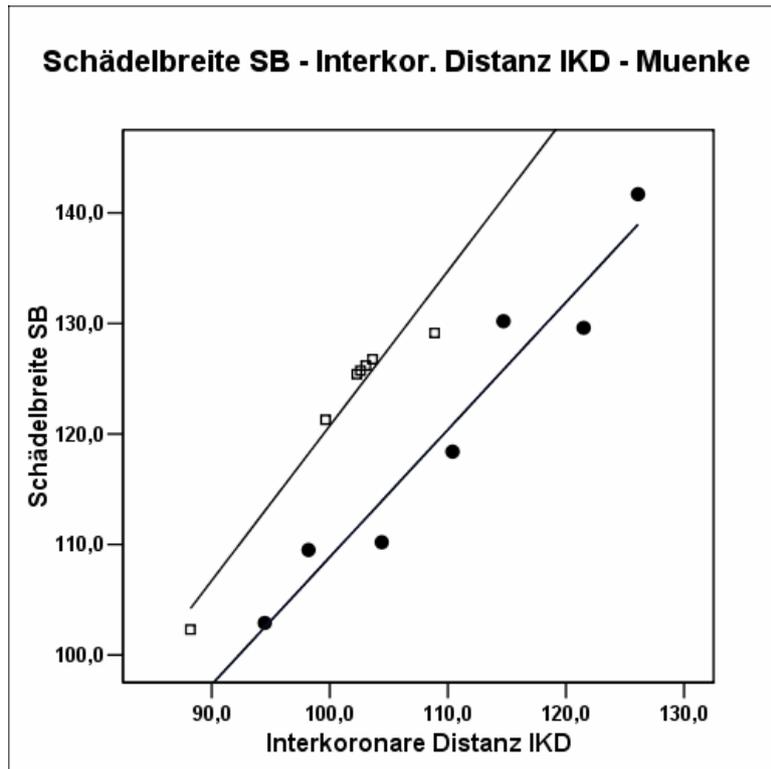


Abb. 67: Scatterplot-Darstellung von SB in Abhängigkeit von IKD in der Gruppe mit Muenke-Patienten einschließlich Standardgerade
 Legende: □: Standard
 ●: SB-IKD-Beziehung bei den einzelnen Muenke-Patienten

In Tabelle 24 werden die Korrelationskoeffizienten und die Parameter a und b der einzelnen in der Abbildung 67 dargestellten Regressionsgeraden $y = F(x) = ax + b$ wiedergegeben, wobei der Faktor a die Steigung der jeweiligen Geraden und b den Schnittpunkt auf der Ordinatenachse bei $x = 0$ angibt.

Korrelation u. lineare Regression SB - IKD

	Standard	Muenke
n	21	7
r	0,971	0,969
a	0,962	1,153
b	23,848	- 6,475

Tab. 24: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen SB und IKD beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standard

Metrische CT-Analyse - Ergebnisse

Aus der Abbildung 67 und der Tabelle 24 geht hervor, dass beim untersuchten Kollektiv mit Muenke-Syndrom die Variablen SB und IKD eine sehr hohe Korrelation aufweisen. Zudem steigt im Patientenkollektiv die Schädelbreite ähnlich der Standardbeziehung SB-IKD mit zunehmender interkoronarer Distanz IKD, allerdings beginnend auf einem niedrigeren Niveau im Vergleich zu den Normalwerten. Die Betonung des Wachstums liegt bei den Muenke-Patienten im Bereich der anterioren Schädelregion, die durch die interkoronare Distanz charakterisiert wird.

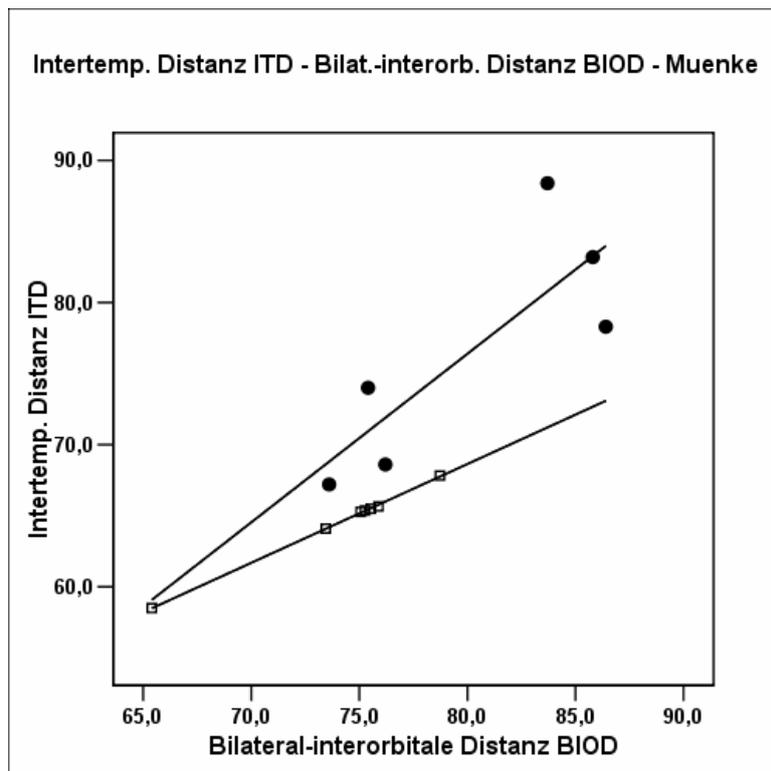


Abb. 68: Scatterplot-Darstellung von ITD in Abhängigkeit von BIOD beim Muenke-Syndrom sowie der Standardgeraden

Korrelation u. lineare Regression ITD - BIOD

	Standard	Muenke
n	21	6
r	0,993	0,820
a	0,610	1,186
b	19,430	- 18,505

Tab. 25: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen ITD und BIOD beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standardwerten

Die Abbildung 68 und die Tabelle 25 weisen darauf hin, dass die ermittelte Regressionsgerade bei den Variablen ITD und BIOD beim untersuchten Patientenkollektiv eine gegenüber den Sollwerten höhere Steigung aufweist. So nimmt die intertemporale Distanz (ITD) beim Muenke-Syndrom mit steigender bilateral-interorbitaler Distanz (BIOD) überdurchschnittlich zu. Dies unterstützt die Betonung des Wachstums im anterioren Schädelbereich beim Muenke-Syndrom. Die nur unterdurchschnittliche Zunahme der BIOD-Strecke mit steigender ITD ist unter anderem durch die verkürzte Länge des Orbitatrichters (verkürzte MOL (mediale Orbitawand-Länge)) zu erklären.

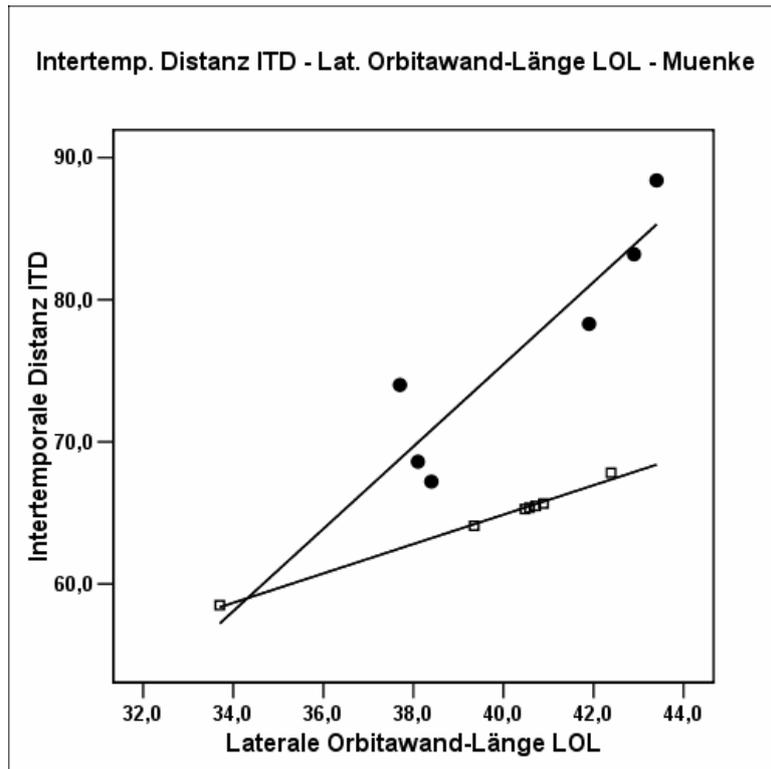


Abb. 69: Scatterplot-Darstellung von ITD in Abhängigkeit von LOL beim untersuchten Kollektiv mit Muenke-Syndrom sowie der Sollgeraden

Korrelation u. lineare Regression ITD - LOL

	Standard	Muenke
n	21	6
r	0,967	0,910
a	1,481	2,895
b	6,846	- 40,351

Tab. 26: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen ITD und LOL beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standardwerten

Aus Abbildung 69 sowie Tabelle 26 geht hervor, dass die Steigung der ermittelten Geraden beim untersuchten Kollektiv über derjenigen des Vergleichskollektives liegt. So nimmt beim analysierten Patientengut die intertemporale Distanz (ITD) mit steigender lateraler Orbitawand-Länge (LOL) überdurchschnittlich zu. Dies weist wiederum auf die Betonung des Wachstums im vorderen Schädelbereich beim Muenke-

Syndrom hin und unterstreicht die tendenzielle Verkürzung des Orbitatrichters bei diesem Krankheitsbild.

5.2 Kephalometrische Auswertung

5.2.1 S-N-Strecke

Bezüglich der S-N-Strecke konnte der Verlauf von 5 Jungen und 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom ausgewertet werden. In Abbildung 70 und 71 sind die Entwicklungen der Länge der vorderen Schädelbasis geschlechtsspezifisch wiedergegeben.

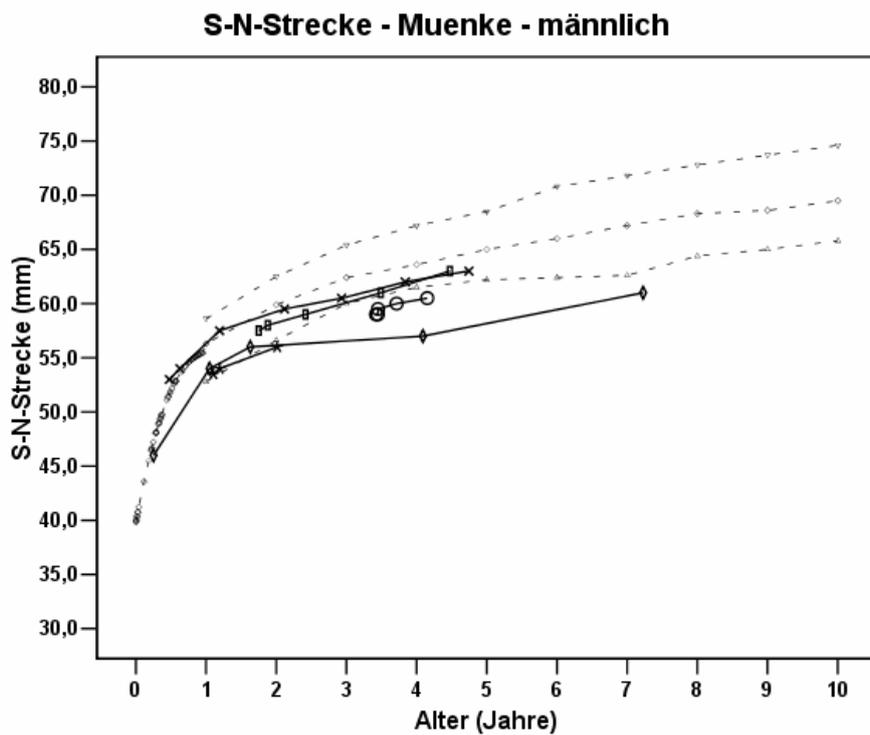


Abb. 70: Entwicklung der S-N-Strecke bei männlichen Muenke-Patienten (n = 5)

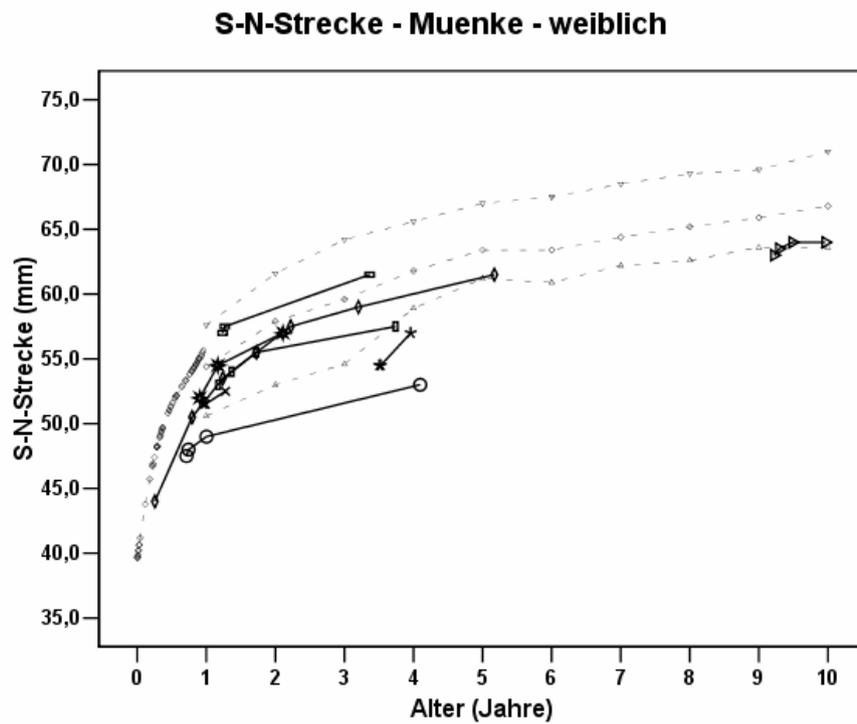


Abb. 71: Entwicklung der S-N-Strecke bei Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Mit Ausnahme von 2 Entwicklungen liegen alle Verläufe der S-N-Strecke unterhalb der Sollkurve. Bei 5 Kindern (2 Jungen, 3 Mädchen) ist ein verzögertes Wachstum der vorderen Schädelbasis teilweise oder vollständig unterhalb des Standardbereiches zu beobachten.

5.2.2 N-Spna-Strecke

In den Abbildungen 72 und 73 sind die Wachstumsverläufe der vorderen Mittelgesichtshöhe bei 5 Jungen und 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom wiedergegeben.

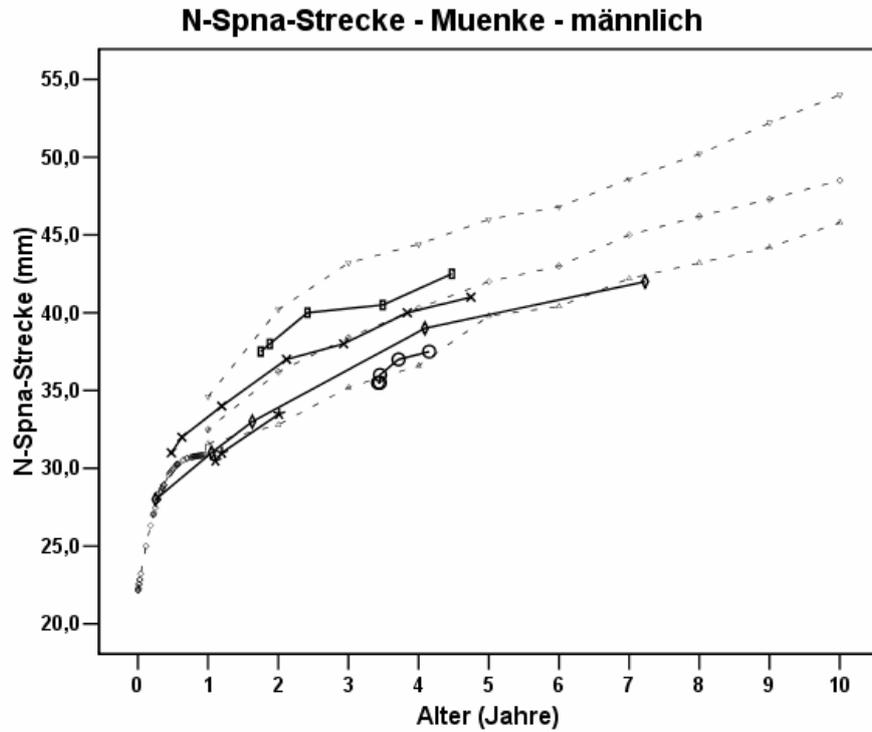


Abb. 72: Entwicklung der N-Spna-Strecke bei Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 5)

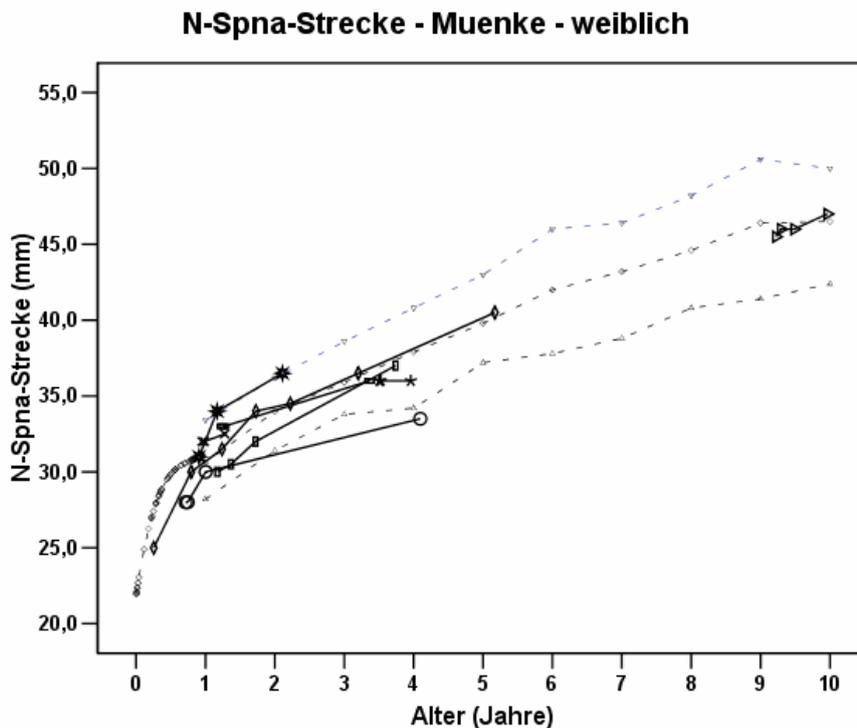


Abb. 73: Entwicklung der N-Spna-Strecke bei Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Die Entwicklungslinien der untersuchten Kinder gruppieren sich mit Ausnahme des Verlaufes bei einem Mädchen innerhalb des Standardbereiches um die vorgegebene Standardkurve. Dabei ist tendenziell die untere Hälfte des Normbereiches etwas bevorzugt. Der Wachstumsverlauf des erwähnten Mädchens liegt teilweise unterhalb des Standardbereiches und zeigt somit eine verzögerte Entwicklung der N-Spna-Distanz.

5.2.3 Spna-Spnp-Strecke

Bei der Untersuchung der Oberkieferbasis-Länge konnten die Verläufe von 5 Jungen und 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom berücksichtigt werden. In den Abbildungen 74 und 75 sind die einzelnen Entwicklungen dieser Variable nach Geschlecht getrennt wiedergegeben.

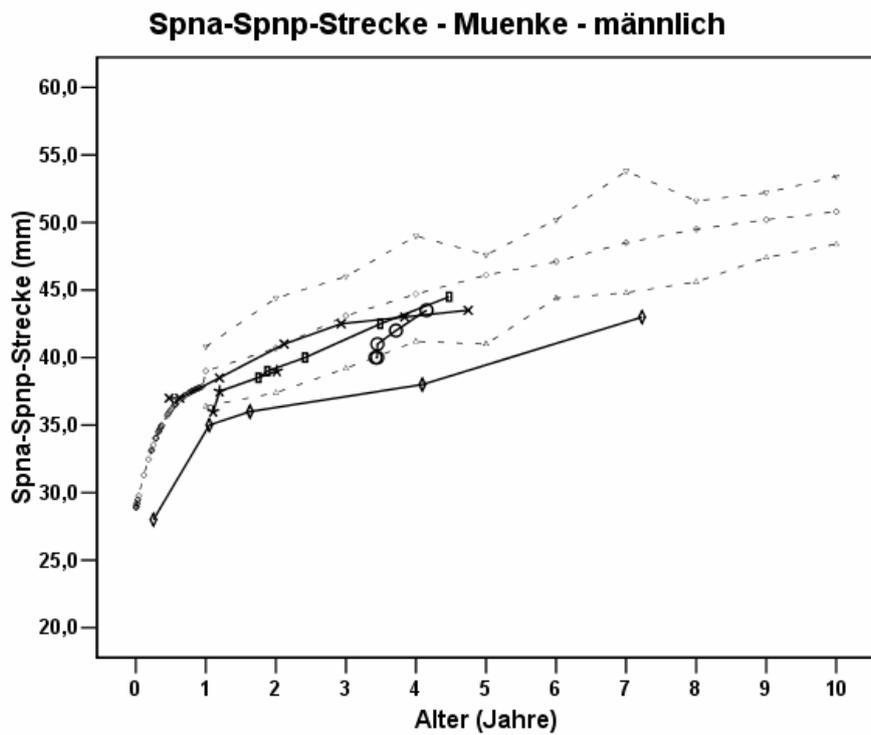


Abb. 74: Entwicklung der Spna-Spnp-Strecke bei Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 5)

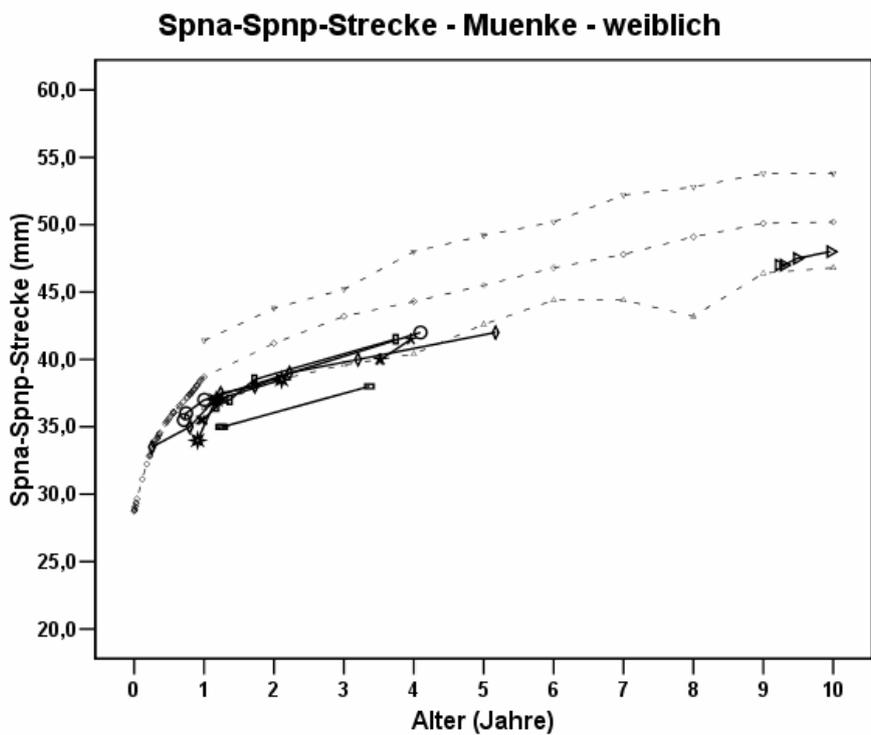


Abb. 75: Entwicklung der Spna-Spnp-Strecke bei Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Die Mehrzahl der aufgezeigten Verläufe der Oberkieferbasis-Länge liegt im unteren Standardbereich. Bei 4 Kindern (1 Junge, 3 Mädchen) findet das Wachstum teilweise oder vollständig unterhalb der unteren Standardgrenze statt, d. h. bei diesen Patienten ist die Entwicklung der Oberkieferbasislänge beeinträchtigt.

5.2.4 N-tf-Strecke

Die Entwicklungsverläufe der Tiefe (ventro-dorsale Länge) der Stirnprominenz, die bei 5 Jungen und 7 Mädchen mit Muenke-Syndrom untersucht werden konnten, sind in Abbildung 76 dargestellt.

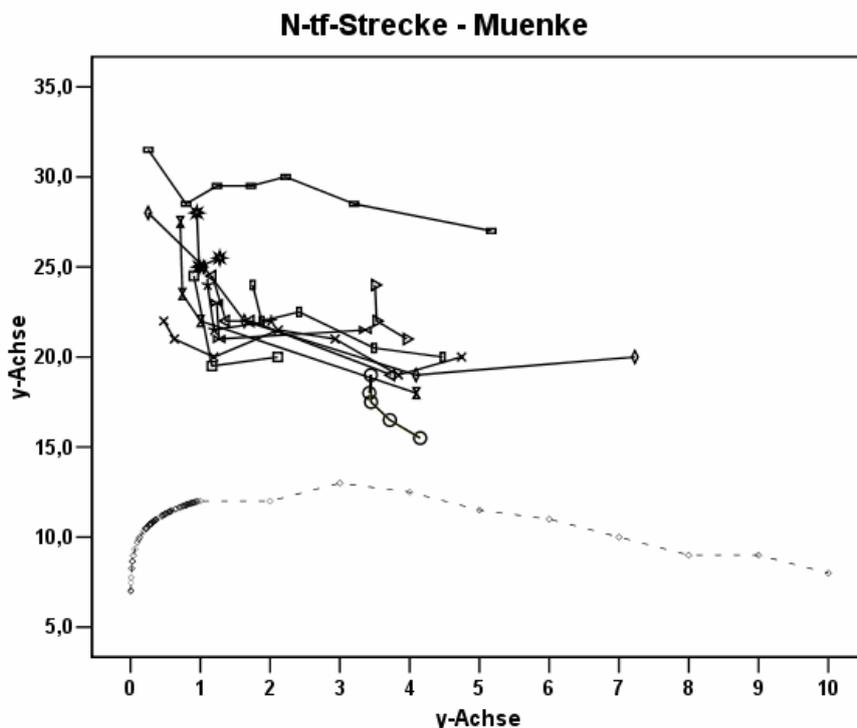


Abb. 76: Entwicklung der N-tf-Strecke bei allen untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n = 12)

Bei allen analysierten Patienten ist die ventro-dorsale Länge der Stirnprominenz präoperativ deutlich erhöht und wird durch die aktive chirurgische Ausformung sichtlich reduziert; allerdings kann die Standardkurve auch durch eine Operation nicht erreicht werden. Bemerkenswert ist allerdings, dass nur bei 3 Kindern mit längerer

Beobachtungsphase eine diskrete Zunahme der postoperativ erreichten Länge der N-tf-Distanz zu beobachten ist.

5.2.5 TF-tf-Strecke

Bezüglich der Höhe der Stirnprominenz (TF-tf-Strecke) sind die analysierten Entwicklungen von 12 Kindern (5 Jungen, 7 Mädchen) mit Muenke-Syndrom in Abbildung 77 wiedergegeben.

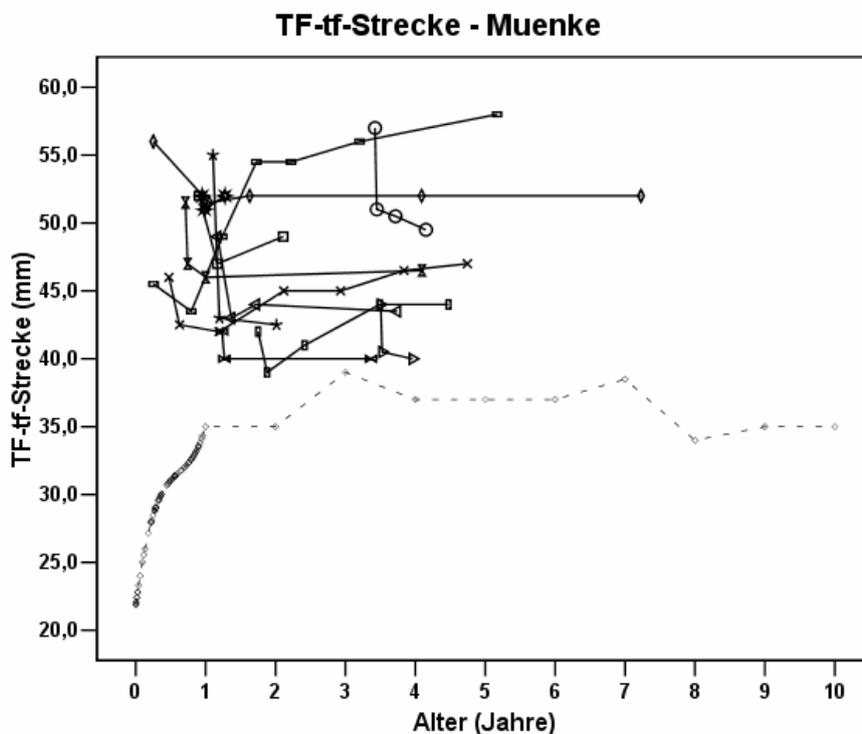


Abb. 77: Entwicklung der TF-tf-Strecke bei allen untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n = 12)

Ähnlich den Verläufen der N-tf-Distanz liegen auch die Werte der Höhe der Stirnprominenz teilweise deutlich über der Standardkurve und werden durch den operativen Eingriff nur leicht reduziert. Im Verlauf des weiteren postoperativen Wachstums erhöht sich bei 3 Patienten die unmittelbar postoperativ erzielte TF-tf-Strecke teilweise deutlich.

5.2.6 tgo-Gn-Strecke

Die Entwicklungen der Länge des horizontalen Unterkieferastes von insgesamt 13 Kindern mit Muenke-Syndrom sind in Abbildung 78 einschließlich der Standardkurve zusammengestellt.

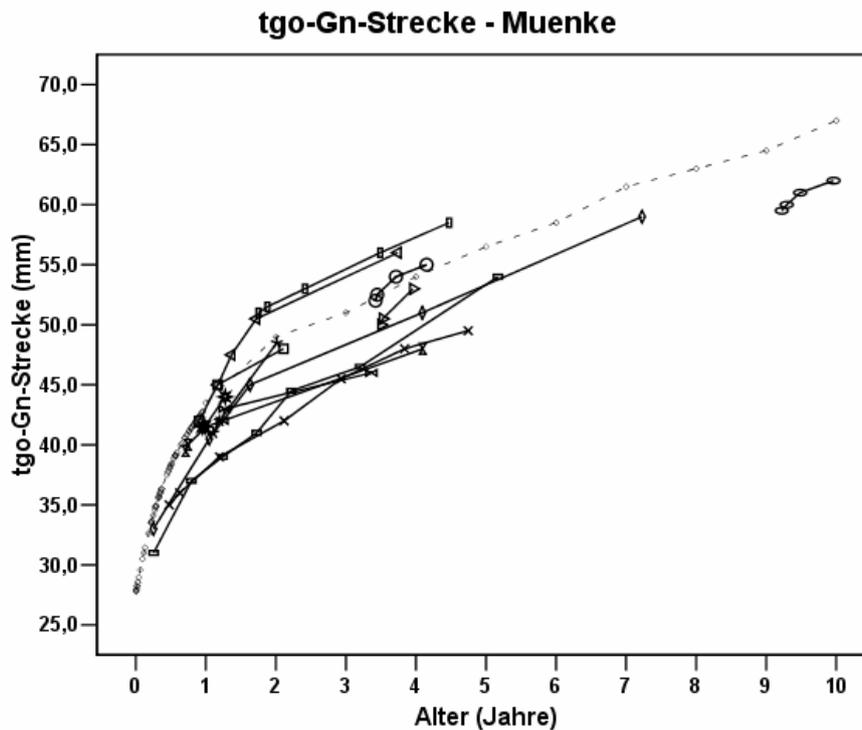


Abb. 78: Entwicklung der tgo-Gn-Strecke bei allen untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n = 13)

Die Entwicklungslinien der tgo-Gn-Strecke gruppieren sich um die vorgegebene Standardkurve und verlaufen annähernd parallel dazu. Allerdings ist die Mehrzahl der Verläufe unterhalb der Standardkurve zu erkennen, was bedeutet, dass der größte Teil der Kinder mit Muenke-Syndrom eine leichte Wachstumsverzögerung des horizontalen Unterkieferastes aufweisen.

5.2.7 SNA-Winkel

Die Entwicklungen des SNA-Winkels konnten bei 5 Jungen und 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom ausgewertet werden. Die entsprechenden Verläufe sind nach Geschlecht getrennt in den Abbildungen 79 und 80 wiedergegeben.

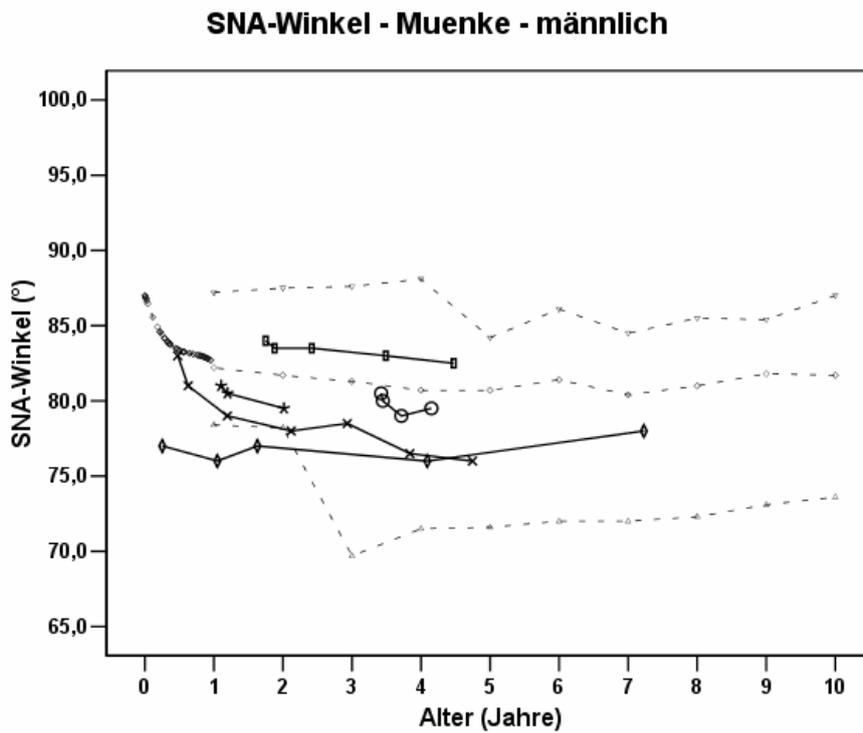


Abb. 79: Entwicklung des SNA-Winkels bei 5 Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 5)

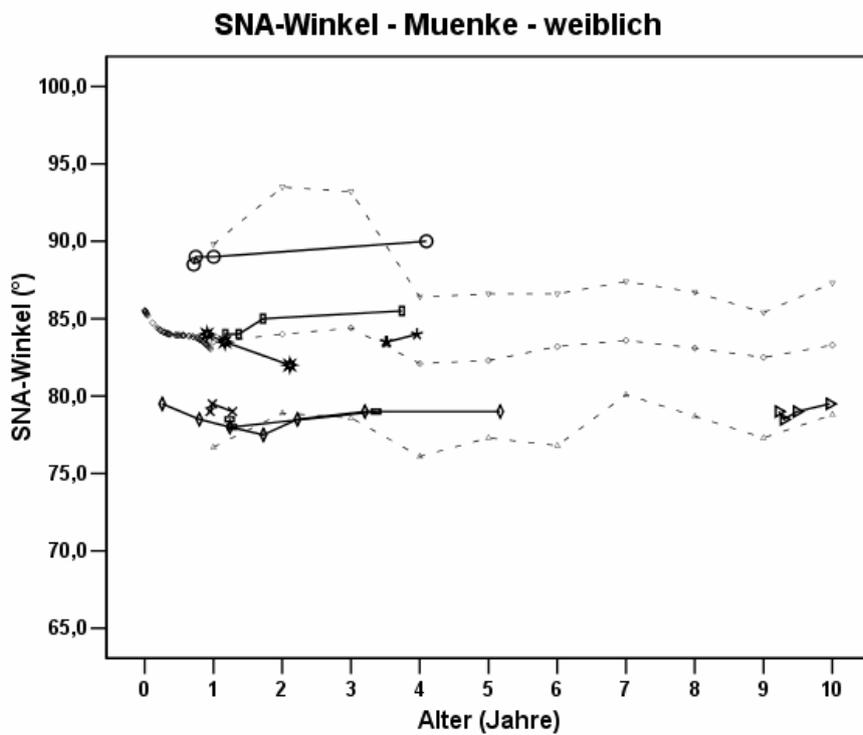


Abb. 80: Entwicklung des SNA-Winkels bei 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Die Mehrzahl der untersuchten Verläufe des SNA-Winkels konzentriert sich in den unteren Standardbereich, wobei bei einem Jungen ein Teil der Entwicklung anfänglich unterhalb des Standardbereiches zu beobachten ist. Bei insgesamt 4 Kindern (1 Junge und 3 Mädchen) liegt der Verlauf des SNA-Winkels im oberen Normbereich.

5.2.8 NSL-NL-Winkel

In den Abbildungen 81 und 82 sind die Entwicklungsverläufe des Oberkieferinklinationswinkels von 5 Jungen und 8 Mädchen geschlechtsspezifisch einschließlich Standardkurve wiedergegeben.

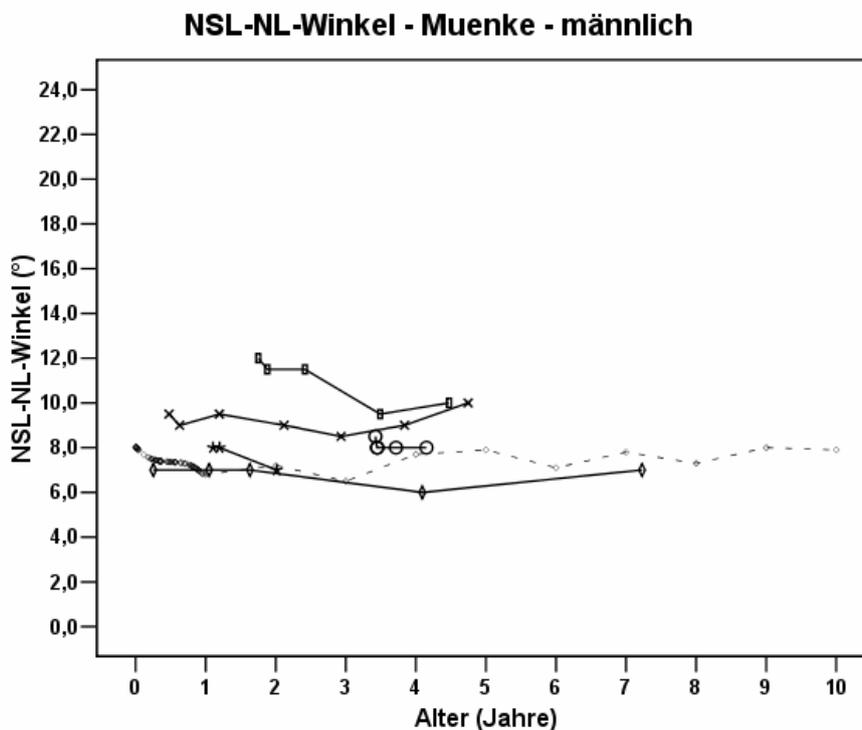


Abb. 81: Entwicklung des NSL-NL-Winkels bei 5 Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 5)

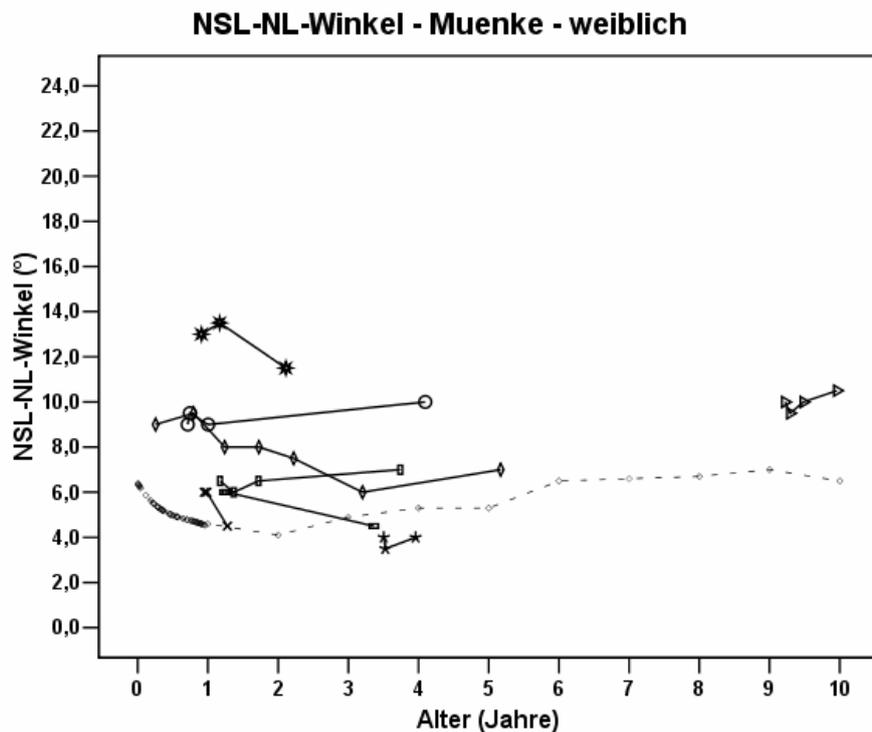


Abb. 82: Entwicklung des NSL-NL-Winkels bei 8 Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Bei 11 von 13 Kindern projiziert sich die Entwicklung der Größe des Oberkieferinklinationswinkels oberhalb der vorgegebenen Standardkurve. Lediglich bei 2 Patienten (1 Junge, 1 Mädchen) ist ein Verlauf diskret bis leicht unterhalb der Normkurve zu verzeichnen.

5.2.9 NSL-Ba-Winkel

In Abbildung 83 sind die Entwicklungen des Schädelbasiswinkels für alle Kinder mit Muenke-Syndrom (n = 13) einschließlich der Standardkurve (gestrichelte Linie) zusammengestellt.

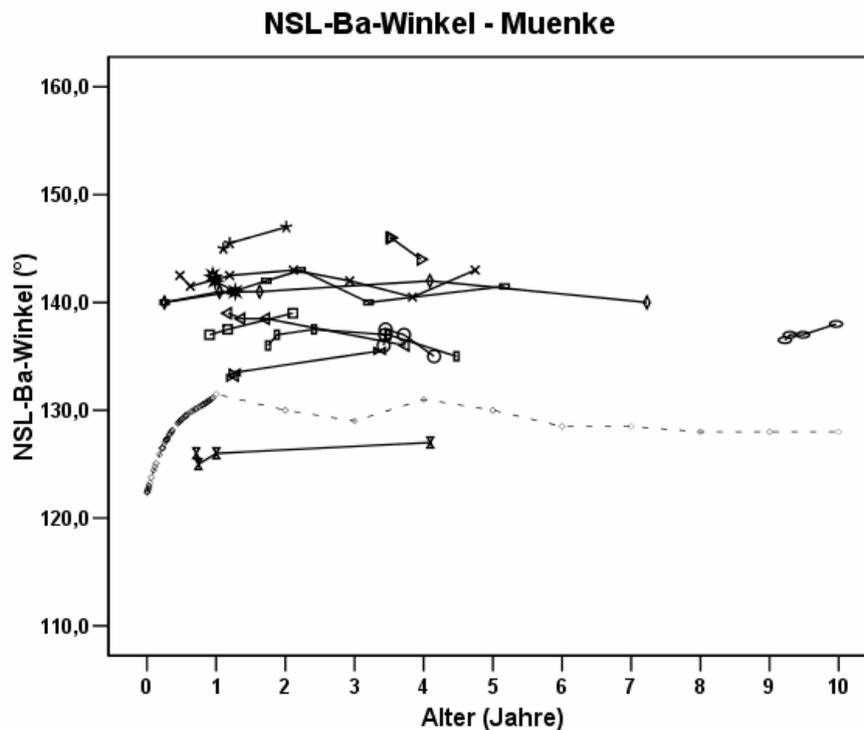


Abb. 83: Entwicklung des NSL-Ba-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Mit Ausnahme des Verlaufes bei einem Kind finden die Entwicklungen des NSL-Ba-Winkels bei allen untersuchten Patienten oberhalb der Standardkurve statt. Nur bei 5 Kindern kann während der weiteren Beobachtungsphase eine tendenzielle Verkleinerung des Winkels gesehen werden.

5.2.10 Schädelbasis-Index [(tgo-Gn/S-N)*100]

In den Abbildungen 84 und 85 sind die Entwicklungen des sogenannten Schädelbasis-Index von 5 Jungen und 8 Mädchen geschlechtsspezifisch einschließlich vorgegebener Standardkurve wiedergegeben.

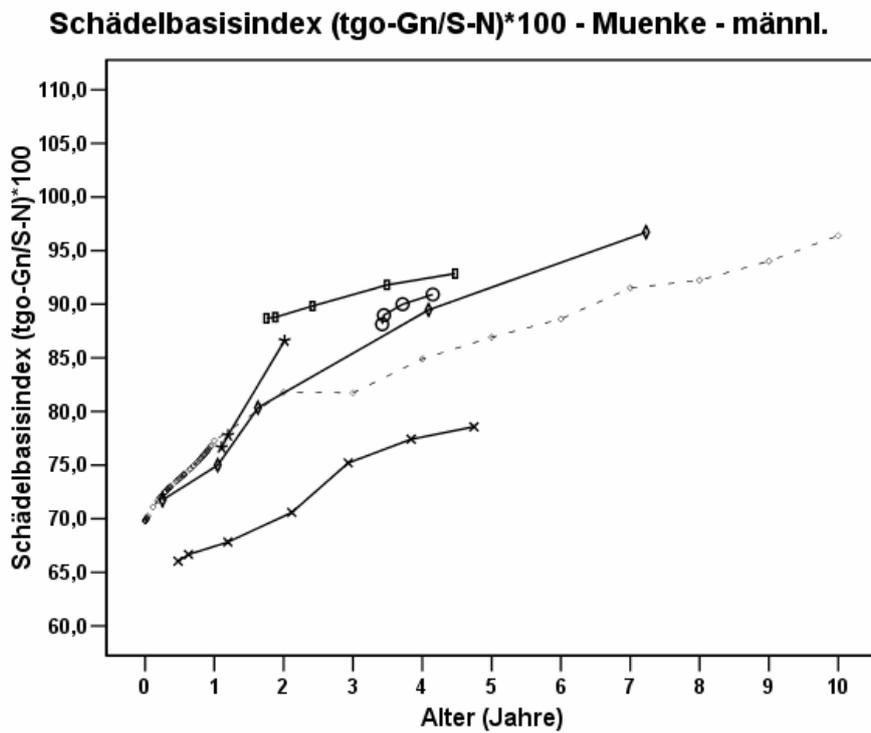


Abb. 84: Verlauf des Schädelbasis-Index (tgo-Gn/S-N)*100 bei Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 5)

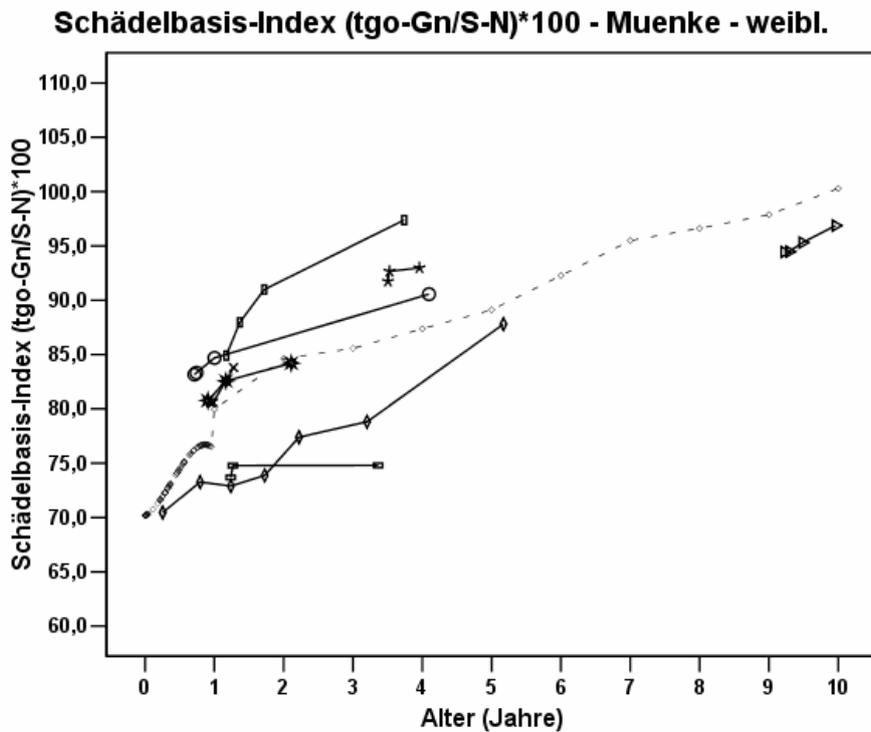


Abb. 85: Verlauf des Schädelbasis-Index (tgo-Gn/S-N)*100 bei 8 untersuchten Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 8)

Kephalometrische Auswertung - Ergebnisse

Die Mehrzahl der Verläufe des S-N-Index konzentriert sich oberhalb der Standardkurve. Allerdings sind bei 4 Patienten (1 Junge und 3 Mädchen) Entwicklungen teilweise deutlich unterhalb der Standardkurve zu verzeichnen. Die Ursache hierfür besteht in 3 Fällen in einem leicht reduzierten Unterkieferwachstum und im 4. Fall in einer leicht über der Standardkurve liegenden Entwicklung der vorderen Schädelbasis.

5.2.11 Vergleichende Analyse der einzelnen kephalometrischen Variablen

Nach Ermittlung des jeweiligen altersentsprechenden Sollwertes mit Hilfe der in Abschnitt 3.2.2 angegebenen Vorgehensweise bzw. Formel wurde für jeden ermittelten Wert die jeweilige Abweichung vom Sollwert ermittelt. Dieser Differenzwert wurde als Prozentzahl bezogen auf den jeweiligen altersentsprechenden Standardwert umgerechnet. Bezüglich der zeitlichen Folge wurden unabhängig vom jeweiligen Alter die ermittelten Werte, die altersentsprechenden Sollwerte sowie die ermittelten Differenzwerte in zeitlich aufeinanderfolgenden Gruppen zusammengefasst, wobei die Werte bezüglich der präoperativen, der 1. postoperativen sowie der 2. und 3. postoperativen Fernröntgenaufnahme jeweils zusammengefasst und in diesen Kollektiven analysiert wurden. In jeder dieser Gruppe wurde aus den ermittelten Differenzbeträgen der jeweilige Mittelwert errechnet, um im untersuchten Kollektiv eine Tendenz der Abweichung von den Sollwerten zu erhalten. Zusätzlich wurde als Streuungsmaß die mittlere absolute Abweichung (MAD) ermittelt, die sich als Mittelwert der absoluten Differenzwerte (d. h. der Differenzbeträge ohne Berücksichtigung des Vorzeichens) ergibt.

Weiterhin wurde die mittlere Abweichung sowie die mittlere absolute Abweichung vom jeweiligen Sollwert zum Zeitpunkt der präoperativen und der 2. postoperativen Fernröntgenaufnahme genauer untersucht:

Nach Prüfung der Verteilungsform auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Unterschiede zwischen den gemessenen bzw. ermittelten Werten einerseits und den altersentsprechenden Sollwerten andererseits auf Signifikanz getestet; bei vorliegender Normalverteilung wurden die Gruppenunterschiede mit dem T-Test und bei fehlender Normalverteilung mit dem Wilcoxon-Test geprüft. Bei den folgenden Berechnungen konnte nach Prüfung der Verteilungsform bei jeder Gruppe eine Normalverteilung ermittelt werden, sodass immer der T-Test zur Signifikanzprüfung der Unterschiede herangezogen wurde.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test (nachfolgend auch KS-Test genannt) ist so konzipiert, dass die untersuchten Wertegruppen bei einem berechneten Signifikanzniveau von $p > 0,05$ als normalverteilt betrachtet werden können.

Im Folgenden werden für jede untersuchte Variable die mittleren Abweichungen sowie die durchschnittlichen absoluten Differenzwerte in den einzelnen Gruppen

(präoperative, 1., 2. und 3. postoperative Fernröntgenaufnahme) für das untersuchte Kollektiv sowohl graphisch als auch tabellarisch dargestellt. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes für die 1. Gruppe (präoperative Fernröntgenaufnahme) sowie für die 3. Gruppe (2. postoperative Fernröntgenaufnahme) jeweils tabellarisch wiedergegeben. Zusätzlich werden in Boxplot-Darstellungen bezüglich der 1. und 3. Gruppe die Differenzwerte für jede Variable wiedergegeben, wobei hier die Streuung der Differenzwerte mit dem Medianwert, der 25. und 75. Perzentil (obere und untere Begrenzung der Box) sowie der Markierung des kleinsten und höchsten Wertes zu sehen sind.

5.2.11.1 S-N-Strecke

In den Abbildungen 86 und 87 sind die mittleren Abweichungen der S-N-Strecke von den Standardwerten bzw. die mittleren absoluten Differenzwerte unabhängig vom Vorzeichen in zeitlicher Reihenfolge für das untersuchte Kollektiv dargestellt.

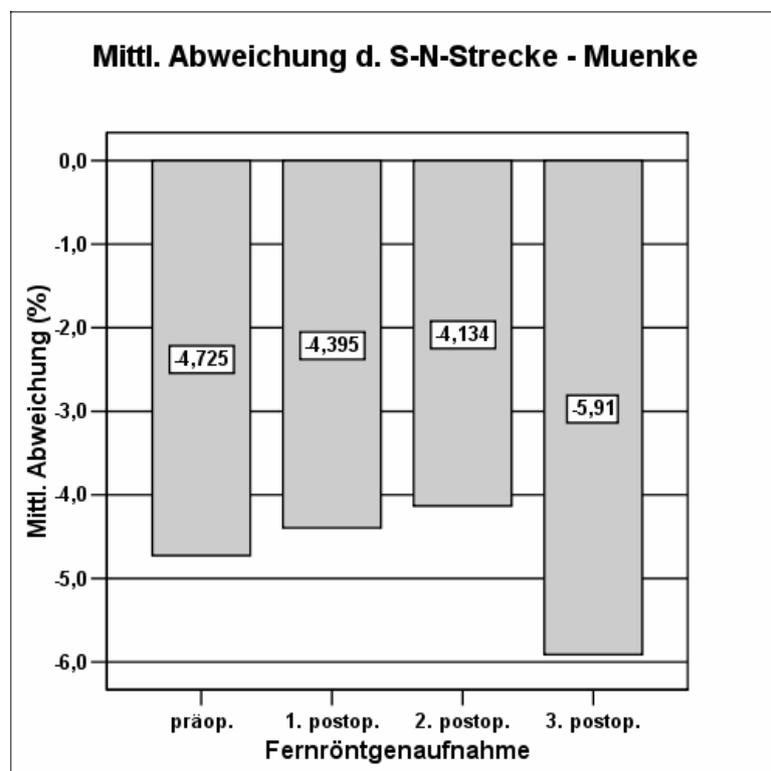


Abb. 86: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der S-N-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

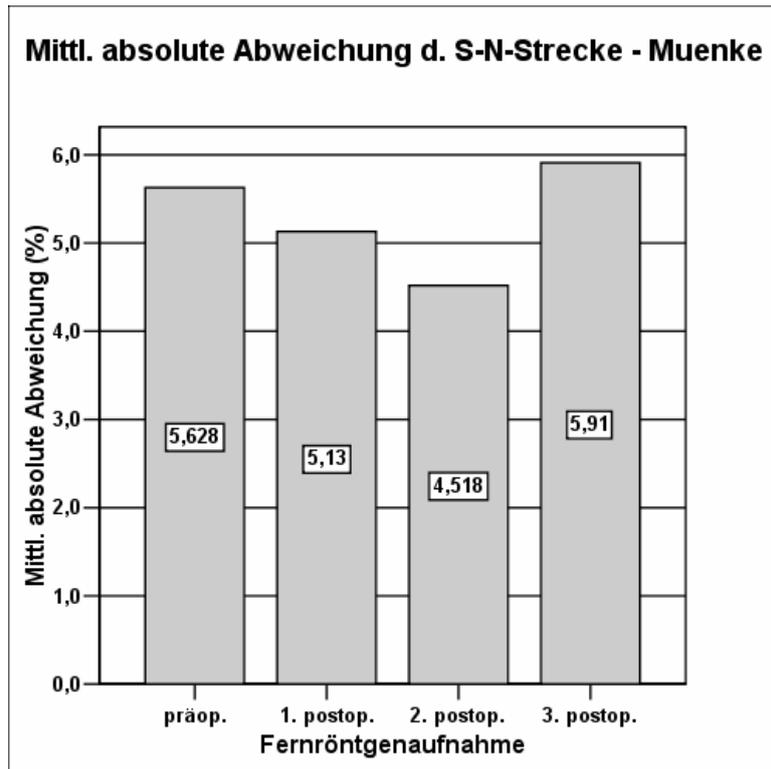


Abb. 87: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung der S-N-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Das untersuchte Kollektiv mit Muenke-Syndrom zeigt eine mittelgradige Reduktion der S-N-Strecke, die sich postoperativ nur relativ unwesentlich verkleinert.

Die Resultate der Prüfung der Verteilungsform sowie die der Signifikanzprüfung sind für die präoperativen Werte sowie für die Daten der 2. postoperativen Fernröntgenaufnahme in den Tabellen 27 und 28 exemplarisch wiedergegeben. Zur graphischen Veranschaulichung ist zusätzlich die Streuung der jeweiligen Differenzen in den Boxplot-Abbildungen 88 und 89 aufgezeigt.

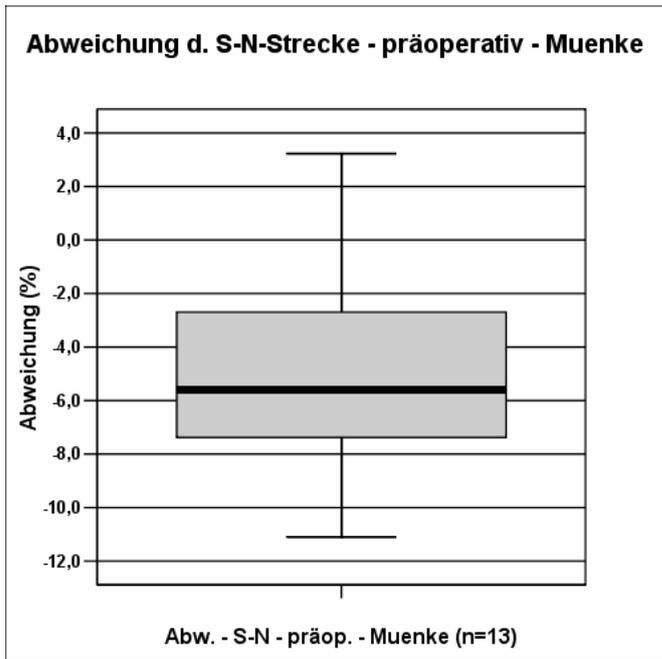


Abb. 88: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der S-N-Strecke bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. präop. S-N-Strecken-Werte

n	d-S-N	p KS-Test	p T-Test
13	-4,73	0,950	0,002

Tab. 27: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen S-N-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

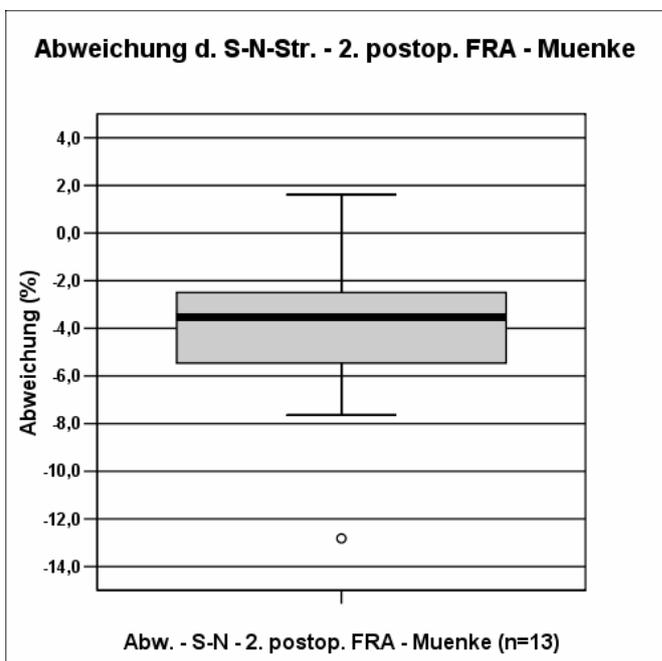


Abb. 89: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der S-N-Strecke (2. postop. Fernröntgenaufnahme) bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. postop. S-N-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-S-N	p KS-Test	p T-Test
13	-4,13	0,959	0,001

Tab. 28: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen S-N-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Anmerkungen zu den Tabellen 28 und 29 und den folgenden Tabellen:

Bezüglich des KS-Testes ist zu erklären, dass bei p-Werten mit $p > 0,05$ die Nullhypothese auf Vorliegen einer Normalverteilung nicht verworfen wird, d. h. die Verteilung kann als Normalverteilung betrachtet werden.

Da bei allen Wertegruppen Normalverteilung vorlag, wurden die Signifikanzprüfungen mittels des T-Testes durchgeführt, wobei das Signifikanzniveau jeweils bei 5 % lag. Bei $p < 0,05$ musste die Nullhypothese „die gemessenen Werte entsprechen den Sollwerten“ verworfen werden, d. h. bei $p < 0,05$ sind die Gruppen (gemessene Werte – Sollwerte) signifikant unterschiedlich.

Beim untersuchten Kollektiv ist sowohl in der präoperativen als auch in der postoperativen Fernröntgen-Aufnahme eine signifikant verkürzte Länge der vorderen Schädelbasis zu sehen.

5.2.11.2 N-Spna-Strecke

Die mittlere Abweichung der vorderen Mittelgesichtshöhe bzw. das durchschnittliche Ausmaß dieser Differenzwerte sind für das untersuchte Kollektiv in den Abbildungen 90 und 91 dargestellt.

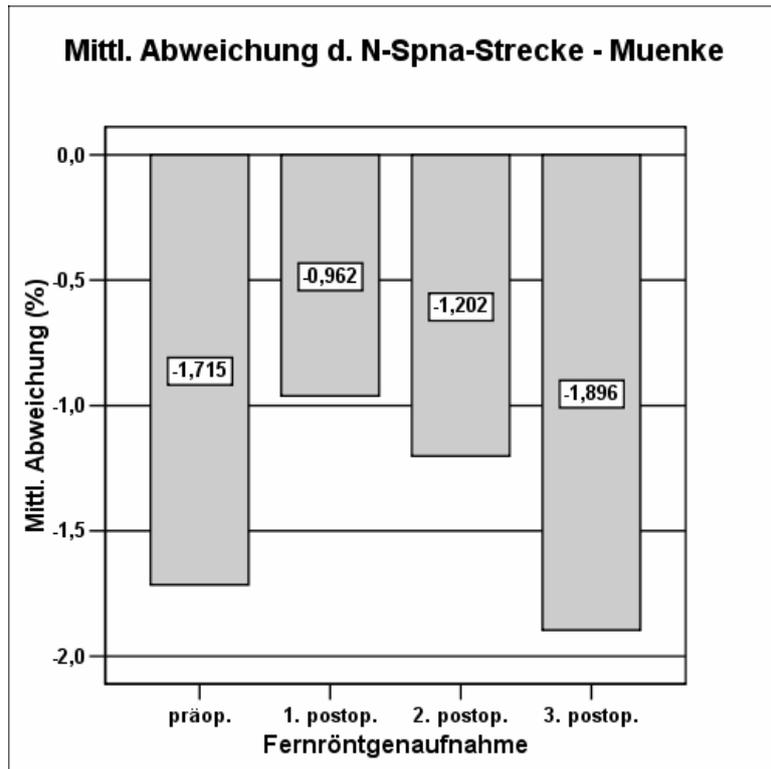


Abb. 90: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der N-Spna-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

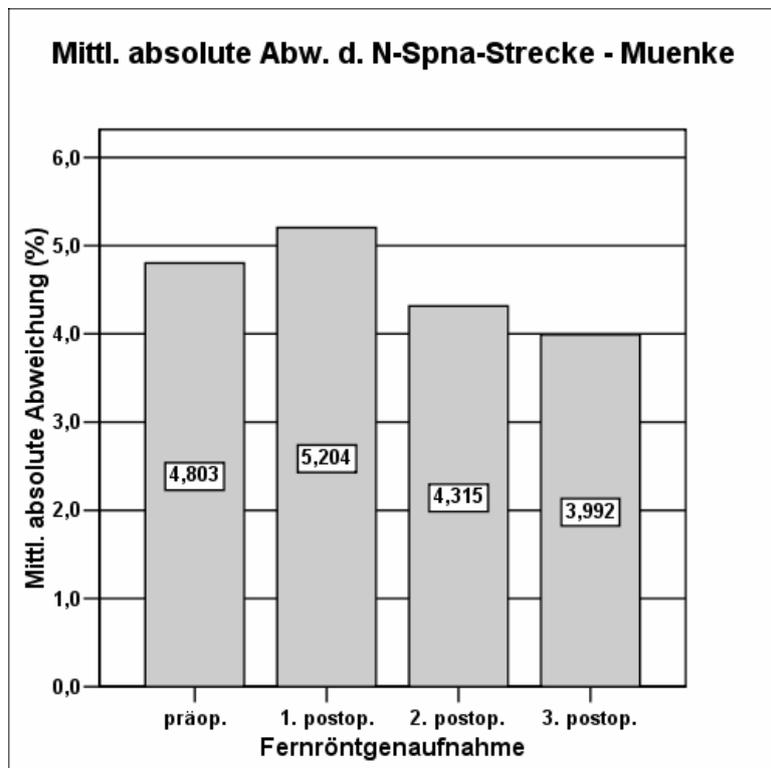


Abb. 91: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung der N-Spna-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Die vordere Mittelgesichtshöhe ist bei den analysierten Patienten nur diskret verkleinert. Im zeitlichen Verlauf bleibt die kleine Abweichung vom Standardwert relativ konstant. Die entsprechenden Ergebnisse der Signifikanzprüfungen sind wiederum für die Daten der präoperativen und der 2. postoperativen Röntgenaufnahme in den Tabellen 29 und 30 wiedergegeben. Die Streuung der jeweiligen Differenzwerte geht aus den Abbildungen 92 und 93 hervor.

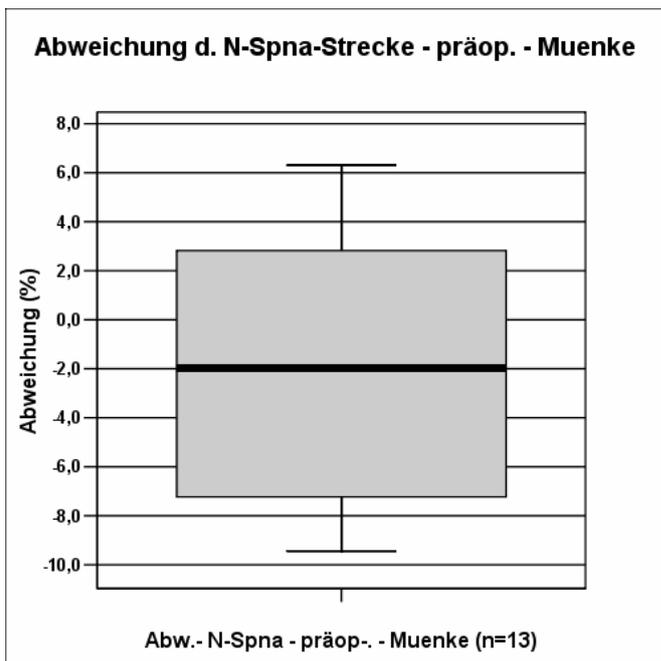


Abb. 92: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der N-Spna-Strecke bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. präop. N-Spna-Strecken-Werte

n	d-S-N (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-1,71	0,905	0,266

Tab. 29: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen N-Spna-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

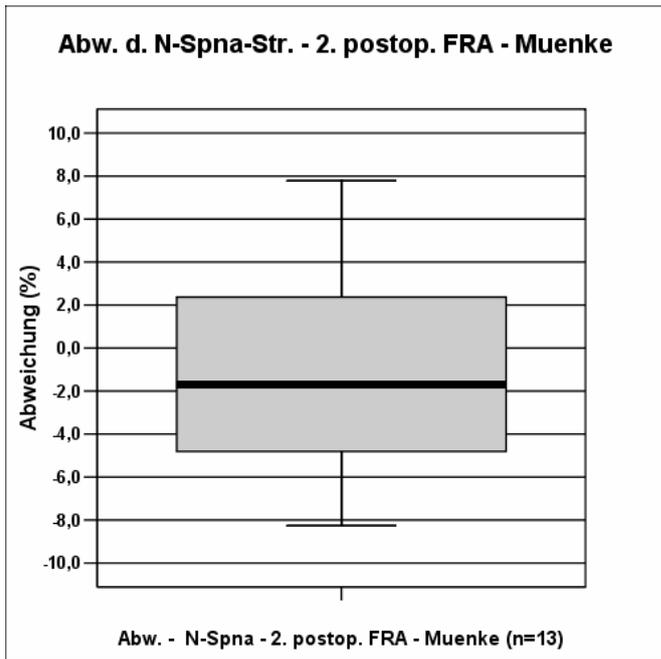


Abb. 93: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der N-Spna-Strecke (2. postop. Fernröntgenaufnahme) bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. postop. N-Spna-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-S-N (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-1,20	0,554	0,382

Tab. 30: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen N-Spna-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Prä- und postoperativ zeigt sich beim untersuchten Patientenkollektiv im Durchschnitt nur eine diskrete Reduktion der vorderen Mittelgesichtshöhe, die im Mittel nicht signifikant im Vergleich zu den altersentsprechenden Normwerten verkleinert ist.

5.2.11.3 Spna-Spnp-Strecke

In den Abbildungen 94 und 95 sind die durchschnittlichen Abweichungen der Oberkieferbasis-Länge bzw. die mittleren absoluten Differenzwerte im zeitlichen Verlauf bezüglich des untersuchten Kollektivs wiedergegeben.

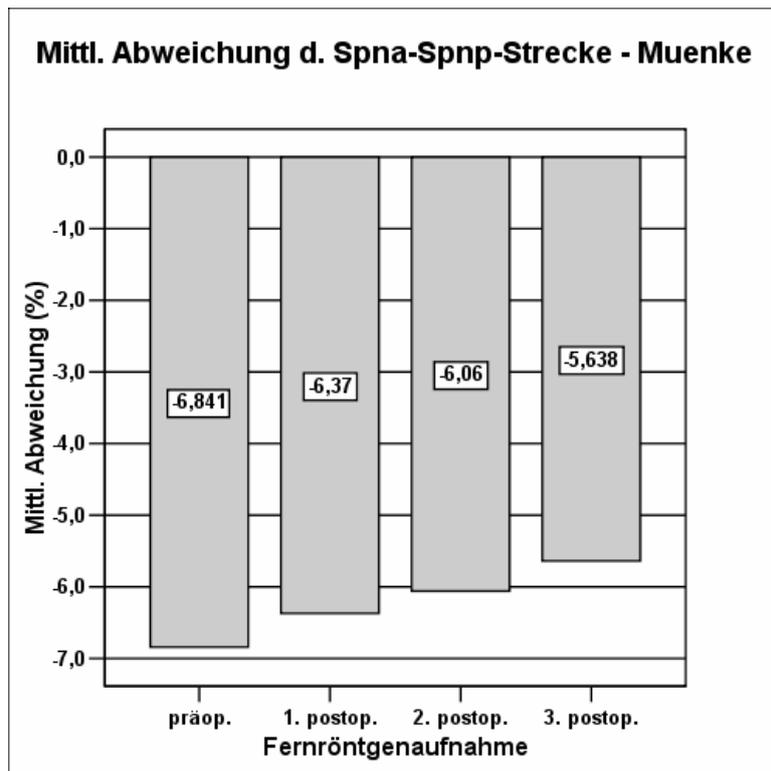


Abb. 94: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der Spna-Spnp-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

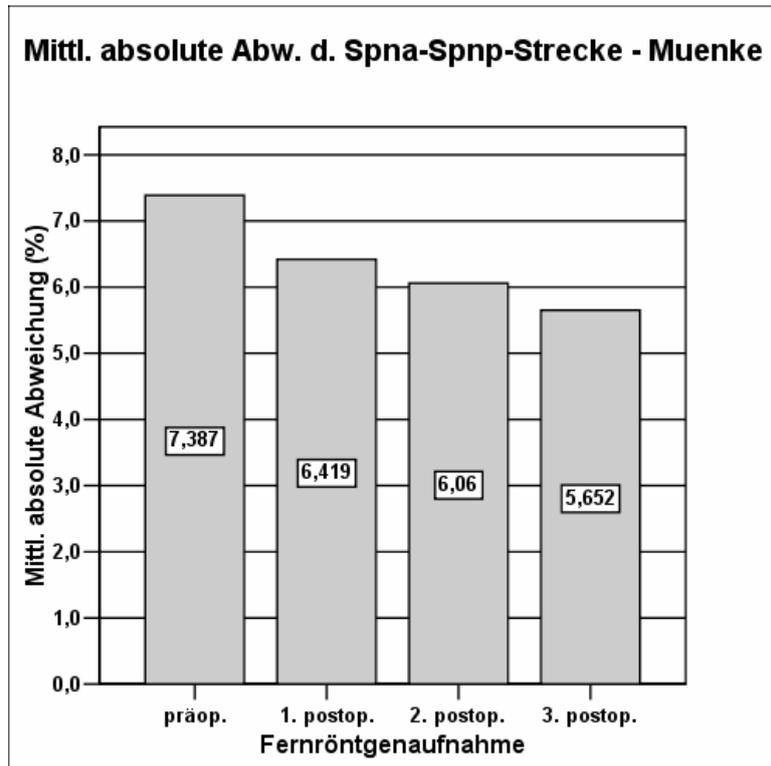


Abb. 95: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung der Spna-Spnp-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Analog zur Länge der vorderen Schädelbasis ist die Oberkieferbasis-Länge auch beim analysierten Patientenkollektiv im Durchschnitt verkleinert. Im zeitlichen Verlauf zeigt sich im Mittel eine tendenzielle Verkleinerung der Reduktion, d. h. der durchschnittliche Wert für die Spna-Spnp-Strecke nähert sich postoperativ diskret an den altersentsprechenden Standardwert an.

In den Tabellen 31 und 32 sind die Resultate der Signifikanztests bezüglich der Werte der präoperativen und 2. postoperativen Röntgenaufnahme aufgezeigt. Die genaue Streuung der jeweiligen Differenzwerte geht aus den Abbildungen 96 und 97 hervor.

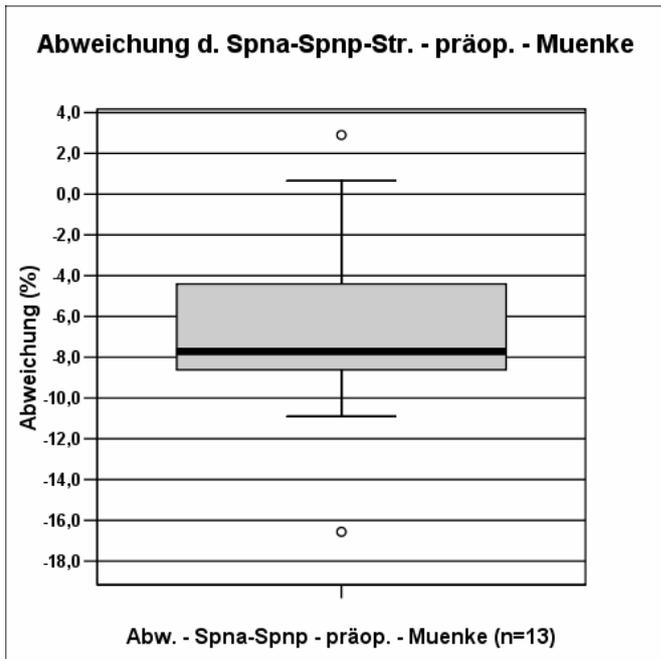


Abb. 96: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der Spna-Spnp-Strecke bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. präop. Spna-Spnp-Strecken-Werte

n	d-Spna-Spnp (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-6,84	0,890	0,0001

Tab. 31: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen Spna-Spnp-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

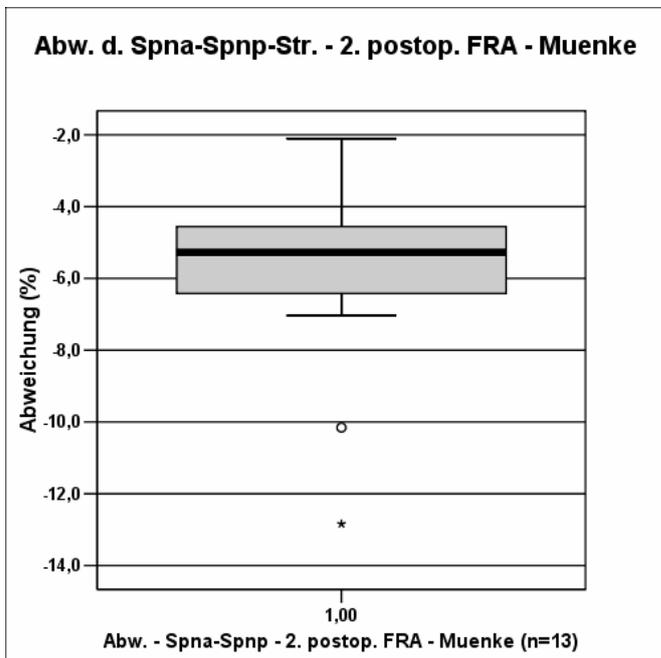


Abb. 97: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der Spna-Spnp-Strecke (2. postop. Fernröntgenaufnahme) bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=13)

Signifikanzprüfung d. postop. Spna-Spnp-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-Spna-Spnp (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-6,06	0,534	0,0001

Tab. 32: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen Spna-Spnp-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Sowohl prä- als auch postoperativ stellt sich eine signifikante Verkürzung der Oberkieferbasislänge im untersuchten Patientenkollektiv dar.

5.2.11.4 N-tf-Strecke

Die mittleren Abweichungen sowie die entsprechenden durchschnittlichen absoluten Differenzwerte bezüglich der N-tf-Strecke sind in den Abbildungen 98 und 99 im zeitlichen Verlauf graphisch dargestellt.

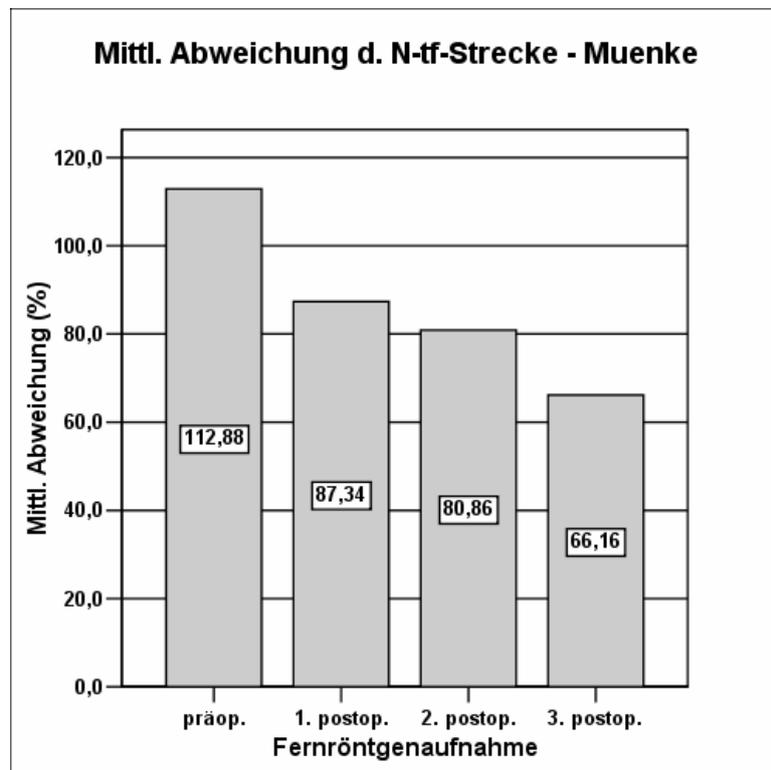


Abb. 98: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der N-tf-Strecke bei 12 Kindern mit Muenke-Syndrom

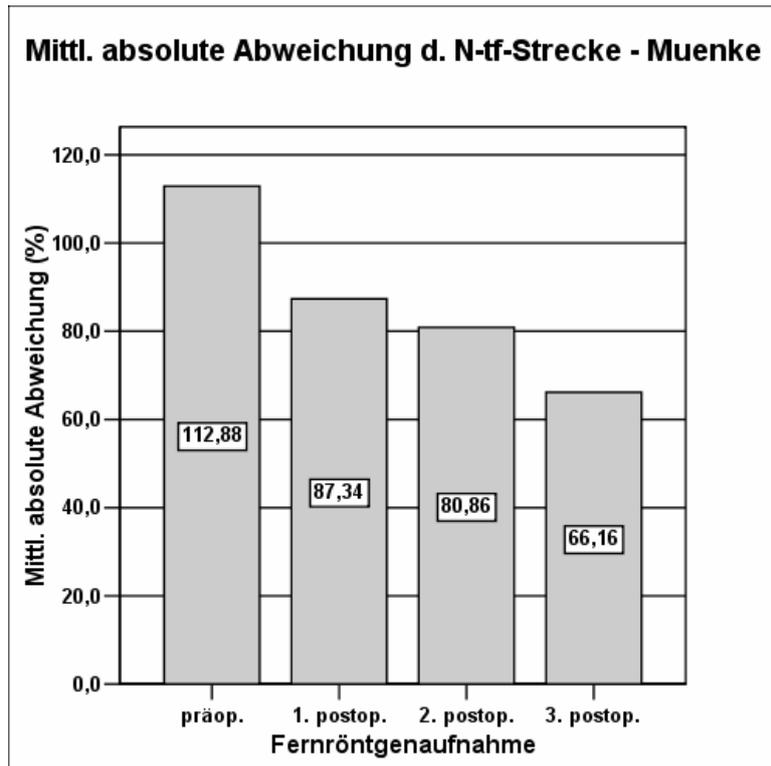


Abb. 99: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung der N-tf-Strecke bei 12 Kindern mit Muenke-Syndrom

Das untersuchte Patientenkollektiv zeigt präoperativ im Durchschnitt eine deutlich erhöhte N-tf-Strecke. Im weiteren postoperativen Verlauf reduziert sich die N-tf-Distanz in der analysierten Gruppe mit Muenke-Patienten.

Die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen sowie die genaue Streuung der Differenzwerte geben die Tabellen 33 und 34 sowie die Abbildungen 100 und 101 wieder.

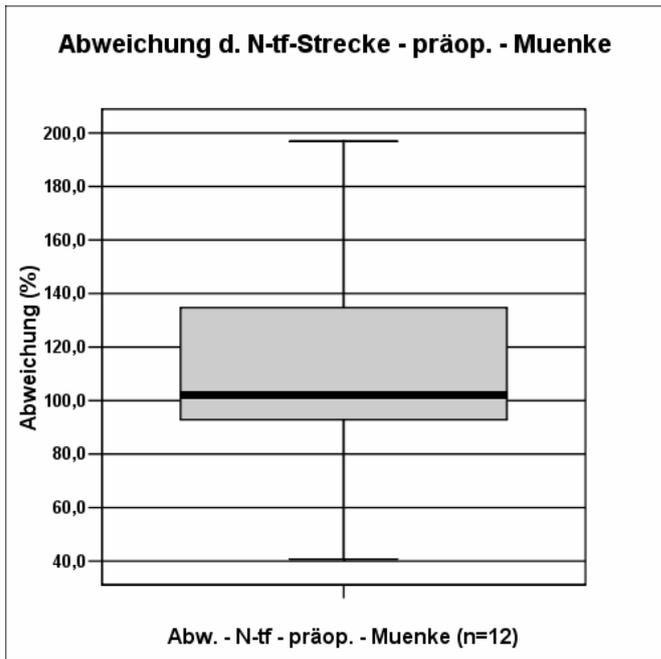


Abb. 100: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der N-tf-Strecke bei den 12 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=12)

Signifikanzprüfung d. präop. N-tf-Strecken-Werte

n	d-N-tf (%)	p KS-Test	p T-Test
12	112,88	0,639	0,0001

Tab. 33: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen N-tf-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

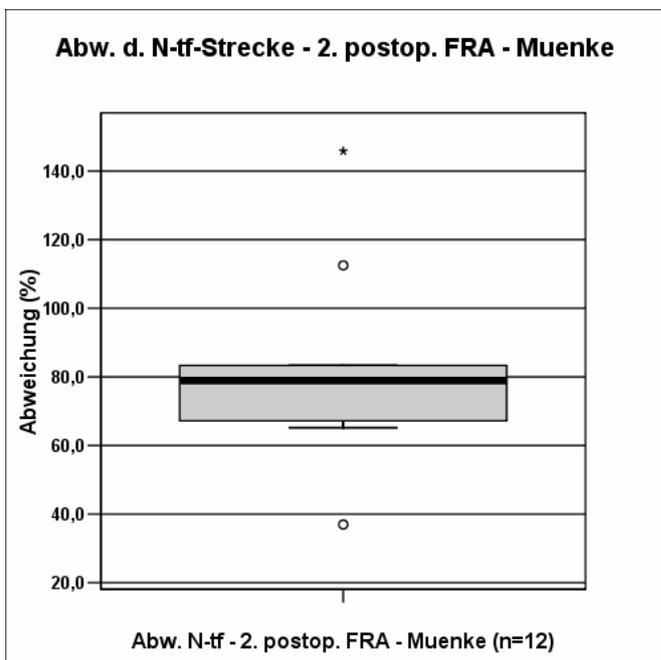


Abb. 101: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der N-tf-Strecke (2. postop. Fernröntgenaufnahme) bei den 12 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=12)

Signifikanzprüfung d. postop. N-tf-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-N-tf (%)	p KS-Test	p T-Test
12	80,86	0,290	0,002

Tab. 34: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen N-tf-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Kephalometrische Auswertung - Ergebnisse

Aus den obigen Darstellungen geht hervor, dass die Patienten mit Muenke-Syndrom präoperativ im Mittel eine signifikante Erhöhung der N-tf-Strecke aufweisen, die sich postoperativ reduziert, aber im Vergleich zu den altersentsprechenden Normwerten noch erhöht ist.

5.2.11.5 TF-tf-Strecke

Die mittleren Abweichungen der TF-tf-Strecke sind in Abbildung 102 graphisch dargestellt.

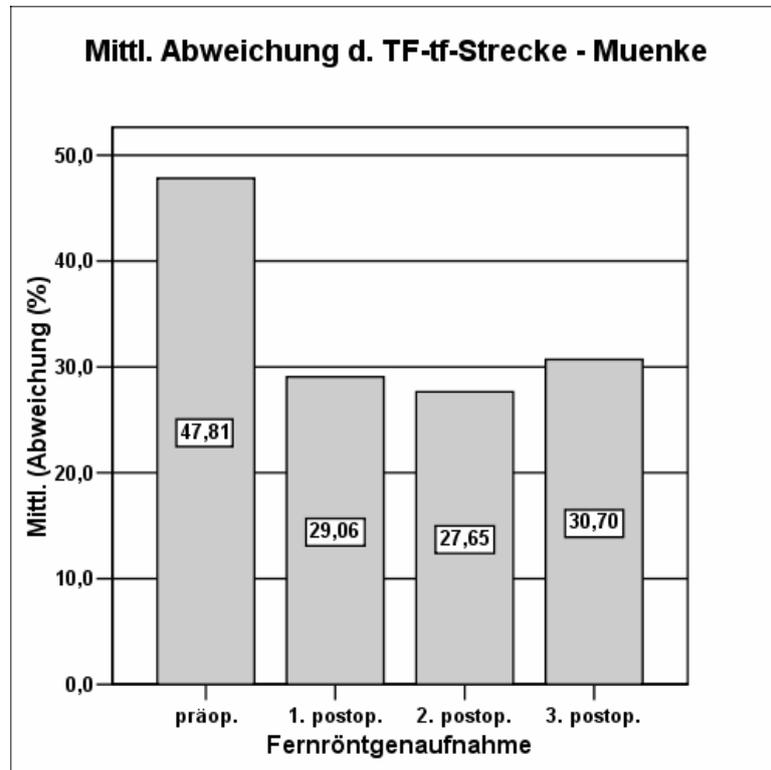


Abb. 102: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der Tf-tf-Strecke bei 12 Kindern mit Muenke-Syndrom

Da alle ermittelten Werte der TF-tf-Strecke im hier untersuchten Patientenkollektiv über dem jeweiligen altersentsprechenden Standardwert liegen, stimmen die mittleren Abweichungen mit den mittleren absoluten Abweichungen überein, sodass hier auf die graphische Darstellung der mittleren absoluten Abweichungen verzichtet werden kann.

Aus der obigen Abbildung geht hervor, dass die TF-tf-Strecke präoperativ deutlich erhöht ist. Unmittelbar postoperativ zeigt sich bedingt durch den operativen Eingriff eine relativ deutliche Reduktion der TF-tf-Strecke, die aber noch über der Norm liegt. Im weiteren Verlauf bleibt diese Erhöhung der TF-tf-Strecke im untersuchten Patientenkollektiv relativ konstant.

In den Tabellen 35 und 36 sind die genauen Resultate der Signifikanzprüfungen für die Daten der präoperativen und der 2. postoperativen Fernröntgenaufnahme

wiedergegeben. Zudem sind die Streuung der Differenzwerte für die einzelnen Diagnosegruppen in den Boxplot-Darstellungen der Abbildungen 103 und 104 ersichtlich.

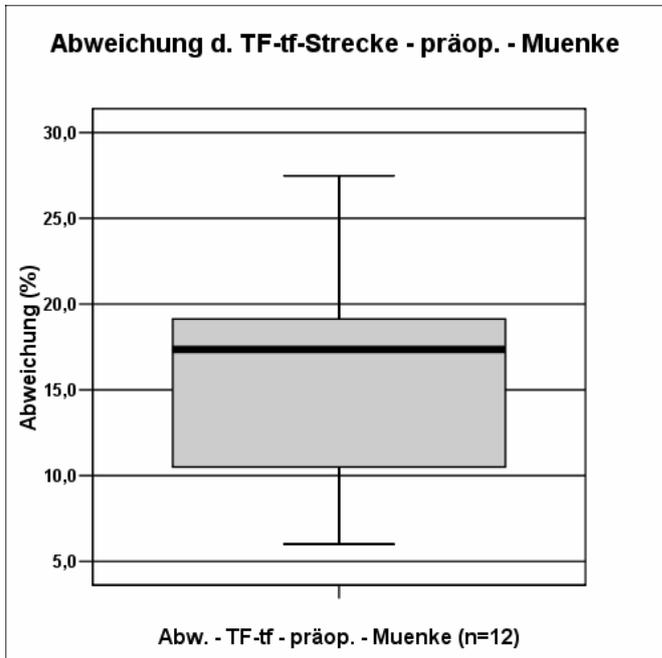


Abb. 103: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der TF-tf-Strecke bei den 12 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=12)

Signifikanzprüfung d. präop. TF-tf-Strecken-Werte

n	d-TF-tf (%)	p KS-Test	p T-Test
12	47,81	0,929	0,0001

Tab. 35: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen TF-tf-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

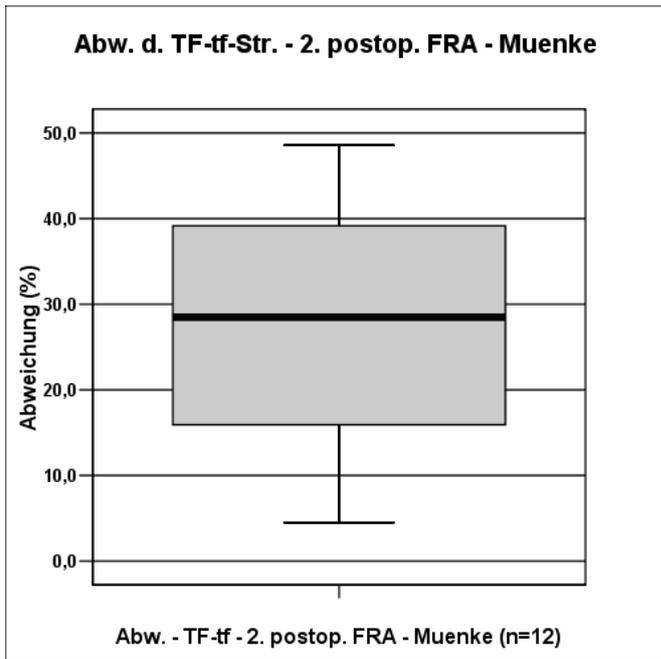


Abb. 104: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der TF-tf-Strecke bei den 12 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom (n=12)

Signifikanzprüfung d. postop. TF-tf-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-TF-tf (%)	p KS-Test	p T-Test
12	27,65	0,857	0,0001

Tab. 36: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen TF-tf-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Sowohl präoperativ als auch postoperativ ist beim analysierten Patientenkollektiv die TF-tf-Strecke signifikant im Vergleich zum Standardwert erhöht, postoperativ ist die Erhöhung der TF-tf-Strecke allerdings weniger deutlich ausgeprägt.

5.2.11.6 tgo-Gn-Strecke

In den Abbildungen 105 und 106 sind die mittleren Abweichungen und die durchschnittlichen absoluten Differenzwerte bezüglich der Unterkieferbasis-Länge dargestellt.

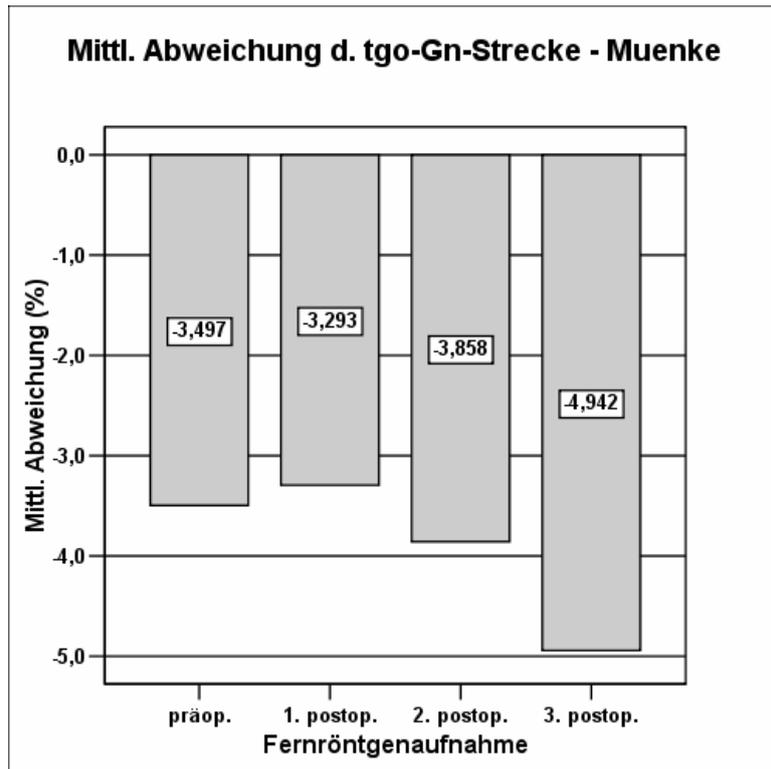


Abb. 105: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung der tgo-Gn-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

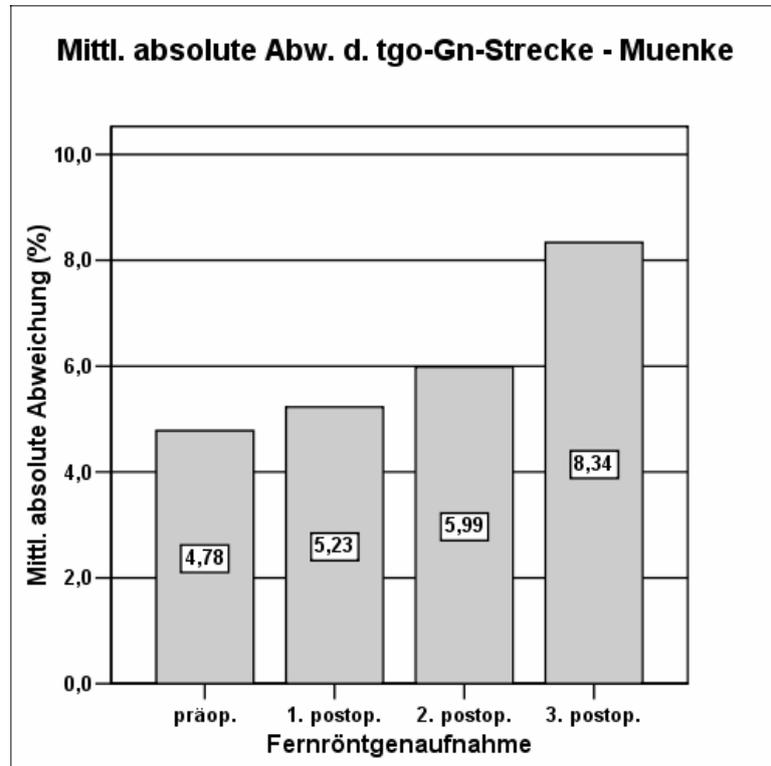


Abb. 106: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung der tgo-Gn-Strecke bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Das untersuchte Kollektiv zeigt eine Verkürzung der Unterkieferbasis-Länge, die im weiteren Verlauf weiterhin abnimmt.

Die Ergebnisse der entsprechenden Signifikanzprüfungen sind in den Tabellen 37 und 38 zusammengestellt. Zudem ist die Streuung der Differenzwerte in den Boxplot-Darstellungen der Abbildungen 107 und 108 ersichtlich.

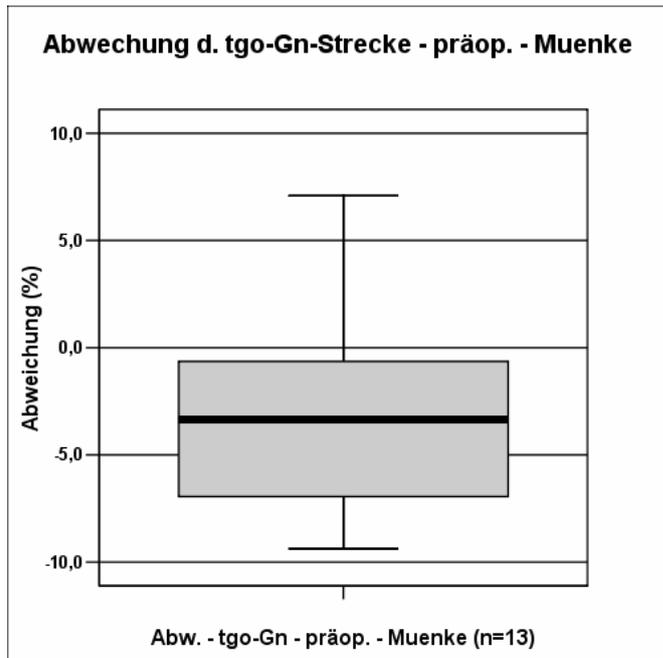


Abb. 107: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen der tgo-Gn-Strecke bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. präop. tgo-Gn-Strecken-Werte

n	d-tgo-Gn (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-3,4	0,809	0,026

Tab. 37: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen tgo-Gn-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

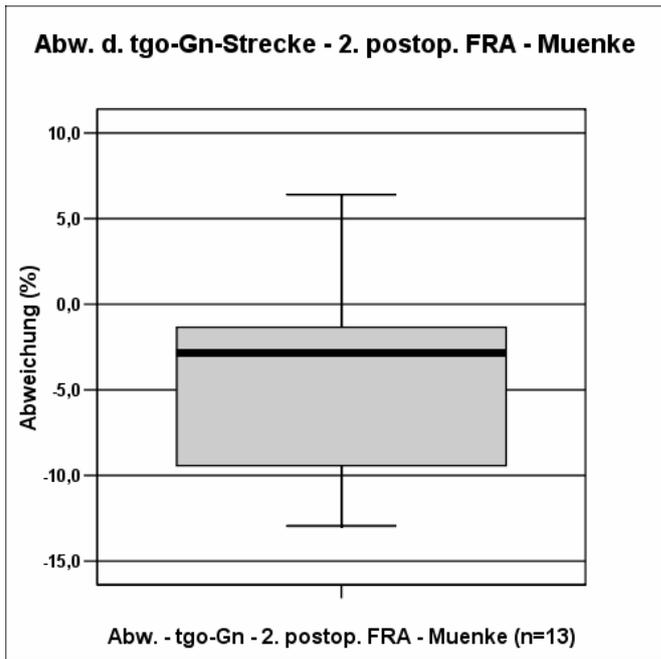


Abb. 108: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen der tgo-Gn-Strecke bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. postop. tgo-Gn-Strecken-Werte (2. postop. FRA)

n	d-tgo-Gn (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-3,86	0,999	0,059

Tab. 38: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen tgo-Gn-Strecken-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

In der präoperativen Aufnahme ist die Unterkieferbasis-Länge im analysierten Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom signifikant reduziert. Bei der 2. postoperativen Fernröntgenaufnahme stellt sich die Unterkieferbasis-Länge ebenfalls verkürzt dar, allerdings liegt hier keine Signifikanz vor.

5.2.11.7 SNA-Winkel

Die mittleren Abweichungen des SNA-Winkels sowie die entsprechenden durchschnittlichen absoluten Differenzwerte sind in den Abbildungen 109 und 110 dargestellt.

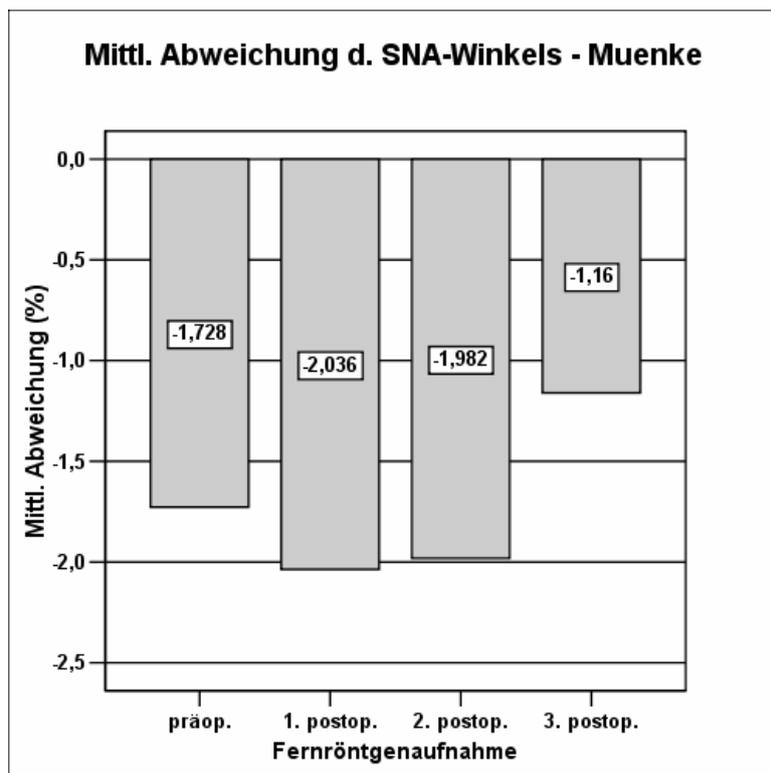


Abb. 109: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung des SNA-Winkels bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

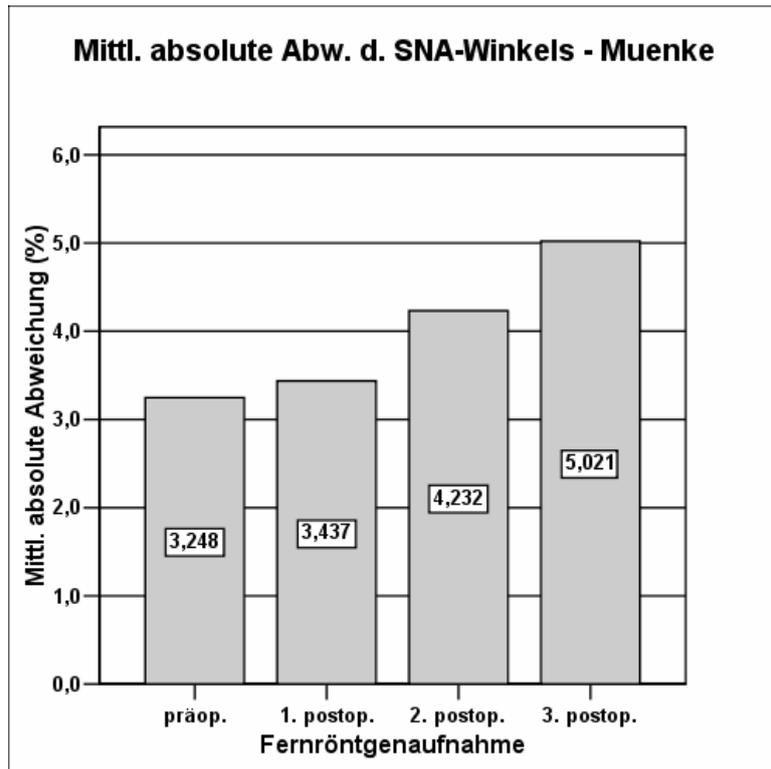


Abb. 110: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung des SNA-Winkels bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich im Durchschnitt eine geringe Verkleinerung des SNA-Winkels, der sich im Beobachtungszeitraum kaum verändert. Zur genaueren Analyse der Unterschiede sind die Ergebnisse der Signifikanzprüfung in den Tabellen 39 und 40 zusammengefasst. Die Abbildungen 111 und 112 geben die Streuung der jeweiligen Differenzwerte wieder.

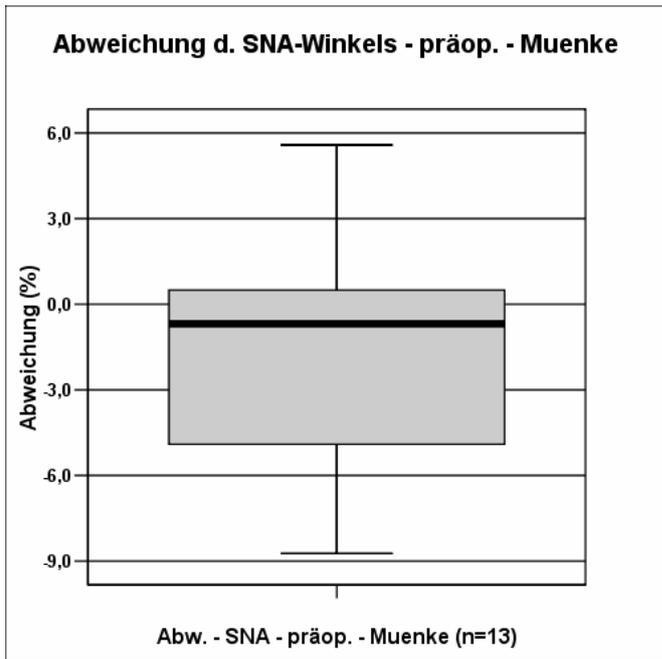


Abb. 111: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen des SNA-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. präop. SNA-Winkel-Werte

n	d-SNA (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-1,73	0,922	0,145

Tab. 39: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen SNA-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

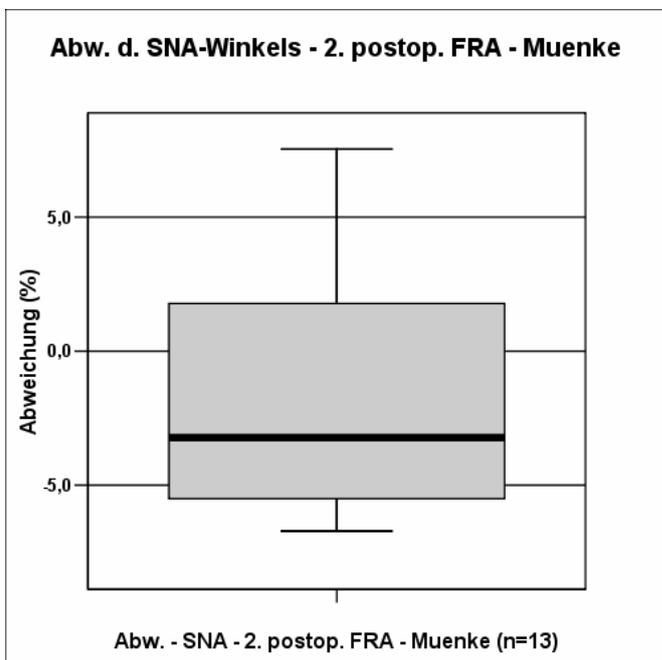


Abb. 112: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen des SNA-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. postop. SNA-Winkel-Werte (2. postop. FRA)

n	d-tg o- Gn (%)	p KS-Test	p T-Test
13	-1,98	0,375	0,145

Tab. 40: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen SNA-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Die statistische Auswertung zeigt, dass die diskrete Reduktion des SNA-Winkels beim Muenke-Syndrom nicht signifikant ist.

5.2.11.8 NSL-NL-Winkel

Die Abweichungen des Oberkieferinkinationswinkels und die mittleren absoluten Differenzwerte sind graphisch in den Abbildungen 113 und 114 wiedergegeben.

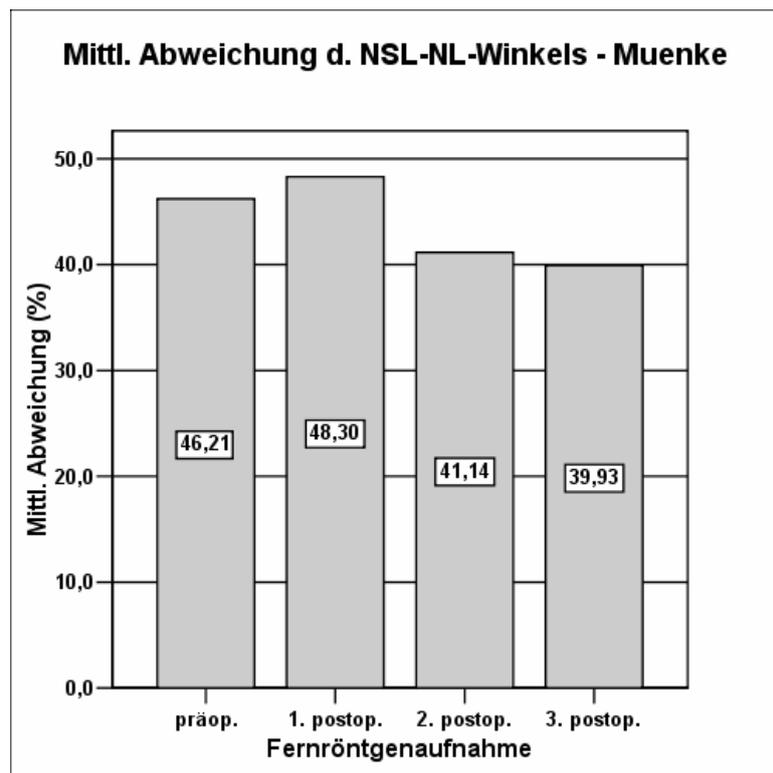


Abb. 113: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung des NSL-NL bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

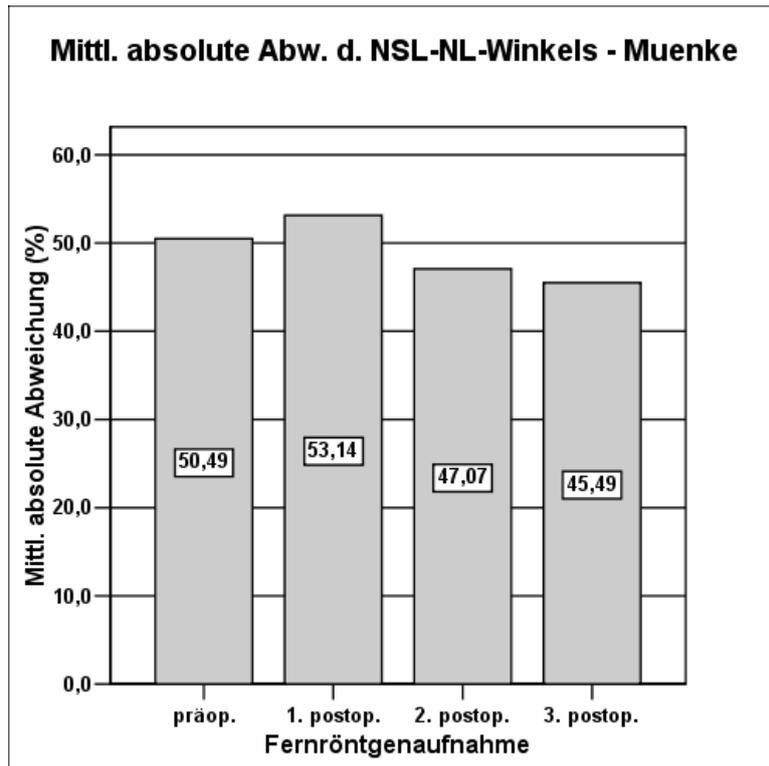


Abb. 114: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung des NSL-NL-Winkels bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Da die Sollwerte des NSL-NL-Winkels relativ klein sind und zusammengefasst für beide Geschlechter zwischen $4,1$ und $8,0^\circ$ liegen, ergeben geringfügige Abweichungen in Grad relativ hohe prozentuale Differenzwerte. Im Durchschnitt ist der Oberkieferinkinationswinkel bei allen untersuchten Fernröntgenaufnahmen im analysierten Kollektiv erhöht, wobei die Größe im Beobachtungszeitraum diskret abnimmt.

Zur genaueren Analyse sind die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen in den Tabellen 41 und 42 zusammengestellt. Zusätzlich ist die Streuung der Differenzwerte in den Boxplot-Darstellungen der Abbildungen 115 und 116 wiedergegeben.

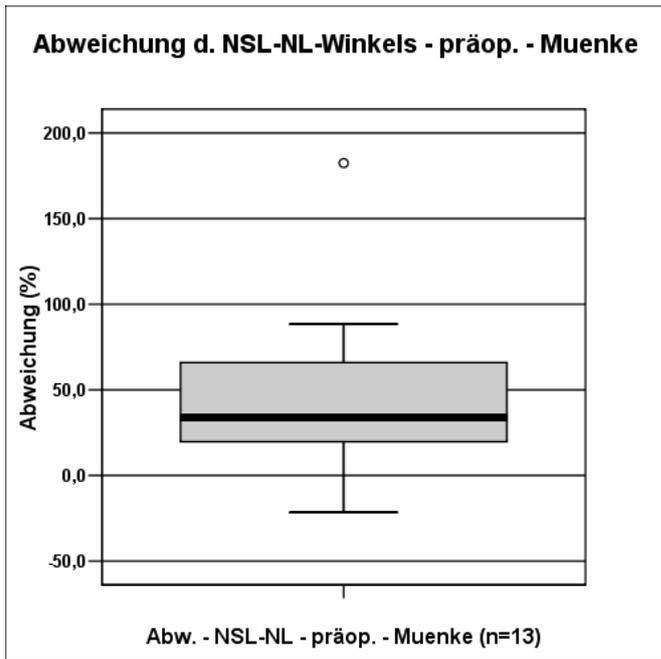


Abb. 115: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen des NSL-NL-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. präop. NSL-NL-Winkel-Werte

n	d-NSL-NL (%)	p KS-Test	p T-Test
13	46,21	0,999	0,003

Tab. 41: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen NSL-NL-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

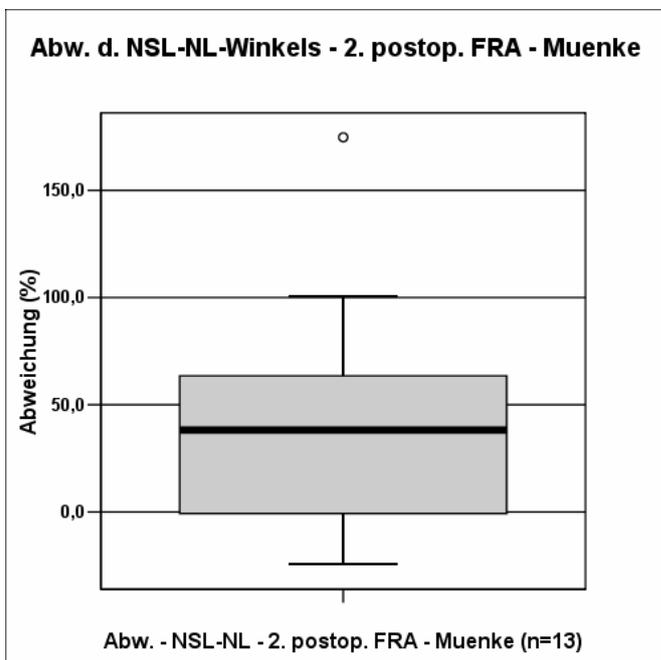


Abb. 116: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen des NSL-NL-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. postop. NSL-NL-Winkel-Werte (2. postop. FRA)

n	d-NSL-NL (%)	p KS-Test	p T-Test
13	41,14	0,974	0,012

Tab. 42: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen NSL-NL-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Kephalometrische Auswertung - Ergebnisse

Sowohl zu Beginn der Beobachtungsphase als auch während des weiteren Verlaufes zeigt die untersuchte Patientengruppe mit Muenke-Syndrom eine signifikante Vergrößerung des Oberkieferinklinationswinkels.

5.2.11.9 NSL-Ba-Winkel

Die durchschnittlichen Abweichungen des Schädelbasiswinkels sowie die entsprechenden mittleren Beträge der Differenzwerte sind in den Abbildungen 117 und 118 graphisch dargestellt.

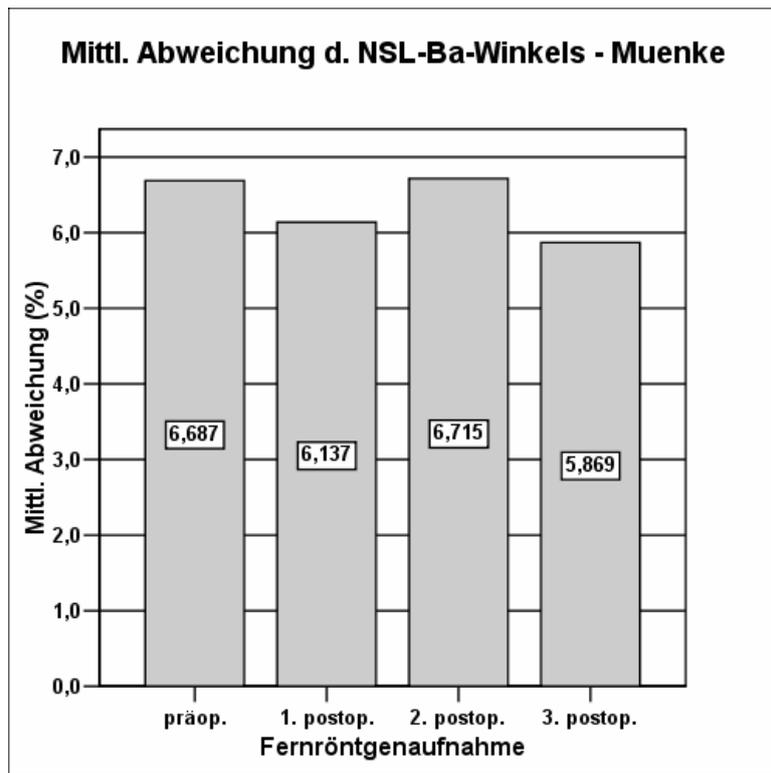


Abb. 117: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung des NSL-BA-Winkels bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

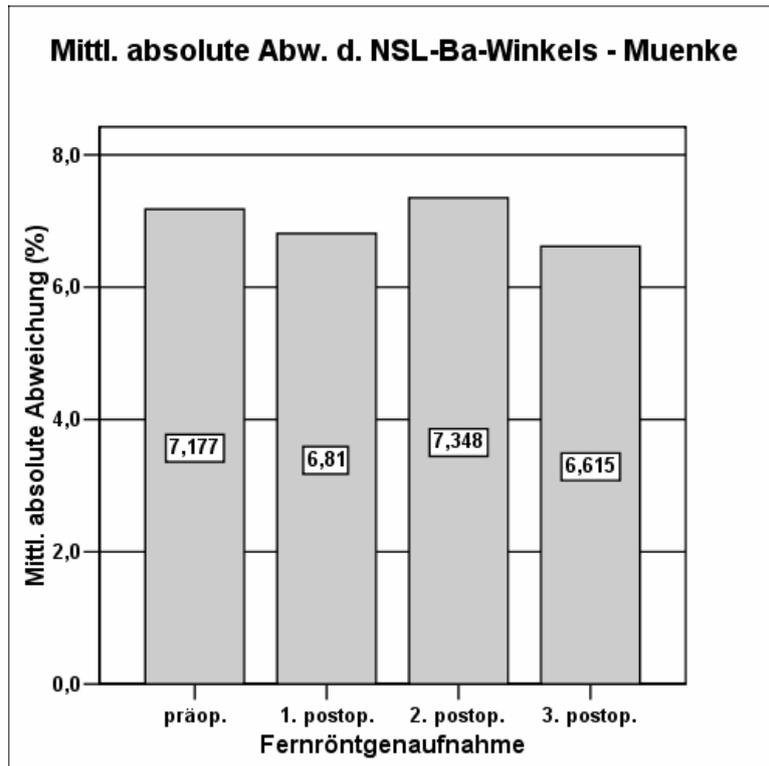


Abb. 118: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung des NSL-Ba-Winkels bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Im untersuchten Kollektiv fällt ein im Mittel vergrößerter Schädelbasiswinkel auf, wobei die Vergrößerung während der Beobachtungsphase relativ konstant bleibt.

Zur genaueren Beurteilung der unterschiedlichen Abweichungen sind die Resultate der Signifikanzprüfungen in den Tabellen 43 und 44 zusammengestellt. Die Boxplot-Darstellungen in den Abbildungen 119 und 120 geben einen Einblick in die jeweilige Streuung der Differenzwerte bei der präoperativen und 2. postoperativen Fernröntgenaufnahme.

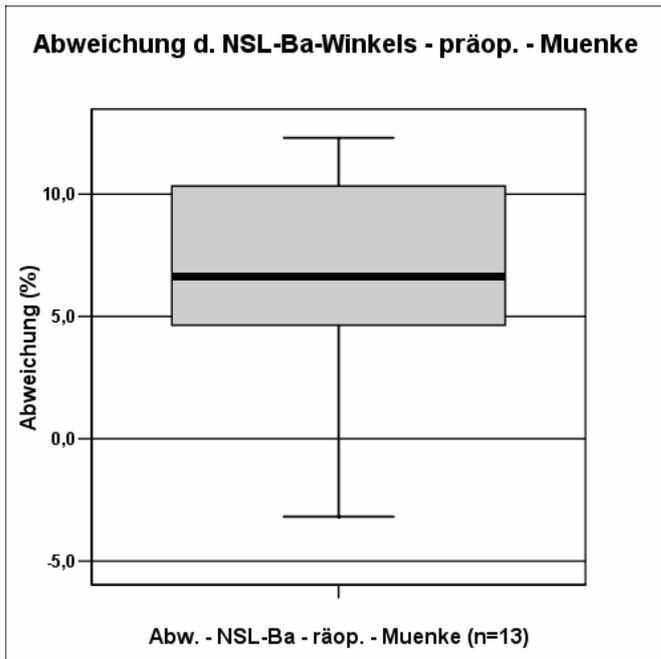


Abb. 119: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen des NSL-BA-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. präop. NSL-Ba-Winkel-Werte

n	d-NSL-Ba (%)	p KS-Test	p T-Test
13	6,69	0,843	0,0001

Tab. 43: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen NSL-Ba-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

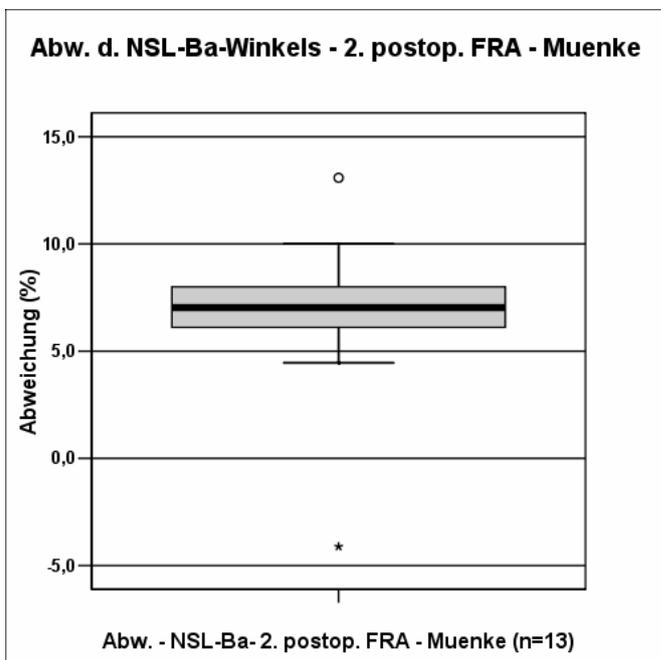


Abb. 120: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen des NSL-BA-Winkels bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. postop. NSL-Ba-Winkel-Werte (2. postop. FRA)

n	d-NSL-Ba (%)	p KS-Test	p T-Test
13	6,72	0,744	0,0001

Tab. 44: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen NSL-Ba-Winkel-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

In der untersuchten Patientengruppe mit Muenke-Syndrom zeigt sich bezüglich der Abweichung des Schädelbasiswinkels sowohl in der präoperativen als auch in der 2. postoperativen Röntgenaufnahme eine sehr hohe Signifikanz.

5.2.11.10 Schädelbasis-Index $(tgo-Gn/S-N) \cdot 100$

Die mittleren Abweichungen beim Schädelbasis-Index sowie die jeweiligen durchschnittlichen Beträge der Differenzen sind in den Abbildungen 121 und 122 wiedergegeben.

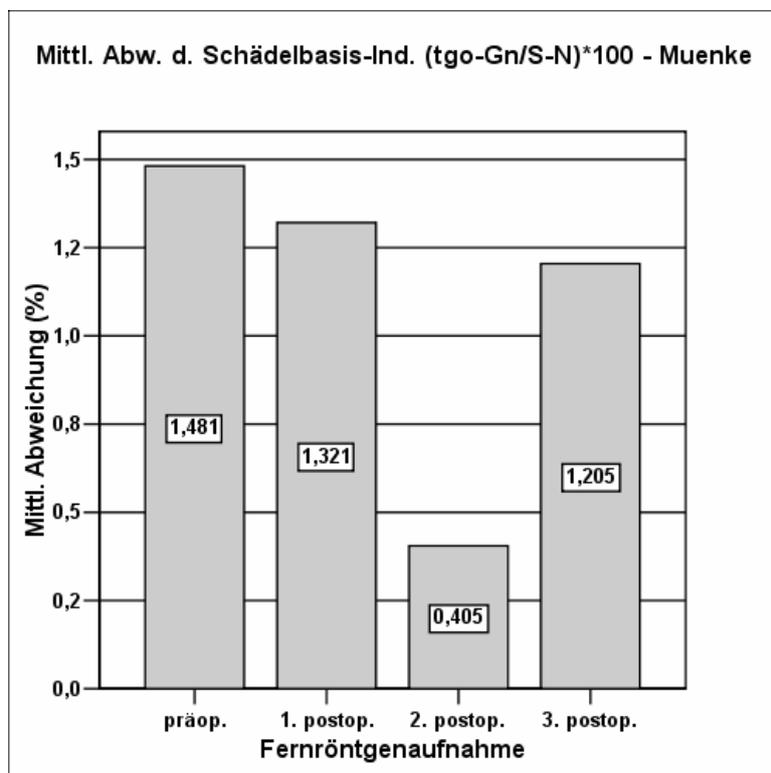


Abb. 121: Zeitlicher Verlauf der mittleren Abweichung des Schädelbasis-Index bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

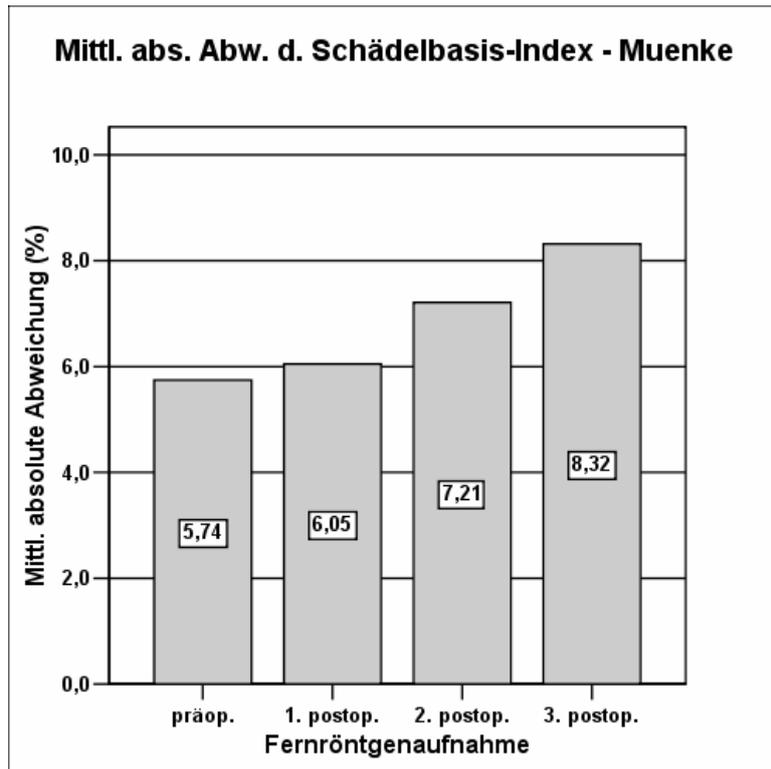


Abb. 122: Zeitlicher Verlauf der mittleren absoluten Abweichung des Schädelbasis-Index bei 13 Kindern mit Muenke-Syndrom

Bezüglich der summarischen Analyse des Schädelbasisindex zeigt sich im untersuchten Patientenkollektiv nur eine diskrete Erhöhung dieser Größe, die sich während der Beobachtungsphase kaum verändert.

Die Tabellen 45 und 46 geben die Ergebnisse der Signifikanzprüfungen bezüglich des Schädelbasis-Index wieder. Zusätzlich ist die Streuung der Abweichungen in den Abbildungen 123 und 124 dargestellt.

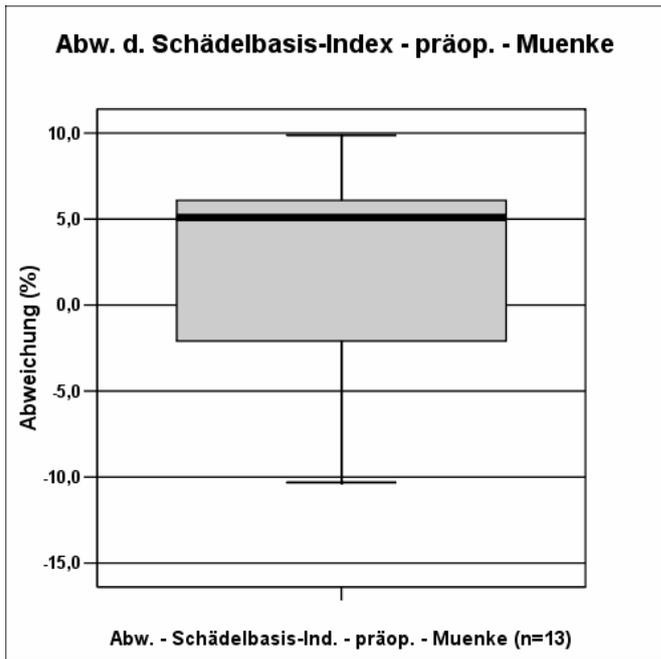


Abb. 123: Boxplot-Darstellung der gemessenen präoperativen Abweichungen des Schädelbasis-Index bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. präop. Schädelbasis-Index-Werte

n	d-(tgo-Gn/S-N)*100 (%)	p KS-Test	p T-Test
13	1,48	0,999	0,429

Tab. 45: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten präoperativen Schädelbasis-Index-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

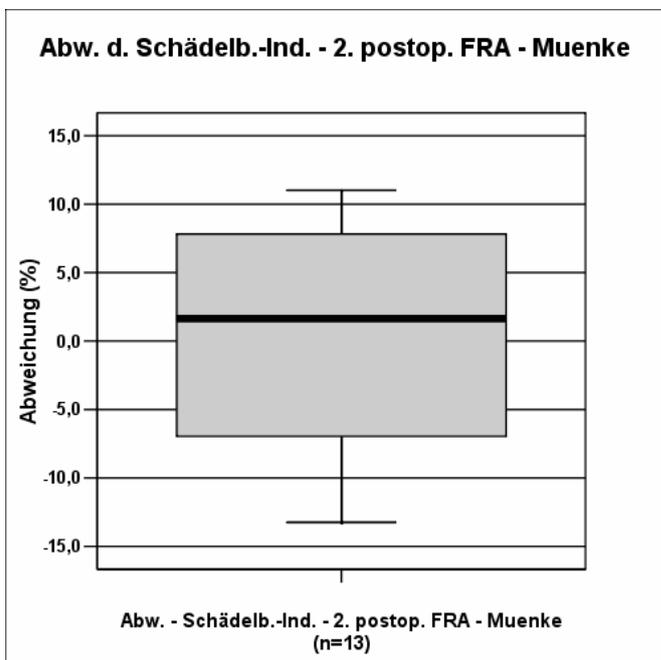


Abb. 124: Boxplot-Darstellung der gemessenen postoperativen Abweichungen des Schädelbasis-Index bei den 13 untersuchten Kindern mit Muenke-Syndrom

Signifikanzprüfung d. postop. Schädelbasis-Index-Werte (2. postop. FRA)

n	d-(tgo-Gn/S-N)*100 (%)	p KS-Test	p T-Test
13	0,41	0,869	0,901

Tab. 46: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten postoperativen Schädelbasis-Index-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Kephalometrische Auswertung - Ergebnisse

Aus den obigen Darstellungen geht hervor, dass die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Abweichungen bezüglich des Schädelbasis-Index nicht signifikant sind.

5.2.11.11 Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen in der präoperativen Messung

In der folgenden Tabelle 47 sind signifikante Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen untereinander bezüglich der präoperativen Messung für das gesamte Patientengut tabellarisch wiedergegeben. Dabei ist neben dem Korrelationskoeffizienten r die jeweilige Anzahl n in Klammern ergänzend hinzugefügt. Hohe und sehr hohe Korrelationen ($r \geq 0,700$) sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Bezüglich der verbalen Beschreibung der Größe des Betrages des Korrelationskoeffizienten sind folgende Abstufungen üblich:

bis 0,2: sehr geringe Korrelation

bis 0,5: geringe Korrelation

bis 0,7: mittlere Korrelation

bis 0,9: hohe Korrelation

über 0,9: sehr hohe Korrelation

Da die Prüfung der Verteilungsform (Kolmogorov-Smirnov-Test) bei allen Variablen eine Normalverteilung bestätigte (siehe entsprechende Tabellen in Abschnitt 4.2.11.1 bis 4.2.11.10), wurde bei der Korrelationsuntersuchung zwischen den einzelnen Variablen bezogen auf die jeweiligen Patientenkollektive die Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson bestimmt.

Muenke-Syndrom

r (n)	S-N	N-Spna	Spna-Spnp	N-tf	TF-tf	tgo-Gn	SNA	NSL-NL	NSL-Ba
S-N		0,910** (13)	0,823** (13)	-0,879** (12)		0,887** (13)			
N-Spna	0,910** (13)		0,867** (13)	-0,708** (12)		0,919** (13)			
Spna-Spnp	0,823** (13)	0,867** (13)		-0,634* (12)		0,866** (13)			
N-tf	-0,879** (12)	-0,708** (12)	-0,634* (12)			-0,665* (12)			
TF-tf									
tgo-Gn	0,887** (13)	0,919** (13)	0,866** (13)	-0,665* (12)					
SNA									
NSL-NL									
NSL-Ba									

Tab. 47: Korrelationen zwischen den einzelnen Variablen bei Kindern mit Muenke-Syndrom (Signifikanzniveau: **:p <= 0,01; *:p <= 0,05)

In den folgenden Abbildungen 125 bis 129 sind für das untersuchte Patientengut bei mittleren bis sehr hohen Korrelationen zwischen jeweils 2 Variablen Scatterplot-Darstellungen mit den entsprechenden Regressionsgeraden wiedergegeben. Die bei den hier untersuchten Patienten bestehenden Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen-Paaren werden differenziert veranschaulicht.

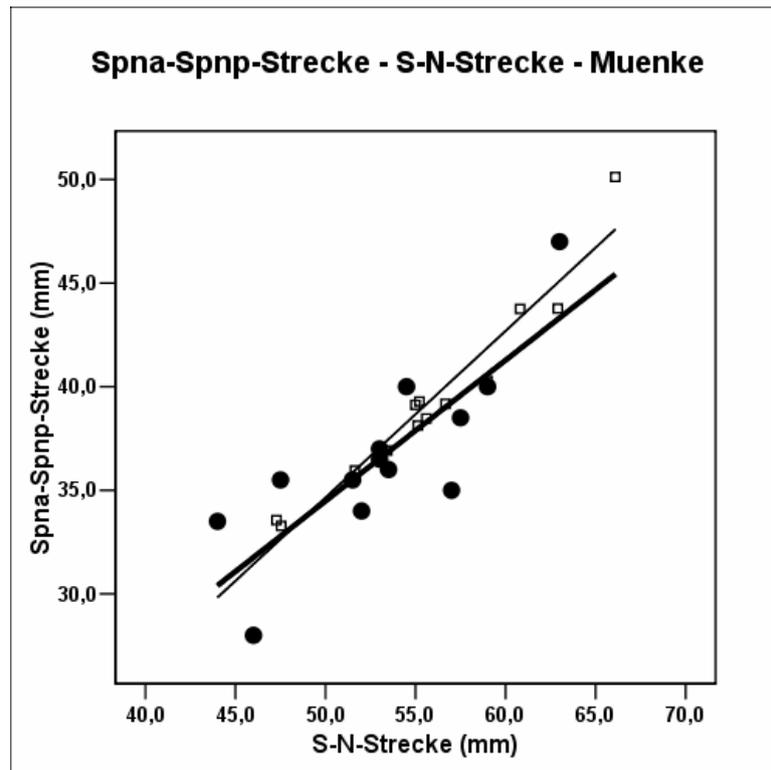


Abb. 125: Scatterplot-Darstellung der Variablen Spna-Spnp-Strecke und S-N-Strecke beim Patientenkollektiv und der Standardgeraden
Legende: □ = Standard
● = Muenke-Patienten

In den Tabellen 48 bis 52 sind für die verschiedenen Diagnosegruppen folgende Größen wiedergegeben:

n = Umfang des Patientenkollektives

r = Korrelationskoeffizient zwischen den jeweils untersuchten Variablen

a = Steigung der Regressionsgeraden $y = ax + b$

b = Schnittpunkt dieser Regressionsgeraden mit der Ordinate.

Korrelation u. lineare Regression S-N-Strecke - Spna-Spnp-Strecke

	Standard	Muenke
n	22	13
r	0,989	0,823
a	0,756	0,680
b	- 3,036	0,494

Tab. 48: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen S-N-Strecke und Spna-Spnp-Strecke beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standard

Aus Abbildung 125 und Tabelle 48 geht hervor, dass die Variablen S-N-Strecke und Oberkieferbasis-Länge beim Muenke-Syndrom dem normalen Entwicklungszusammenhang zwischen den beiden dargestellten Größen ähnlich sind und dass diese Variablen zueinander eine hohe Korrelation aufweisen. Die Regressionsgerade des Muenke-Syndroms zeigt eine kleinere Steigung im Vergleich zur Standardregressionsgeraden sowie einen negativen Schnittpunkt auf der y-Achse, sodass hier ein reduziertes Wachstum der Länge der S-N-Strecke gegenüber der Oberkieferbasis-Länge vorliegt.

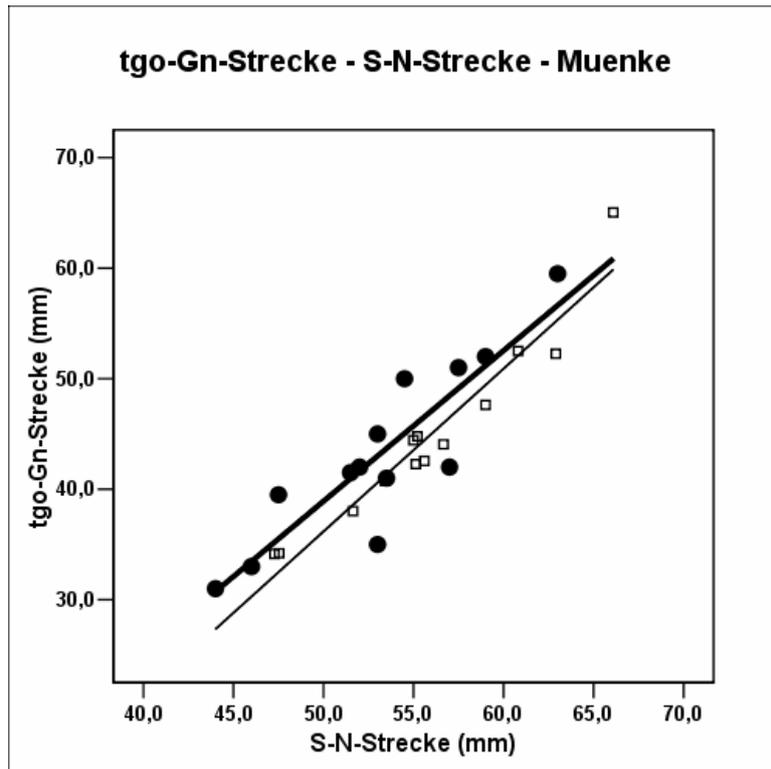


Abb. 126: Scatterplot-Darstellung der Variablen tgo-Gn-Strecke und S-N-Strecke beim Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom und der Standardgeraden
 Legende: □ = Standard
 ● = Muenke-Patienten

Korrelation u. lineare Regression S-N-Strecke - tgo-Gn-Strecke

	Standard	Muenke
n	22	13
r	0,986	0,887
a	1,373	1,363
b	- 32,155	- 29,224

Tab. 49: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen S-N-Strecke und tgo-Gn-Strecke beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standard

Auch bei dieser Gegenüberstellung verläuft die Gerade des Muenke-Syndroms mit einer Steigung ähnlich der Standardgeraden, wobei die Mehrzahl der Messpunkte des Muenke-Syndroms deutlich oberhalb der Sollgeraden liegt. Dies zeigt, dass Muenke-Patienten eine gegenüber der Unterkieferbasis-Länge reduzierte Länge der vorderen Schädelbasis aufweisen.

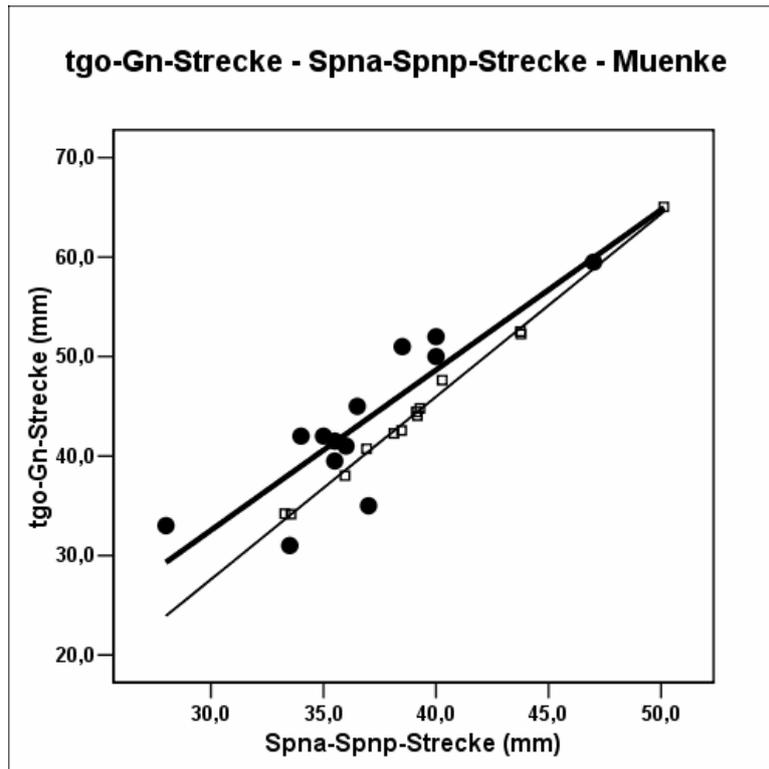


Abb. 127: Scatterplot-Darstellung der Variablen tgo-Gn-Strecke und Spna-Spnp-Strecke beim Patientekollektiv mit Muenke-Syndrom und der Standardgeraden
 Legende: □ = Standard
 ● = Muenke-Patienten

Korrelation u. lineare Regression Spna-Spnp-Strecke - tgo-Gn-Strecke

	Standard	Muenke
n	22	13
r	0,998	0,866
a	1,817	1,611
b	- 26,711	- 15,791

Tab. 50: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen Spna-Spnp-Strecke und tgo-Gn-Strecke beim untersuchten Patientekollektiv einschließlich Standard

Da die Mehrzahl aller eingezeichneten Messpunkte bezüglich der Patienten mit Muenke-Syndrom links der vorgegebenen Standardgeraden liegt, bedeutet dies, dass in dieser Patientengruppe das Wachstum der Oberkieferbasis-Strecke gegenüber der Entwicklung der Unterkieferbasis-Länge leicht reduziert ist.

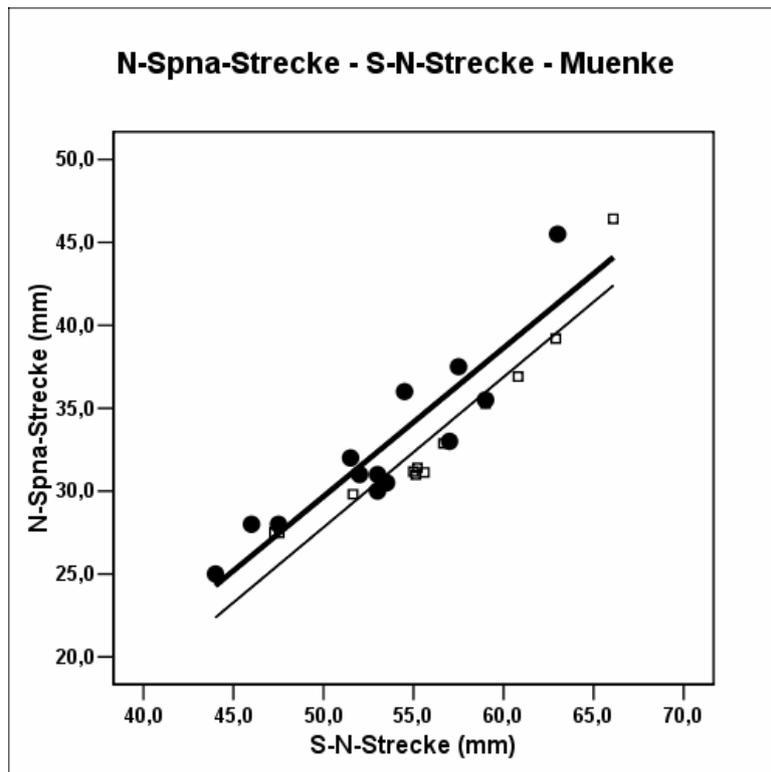


Abb. 128: Scatterplot-Darstellung der Variablen N-Spna-Strecke und S-N-Strecke beim Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom und der Standardgeraden
 Legende: □ = Standard
 ● = Muenke-Patienten

Korrelation u. lineare Regression S-N-Strecke - N-Spna-Strecke

	Standard	Muenke
n	22	13
r	0,976	0,910
a	0,908	0,896
b	- 17,060	- 15,124

Tab. 51: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen S-N-Strecke und N-Spna-Strecke beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standard

Die Messpunkte der Patienten mit Muenke-Syndrom liegen links von der vorgegebenen Standardkurve, wobei die Steigung von beiden Geraden (Patientenkollektiv mit

Muenke-Syndrom, Sollwerte) annähernd gleich ist. Dies bedeutet, dass bei diesen Patienten mit Muenke-Syndrom die Entwicklung der S-N-Strecke gegenüber der Entwicklung der vorderen Mittelgesichtshöhe tendenziell reduziert ist.

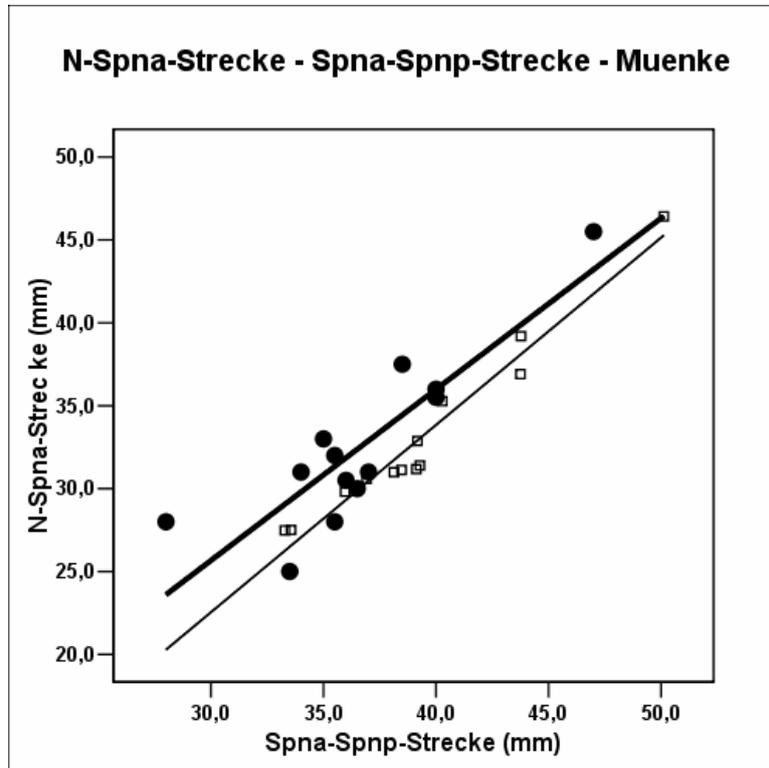


Abb. 129: Scatterplot-Darstellung der Variablen N-Spna-Strecke und Spna-Spnp-Strecke beim Patientenkollektiv mit Muenke-Syndrom und der Standardgeraden
 Legende: □ = Standard
 ● = Muenke-Patienten

Korrelation u. lineare Regression Spna-Spnp-Strecke - N-Spna-Strecke

	Standard	Muenke
n	22	13
r	0,996	0,867
a	1,211	1,032
b	- 13,846	- 5,304

Tab. 52: Größen bezüglich Korrelation und linearer Regression bei den Variablen Spna-Spnp-Strecke und N-Spna-Strecke beim untersuchten Patientenkollektiv einschließlich Standard

Die Mehrzahl aller eingezeichneten Punkte liegt links der vorgegebenen Standardgeraden, sodass bei diesen Patienten das Wachstum der Oberkieferbasis-Länge (Spna-Spnp-Distanz) gegenüber der Entwicklung der vorderen Mittelgesichtshöhe (N-Spna-Strecke) reduziert ist.

5.3 Ergebnisse der intrakraniellen Volumenbestimmung

5.3.1 Übersichtsdarstellung der präoperativen Volumenwerte

Die präoperativ ermittelten intrakraniellen Volumina der 4 Kinder mit Muenke-Syndrom sind nach Geschlecht getrennt in den Abbildungen 130 und 131 zusammen mit dem jeweiligen Normbereich wiedergegeben.

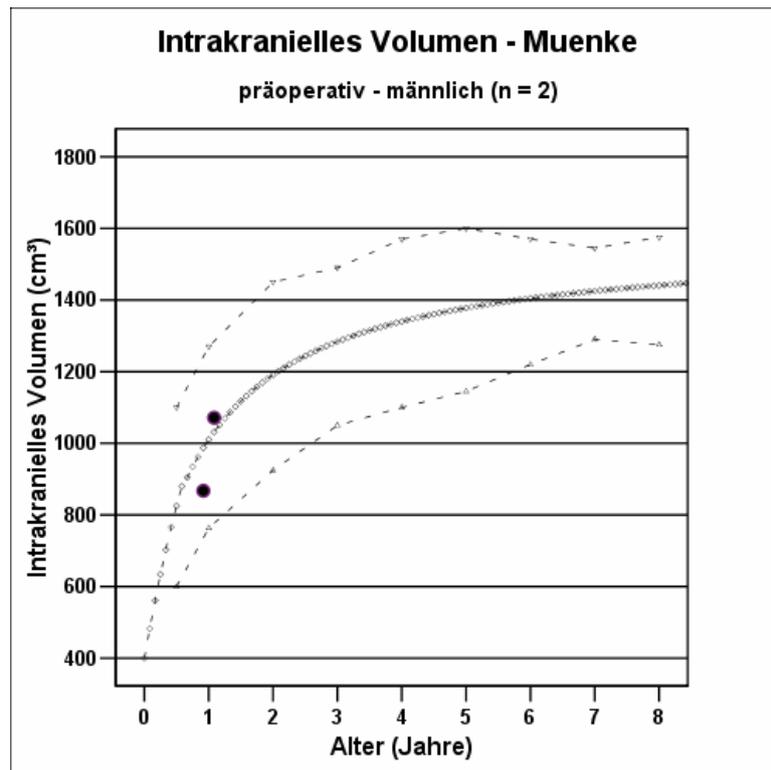


Abb. 130: Ermittelte präoperative intrakranielle Volumina bei Jungen mit Muenke-Syndrom
Legende: ● ermittelte Volumen-Werte (n = 2),
◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
▽ Obergrenze, Δ Untergrenze

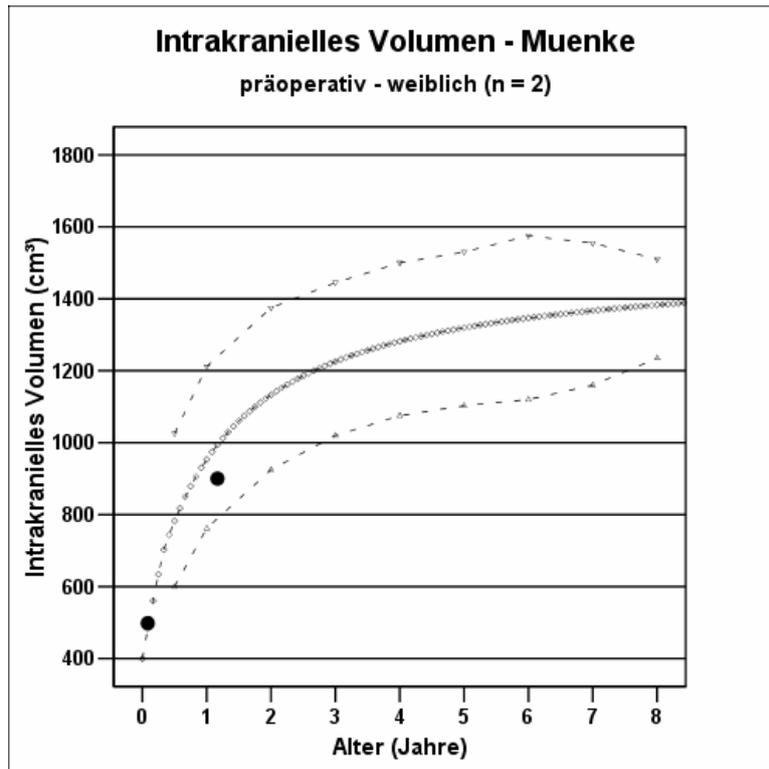


Abb. 131: Ermittelte präoperative intrakranielle Volumina bei Mädchen mit Muenke-Syndrom

Legende: ● ermittelte Volumen-Werte (n=2),
◇ altersabhängige Sollwerte mit 95 %igem Konfidenzintervall
▽ Obergrenze, △ Untergrenze

Aus obigen Abbildungen 130 und 131 geht hervor, dass bei den untersuchten Muenke-Kindern bezüglich des intrakraniellen Volumens keine große Abweichungen vom vorgegebenen Normbereich zu sehen sind und die ermittelten Werte unmittelbar in der Nähe der Sollkurve liegen.

5.3.2 Zusammenfassende Analyse der präoperativen Werte des intrakraniellen Volumens

In Abbildung 132 ist für jeden untersuchten Patienten mit einem Muenke-Syndrom die jeweilige prozentuale Abweichung seines präoperativ ermittelten intrakraniellen Rauminhaltes vom altersentsprechenden Normwert dargestellt.

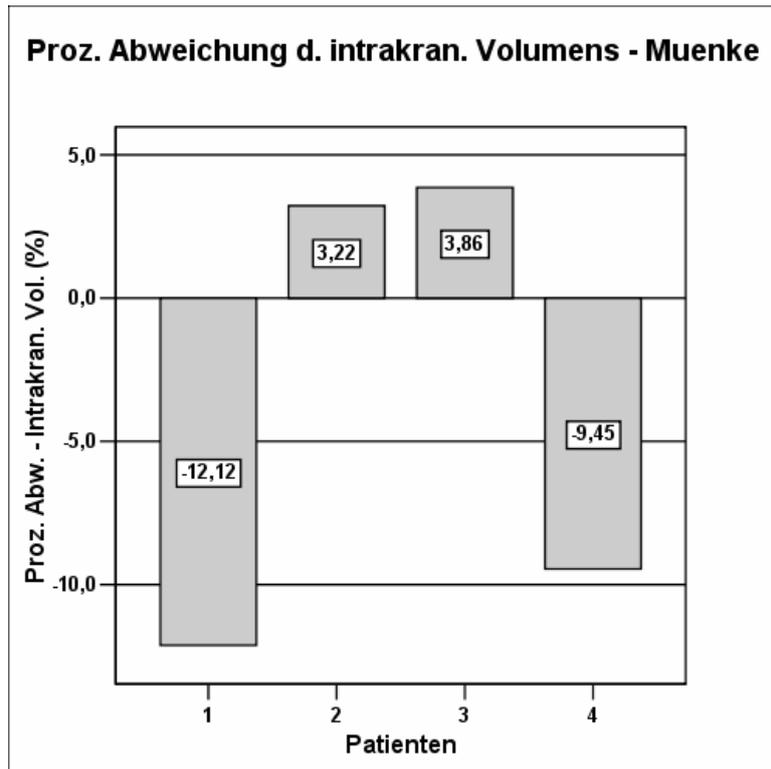


Abb. 132: Prozentuale Abweichung des präoperativ ermittelten intrakraniellen Volumens bei 4 Kindern mit Menke-Syndrom

Aus der obigen Abbildung geht hervor, dass bei 2 Patienten eine mittelgradige Reduktion des präoperativen intrakraniellen Volumens zu beobachten ist, während bei den beiden anderen eine diskrete Erhöhung der Schädelkapazität präoperativ vorliegt.

In den folgenden Boxplott-Darstellungen der Abbildungen 133, 134 und 135 ist für die gesamte Patientengruppe und nach Jungen und Mädchen getrennt der Median mit 25. sowie 75. Perzentil bezüglich der prozentualen Abweichungen des jeweiligen präoperativen intrakraniellen Volumens vom betreffenden Sollwert aufgezeigt. In den entsprechenden Tabellen 53, 54 und 55 sind zudem die mittleren Abweichungen des Volumens (getrennt nach gesamten Patientengut und Jungen sowie Mädchen) mit den Ergebnissen der Testung der Verteilungsform sowie der Signifikanzprüfung wiedergegeben.

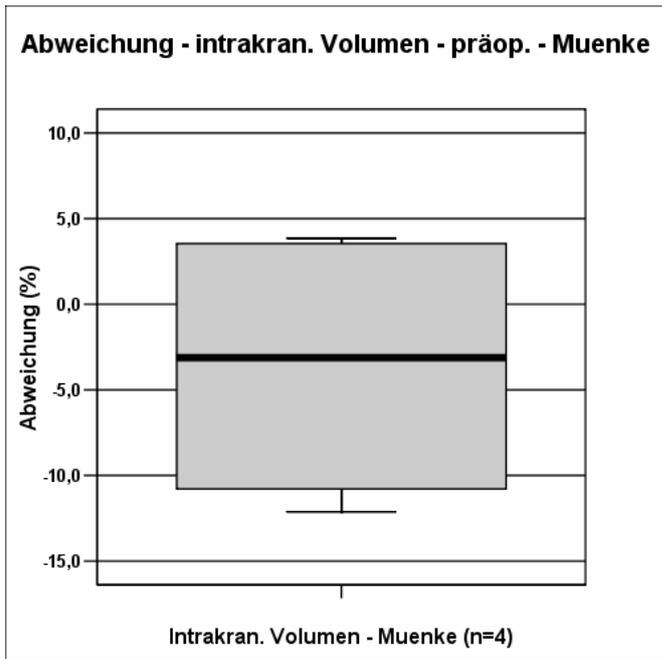


Abb. 133: Boxplot-Darstellung der gemessenen IKV-Wert-Abweichungen beim Muenke-Syndrom (n = 4)

Signifikanzprüfung IKV-Werte

n	d- IKV	p KS-Test	p T-Test
4	-3,62	0,852	0,390

Tab. 53: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten IKV-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

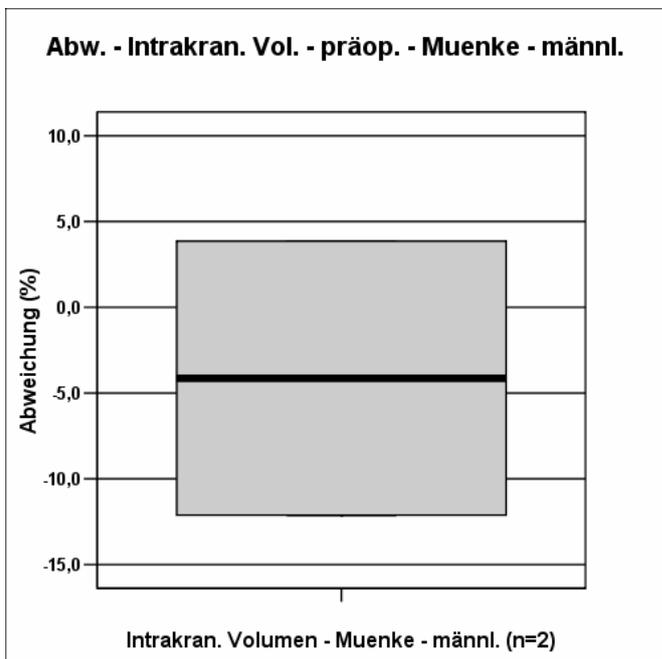


Abb. 134: Boxplot-Darstellung der gemessenen IKV-Wert-Abweichungen bei Jungen mit Muenke-Syndrom (n = 2)

**Signifikanzprüfung IKV-Werte
Muenke - männlich**

n	d- IKV	p KS-Test	p T-Test
2	-4,13	0,999	0,705

Tab. 54: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten IKV-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

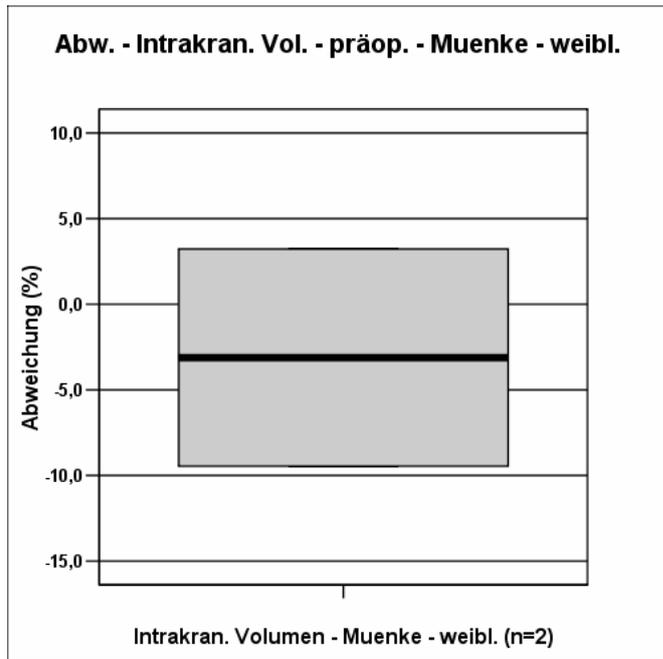


Abb. 135: Boxplot-Darstellung der gemessenen IKV-Wert-Abweichungen bei Mädchen mit Muenke-Syndrom (n = 2)

Signifikanzprüfung IKV-Werte Muenke - weiblich

n	d- IKV	p KS-Test	p T-Test
2	-3,12	0,999	0,604

Tab. 55: Ergebnisse der Signifikanzprüfung bezüglich der ermittelten IKV-Werte sowie des Kolmogorov-Smirnov-Testes

Die obigen Abbildungen zeigen, dass sowohl im gesamten Patientengut als auch bei den Jungen und bei den Mädchen mit Muenke-Syndrom im Durchschnitt eine diskrete Reduktion des präoperativen intrakraniellen Volumens vorliegt, die aber nicht signifikant ist.

6 Diskussion

Das Muenke-Syndrom wird durch eine Pro250Arg-Mutation auf dem Gen verursacht, das den Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor 3 (FGFR 3) kodiert (MUENKE et al. 1996, 1997, WILKIE 1997, GRAHAM et al. 1998, ROBIN 1999), wobei diese Genmutation zu den häufigsten bisher beim Menschen beschriebenen Mutationen zählt (BELLUS et al. 1996, MOLONEY et al. 1997, MUENKE et al. 1997, REARDON et al. 1997, GRAHAM et al. 1998). MOLONEY et al. (1997) sowie HEHR und MUENKE (1999) und SABATINO et al. (2004) gaben für diese Entität eine Prävalenz von 1 bis 3 Fällen bei 30 000 Geburten an. Weitere Untersuchungen zeigen, dass die Mehrzahl dieser syndromalen Kraniosynostose (bis zu 74 %) familiär bedingt sind (LAJEUNIE et al. 1999, EHRENFELS 2000), während andere Publikationen von bis zu 61 % der Fälle von Neumutationen berichten (MOLONEY et al. 1997, REARDON et al. 1997, SABATINO et al. 2004).

Während FGFR-3-Mutationen in vielen Fällen Minderwuchs verursachen (SHIANG et al. 1994, BELLUS et al. 1995, TAVORMINA et al. 1995), zeigen Patienten mit dem Aminosäureaustausch Pro250Arg auf dem FGFR 3-Gen ein vollkommen normales Knochenlängenwachstum. Allerdings weisen diese Personen kraniofaziale Veränderungen unterschiedlichen Ausmaßes und gelegentlich extrakranielle Veränderungen, wie Anomalien der Hände und Füße auf (BELLUS et al. 1996, MUENKE et al. 1997).

Das Muenke-Syndrom zeigt eine große Variabilität von klinischen Symptomen. Mehr als 70 % der Patienten weisen eine Synostosierung der Koronarnaht auf (MUENKE et al. 1997, MOLONEY et al. 1997, SABATINO et al. 2004). In einigen Fällen wurde auch eine Makrozephalie ohne Koronarnahtsynostose beschrieben, weiterhin wurde in seltenen Fällen auch ein Kleeblattschädel gesehen (GOLLA et al. 1997, LAJEUNIE et al. 1999, CASSILETH et al. 2001). Faziale Veränderungen bei Patienten mit einem Muenke-Syndrom können Mittelgesichtshypoplasie, Hypertelorismus, antimongoloider Lidachsenverlauf oder eine Ptosis sein (GOLLA et al. 1997, MUENKE et al. 1997, LAJEUNIE et al. 1999). Bei 26 bis 42 % der Patienten mit Muenke-Syndrom treten extrakranielle Anomalien auf, wie beispielsweise fingerhutähnliche Mittelphalangen, kegelförmige Epiphysen, knöcherne Fusionen von Handwurzel- und Fußwurzelknochen

(insbesondere calcaneocuboide Fusionen) und Brachydaktylien sowie breite Großzehen (MOLONEY et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, LOWRY et al. 2001, TRUSEN et al. 2003). Zudem werden bei annähernd 30 % der Muenke-Patienten Entwicklungsverzögerungen und Lernschwierigkeiten beobachtet (GOLLA et al. 1997, MUENKE et al. 1997, REARDON et al. 1997, GROSSO et al. 2003). Weiterhin tritt in einigen Fällen auch eine Innenohrschwerhörigkeit bei betroffenen Patienten auf (HOLLWAY et al. 1998, LOWRY et al. 2001).

Es gibt mehrere mögliche Erklärungen für die verschiedenen phänotypischen Effekte der Pro250Arg-Mutation in Exon 7 von FGFR 3. Der Aminosäureaustausch Pro250Arg könnte beispielsweise die Ligandenbindung in der Art verändern, dass der Rezeptor durch einen üblicherweise unpassenden Liganden aktiviert wird, der überwiegend in den kranialen Suturen exprimiert ist (PASSOS-BUENOS et al. 1999). Weiterhin könnte die Ligandenbindungsaffinität durch die Pro250Arg-Mutation gesteigert sein (ANDERSON et al. 1998, IBRAHIMI et al. 2001) oder sie könnte zu einem Verlust der Ligandenbindungsspezifität führen (YU et al. 2000). Alternativ dazu könnte die Mutation Pro250Arg die ligandenunabhängige Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden bedingen, die von FGFR 3 in Gang gesetzt werden. Zudem besteht die Möglichkeit, dass die Pro250Arg-Mutation die Fähigkeit von FGFR 3 verstärkt, ohne Ligandenbindung Heterodimere mit anderen FGFRs zu bilden. Weiterhin könnte eine Stabilisierung der aktiven Formation der Tyrosinkinase-Domäne ursächlich für eine Initiierung der intrazellulären Signalkaskade sein (MOHAMMADI et al. 1996, WEBSTER u. DONOGHUE 1997). Daraus würde dann eine ligandenabhängige oder ligandenunabhängige Aktivierung des Rezeptors resultieren (BELLUS et al. 1996, WILKIE et al. 1995a).

Die Frage nach der pathophysiologischen Ursache auf molekularbiologischer Ebene für die für das Muenke-Syndrom typischen Symptome versuchten IBRAHIMI et al. (2004) durch ihre molekulargenetischen Untersuchungen zu beantworten. Dabei zeigte sich, dass der unveränderte FGFR 3 eine hohe Bindungsaffinität ausschließlich für den FGF 1 aufwies, aber keine Affinität bezüglich der anderen untersuchten Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 und 10) zeigte. Weitere Publikationen konnten ebenfalls aufweisen, dass der unveränderte FGFR 3 keine Affinität bezüglich FGF 2 (ORNITZ u. LEDER 1992, CHELLAIAH et al. 1994, LIN et al. 1997), FGF 4

und FGF 6 (LIN et al. 1997) besitzt. Der durch die Pro250Arg-Mutation veränderte FGFR 3 wies bei der genannten Untersuchung (IBRAHIMI et al. 2004) eine 2fache Zunahme der Affinität bezüglich FGF 1 auf. Zudem war beim Pro250Arg-mutierten FGFR 3 eine leichte Affinität zu FGF 2 zu beobachten, während der physiologische, nicht mutierte FGFR 3 keine Bindungskapazität, wie bereits oben erwähnt, bezüglich FGF 2 besaß. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Pro250Arg-Mutation des FGFR 3 durch eine durch diese Mutation bedingte allgemeine Verstärkung der FGF-Bindungsaffinität zum veränderten FGFR 3 zum beschriebenen Muenke-Syndrom führt. Interessanterweise führt die Pro250Arg-Mutation des FGFR 3 zu einer hohen Affinität bezüglich des Fibroblastenwachstumsfaktors 9, hingegen ist die Affinität des FGF 9 zum physiologischen FGFR 3 nur unwesentlich. Die Autoren der vorgestellten Untersuchung nehmen an, dass die außergewöhnliche Affinitätssteigerung des FGF 9 zum mutierten FGFR 3 anzeigt, dass der Fibroblastenwachstumsfaktor 9 eine potentielle pathophysiologische Rolle bei der Genese von Kraniosynostosen spielt. Dies hat insofern eine große Bedeutung, als dass FGF 9 zu einem sehr hohen Maß in Schädelsuturen exprimiert wird (ORNITZ et al. 1996, KIM et al. 1998, RICE et al. 2000).

Bezüglich der beim Muenke-Syndrom nur sehr milde ausgeprägten Veränderungen im Bereich der Gliedmaßen ist folgender Sachverhalt sehr interessant. Patienten mit einem Apert-Syndrom zeigen sehr ausgeprägte Symptome im Bereich der Gliedmaßen, wie beispielsweise Syndaktylien der Hände und Füße (COHEN u. KREIBORG 1995, WILKIE et al. 1996). Als Ursache für das Apert-Syndrom wurden 2 verschiedene Mutationen auf dem FGFR 2-Gen beschrieben, nämlich die Pro253Arg- und die Ser252Trp-Mutation (OLDRIDGE et al. 1997, STEINBERGER et al. 1998). Interessanterweise sind die beschriebenen Syndaktylien bei der Pro253Arg-Mutation deutlicher ausgeprägt als bei der Ser252Trp-Mutation (SLANEY et al. 1996, LAJEUNIE et al. 1999, VON GERNET et al. 2000). Es konnte gezeigt werden, dass beide Apert-Syndrom-Mutationen eine vermehrte Bindung des FGF 7 an den jeweils mutierten FGFR 2 bewirken (YU et al. 2000), wobei die Pro253Arg-Mutation eine größere Bindungskapazität des FGF 7 an den mutierten FGFR 2 (mit Pro253Arg-Mutation) verursacht. Diese im Vergleich zur Ser252Trp-Mutation höhere Affinität des FGF 7 zum durch die Pro253Arg-Mutation mutierten FGFR 2 korreliert nach den

Ergebnissen von VON GERNET et al. (2000) mit einer stärkeren Ausprägung der Syndaktylien beim Apert-Syndrom mit Pro253Arg-Mutation. IBRAHIMI et al. (2004) konnten zeigen, dass die Pro250Arg-Mutation auf dem FGFR 3-Gen, die mit der Pro253Arg-Mutation auf dem FGFR 2-Gen korreliert, mit einer fehlenden Affinität von FGF 7 und FGF 10 an den mutierten FGFR 3 (mit Pro250Arg-Mutation) verbunden ist. Diese nicht bestehende Bindungskapazität der FGF 7 und FGF 10 an den mutierten FGFR 3 (mit Pro250Arg-Mutation) ist, in Abgrenzung zu den stark ausgebildeten Extremitäten-Symptomen beim Apert-Syndrom mit Pro252Arg-Mutation, vereinbar mit der sehr milden Ausprägung von Veränderungen im Bereich der Extremitäten beim Muenke-Syndrom (IBRAHIMI et al. 2004).

Im Vergleich zu diesen nur geringfügig ausgebildeten Veränderungen an den Extremitäten beim Muenke-Syndrom beeinträchtigen die mit dieser syndromalen Fehlbildung verbundenen kraniofazialen Symptomen die betroffenen Patienten in einem höheren Ausmaß.

Das Muenke-Syndrom zeichnet sich durch einen sehr variablen Phänotypus aus, sodass Verwechslungen mit einem Saethre-Chatzen-, Pfeiffer- oder auch Crouzon-Syndrom auftreten können (ROBIN 1999). Aufgrund der nur kurz zurückliegenden Klassifikation dieser syndromalen Kraniosynostose existieren bisher nur wenige metrische und quantitative Angaben in der Literatur, die zum Vergleich zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung herangezogen werden können.

Betroffene Patienten zeigen in vielen Fällen eine beidseitige Koronarnahtsynostose, die meist eine Brachyzephalie verursacht (BELLUS et al. 1996, MUENKE et al. 1997, GOLLA et al. 1997, LAJEUNIE et al. 1999, LOWRY et al. 2001, SABATINO et al. 2004). So wurde in der vorliegenden CT-Untersuchung bei 7 Patienten mit Muenke-Syndrom im Durchschnitt eine signifikante Verkürzung der Schädellänge (SL) von 13,16 % gefunden ($p = 0,001$). GRAHAM et al. (1998) stellten bei der anthropometrischen Untersuchung einer erwachsenen Patientin mit Muenke-Syndrom eine Kopflänge von 15 cm fest, die in Höhe des 25. Perzentils lag. Zusätzlich befand sich die Kopfbreite dieser Patienten mit 13,5 cm mehr als 2 Standardabweichungen über dem altersentsprechenden Durchschnittswert. Dagegen war in der vorliegenden Auswertung bei 7 Muenke-Patienten im Mittel eine diskrete Verkürzung der maximalen Schädelbreite (SB) von 1,64 % zu verzeichnen. In Abgrenzung zu der kaum veränderten

Schädelbreite in der Parietalregion war im anterioren Schädelbereich die interkoronare Distanz bei diesen 7 Kindern mit Muenke-Syndrom um durchschnittlich 8,62 % signifikant vergrößert ($p = 0,036$), was bei dieser syndromalen Fehlbildung auf ein kompensatorisches Transversalwachstum unter Berücksichtigung der gestörten Sagittalentwicklung hinweist. Ebenfalls in einem sehr hohen Ausmaß war in der vorliegenden Untersuchung die intertemporale Distanz (ITD) bei 6 auswertbaren Muenke-Kindern mit durchschnittlich 16,70 % vergrößert ($p = 0,018$), wodurch ein überdimensionales Breitenwachstum in der Orbitaregion angedeutet wird. Weiterhin weist auch die bei 6 Muenke-Kindern um durchschnittlich 5,96 % verbreiterte bilateral-interorbitale Distanz (BIOD) auf den beim Muenke-Syndrom beobachteten Hypertelorismus hin (GRAHAM et al. 1998, LOWRY et al. 2001). Dieses Symptom wird außerdem durch die verbreiterte anteriore und mittlere interorbitale Distanz (AIOD, MIOD) bestätigt, die in der vorliegenden Studie bei 5 Patienten mit Muenke-Syndrom um 8,95 % bzw. 9,85 % erhöht waren. Auch GRAHAM et al. (1998) fanden bei einem 9,5 Monate alten Muenke-Kind mit Turribrachycephalie einen Interkanthalabstand von 3 cm, der für dieses Alter in Höhe des 95. Perzentils lag. Weiterhin stellte die gleiche Autorengruppe bei einem 28 Monate alten Mädchen mit Muenke-Syndrom einen Interkanthalabstand in Höhe des 90. Perzentils fest. Zudem berichteten LOWRY et al. (2001) über ein Mädchen mit Muenke-Syndrom, das im Alter von 3 Jahren und 8 Monaten einen Interkanthalabstand von 3,4 cm und einen Interpupillarabstand von 5,6 cm aufwies. Beide Werte liegen über dem 97. Perzentil. Weiterhin beschrieben LOWRY et al. (2001) die klinischen Symptome eines 34-jährigen Mannes mit Muenke-Syndrom, der neben einer Brachycephalie einen relativ großen Interpupillarabstand von 6,6 cm (97. Perzentil) sowie einen Interkanthalabstand von 3,5 cm (91. Perzentil) aufwies. Diese Ergebnisse unterstreichen das überdurchschnittliche Breitenwachstum in der Orbitaregion beim Muenke-Syndrom.

Im Gegensatz zur überdimensionalen Transversalentwicklung war das Sagittalwachstum in der Orbitaregion bei den in der vorliegenden Untersuchung ausgewerteten Muenke-Kindern diskret bis leicht beeinträchtigt, wobei die mediale Orbitawand-Länge (MOL) im Durchschnitt um 21,19 % signifikant reduziert war ($p = 0,0001$). Dagegen zeigte sich die laterale Orbitawand-Länge (LOL) mit einer sehr diskreten Verminderung von 0,83 % im Vergleich zu den von WAITZMAN et al.

(1992b) angegebenen Durchschnittswerten so gut wie nicht verändert. Zusätzlich war der laterale Orbitawand-Winkel (LOW) bei 6 auswertbaren Muenke-Patienten im Durchschnitt um 24,71 % signifikant vergrößert ($p = 0,002$), wodurch die zentrale Orbitaachse beidseits leicht nach lateral abweicht und der klinische Eindruck des Hypertelorismus verstärkt wird. Dagegen scheint eine Protrusio bulborum beim Muenke-Syndrom nicht charakteristisch zu sein, da dieses Symptom bei den typischen Merkmalen für dieses Krankheitsbild fehlt und bei einigen Patientenbeschreibungen in der Literatur das Vorliegen einer Protrusio aktiv negiert wird (GOLLA et al. 1997, GRAHAM et al. 1998). Dieser klinische Eindruck wird durch die untersuchte Bulbusprotrusion (BP) bei 5 Muenke-Kindern in der vorliegenden CT-Auswertung leicht unterstrichen, da hier im Mittel nur eine durchschnittliche Zunahme von 7,11 % zu verzeichnen war, die keine Signifikanz aufwies.

Wie bereits oben erwähnt tritt bei über 70 % der Patienten mit einem Muenke-Syndrom eine beidseitige, manchmal auch einseitige Koronarnahtsynostose auf, wobei zusätzlich bei etwa 60 % der betroffenen Patienten eine unterschiedlich ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie sowie eventuell eine Gesichtasymmetrie beobachtet werden kann (MUENKE et al. 1997, HEHR u. MUENKE 1999, LOWRY et al. 2001, SABATINO et al. 2004). Die mit der Koronarnahtsynostose verbundene Brachyzephalie wird durch die in der vorliegenden Auswertung bei 13 analysierten Muenke-Patienten beobachtete verkürzte vordere Schädelbasis-Länge (S-N-Strecke) verdeutlicht, die präoperativ im Mittel um 4,73 % verkleinert war und im weiteren postoperativen Verlauf bis zu einer mittleren Verkürzung von 5,91 % weiter abnahm. Zusätzlich war bezüglich der Schädelbasis der NSL-Ba-Winkel während der Beobachtungsphase etwa konstant um durchschnittlich 6,7 % vergrößert. Das mit einer Brachyzephalie verbundene, unterschiedlich ausgeprägte „frontal bossing“ wird bei den 13 hier analysierten Muenke-Kindern durch die präoperativ deutlich um durchschnittlich 47,81 % vergrößerte Stirnhöhe (TF-tf-Strecke) charakterisiert. Unmittelbar postoperativ ist eine operativ bedingte Verkleinerung der Stirnhöhe festzustellen, die im weiteren Verlauf annähernd konstant bleibt, aber immer noch eine Vergrößerung von 30,7 % im Durchschnitt aufweist. Auch die sagittale Ausdehnung der Stirnprominenz, die durch die N-tf-Distanz charakterisiert wird, zeigt präoperativ eine

mittlere Vergrößerung von 112,88 %, die nach der Operation und im weiteren postoperativen Verlauf an Größe verliert, um schließlich bei der 3. postoperativen Messung eine durchschnittliche Erhöhung von 66,16 % zu erreichen. Das bilaterale frontoorbitale Advancement zeigt somit einen positiven und nachhaltigen Einfluss auf die Entwicklung der Stirnkonfiguration, ohne dass auch hier eine normale frontale Schädelform im weiteren Wachstum erwartet werden kann.

Die von mehreren Arbeitsgruppen (MUENKE et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, HEHR u. MUENKE 1999, LOWRY et al. 2001, SABATINO et al. 2004) beobachtete Mittelgesichtshypoplasie wird durch die in der vorliegenden Untersuchung festgestellte Verkürzung der Oberkieferbasis-Länge (Spna-Snpn-Strecke) bestätigt, wobei präoperativ eine mittlere Verminderung von 6,84 % verzeichnet werden konnte, die im weiteren postoperativen Verlauf diskret abnahm. Dagegen demonstriert der nur wenig veränderte SNA-Winkel, der eine nicht-signifikante Verkleinerung bis zu maximal 2,04 % aufwies, eine annähernd orthognathe sagittale Position des Oberkiefers in Bezug zur vorderen Schädelbasis. Im Gegensatz hierzu weist die leichte Vergrößerung des Oberkieferinklinationswinkels (NSL-NL-Winkel), der präoperativ um durchschnittlich 46,21 % erhöht war und postoperativ diskret kleiner wurde, auf eine diskrete Wachstumsbeeinträchtigung im posterioren Mittelgesichtsbereich hin. Auch die nur sehr gering, um maximal 1,9 % im Durchschnitt verkleinerte vordere Mittelgesichtshöhe (N-Spna-Strecke) weist auf eine annähernd dem Normwert entsprechende vertikale Mittelgesichtsentwicklung beim Muenke-Syndrom hin. Dagegen ist die Unterkieferbasis-Länge (tgo-Gn-Strecke) bei den 13 hier analysierten Muenke-Patienten im Durchschnitt primär um 3,5 % signifikant verkürzt und reduziert sich im weiteren Verlauf bis zu 4,94 % im Durchschnitt. So könnte auch beim Muenke-Syndrom eine Manifestation der genetisch bedingten systemischen Wachstumsstörung am Unterkiefer vermutet werden, wobei der Schädelbasis-Index $((tgo-Gn/S-N)*100)$ bei diesem Krankheitsbild während der Kontrollphase annähernd normal bleibt.

Zur weiteren Analyse der bei einigen Kraniosynostoseformen beobachteten Verkleinerung des intrakraniellen Volumens wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls die intrakranielle Kapazität von Patienten mit Muenke-Syndrom untersucht, wobei hier die Schädelkapazität von nur 4 Kindern ausgewertet werden konnte. Die bei diesen 4

Patienten anhand von standardisierten CT-Aufnahmen ermittelten Volumenwerte wurden mit den von LICHTENBERG (1960) angegebenen Standardwerten verglichen. Dabei resultierte bei diesen 4 Patienten insgesamt eine mittlere Reduktion des intrakraniellen Volumens von 3,62 %. Die von mehreren Autorengruppen (MOLONEY et al. 1997, GRAHAM et al. 1998, CASSILETH et al. 2001) beim Muenke-Syndrom gelegentlich beobachtete Makrozephalie konnte in der vorgestellten Untersuchung bei keinem Muenke-Patienten gesehen werden. Bezüglich des intrakraniellen Volumens beim Muenke-Syndroms sind in der Literatur keine vergleichbaren quantitativen Angaben zu finden. Dies liegt zum einen daran, dass dieses Syndrom erst vor kurzem nach speziellen molekulargenetischen Untersuchungen identifiziert und beschrieben werden konnte (MUENKE et al. 1997). Zum anderen wurde diese Fehlbildung bisher häufig mit dem Saethre-Chatzen-Syndrom verwechselt, da klinisch beide Erkrankungen ähnliche Symptome aufweisen können und so die Unterscheidung aufgrund der klinischen Charakteristik Schwierigkeiten bereiten kann.

Das Muenke-Syndrom, dessen Ursache in einer Pro250Arg-Mutation (C749G) auf dem FGFR 3-Gen liegt, wurde erstmals von BELLUS et al. (1996) sowie MUENKE et al. (1997) beschrieben und klassifiziert. Diese Mutation wurde bei allen hier untersuchten Muenke-Patienten zur Diagnosesicherung molekulargenetisch bestätigt. Mehrere klinische Untersuchungen konnten zeigen, dass der Phänotyp dieser Fehlbildung unterschiedlich ausgeprägt ist, was natürlicherweise die Diagnosestellung aufgrund klinisch und röntgenologisch erhobener Befunde erschweren kann. Die typischen kraniofazialen Symptome dieser syndromalen Kraniosynostose, wie beispielsweise die Brachyzephalie, das anterior betonte Transversalwachstum des Schädels, das "frontal bossing", der Hypertelorismus sowie die meist nur leicht ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie konnten durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen bestätigt werden. Als mögliche Ursache für diese kraniofazialen Symptome fanden IBRAHIMI et al. (2004) auf molekularbiologischer Ebene eine erhöhte Affinität des FGF 9 an den durch die Pro250Arg-Mutation veränderten FGFR 3, wobei der physiologische FGFR 3 keinen FGF 9 bindet. Die pathophysiologische Rolle des FGF 9 beim Muenke-Syndrom wird zudem dadurch bestärkt, dass dieser Fibroblastenwachstumsfaktor 9 in einem sehr hohen Ausmaß in den Schädelsuturen

exprimiert ist (ORNITZ et al. 1996, KIM et al. 1998, RICE et al. 2000). Dieser Sachverhalt gibt zum einen Einblick in den molekulargenetischen Ursachenkomplex für das Muenke-Syndrom. Zum anderen lassen diese Ergebnisse therapeutische Ansatzpunkte für eine ursächliche Behandlung dieser Fehlbildung vermuten, die selbstverständlich nur durch weitere Studien möglich wird.

7 Zusammenfassung

Das Muenke-Syndrom, das auch als FGFR3-Koronarsynostose-Syndrom oder als Muenke-Typ-Kraniosynostose bezeichnet wird (BELLUS et al. 1996, MUENKE et al. 1997, WILKIE 1997, GRAHAM et al. 1998) ist eine seit Mitte der Neunziger Jahre bekannte Mutation des Menschen, die familiär oder sporadisch auftritt. Diese Kraniosynostoseform zeichnet sich durch einen variablen Phänotypus aus, sodass Verwechslungen mit einem Saethre-Chotzen-, Pfeiffer- oder auch Crouzon-Syndrom auftreten können (ADÈS et al. 1994, HOLLWAY et al. 1995).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine möglichst genaue Darstellung der kraniofazialen Schädelkonfiguration von Patienten mit einem molekulargenetisch festgestellten und gesicherten Muenke-Syndrom. Weiterhin sollte bei diesen betroffenen Patienten das weitere kraniofaziale Wachstum nach einem durchgeführten frontoorbitalen Advancement charakterisiert werden.

Während beim Muenke-Syndrom die Extremitäten nur geringfügig ausgebildete Veränderungen, wie beispielsweise knöcherne Fusionen von Handwurzel- und Fußwurzelknochen, aufweisen, sind im Bereich des Kopfes ausgeprägtere Symptome zu erkennen.

Die bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten zu beobachtende beidseitige Koronarsynostose führt zu einer Brachyzephalie, die in der vorliegenden Untersuchung durch eine signifikante Reduktion der Schädellänge (SL, 13,16 %, $p = 0,001$) und eine signifikante Verkürzung der Länge der vorderen Schädelbasis von 4,73 % (S-N-Strecke, $p = 0,002$) bestätigt wurde. Die Verkürzung des Schädels resultiert durch kompensatorische Wachstumsvorgänge in einer Verbreiterung des Kopfes vor allem im anterioren Bereich. So zeigte sich in der vorgestellten Analyse bei den betroffenen Patienten eine signifikante Vergrößerung der interkoronaren Distanz (IKD, 8,62 %, $p = 0,036$) sowie der intertemporalen Distanz (ITD, 16,70 %, $p = 0,018$). Die Verbreiterung der anterioren Schädelregion korreliert mit einem für dieses Krankheitsbild typischen Hypertelorismus. Dieses Symptom konnte durch die im Rahmen der vorgestellten Auswertung ermittelte Vergrößerung der bilateral-interorbitalen Distanz (BIOD, 5,96 %), der anterioren interorbitalen Distanz (AIOD, 8,95 %) und der mittleren anterioren Distanz (MIOD, 9,85 %, $p = 0,026$) bestätigt werden. Die in der vorliegenden Auswertung festgestellte signifikante Vergrößerung des lateralen Orbitawandwinkels

(LOW, bis zu 25,49 %, $p = 0,002$) unterstreicht das für das Muenke-Syndrom typische Symptom des Hypertelorismus. Während die laterale Orbitawand-Länge (LOL) im Vergleich zum Standard kaum verändert ist, zeigt die mittlere Orbitawand-Länge (MOL) in Korrelation zur Verkürzung der vorderen Schädelbasislänge (S-N-Strecke) eine signifikante Reduktion (MOL, bis zu 21,19 %, $p = 0,0001$).

Die mehrfach in der Literatur für das Muenke-Syndrom als typisch erwähnte Mittelgesichtshypoplasie konnte in der vorliegenden Analyse nur begrenzt bestätigt werden. Die Vergrößerung des Oberkieferinklinationswinkels (NSL-NL-Winkel, 46,21 %, $p = 0,003$) weist zwar auf eine Beeinträchtigung des Wachstums im Bereich des hinteren Mittelgesichts hin. Zudem zeigt die Verkürzung der Oberkieferbasis-Länge (Spna-Spnp-Strecke, 6,84 %, $p = 0,0001$) eine verminderte Sagittalentwicklung des Oberkiefers an. Dagegen weichen die für das Mittelgesichtswachstum charakteristischen Größen wie die vordere Mittelgesichtshöhe (N-Spna-Strecke) und der SNA-Winkel in der vorliegenden Auswertung kaum von der Norm ab, sodass die Mittelgesichtshypoplasie beim Muenke-Syndrom im Vergleich zu anderen Kraniosynostoseformen nur geringfügig ausgeprägt ist. Die leichte Reduktion der Unterkieferbasis-Länge (tgo-Gn-Strecke, 3,4 %, $p = 0,026$) zeigt auch eine diskrete Entwicklungsstörung des Unterkiefers beim Muenke-Syndrom an.

Die mehrfach in der Literatur bei manchen Patienten mit Muenke-Syndrom beobachtete Makrozephalie konnte bei der vorgestellten Analyse des intrakraniellen Volumens nicht bestätigt werden. Hier konnte bei 4 untersuchten Patienten eine mittlere Reduktion der Schädelkapazität von 3,62 % ermittelt werden.

Die präoperativen Werte für die Größen, die die Stirnkonfiguration charakterisieren, wie die N-tf-Strecke (sagittale Ausdehnung der Stirnprominenz) und die TF-tf-Strecke (Höhe der Stirnprominenz), bestätigen das für das Muenke-Syndrom typische "frontal bossing". Dabei zeigt die N-tf-Strecke präoperativ eine signifikante Vergrößerung um 112,88 % ($p = 0,0001$) und die TF-tf-Strecke von 47,81 % ($p = 0,0001$). Während das frontoorbitale Advancement auf die vordere Schädelbasis-Länge und auf das Mittelgesichtswachstum kaum einen Einfluss zeigte, wurde dadurch die Schädelkonfiguration deutlich und nachhaltig verbessert, ohne dass allerdings bei den betreffenden Größen die entsprechenden Normwerte erreicht wurden. So konnte durch den operativen Eingriff die Vergrößerung der N-tf-Strecke von präoperativ 112,88 %

auf 66,16 % bei der 3. postoperativen Kontrolle reduziert werden. Auch die TF-tf-Strecke zeigte bei der 3. postoperativen Kontrolle nur noch eine Vergrößerung von 30,70 % in Abgrenzung zu einer Steigerung von 47,81 % bei der präoperativen Messung.

Weitere molekulargenetischen Untersuchungen bezüglich der Pro250Arg-Mutation auf dem FGFR 3-Gen und seiner unterschiedlichen Affinität zu den verschiedenen FGFs werden die Ursachenzusammenhänge bezüglich der Charakteristik des kraniofazialen Wachstum beim Muenke-Syndrom näher beleuchten und eventuell auch zu einem effektiven therapeutischen Ansatz auf molekulargenetischer Ebene führen.

8 Literaturverzeichnis

Adés LC, Mulley JC, Senga IP:
Jackson-Weiss syndrome: clinical and radiological findings in a large kindred and exclusion of the gene from 7p21 and 5qter.
Am J Med Genet 52: 121 - 130, 1994

Anderson J, Burns HD, Enriquez-Harris P, Wilkie AOM, Heath JK:
Apert syndrome mutations in fibroblast growth factor receptor 2 exhibit increased affinity for FGF ligand.
Hum Mol Genet 7: 1475 - 1483, 1998

Apert E:
De l'acrocéphalosyndactylie.
Bull Soc Med Paris 23: 1310 - 1330, 1906

Bashkin P, Doctrow S, Klagsbrun M, Svahn CM, Folkman J, Vlodavsky I:
Basic fibroblast growth factor binds to subendothelial extracellular matrix and is released by heparitinase and heparin-like molecules.
Biochemistry 28: 1737 - 1743, 1989

Basilico C, Moscatelli D:
The FGF family of growth factors and oncogenes.
Adv Cancer Res 59: 115 - 165, 1992

Bellot F, Crumley G, Kaplow JM, Schlessinger J, Jaye M, Dionne CA:
Ligand-induced transphosphorylation between different FGF receptors.
Embo J 10: 2849 - 2854, 1991

Bellus GA, McIntosh I, Smith FA, Aylsworth AS, Kaitila I, Horton WA, Greenhaw GA, Hecht JT, Francomano H:
A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia.
Nat Genet 10: 357 - 359, 1995

Bellus GA, Gaudenz K, Zackai EH, Clarke LA, Szabo J, Francomano CA, Muenke M:
Identical mutations in three different fibroblast growth factor receptor genes in autosomal dominant craniosynostosis syndromes.
Nat Genet 14: 174 - 176, 1996

Broadbent BH Sr, Broadbent BH Jr, Golden WH:
Bolton standards of dentofacial development growth.
Mosby, St. Louis 1975

Literaturverzeichnis

Cassileth LB, Bartlett SP, Glat PM, Gripp KW, Muenke M, Zackai EH, Whitaker LA:
Clinical characteristics of patients with unicoronal synostosis and mutations of
fibroblast growth factor receptor 3: A Preliminary report.
Plast Reconstr Surg: 1849 - 1854, 2001

Chellaiah AT, McEwen DG, Werner S, Xu J, Ornitz DM:
Fibroblast growth factor receptor (FGFR) 3. Alternative splicing in immunoglobulin-
like domain III creates a receptor highly specific for acidic FGF/FGF-1.
J Biol Chem 269: 11620 - 11627, 1994

Chotzen F:
Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung. Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis
craniofacialis und Hypertelorismus.
Monatsschr Kinderheilkd 55: 97 - 122, 1932

Cohen MM Jr, Kreiborg S:
Hands and feet in the Apert syndrome.
Am J Med Genet 57: 82 - 96, 1995

Cohen MM Jr:
Transforming growth factor beta s and fibroblast growth factors and their receptors: role
in sutural biology and craniosynostosis.
J Bone Miner Res 12: 322 - 331, 1997

Cohen MM Jr, MacLean RE:
Craniosynostosis: diagnosis, evaluation, and management.
Raven Press, New York, 2000

Collmann H, Sörensen N, Krauß J:
Craniosynostosis: Treatment, results and complications.
In: Choux, M., C. Di Rocco, A. D. Hockley, M. Walker, (eds): Pediatric Neurosurgery.
Churchill Livingstone, London: 291 - 322, 1999

Collmann H, Sörensen N, Krauss J, Reinhart E, Pistner H:
Kraniosynostosen – Prinzipien und Risiken der chirurgischen Behandlung.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 20: 178 - 183, 1996

Collmann H:
Diagnostik der Craniostenose. Untersuchungen über die Auswirkung prämaturer
Nahtsynostosen auf das Neurocranium und den intracraniellen Raum.
Habilitationsschrift, Würzburg 1988

Colvin JS, Bohne BA, Harding GW, McEwen DG, Ornitz DM:
Skeletal overgrowth and deafness in mice lacking fibroblast growth factor receptor 3.
Nature Genet 12: 390 - 397, 1996

Coulier F, Pontarotti P, Roubin R, Hartung H, Goldfarb M, Birnbaum D:
Of worms and medn: an evolutionary perspective on the fibroblast growth factor (FGF)
and FGF receptor families.
J Mol Evol 44: 43 - 56, 1997

Crouzon O:
Dysostose cranio-faciale héréditaire.
Bull Soc Med Hop Paris 33: 545 - 555, 1912a

Crouzon O:
Dysostose cranio-faciale héréditaire.
Arch Med Infant 18: 529 - 539, 1912b

Delezoide AL, Benoist-Lasselín C, Legeai-Mallet L, Le-Merrer M, Munnich A,
Vekemans M, Bonaventure J:
Spatio-temporal expression of FGFR 1, 2 and 3 genes during human embryo-fetal
ossification.
Mech Dev. 77: 19 - 30, 1998

De Moerlooze L, Dickson C:
Skeletal disorders associated with fibroblast growth factor receptor mutations.
Curr Opin Genet Dev 7: 378 - 385, 1997

Deng CX, Wynshaw-Boris A, Zhou F, Kuo A, Leder P:
Fibroblast growth factor receptor 3 is a negative regulator of bone growth.
Cell 84: 911 - 921, 1996

Ehrenfels Y:
Mutation in den „fibroblast growth factor“ (FGF)-Receptorgenen FGFR 1,2 und 3 bei
primären Craniosynostosen.
Med Diss, Gießen 2000

Golla A, Lichtner P, Von Gernet S, Winterpacht A, Fairley J, Murken J,
Schuffenhauer S:
Phenotypic expression of the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation
P250R in a large craniosynostosis family.
J Med Genet 34: 683 - 684, 1997

Graham JM Jr, Braddock SR, Mortier GR, Lachman R, Van- Dop C, Jabs EW:
Syndrome of coronal craniosynostosis with brachydactyly and carpal /tarsal coalition
due to Pro250Arg mutation in FGFR3 gene.
Am J Med Genet. 77: 322 - 329, 1998

Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Barlett SP, Glat PM,
Cassileth LB, Mayro R, Zackai EH, Muenke M:
Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: a unique
mutation in the fibroblast growth factor receptor 3.
J Pediatr 132: 714 - 716, 1998

Literaturverzeichnis

Grosso S, Farnetani MA, Berardi R, Bartalini G, Carpentieri M, Galluzzi P, Mostardini R, Morgese G, Balestri P:
Medial temporal lobe dysgenesis in Muenke syndrome and hypochondroplasia.
Am J Med Genet 120A: 88 - 91, 2003

Hampel R:
Perioperative kephalometrische Untersuchung des Schädel-Gesichts-Wachstums bei
Craniosynostosen.
Med Diss, Würzburg 1986

Hamosh A, Scott AF, Amberger J, Valle D, McKusick VA:
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
Hum Mutat 15: 57 - 61, 2000

Hasund A, Jenatschke F, Norderval K, Thunold K, Wisth PJ:
Klinische Kephalmetrie für die Bergentechnik.
University of Bergen, Norway 1973

Hehr U, Muenke M:
Craniosynostosis syndromes: From genes to premature fusion of skull bones.
Mol Genet Meta 68: 139 - 151, 1999

Heldin CH:
Dimerization of cell surface receptors in signal transduction.
Cell 80: 213 - 223, 1995

Heutink P, Vermeij-Keers C, Oostra BA:
The genetic background of craniosynostosis syndromes.
Eur J Hum Genet 3: 312 - 23, 1995

Hollway GE, Phillips HA, Ades LC, Haan EA, Mulley JC:
Localization of craniosynostosis Adelaide type to 4p16.
Hum Molec Genet 4: 681 - 683, 1995

Hollway GE, Suthers GK, Battese KM, Turner AM, David DJ, Mulley JC:
Deafness due to Pro250Arg mutation of FGFR3.
Lancet 351: 877 - 878, 1998

Holtkamp N:
Metrische Analyse der Schädelkalotte sowie der Orbitaregion auf Schädel-CT-
Aufnahmen bei Kindern mit prämaturnen Kraniosynostosen.
Med Diss, Würzburg 2003

Ibrahimi OA, Eliseenkova AV, Plotnikov AN, Yu K, Ornitz DM, Mohammadi M:
Structural basis for fibroblast growth factor receptor 2 activation in Apert syndrome.
Proc Natl Acad Sci USA 98: 7182 - 7187, 2001

Ibrahimi OA, Zhang F, Eliseenkova AV, Linhardt RJ, Mohammadi M:
Proline to arginine mutations in FGF receptor 1 and 3 result in Pfeiffer and Muenke
craniosynostosis syndromes through enhancement of FGF binding affinity.
Hum Mol Genet 13: 69 - 78; 2004

Johnson DE, Williams LT:
Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family.
Adv Cancer Res 60: 1 - 41, 1993

Kan M, Wang F, Xu J, Crabb JW, Hou J, McKeehan WL:
An essential heparin-binding domain in the fibroblast growth factor receptor kinase.
Science 259: 1918 - 1921, 1993

Kato S, Sekine K:
FGF-FGFR signaling in vertebrate organogenesis.
Cell Mol Biol 45: 631 - 638, 1999

Keating MT, Escobedo JA, Williams LT:
Ligand activation causes a phosphorylation-dependent change in platelet-derived
growth factor receptor conformation.
J Biol Chem 263: 12805 - 12808, 1988

Kim HJ, Rice DP, Kettunen PJ, Thesleff I:
FGF-, BMP- and Shh-mediated signalling pathways in the regulation of cranial suture
morphogenesis and calvarial bone development.
Development 125: 1241 - 1251, 1998

Klint P, Claesson-Welsh L:
Signal transduction by fibroblast growth factor receptors.
Front Biosci 4: 165 - 177, 1999

Koszlat T:
Intrakranielle Volumenbestimmung bei Kindern mit isolierten und syndromalen
prämaternen Kraniosynostosen anhand von Schädel- Computertomogrammen.
Med Diss, Würzburg 2002

Laitinen L, Sulamaa M:
Craniosynostosis: Symptoms and results of treatment.
Ann Paediatr Fenn 1: 283 - 296, 1954

Lajeunie E, Le Merrer M, Renier D:
Genetics of craniosynostosis: Update 1994.
Presented at the Consensus Conference on Craniosynostosis, Rome 1995a

Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J, Munnich A, Le Merrer M:
FGFR2 mutation in Pfeiffer syndrome.
Nat Genet 9: 108, 1995b

Literaturverzeichnis

Lajeunie E, El Ghouzzi V, Le Merrer M, Munnich A, Bonaventure J, Renier D:
Sex related expressivity of the phenotype in coronal craniosynostosis caused by the
recurrent P250R FGFR3 mutation.
J Med Genet 36: 9 - 13, 1999

Lichtenberg R:
Radiographie du crane de 226 enfants normaux de la naissance a 8 ans. Impressions
digitiformes, capacité, angles et indices.
Thesis, University of Paris, 1960

Lin HY, Kaplow J, Jaye M, Hayman MJ:
Ligand-binding specificity of human fibroblast growth factor receptor-3 IIIc.
FEBS Lett 411: 389 - 392, 1997

Lin HY, Xu J, Ischenko I, Ornitz DM, Halegona S, Hayman MJ:
Identification of the cytoplasmic regions of fibroblast growth factor (FGF) receptor 1
which play important roles in induction of neurite outgrowth in PC 12 cells by FGF1.
Mol Cell Biol 18: 3762 - 3770, 1998

Lowry RB, Jabs EW, Graham GE, Gerritsen J, Flemming J:
Syndrome of coronal craniosynostosis, Klippel-Feil anomaly, and Sprengel shoulder
with and without Pro250Arg mutation in the FGFR3 gene.
Am J Med Genet 104: 112 - 119, 2001

Mason IJ:
The ins and outs of fibroblast growth factors.
Cell 78: 547 - 552, 1994

Marchac D, Renier D, Brouman S:
Timing of treatment for craniosynostosis and facio-craniosynostosis: a 20-year
experience.
Br J Plast Surg 47: 211 - 222, 1994

Marsh JL, Vannier MW:
Cranial base changes following surgical treatment of craniosynostosis.
Cleft Palate J 23: 9 - 18, 1986

McCarthy JG, Cutting CB:
The timing of surgical intervention in craniofacial anomalies.
Clin Plast Surg 17: 161 - 182, 1990

McWhirter JR, Goulding M, Weiner JA, Chun J, Murre C:
A novel fibroblast growth factor gene expressed in the developing nervous system is a
downstream target of the chimeric homeodomain oncoprotein E2A-Pbx1.
Development 124: 3221 - 3232, 1997

Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW:
Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans.
Nat Genet 11: 462 - 464, 1995

Meyers GA, Day D, Goldberg R, Daentl DL, Przylepa KA, Abrams LJ, Graham JM Jr, Feingold M, Moeschler JB, Rawnsley E, Scott AF, Jabs EW:
FGFR2 exon IIIa and IIIc mutations in Crouzon, Jackson-Weiss, and Pfeiffer syndromes: evidence for missense changes, insertions, and a deletion due to alternative RNA splicing.
Am J Hum Genet 58: 491 - 498, 1996

Mohammadi M, Schlessinger J, Hubbard SR:
Structure of the FGF receptor tyrosine kinase domain reveals a novel autoinhibitory mechanism.
Cell 86: 577 - 587, 1996

Moloney DM, Wall SA, Ashworth GJ, Oldridge M, Glass IA, Francomano CA, Muenke M, Wilkie AO:
Prevalence of Pro250Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis.
Lancet 349: 1059 - 1062, 1997

Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, Pulleyn LJ, Rutland P, Reardon W, Malcolm S, Winter RM:
A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome.
Nat Genet 8: 269 - 274, 1994

Muenke M, Schell U:
Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders.
Trends Genet 11: 308 - 313, 1995

Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Markowitz RI, Robin NH, Nwokoro N, Mulvihill JJ, Losken HW, Mulliken JB, Guttmacher AE, Wilroy RS, Clarke LA, Hollway G, Ades LC, Haan EA, Mulley JC, Cohen MM Jr, Bellus GA, Francomano CA, Moloney DM, Wall SA, Wilkie AO:
A common mutation in the fibroblast growth factor receptor (FGFR3) gene defines a new craniosynostosis syndrome.
17th Annual David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis. Lake Arrowhead, California, 26. Sept - 1. Oct, 1996

Literaturverzeichnis

Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Markowitz RI, Robin NH, Nwokoro N, Mulvihill JJ, Losken HW, Mulliken JB, Guttmacher AE, Wilroy RS, Clarke LA, Hollway G, Ades LC, Hann EA, Mulley JC, Cohen MM Jr, Bellus GA, Francomano CA, Moloney DM, Wall SA, Wilkie AO: A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. Am J Hum Genet 60: 555 - 564, 1997

Mühling J:
Zur operativen Behandlung der prämaternen Schädelnahtsynostosen.
Habilitationsschrift, Würzburg 1986

Oldridge M., Wilkie AO, Slaney SF, Poole MD, Pulleyn LJ, Rutland P, Hockley AD, Wake MJ, Goldin JH, Winter RM:
Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome.
Hum Mol Genet 4: 1077-1082, 1995

Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Muenke M, Moloney DM, Twigg SR, Heath JK, Howard TD, Hoganson G, Gagnon DM, Jabs EW, Wilkie AO: Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII-IgIII linker of FGFR2. Hum Mol Genet 6: 137 - 143, 1997

Ornitz DM, Leder P:
Ligand specificity and heparin dependence of fibroblast growth factor receptors 1 and 3. J Biol Chem 267: 16305 - 16311, 1992

Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, Gao G, Goldfarb M:
Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. J Biol Chem 271: 15292 - 15297, 1996

Otto AW:
Lehrbuch der pathologischen Anatomie.
Rücker, Berlin 1830

Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, Cohen MM, Jabs EW:
Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. Am J Hum Genet 57: 321 - 328, 1995a

Park WJ, Meyers GA, Li X, Theda C, Day D, Orlow SJ, Jones MC, Jabs EW:
Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson-Weiss syndromes show allelic heterogeneity and phenotypic variability. Hum Mol Genet 4: 1229 - 1233, 1995b

- Passos-Bueno MR, Wilcox WR, Jabs EW, Sertie AL, Alonso LG, Kitch H:
Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations.
Hum Mut 14: 115 - 125, 1999
- Persing J, Babler W, Winn HR, Jane J, Rodeheaver G:
Age as a critical factor in the success of surgical correction of craniosynostosis.
J Neurosurg 54: 601 - 606, 1981
- Peters KG, Werner S, Chen G, Williams LT:
Two FGF receptor genes are differentially expressed in epithelial and mesenchymal
tissues during limb formation and organogenesis in the mouse.
Development 114: 233 - 243, 1992
- Pfeiffer RA:
Dominant erbliche Akrozehalosyndaktylie.
Kinderheilkd 90: 301 - 320, 1964
- Plotnikov AN, Schlessinger J, Hubbard SR, Mohammadi M:
Structural basis for FGF receptor dimerization and activation.
Cell 98: 641- 650, 1999
- Reardon NW, Van Herwerden L, Rose C, Jones B, Malcolm S, Winter RM:
Crouzon syndrome is not linked to craniosynostosis loci at 7p and 5qter.
J Med Genet 31: 219-221, 1994a
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S:
Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome.
Nat Genet 8: 98-103, 1994b
- Reardon W, Wilkes D, Rutland P, Pulleyn LJ, Malcolm S, Dean JC, Evans RD, Jones
BM, Hayward R, Hall CM, Nevin NC, Baraitser M, Winter RM:
Craniosynostosis associated with FGFR3 Pro250Arg mutation results in a range of
clinical presentations including unisutural sporadic craniosynostosis.
J Med Genet 34: 632 - 636, 1997
- Reinhart E:
Differenzierte Analyse des kraniofazialen Wachstums bei isolierten und syndromalen
prämaturnen Kraniosynostosen.
Habilitationsschrift, Würzburg 2000
- Rice DP, Aberg T, Chan Y, Tang Z, Kettunen PJ, Pakarinen L, Maxson RE, Thesleff I:
Integration of FGF and TWIST in calvarial bone and suture development.
Development 127: 1845 - 1855, 2000
- Rickwood D:
Growth factors.
Oxford university press, 1993

Literaturverzeichnis

Robin NH:

Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis.

Plast Reconstr Surg 103: 1060 - 1070, 1999

Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, Malcolm S,

Winter RM, Oldridge M, Slaney SF, Poole MD, Wilkie AOM:

Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes.

Nat Genet 9: 173 - 176, 1995

Sabatino G, Di Rocco F, Zampino G, Tamburrini G, Caldarelli M, Di Rocco C:

Muenke syndrome.

Child's Nerv Syst 20: 297 - 301, 2004

Saethre H:

Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomologie).

Dtsch Z Nervenheilkd 117: 533 - 555, 1931

Segner D, Hasund A:

Individualisierte Kephalmetrie.

Franklin, Hamburg 1994

Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, De-Die-Smulders C, Viskochil

DH, Stewart JM, Wolff G, Ohashi H:

Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome.

Hum Mol Genet 4: 323 - 328, 1995

Schwarz AM:

Die Röntgenostatik.

Urban und Schwarzenberg, Wien 1958

Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winocur ST,

Wasmuth JJ:

Mutations in the transmembrane domain of FGFR 3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia.

Cell 78: 335 - 342, 1994

Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AO:

Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome.

Am J Hum Genet 58: 923 - 932, 1996

Smallwood PM, Munoz-Sanjuan I, Tang P, Macke JP, Hendry SH, Gilbert DJ,

Copeland NG, Jenkins NA, Nathans J:

Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors: new members of the FGF family implicated in nervous system development.

Proc Natl Acad Sci USA 93: 9850 - 9857, 1996

Steinberger D, Reinhartz T, Unsold R, Müller U:
FGFR2 mutation in clinically nonclassifiable autosomal dominant craniosynostosis with pronounced phenotypic variation.
Am J Med Genet 66: 81-86, 1996

Steinberger D, Vriend G, Mulliken JB, Müller U:
The mutations in FGFR2-associated craniosynostoses are clustered in five structural elements of immunoglobulin-like domain III of the receptor.
Hum Genet 102: 145 - 150, 1998

Tartaglia M, Valeri S, Velardi F, Di Rocco C, Battaglia PA:
Trp290Cys mutation in exon IIIa of the fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene is associated with Pfeiffer syndrome.
Hum Genet 99: 602 - 606, 1997a

Tartaglia M, Di Rocco C, Lajeunie E, Valeri S, Velardi F, Battaglia PA:
Jackson-Weiss syndrome: identification of two novel FGFR2 missense mutations shared with Crouzon and Pfeiffer craniosynostotic disorders.
Hum Genet 101: 47 - 50, 1997b

Tavormina PL, Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Wilkin DJ, Lachman RS, Wilcox WR, Rimoin DL, Cohn DH, Wasmuth JJ:
Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3.
Nat Genet 9: 321 - 328, 1995

Tessier P:
Relationship of craniosynostosis to craniofacial dysostosis, and to faciostenosis – a study with therapeutic implications.
Plast Reconstr Surg 48: 224 - 237, 1971

Trusen A, Beissert M, Collmann H, Darge K:
The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome and Muenke-type mutation.
Pediatr Radiol 33: 168 - 172, 2003

Valentin B:
Die Korrelations-(Koppelungs-)Missbildungen, erläutert am Beispiel der Acrocephalosyndactylie.
Acta Orthop Scand 9: 235 - 316, 1938

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

Von Gernet S, Schuffenhauer S, Golla A, Lichtner P, Balg S, Muhlbauer W, Murken J, Fairley JD, Meitinger T:
Craniosynostosis suggestive of Saethre-Chotzen syndrome: clinical description of a large kindred and exclusion of candidate regions on 7p.
Am J Med Genet 63: 177 - 184, 1996

Von Gernet S, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley JD:
Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery.
Clin Genet 57: 137 - 139, 2000

Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE:
Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: I. Accuracy and reproductibility.
Cleft Palate Craniofac J 29: 112 - 117, 1992a

Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE:
Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: II. Normal values and growth trends.
Cleft Palate Craniofac J 29: 118 - 128, 1992b

Webster MK, Donoghue DJ:
FGFR activation in skeletal disorders: too much of a good thing.
Trends Genet 13: 178 - 182, 1997

Wilkie AO, Moriss-Kay GM, Jones EY, Heath JK:
Functions of fibroblast growth factors and their receptor.
Curr Biol 5: 500 - 507, 1995a

Wilkie AO, Yang SP, Summers D, Poole MD, Reardon W, Winter RM:
Saethre-Chotzen syndrome associated with balanced translocations involving 7p21: three further families.
J Med Genet 32: 174 - 180, 1995b

Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P:
Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome.
Am J Hum Genet 58: 923 - 932, 1996

Wilkie AO:
Craniosynostosis: genes and mechanisms.
Hum Mol Genet 6: 1647 - 1656, 1997

Williams AF, Barclay AN:
The immunoglobulin superfamily-domain for cell surface recognition.
Annu Rev Immunol 6: 381 - 405, 1988

Xu X, Weinstein M, Li C, Naski M, Cohen RI, Ornitz DM, Leder P, Deng C:
Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)-mediated reciprocal regulation loop
between FGF8 and FGF10 is essential for limb induction.
Development 125: 753 - 765, 1998

Yamaguchi TP, Harpal K, Henkemeyer M, Rossant J:
FGFR-1 is required for embryonic growth and mesodermal patterning during mouse
gastrulation.
Genes Dev 8: 3032 - 3044, 1994

Yamasaki M, Miyake A, Tagashira S, Itoh N:
Structure and expression of the rat mRNA encoding a novel member of the fibroblast
growth factor family.
J Biol Chem 271: 15918 - 15921, 1996

Yayon A, Klagsbrun M, Esko JD, Leder P, Ornitz DM:
Cell surface, heparin-like molecules are required for binding of basic fibroblast growth
factor to its high affinity receptor.
Cell 64: 841 - 848, 1991

Yu K, Herr AB, Waksman G, Ornitz DM:
Loss of fibroblast growth factor receptor 2 ligand-binding specificity in Apert syndrome.
Proc Natl Acad Sci USA 97: 14536 - 14541, 2000

Danksagungen

Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. Reinhart danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die freundliche und fachliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Jürgen Reuther, der mir die Möglichkeit gab, dieses interessante Thema in seiner Klinik zu bearbeiten. Weiterhin möchte ich ihm sehr herzlich für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation sowie für Übernahme des Korreferates danken.

Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. Hartmut Collmann für die sehr kollegiale und äußerst freundliche Zusammenarbeit und seine sehr entgegenkommende Unterstützung bei der Bearbeitung dieser Thematik.

Zusätzlich möchte ich Frau Carina Benesch für ihre unermüdliche und schnelle Hilfe beim Korrekturlesen besonders herzlich danken.

Zudem bin ich Herrn Jürgen Dietz für die konstruktive und schnelle Unterstützung bei der Gestaltung des Layouts und beim Korrekturlesen sehr dankbar.

Darüber hinaus danke ich Frau Friedegund Prauser und Herrn Adolf Prauser für ihre sehr geduldige und immer freundliche Hilfestellung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Phuoc Long Phan The

1 Dao Duy Tu
Hue, Vietnam

Jetzt: Lindenstraße 31
63785 Obernburg a. Main
Tel.: 0176 / 27466181
E-Mail: anhlong67@hotmail.com

geboren am 20. Mai 1967 in Hue, Vietnam
verheiratet, 1 Sohn

Schulbildung

Mai 1973 Mai 1978	Grundschule „Phu Hoa B“ Hue, Vietnam
September 1978 Juni 1982	Gymnasium „Nguyen Du“ (6. bis 9. Schuljahr, „Secondary school“) Hue, Vietnam
September 1982 März 1985	Gymnasium „Gia Hoi“ (10. bis 12. Schuljahr, „High school“) Hue, Vietnam Abschluss: Abitur am 24. Mai 1985

Hochschulstudium

September 1985 Oktober 1991	Studium der Humanmedizin, Universität Hue, Vietnam Abschluss: Staatsexamen am 26. Oktober 1991
Dezember 1991 Oktober 1995	Studium der Zahnmedizin, Universität Ho Chi Minh City, Vietnam Abschluss: Staatsexamen am 3. Oktober 1995
Januar 1996 Juni 1998	Studium der Anglistik, Universität Hue, Vietnam Abschluss: Diplomprüfung am 20. Juni 1998
seit April 2003	Promotionsstudium Zahnmedizin Universität Würzburg

Berufstätigkeit

Dezember 1995 September 2002	Wissenschaftlicher Assistent als Arzt und Zahnarzt Abteilung für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Central-Hospital Hue, Vietnam
Januar 2003 Dezember 2003	Wissenschaftlicher Mitarbeiter Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Universität Würzburg

Weiterbildung

September 2002 Dezember 2002	Sprachintensivkurs Deutsch, Sprachinstitut Kreuzberg Bonn
März 2003	Sprachintensivkurs Deutsch, Universität Würzburg
August 2003	Sprachintensivkurs Deutsch, Universität Würzburg

Besondere Kenntnisse

- Sprachkenntnisse:
 - Englisch (gute Kenntnisse)
 - Deutsch (gute Kenntnisse)
- EDV-Kenntnisse (Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft Powerpoint, Microsoft Access, Adobe Photoshop)

Weitere Tätigkeiten

- seit September 2002 wissenschaftliche Mitarbeit in der interdisziplinären Arbeitsgruppe für Kraniofaziale Chirurgie der Universität Würzburg mit Tätigkeitsschwerpunkt „Charakteristik des kraniofazialen Wachstums bei der FGFR3-assoziierten Koronarnahtsynostose, sog. Muenke-Kraniosynostose“

Hobbys und Interessen

- Sport (Badminton, Fitness)
- Moderne Musik

Obernburg, 10. März 2006