

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

---

**Intrakranielle Volumenbestimmung bei Kindern mit isolierten und  
syndromalen prämaternen Kraniosynostosen  
anhand von Schädel-Computertomogrammen**

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

vorgelegt von  
Thorsten Koszlat  
aus Troisdorf

Würzburg, April 2002





Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. E. Reinhart  
Korreferent: Professor Dr. med. Dr. med. dent. J. F. Reuther  
Dekan: Professor Dr. med. V. ter Meulen

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2002

Der Promovend ist Zahnarzt.



**Meiner Mutter**  
**In großer Dankbarkeit**



# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Klassifizierung der Kraniosynostosen</b>	<b>4</b>
2.1	Einteilung nach den Schädelformen	5
2.2	Einteilung nach den Schädelnähten	8
2.3	Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten	8
<b>3</b>	<b>Ätiologie und Pathogenese der Kraniosynostosen</b>	<b>9</b>
3.1	Humangenetische Ursachenforschung	9
3.2	Isolierte Kraniosynostosen	11
3.2.1	Trigonozephalus	11
3.2.2	Plagiozephalus	12
3.2.3	Brachyzephalus	14
3.2.4	Skaphozephalus	15
3.3	Syndromale Kraniosynostosen	16
3.3.1	Apert-Syndrom	16
3.3.2	Crouzon-Syndrom	17
3.3.3	Saethre-Chatzen-Syndrom	19
3.3.4	Pfeiffer-Syndrom	20
3.3.5	Muenke-Syndrom	22
3.3.6	Kraniofrontonasale Dysplasie (Cohen-Syndrom)	23

<b>4</b>	<b>Operative Therapie</b>	<b>25</b>
4.1	Bilaterales frontoorbitales Advancement	25
4.2	Kalottenremodellierung	27
<b>5</b>	<b>Methoden zur Darstellung des intrakraniellen Volumens</b>	<b>28</b>
5.1	Direkte Messungen des intrakraniellen Volumens	29
5.2	Indirekte Messungen des intrakraniellen Volumens	30
5.2.1	Anthropometrische Verfahren zur indirekten indirekten Volumenbestimmung	30
5.2.2	Intrakranielle Volumenberechnungen anhand von Röntgenbildern	32
5.2.3	Indirekte Volumenbestimmung anhand der Computertomographie	35
5.3	Altersentsprechende Durchschnittswerte des intrakraniellen Volumens	37
<b>6</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>41</b>
6.1	Patientengut	41
6.2	Standardwerte für das intrakranielle Volumen	44
6.3	Untersuchungsmethode zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens	46
6.4	Evaluierung der angewendeten Methode	48
<b>7</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>50</b>
7.1	Analyse des präoperativen intrakraniellen Volumens	50
7.1.1	Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen	50
7.1.1.1	Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen aller Diagnosegruppen	50
7.1.1.2	Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen aller Diagnosegruppen mit Ausnahme des Apert-Syndroms	52
7.1.2	Geschlechtsspezifische Differenzierung	53

7.1.2.1	Geschlechtsspezifische Differenzierung der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Diagnosegruppen einschließlich des Apert-Syndroms	<b>53</b>
7.1.2.2	Geschlechtsspezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens aller Diagnosegruppen mit Ausnahme des Apert-Syndroms	<b>54</b>
7.1.3	Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens	<b>55</b>
7.1.3.1	Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens bei Jungen	<b>57</b>
7.1.3.2	Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens bei Mädchen	<b>59</b>
7.2	Analyse des postoperativen intrakraniellen Volumens	<b>61</b>
7.2.1	Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens	<b>61</b>
7.2.2	Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens bei Jungen	<b>63</b>
7.2.3	Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens bei Mädchen	<b>65</b>
7.3	Diagnosespezifische Abweichungen der präoperativen und postoperativen intrakraniellen Volumina von den Standardwerten	<b>66</b>
7.3.1	Absolute Abweichungen im gesamten Patientengut	<b>66</b>
7.3.1.1	Absolute Abweichungen bei Jungen	<b>68</b>
7.3.1.2	Absolute Abweichungen bei Mädchen	<b>70</b>
7.3.2	Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwert im gesamten Patientengut	<b>72</b>

7.3.2.1	Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwerte bei Jungen	<b>74</b>
7.3.2.2	Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwerte bei Mädchen	<b>76</b>
7.4	Graphische Darstellung der präoperativen intrakraniellen Volumina	<b>78</b>
7.4.1	Isolierte Kraniosynostosen	<b>78</b>
7.4.1.1	Trigonocephalus	<b>78</b>
7.4.1.2	Plagiocephalus	<b>80</b>
7.4.2	Syndromale Kraniosynostosen	<b>82</b>
7.4.2.1	Apert-Syndrom	<b>82</b>
7.4.2.2	Crouzon-Syndrom	<b>84</b>
7.4.2.3	Pfeiffer-Syndrom	<b>86</b>
7.4.2.4	Muenke-Syndrom	<b>87</b>
7.4.2.5	Saethre-Chotzen-Syndrom	<b>89</b>
7.5	Graphische Darstellung der postoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina	<b>91</b>
7.5.1	Graphische Darstellung der isolierten postoperativen intrakraniellen Volumina	<b>92</b>
7.5.1.1	Trigonocephalus	<b>92</b>
7.5.1.2	Plagiocephalus	<b>93</b>
7.5.2	Graphische Darstellung der syndromalen postoperativen intrakraniellen Volumina	<b>94</b>
7.5.2.1	Apert-Syndrom	<b>94</b>
7.5.2.2	Crouzon-Syndrom	<b>96</b>
7.5.2.3	Pfeiffer-Syndrom	<b>99</b>
7.5.2.4	Saethre-Chotzen-Syndrom	<b>101</b>



<b>8</b>	<b>Diskussion</b>	<b>102</b>
8.1	Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens	<b>102</b>
8.2	Vergleich unterschiedlich verfügbarer Standardwerte für das intrakranielle Volumen	<b>104</b>
8.3	Ergebnisvergleich der präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina	<b>107</b>
8.3.1	Isolierte Kraniosynostosen	<b>107</b>
8.3.2	Syndromale Kraniosynostosen	<b>112</b>
8.4	Ergebnisvergleich der postoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina	<b>117</b>
8.5	Kraniosynostosen und intrakranielle Hypertonie	<b>122</b>
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>124</b>
<b>10</b>	<b>Literaturliste</b>	<b>127</b>



# **1 Einleitung und Problemstellung**

Die Schädelentwicklung beim Menschen ist ein sehr komplexer Vorgang mit einer unter anderem zahlreichen Vielfalt an differenten, auch geschlechtsspezifisch unterschiedlichen physiologischen Schädelformen und Schädelgrößen, die zu einem für jeden Menschen charakteristischen Aussehen beitragen. Neben dieser individuellen Erscheinungsvielfalt können eine Reihe von pathologischen Schädelformen nuanciert werden. Die Genese für die Vielfalt dieser pathologischen Schädelformen kann in einer Störung der frühkindlichen Wachstumszonen liegen, deren wichtigste Ursachen innerhalb der Schädelnähte zu suchen sind. Eine solche Beeinträchtigung des Schädelwachstums kann durch eine prämatüre Verknöcherung der Syndesmosen und Synchronosen sowohl der Schädelbasis als auch der Kalotte bedingt sein.

Bei einer zu frühen Synostosierung einer Schädelnaht führt dies zu einer Störung des Wachstums senkrecht zum Verlauf der betroffenen Naht und gleichzeitig zu einem kompensatorischen Wachstum in Richtung der betroffenen Naht (VIRCHOW 1851). Dabei können nicht nur Verknöcherungen von Einzelnähten beobachtet werden, sondern auch komplexe, mehrere Schädelnähte betreffende Synostosierungen sowie syndromgebundene Kraniosynostosen auftreten, die mit Wachstumsstörungen anderer Körperregionen, zum Beispiel Syndaktylien der Hände und Füße, verbunden sein können. Abhängig von der Anzahl der betroffenen Suturen wird das klinische und pathologische Erscheinungsbild entscheidend mit beeinflusst. So haben Einzelnahtsynostosierungen oftmals nur eine lokal begrenzte Deformierung der Schädelkalotte mit entsprechenden ästhetischen Einschränkungen und lokaler Beeinflussung der angrenzenden Weichgewebe zur Folge. Durch das kompensatorische Wachstum in Verlaufsrichtung dieser betroffenen Suturen werden weitere pathologische Folgen, wie eine mögliche Reduktion des intrakraniellen Volumens und Erhöhung des intrakraniellen Druckes, teilweise kompensiert.

Weiterhin wird bei syndromgebundenen Synostosierungen nicht nur das Wachstum der Schädelkalotte (Neurokranium), sondern auch das des Gesichtsschädels (Viszerokranium) mit eventuell resultierender Mittelgesichtshypoplasie, mangelhafter Ausdehnung des Nasenrachenraumes und Hypertelorismus, beeinflusst.

Die Ursache einer Wachstumsstörung im Schädelbereich kann sowohl genetischer, traumatischer, als auch metabolischer Herkunft sein.

So beschreibt bereits VIRCHOW (1851) in seiner Vortragsreihe vor der Würzburger Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft „Über den Kretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen“ die Möglichkeit des Einflusses der mineralischen Wasserzusammensetzung auf das Schädelwachstum. So vermutete er, daß ein Jodmangel, der bereits intrauterin beim Fötus vorhanden ist, zu Synostosierungen der Schädelnähte und weiteren komplexen Wachstumsstörungen führen kann. Bei einer postnatalen Reduktion oder Mangel von Jod über das Trinkwasser schienen die Wachstumsstörungen und Synostosen nicht so ausgeprägt.

Durch ein unnatürliches, in seiner Ausdehnung gehemmtes Schädelwachstum und der daraus resultierenden Schädeldeformierung ergibt sich ein direkter Einfluß auf die intrakranielle Kapazität und den intrakraniellen Druck. Das resultierende verminderte Raumangebot kann zu einer Steigerung des Hirndrucks und zu einer Optikusatrophie mit Visusminderung führen, die ohne entsprechende Behandlung eine völlige Erblindung verursachen kann. Der pathologisch erhöhte intrakranielle Druck, der durch ein Mißverhältnis zwischen Schädelinhalt und Schädelkapazität (Kraniostenose) (SCHÜLLER 1929, DAVID et al. 1982) hervorgerufen wird, kann weiterhin zu einer Minderung der intellektuellen Leistungsfähigkeit führen.

Eine verminderte Ausdehnung des Nasenrachenraumes aufgrund einer ausgeprägten Mittelgesichtshypoplasie hat folgenschwere Auswirkungen auf das stomatognathe System und die Atemwege. Es kommt zu einer Beeinträchtigung der Nahrungsaufnahme und somit zu weiteren Entwicklungsstörungen.

Desweiteren führt ein nicht der gesellschaftlichen Norm entsprechendes Aussehen zu sozialen Ausgrenzungen, was eine zusätzliche psychosoziale Belastung darstellt.

Das ausgeprägte klinische Erscheinungsbild von Kraniosynostosen bedingt in vielen Fällen ein interdisziplinäres Behandlungskonzept von pädiatrischen Neurochirurgen, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgen, Kinderärzten, Hals-, Nasen-, Ohrenärzten und Kieferorthopäden.

Aufbauend auf der Tongue-in-groove-Technik von TESSIER (1967) und dem frühen bilateralen Advancement von MARCHAC (1978) wird am Würzburger Klinikum ein standardisiertes Osteotomieschema angewandt.

Dabei werden durch eine nahtorientierte Osteotomie bis an die Schädelbasis mehrere Suturen eröffnet und durch eine Ausformung und Vorverlagerung der frontoorbitalen Knochensegmente eine Minderung des intrakraniellen Druckes und Steigerung des intrakraniellen Volumens erreicht (MÜHLING 1986). Eine vor der Repositionierung individuell durchgeführte Ausformung der entnommenen Knochensegmente kann anatomische, funktionelle und ästhetische Fehlbildungen korrigieren. In der Regel sollte die Operation zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat erfolgen, da in diesem Alter aufgrund des weiterhin ausgeprägten Schädel- und Hirnwachstums eine größere Beeinträchtigung der unmittelbar betroffenen Organe (Gehirn, Augen) verhindert wird und aufgrund der hohen Ossifikationspotenz eine komplikationslosere Reossifizierung operativ entstehender knöcherner Defekte erreicht wird. Zusätzlich wird die Progredienz der frühzeitigen Verknöcherung mit Hemmung des weiteren Schädelwachstums durch die Operation unterbrochen.

Da es eine Vielzahl unterschiedlicher Nahtfusionen mit isolierten oder syndromgebundenen Synostosierungen der Schädelnähte gibt, stellt sich die Frage nach dem Reduktionsausmaß des intrakraniellen Volumens. Zusätzlich ergibt sich die Frage nach der spezifischen Verminderung der intrakraniellen Kapazität bei den einzelnen isolierten und syndromalen Fehlbildungen.

Im Rahmen dieser Dissertation soll eine Analyse der präoperativen intrakraniellen Volumina von Kindern mit unterschiedlichen Kraniosynostoseformen anhand standardisierter Schädelcomputertomogrammen dargestellt werden. Zudem sollten, soweit möglich, anhand postoperativer CT-Aufnahmen im begrenztem Umfang peri- und postoperative Veränderungen der intrakraniellen Kapazität analysiert werden.

## **2 Klassifizierung der Kraniosynostosen**

Die Klassifizierung von Kraniosynostosen unterliegt aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien und klinischen Varianzen keinem einheitlichen Einteilungskonzept. In der Literatur sind eine Vielzahl von heterogenen Einteilungen zu finden. Bereits VIRCHOW (1851) verwendete ein rein klinisch deskriptives Einteilungsschema, welches von vielen Autoren übernommen wurde (MARCHAC 1978, RENIER 1982 und POSNICK et al. 1992). Die Einteilung erfolgt hierbei nach der entsprechenden Schädelform, wobei insgesamt fünf Typisierungen unterschieden werden (siehe 2.1).

Eine weitere Beschreibung der Kraniosynostosen erfolgt über eine Einteilung nach den betroffenen Schädelnähten (siehe 2.2). Dies ist allerdings aufgrund des möglichen dynamischen Prozesses einer Kraniosynostose eine begrenzte Differenzierung.

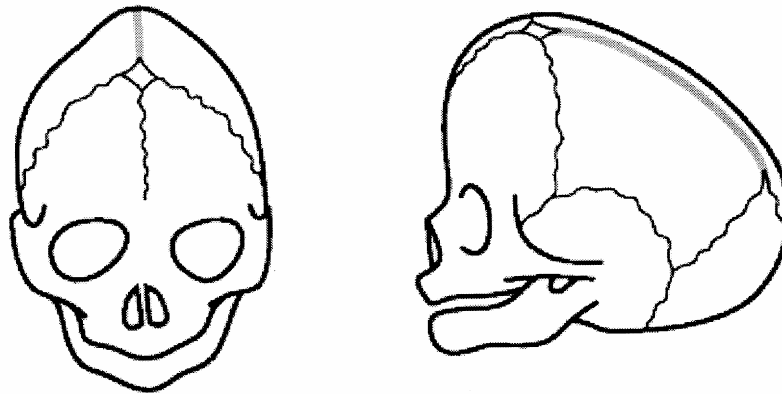
Das zeitlich jüngste Einteilungsschema von Kraniosynostosen richtet sich nach rein ätiologischen Gesichtspunkten. Dabei wird als Grundlage die Einteilungsform von DAVID et al. (1982) nach primären, sekundären und metabolisch bedingten Kraniosynostosen verwendet (siehe 2.3).

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Einteilungsschemata der Kraniosynostosen näher dargestellt:

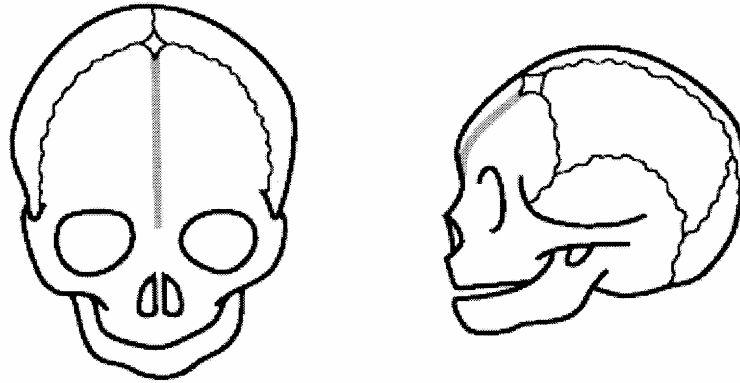
1. Einteilung nach der Schädelform
2. Einteilung nach den betroffenen Schädelnähten
3. Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten

## 2.1 Einteilung nach der Schädelform

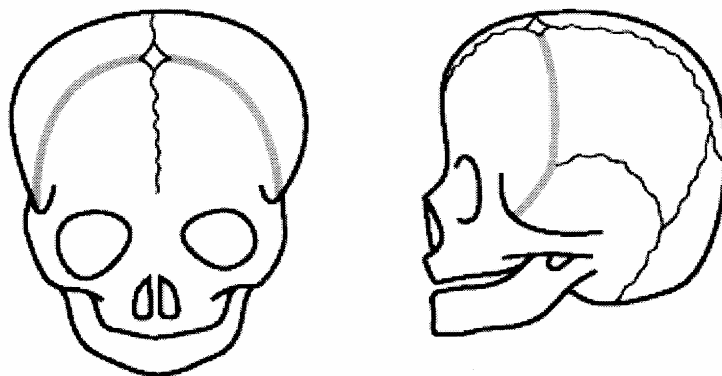
Bei der Einteilung der unterschiedlichen Schädelformen bei Kindern mit Kraniosynostosen ist die anatomische Lage und der Umfang einer suturalen Verknöcherung von entscheidender Bedeutung. Das Wachstum der Kalotte wird senkrecht zum Verlauf der betroffenen Naht beeinträchtigt, woraus eine entsprechende Schädelform resultiert. Die Abbildungen 1-5 zeigen die unterschiedlichen Schädelformen und die damit assoziierten Schädelnähte.



**Abb. 1:** Skaphozephalus (Kahnschädel) oder Dolichocephalus (Langschädel); durch die Synostose der Sagittalnaht verursacht

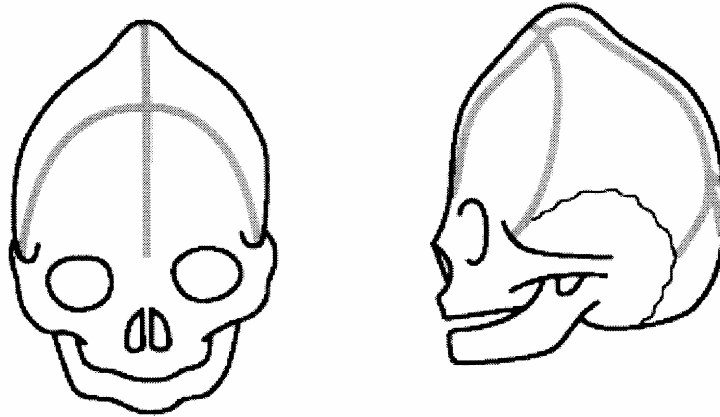


**Abb. 2:** Trigonocephalus; Synostose der Frontalnaht mit keilförmiger Deformierung der Frontalregion

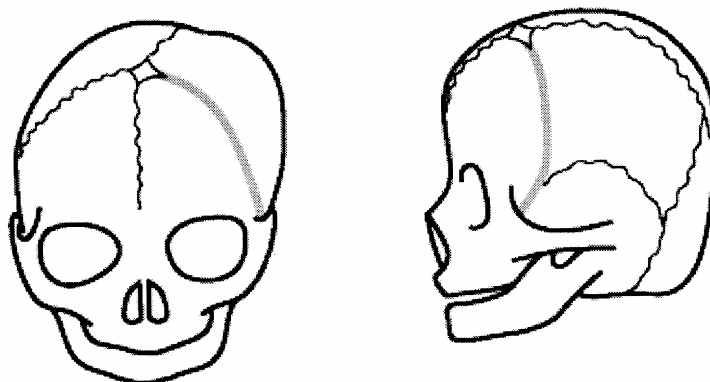


**Abb. 3:** Brachycephalus; beidseitige Koronarnahtsynostose und meist zusätzliche Wachstumsstörungen im Bereich der Schädelbasis, daraus resultierend eine verminderte Längenausdehnung des Schädels zugunsten einer Breitenzunahme





**Abb. 4:** Oxycephalus; oftmals Ausdruck der Synostose mehrerer Schädelnähte mit nach kranial verjüngender Kalotte



**Abb. 5:** Plagiocephalus; einseitige Synostose der Koronarnaht mit stark asymmetrischer Form durch einseitig verminderte frontale Ausdehnung auf der betroffenen Seite

## 2.2 Einteilung nach den betroffenen Schädelnähten

Bei dieser Klassifizierung orientiert sich die Einteilung an den betroffenen prä-matur synostotierten Nähten selbst. Die Ursachen der Synostosen sowie die daraus resultierende Form sind bei dieser Nuancierung nur von sekundärer Bedeutung, da sich die Beschreibung nur auf die Anzahl und Lokalisation der einzelnen fusionierten Schädelnähte bezieht. Diese Form der Differenzierung einzelner Kraniosynostosen wird oftmals in der Diagnostik neben der deskriptiven Klassifizierung der Schädelformen erwähnt, da sich hierdurch eine bessere prognostische Einschätzung des suturalen Wachstums erzielen läßt.

## 2.3 Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten

Durch weitere Forschungsergebnisse in der Molekularbiologie ist es möglich geworden, einige genetische Ursachen unterschiedlicher Kraniosynostosen auf chromosomaler Ebene zu untersuchen und darzustellen.

Dieses relativ neue Forschungsgebiet liefert möglicherweise eine moderne Klassifizierung der Kraniosynostosen, die allerdings die deskriptiven und anatomischen Einteilungen nicht verdrängt, sondern als zusätzlicher Befund angesehen werden muß.

DAVID et al. (1982) unterteilen die verschiedenen Kraniosynostoseformen in:

- Primäre Kraniosynostosen:  
Folge eines Chromosomendefektes bzw. einer intrauterinen Wachstumsstörung
  
- Sekundäre Kraniosynostosen:  
Entstanden durch eine verminderte Expansion des Gehirns oder durch operative Eingriffe oder frühkindliche Meningitis
  
- Metabolische Kraniosynostosen:  
Ausgelöst durch biochemische Störungen

### **3 Ätiologie und Pathogenese der Kraniosynostosen**

#### **3.1 Humangenetische Ursachenforschung**

In den 80er Jahren wurden bereits unterschiedliche Deletionen des Chromosoms 7p im Zusammenhang mit Kraniosynostosen beschrieben (SCHÖMIG-SPINGLER et al. 1986, CHOTAI et al. 1994). Bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten mit diesem Chromosomendefekt lag eine Kraniosynostose vor. Diese Entdeckung führte zur Lokalisation des Genortes für die Ursache des Saethre-Chatzen-Syndroms im kurzen Arm des Chromosoms 7 (van HERWERDEN et al. 1994). Durch Kopplungsanalysen sind weitere Gene der einzelnen Kraniosynostosen gefunden worden.

Eine der wichtigsten ätiologischen Beobachtungen war der gemeinsame Genort für den „Fibroblast Growth Factor Receptor 2“ (FGFR2) und dem Crouzon-Syndrom auf dem langen Arm des Chromosom 10 (MATTEI et al. 1991). Der Nachweis von Mutationen im FGFR2-Gen ist beim Crouzon-Syndrom gelungen (REARDON et al. 1994).

Weiterhin spielt der FGF2-Rezeptor eine bedeutende Rolle bei der Osteogenese, Angiogenese, Wundheilung, Extremitätenentwicklung und malignen Transformationen (BASILICO und MOSCATELLI 1992, MUENKE und SCHELL 1995, PARK et al. 1995). Der FGF2-Rezeptor ist im Fetalstadium für die Zellproliferation und Zelldifferenzierung verantwortlich (GRIMM und KRESS 1996). Er besteht aus einer extrazellulären Region, einer Transmembran-Domäne und einer intrazellulären Region.

Heutzutage sind insgesamt 4 FGFR-Gene bekannt, die alle eine sehr hohe Übereinstimmung in der Aminosäuresequenz haben, aber auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind. So liegt das FGFR1-Gen auf Chromosom 8, FGFR2-Gen auf Chromosom 10, FGFR3-Gen auf Chromosom 4 und FGFR4-Gen auf Chromosom 5.

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die einzelnen FGF-Rezeptoren mit ihrem entsprechenden Genort und den zu Ihnen gehörenden Syndromen aufgeführt (GRIMM und KRESS 1996).

MIM	GEN	GENORT	MUTATIONEN BEIM/BEI DER
13635	FGFR1	8p12	Pfeiffer-Syndrom in der extrazellulären Domäne
176943	FGFR2 (=KGFR1 =BEK)	10q26	Crouzon-Syndrom, Pfeiffer-Syndrom, Apert-Syndrom jeweils in der extrazellulären Domäne
134934	FGFR3	4p16	Achondroplasia in der Transmembrandomäne Hypochondroplasia in der Tyrosinkinasedomäne Thanatophore Dysplasie Typ 1 und 2 in der extrazellulären Tyrosinkinasedomäne Crouzon-Syndrom mit der Acanthosis nigricans in der Transmembrandomäne Muenke-Syndrom (pro250Arg) zwischen der 2. und 3. Immunglobulinähnlichen Domäne

**Tab. 1:** Lokalisation der einzelnen FGFR-Gene sowie der Genmutationen bekannter syndromaler Erkrankungen (MIM: Mendelian Inheritance in Man) (aus GRIMM und KRESS 1996)

GRIMM und KRESS (1996) äußerten weiterhin die Vermutung, daß identische Mutationen zu unterschiedlichen Phänotypen führen, das heißt, daß bei einzelnen klinisch unterschiedlichen Erscheinungsbildern ursprünglich der gleiche chromosomale Defekt vorhanden ist. Somit ist die Diagnostik der Kraniosynostosen ohne Genanalyse erschwert und heute nicht mehr vorstellbar.

Bisher sind keine Mutationen auf dem FGFR-4 Gen – lokalisiert auf dem Genort 5q33 – bekannt, die im Zusammenhang mit syndromalen Kraniosynostosen stehen ( GRIMM und KRESS 1996, GAUDENZ et al. 1998).

Weitere betroffene Genorte sind 7p21 (Twist-Gen) für das Saethre-Chatzen-Syndrom (REARDON und WINTER 1994, van HERWERDEN et al. 1994) und Xp22 für das Cohen-Syndrom, welches entgegen den übrigen genetischen Kraniosynostosen sehr wahrscheinlich nicht autosomal dominant, sondern x-chromosomal vererbt wird (FELDMAN et al.1997, PULLEYN et al. 1999).

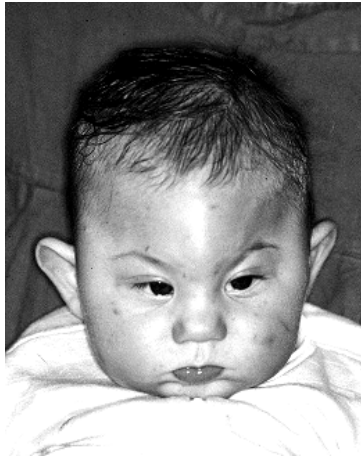
Das Twist-Gen besteht aus einer Helix-Schleifen-Helix-Domäne, wie sie bei DNA- bindenden Proteinen vorkommt. Seine Rolle in der Suturenbiologie ist noch nicht genau bekannt, kann aber in die gleichen Stoffwechselwege wie die FGFR-Gene einmünden und deren Expression möglicherweise regulieren (HOWORD et al. 1997, EL GHOUZ-ZI et al. 1997).

## **3.2 Isolierte Kraniosynostosen**

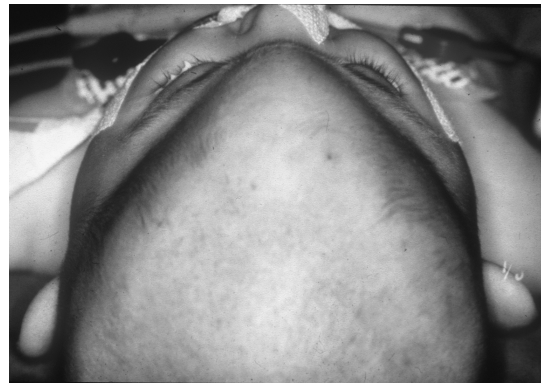
### **3.2.1 Trigonocephalus**

Das klassische Bild eines Trigonocephalus beinhaltet eine prämatüre Fusion der Sutura metopica, wobei die entsprechende kraniale Deformation bereits bei der Geburt deutlich erkennbar ist. Charakteristische Merkmale sind hierbei eine kielförmige Aufwulstung der Stirnmitte, besonders ausgeprägt in der Glabellaregion, die bis zur vorderen Fontanelle verläuft. Durch die nach lateral abflachenden seitlichen Stirnanteile sowie Supraorbitalwülste erscheint die Stirn von kranial betrachtet als Dreiecksform (Abb. 6b), wodurch der Hinterkopf überdurchschnittlich breit wirkt. Im Profil ist ein hypoplastisches Os ethmoidale zu erkennen, welches nach ANDERSON (1962) einen Einfluß auf die frühzeitige Fusion der metopischen Naht haben könnte. Durch das transversal gehemmte Wachstum der knöchernen Orbitae entsteht ein Hypotelorismus mit einer nach kaudal verdrängten Nasenwurzel (Abb. 6a). Das Mittelgesicht und der Unterkiefer entwickeln sich normalerweise ungestört (THOMPSON und HAYWARD 1999). Die klinischen Manifestationen werden nach MÜHLING (1986) in leichte, nicht behandlungswürdige, bis hin zu extremen, behandlungsbedürftigen Formen differenziert. Die Inzidenz des Trigonocephalus liegt bei unter 10 % (SCHILLOTO und MATSON 1968, HUNTER und RUDD 1977, LAJEUNE et al. 1995) aller auftretenden Kraniosynostosen, die nach LAJEUNE et al. (1995) eine Inzidenz von einer zu 2100 Geburten haben. Eine genetische Komponente mit autosomal dominanter Vererbung wird von FRYDMAN et al. (1984), der von einer Familie mit Trigonocephalie berichtet, diskutiert. Desweiteren vermuten HENNEKAM und VAN DEN BOOGAARD (1990), daß eine Synostose der Sutura metopica auch ohne Fehlbildung des ZNS oder anderer Organe autosomal dominant vererbt werden kann.

Neurologische Symptome sowie Funktionsstörungen sind nur selten und dann auch nur bei ausgeprägten Krankheitsbildern zu beobachten (ZÖLLER und MÜHLING 1996, THOMPSON und HAYWARD 1999).



**Abb. 6a:** Sechs Monate altes Kind mit deutlich ausgeprägter Trigonocephalie und Hypotelorismus



**Abb. 6b:** kraniale Ansicht der nach lateral abflachenden seitlichen Stirnanteile

### 3.2.2 Plagiocephalus

Der anteriore Plagiocephalus, der in der vorliegenden Auswertung untersucht wird, entsteht durch eine prämatüre unilaterale Fusion der rechts- oder linksseitigen Sutura coronalis und/ oder der Sutura lambdoidea. Bei dem klinischen Erscheinungsbild manifestiert sich durch ein kompensatorisches Wachstum eine Asymmetrie der betroffenen Schädelseite, die bereits bei der Geburt gut zu erkennen ist. Die in ihrem physiologischen Wachstum gehemmte Seite zeigt eine Abflachung der Stirn sowie Verkürzung des Orbitatrichters mit einer zusätzlichen kranialen Verlagerung der Orbita, was eine Augenachse schräg nach kaudal zur nicht synostotierten Seite bedingt (Abb. 7a). Anders als beim Trigonocephalus wird das Viszerokranium bei der Wachstumshemmung

mit beeinflußt, wodurch die Okklusionsebene zur stenosierten Seite hin nach kaudal verschoben ist. Die Okklusion ist allerdings durch ein kompensatorisches Wachstum des Unterkiefers nicht gestört. Dieses Mißverhältnis von einer stenosierten Suture und einem kompensierten Wachstum entlang der betroffenen Naht, führt zu einer Disharmonie des Erscheinungsbildes mit einer verzogenen Schädelwölbung durch eine relative Verstärkung der Stirnwölbung auf der gesunden Seite (Abb. 7b). Durch die unilaterale Synostosierung entsteht eine konvex ausgeprägte Gesichtsskoliose mit einer Deviation der Nase zur gesunden Seite (Abb 7a). In einer anterioren-posterioren Schädelröntgenaufnahme ist die typische durch einen hypertrophierten, hoch ausgezogenen Keilbeinflügel bedingte Harlekin-Orbita zu erkennen. Neurologische Störungen sind meist nicht vorhanden (ZÖLLER und MÜHLING 1996, THOMPSON und HAYWARD 1999). Die Inzidenz für Koronar-nahtsynostosen bezogen auf alle isolierten Kraniosynostosen liegt bei 18-29 % (ANDERSON und GEIGER 1965, SHILLOTO und MATSON 1968, HUNTER et al. 1976).



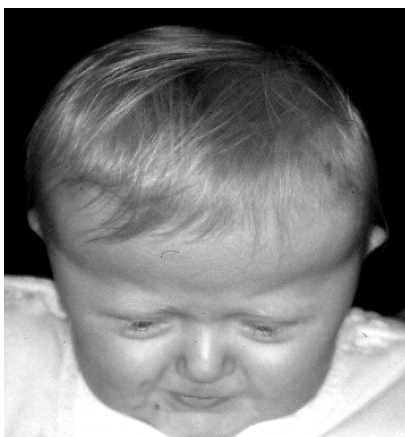
**Abb. 7a:** Linksseitiger Plagiozephalus und linkskonvexe Gesichtsskoliose bei einem neun Monate alten Mädchen



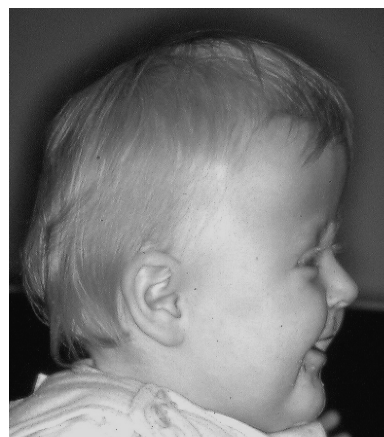
**Abb. 7b:** Kompensatorische Vorwölbung des rechten Frontalbereiches und deutliche Abflachung der linken Stirnregion

### 3.2.2 Brachycephalus

Zu dieser isolierten Synostose zählt ein prämaturer Verschluss der Sutura coronalis, der sich bis zum Zeitpunkt der Geburt manifestiert hat. Gleichzeitig ist eine frühzeitige Verknöcherung der Sutura sphenofrontalis und sphenozygomica vorhanden (MC CARTHY et al. 1978, SEEGER und GABRIELSEN 1979), die mit weiteren Fusionen von Schädelbasisnähten eine Wachstumsstörung des Keilbeinmassivs hervorruft. Durch diese Wachstumsbeeinträchtigungen bewirkt das Gehirn in seiner physiologischen Größenzunahme einen kompensatorischen Druck auf die Frontal- und Temporalregionen, der zu signifikanten Vorwölbungen der Frontal- und Temporalregion führt (Abb. 8a). Die frühzeitige Fusion der Keilbeinsuturen verhindert ebenfalls eine physiologische Entwicklung der Orbitatrichter, wodurch das klassische Bild einer Protrusio bulborum entsteht. Die gesamte Schädelform erscheint flach, breit und rund. Weiterhin kann sich eine Wachstumsstörung des Viszerokraniums mit Hypoplasie der gesamten Maxilla und zirkulär offenem Biß entwickeln (Abb. 8b). Dies führt zu einer Mesiallage des Unterkiefers (Pseudoprognathie). Durch die deutliche Verengung der vorderen Schädelgrube entsteht oftmals eine intrakranielle Druckerhöhung, die im Röntgenbild zu einer typischen Wolkenstruktur führen kann. Diese intrakranielle Druckerhöhung führt häufig zu neurologischen Ausfällen (Optikusschädigung) und geistiger Retardierung (THOMPSON und HAYWARD 1999, ZÖLLER und MÜHLING 1996).



**Abb. 8a:** Brachycephales Mädchen mit betonter Stirn und Retrusion der Supraorbitalwülste



**Abb. 8b:** Brachycephale Schädelform mit vergrößerter Kopfhöhe und betonter Stirnprominenz



### 3.2.4 Skaphozephalus

Als Synonym wird diese isolierte Kraniosynostose auch als Sagittal-Naht-Synostose beschrieben, da sie durch eine prämatüre Verknöcherung der Sutura sagittalis verursacht wird. Hierbei bedingt die frühzeitige Verknöcherung eine schmale und längliche Kopf- form mit einer verlängerten antero-posterioren und verschmälerten biparietalen Rich- tung. Die antero-posteriore Wachstumsrichtung bedingt im Profil eine frontale und oc- cipitale Kalottenausstülpung. Der Skaphozephalus zählt zu der häufigsten Form von Kraniosynostosen (THOMPSON und HAYWARD 1999). Deformationen der Orbitae sind nicht vorhanden (SUN und PERSING 1999).

Weiterhin werden 3 klinische Schädelvariationen des Skaphozephalus abhängig von der Lokalisation der prämaturen Synostose entlang der Sagittalnaht differenziert (SUN und PERSING 1999):

1. eine antero-sagittale Fusion mit einer Prominenz des Os frontale nach ventral
2. eine posterior-sagittale Fusion mit einer Prominenz des Os occipitale nach dorsal
3. eine posteriore Fusion mit einer Prominenz des Os occipitale nach dorsal, wobei der Kopf von kranial betrachtet einer Birnenform entspricht.



**Abb. 9:** Skaphozephalies Kind im Alter von 4 Jah- ren mit deutlich verlängertem Schädel in antero-posteriorer Richtung und verschmä- lerten biparietalen Richtung

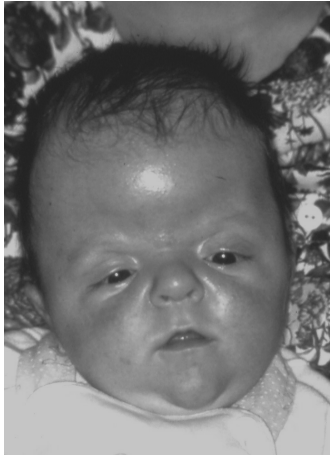
### **3.3 Syndromale Kraniosynostosen**

#### **3.3.1 Apert Syndrom**

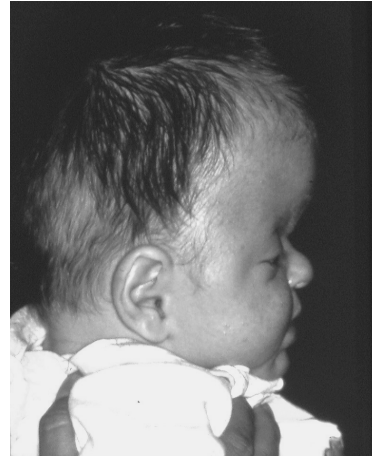
Die Erstbeschreibung dieses Syndroms wurde von Eugene APERT (1906) durchgeführt. Die Inzidenz liegt nach BLANK (1960) bei 1 Erkrankung auf 160000 Geburten. COHEN et al. 1992 beschreiben eine Inzidenz von 15,5 auf 1.000.000 Geburten, indem sie in der Literatur veröffentlichte Studien aus insgesamt 7 Ländern miteinander verrechnen. Das Apert-Syndrom wird autosomal dominant vererbt, jedoch sind nur insgesamt 5 Eltern-Kind-Paare in der Literatur beschrieben worden, da der größte Anteil an Apertkindern durch Neumutationen bedingt sind, was unter anderem bei schweren klinischen Auswirkungen des Syndroms auf eine verminderte Fortpflanzungsfähigkeit zurückzuführen ist. Bei den ätiologischen Untersuchungen ist unter anderem ein erhöhtes Alter der Väter festzustellen (THOMPSON und HAYWARD 1999).

Beim Apert-Syndrom liegt die Mutation auf dem FGFR - 2 - Gen vor, wie auch beim Pfeiffer- und Crouzon-Syndrom (Tabelle 1: GRIMM und KRESS 1996). Das Apert-Syndrom zählt zu den Akrozephalosyndaktylien (THOMPSON und HAYWARD 1999, TENTAMY und MAC KUSICK 1969, APERT 1906). Die klinischen Befunde zeigen am Schädel unter anderem eine prämatüre Synostose der Koronarnaht. Innerhalb der ersten Lebensmonate und der ersten Lebensjahre fusionieren weitere Schädelnähte progressiv und verleihen dem Schädel eine offensichtlich verkleinerte antero-posteriore Richtung und einen sogenannten Turmschädel, der in vertikaler Richtung überdimensioniert ist (Abb. 10a). Ein Mittelliniendefekt vom Glabellabereich bis zur posterioren Fontanelle ist öfters nachgewiesen worden, eine metopische und sagittale Naht existieren klinisch nicht. Das Gesicht ist im Profil abgeflacht und zeigt einen deutlichen Hypertelorismus mit antimongoloider Ausrichtung der Lider (Abb. 10b). Das Mittelgesicht weist eine Hypoplasie auf. Dentale Fehlokklusion durch eine Pseudoprognathie sind obligatorisch. Oftmals sind durch diese Fehlbildungen des Mittelgesichts Obstruktionen der oberen Atemwege vorhanden. Der Gaumen ist hoch und teilweise gespalten. Weiterhin werden extrakraniell Verschmelzungen von Halswirbelkörpern sowie abnorme Schulter-, Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenke beschrieben. Charakteristisch sind die symmetrischen Syndaktylien an Händen und Füßen. Die Gehirnentwicklung kann teilweise eingeschränkt sein, was in 85% der Fälle auch zu einem verminderten IQ-Wert führen

kann (ARNAUD et al. 1999, GOODRICH 1999, THOMPSON und HAYWARD 1999, ZÖLLER und MÜHLING 1996, RENIER et al. 1996).



**Abb. 10a:** Vier Monate altes Kind mit Apert-Syndrom, deutlich erhöhte Stirn und ausgeprägtem Hypertelorismus



**Abb. 10b:** „frontal bossing“ einer brachyurrizephalen Schädelform, mit schnabel-förmiger Nase und Mittelgesichtshypoplasie

### 3.3.2 Crouzon-Syndrom

Diese Fehlbildung wurde erstmals von dem Pariser Neurologen CROUZON im Jahre 1912 beschrieben. Ein synonyme Begriff für dieses Krankheitsbild ist die Dysostosis craniofacialis Crouzon. Die Inzidenz liegt bei 1 auf 25000 Neugeburten und wird autosomal dominant vererbt (COHEN und KREIBORG 1992). Das geschädigte Gen ist auf dem langen Arm des Chromosoms 10 lokalisiert (MATTEI et al. 1991). Entsprechend dem Apert-Syndrom liegt hier ebenfalls eine Mutation auf dem FGFR2 -Gen zugrunde. Die zutreffende Mutation liegt im Exon 3a und 3c des FGFR2-Gens (PRESTON et al. 1994, REARDON et al. 1994, GRIMM und KRESS 1996). Spontanmutationen treten beim Crouzon-Syndrom zwischen 30 und 60 % der Fälle auf, während zwischen 44 % - 67 % der betroffenen Patienten eine familiäre Anamnese zeigen (KREIBORG 1981, ZÖLLER und MÜHLING 1996). Das Syndrom umfaßt unterschiedliche Synostosen der

Schädelnähte, meist der Koronar-, Sagittal- und Lambdanaht. Die Variabilität der phänotypischen Ausprägung ist trotz einer hohen Penetranz der syndromverursachenden Mutationen sehr hoch. In seltenen Fällen ist bereits bei der Geburt ein sogenannter Kleeblattschädel klinisch manifest. In den meisten Fällen wird jedoch innerhalb der ersten fünf Lebensjahre die charakteristische phänotypische Ausprägung des Crouzon-Syndroms erkennbar. Die progressive Synostosierung der Schädelnähte in den ersten 4-5 Lebensjahren bewirkt meist ein brachyzephalas, seltener ein dolicho- oder plagiozephalas Schädelwachstum (KREIBORG 1981, GOODRICH 1999). Weitere klinische Befunde sind eine maxilläre Hypoplasie mit einem normal entwickelten Unterkiefer, was zu einer Pseudoprognathie führt (Abb. 11a,b). Strabismus, Exophthalmus und Hypertelorismus und die schnabel-förmige Nase sind weitere klassische Symptome des Crouzon-Syndroms. Eine Verengung des Canalis nervi optici kann zu einer Opticusatrophie oder sogar völligen Blindheit führen. Über 50 % der Patienten weisen durch Schalleitungsstörungen Hörverluste auf. Wie beim Apert-Syndrom existiert auch beim Crouzon-Syndrom eine Obstruktion der oberen Atemwege. Im Gegensatz zu den Apert-Kindern zeigen die Crouzon-Kinder meist eine normale Intelligenz auf. Syndaktylien sind weder an Händen noch an den Füßen nachweisbar (ARNAUD et al. 1999, GOODRICH 1999, THOMPSON und HAYWARD 1999, MÜHLING und ZÖLLER 1997, REINHART 1990, CROUZON 1912).



**Abb. 11a:** Mädchen im Alter von 18 Monaten mit Crouzon-Syndrom, hoher Stirn und Protrusio bulborum



**Abb. 11b:** Deutliche Vorwölbung der Stirnprominenz bei brachyzephaler Schädelform mit ausgeprägter Mittelgesichtshypoplasie

### 3.3.3 Saethre-Chatzen-Syndrom

HAAKON SAETHRE, ein norwegischer Psychiater, beschrieb als erster im Jahre 1931, ein Jahr später auch der deutsche CHOTZEN, eine Familie mit diesem Syndrom. Eine Vielzahl an klinisch charakteristischen Merkmalen sind für diese Fehlbildung beschrieben worden. Nach der Einteilung von MAC KUSICK (1974) zählt das Saethre-Chatzen-Syndrom zu den Akrozephalosyndaktylien. Die syndromal bedingten Ausprägungen an Händen und Füßen sind durch Klinodaktylien, Brachydaktylien und kutanen Syndaktylien charakterisiert (ARNAUD et al. 1999). Das Saethre-Chatzen-Syndrom wird autosomal dominant vererbt und zeigt eine hohe Varianz der Phänotypen (ARNAUD et al. 1999, GRIMM und KRESS 1996). Der Gendefekt, der in einer Mutation des sogenannten TWIST-Gens liegt, ist auf dem kurzen Arm des Chromosom 7 (7p21) lokalisiert (BRUETON et al. 1992). Dieses TWIST-Gen beschreibt eine Helix-Schleifen-Helix-Domäne. Seine Funktion in der Suturenbiologie ist noch nicht vollständig entschlüsselt, jedoch gehen HOWARD et al. (1997) und El GHOUZZI et al. (1997) davon aus, daß das TWIST-Gen die Expression der FGFR-Gene beeinflusst. Zu den klinischen Merkmalen zählen durch die bikoronare Synostose normalerweise eine brachyzephe Schädelform, die in einigen Fällen auch plagio- oder oxyzephal variieren kann. Ein tiefer Haaransatz, Tiefstand der Ohren, hochstehende Augenbrauen, eine antimongoloide Lidachse, Exophthalmus, Hypertelorismus sowie Ptosis und Gesichtsskiosen sind beschrieben. Eine Mittelgesichtshypoplasie ist normalerweise nur schwach ausgeprägt (ARNAUD et al. 1999, GOODRICH 1999) (Abb. 12a,b).



**Abb 12a:** Saethre-Chotzen-Syndrom mit auffallender Ptosis und antimongoloidem Lidachsenverlauf



**Abb 12b:** Typische Vorwölbung der Stirnprominenz mit infraorbitalem Defizit, schnabelförmiger Nase, tief, nach dorsal sitzendem rotierten Ohr

### 3.3.4 Pfeiffer-Syndrom

Der Humangenetiker PFEIFFER beschrieb dieses Syndrom erstmalig 1964 und differenzierte einige typische klinische Merkmale vom damals bereits hinreichend bekannten Apert-Syndrom. Bei der Befundung beider Symptome treten klinisch ähnliche Merkmale auf, wie eine ausgeprägte Brachycephalie, maxilläre Hypoplasie und eine antimongoloide Ausrichtung der Augenlider. Weiterhin besteht ein Hypertelorismus und ein auffallend hoher Grad an Proptosis (Abb. 13a,b). Im Unterschied zum Apert-Syndrom zeigen die Extremitäten des Pfeiffer-Syndroms einen in Varus-Stellung zu breiten Daumen und zu breiten großen Zehen (ARNAUD et al. 1999). Das Merkmal des Apert-Syndroms, die ausgeprägten Syndaktylien an Händen und Füßen sind beim Pfeiffer-Syndrom nur in abgeschwächter Form vorhanden, indem kutane Syndaktylien meist zwischen dem zweiten und dritten Finger auftreten. Zu den extrakraniellen Anomalien zählt weiterhin eine Ankylose der Ellbogengelenke und der zervikalen Wirbelkörper (GOODRICH 1999, ARNAUD et al. 1999, PASSOS-BUENO et al. 1998, COHEN 1993). Das Pfeiffer-Syndrom ist autosomal dominant vererbbar.

Die verantwortlichen Gene liegen auf dem Chromosom 8p11 (FGFR1) (ROBIN et al. 1994) und 10q26 (FGFR2) (SHELL et al. 1995). Die Inzidenz dieses Syndroms liegt bei 1 auf 200000 Geburten (ARNAUD et al. 1999). COHEN (1993) beschreibt vor allem in prognostischer Hinsicht 3 Subtypen des Pfeiffer-Syndroms. Beim Typ 1 handelt es sich um einen weniger ausgeprägten Phänotypen mit einer relativ normalen geistigen Entwicklung. Der Typ 2 wird von COHEN durch einen Kleeblattschädel und einer frühen Mortalität beschrieben. Der Typ 3 wird anhand einiger klinischer Beispiele mit prägnantem Hervortreten der Augen und einer gleich hohen Mortalität wie beim Typ 2 dargestellt. Somit liegt der Unterschied zwischen dem Typ 2 und Typ 3 einzig darin, dass der Typ 2 einen Kleeblattschädel aufweist. Die starken phänotypischen Ausprägungen mit folgender geistigen Retardierung der Typen 2 und 3 können nur durch eine frühzeitige Operation verhindert werden.



**Abb. 13a:** Pfeiffer-Syndrom mit Protrusio bulborum und Hypertelorismus bei einem fünfjährigen Jungen



**Abb. 13b:** Oxyzephale Schädelkonfiguration mit abgeflachten Hinterkopf, deutlicher Protrusio bulborum, ausgeprägter Mittelgesichtshypoplasie und Pseudoprogenie

### 3.3.5 Muenke-Syndrom

Dieses Syndrom gilt als die zeitlich jüngste beschriebene syndromale Kraniosynostoseform und wurde erstmals im Jahre 1996 von BELLUS et al. durch eine Veränderung am FGFR3-Gen auf Chromosom 4 (4p16) entdeckt. Es handelt sich um eine punktuelle Mutation, die zum Ersatz von Prolin durch Arginin an Aminosäureposition 250 führt. Der Einbau von Arginin anstelle von Prolin führt nach WILKIE (1997) zu einer Änderung der Konfiguration der Ligandenbindungsstelle und dadurch der Ligandenbindungssaffinität der Wachstumsfaktoren (FGF's). MUENKE et al. (1997) ergänzen die klinische Symptomatik und beschreiben eine neuartige Erkrankung. Das Muenke-Syndrom ist autosomal dominant vererbbar, jedoch werden von MOLONEY et al. (1997) nur in 2 von 8 Fällen eine erbliche Genese beschrieben. Spontanmutationen scheinen somit häufiger als eine familiäre Weitergabe (MOLONEY et al. 1997, REARDON et al. 1997). Das phänotypische Erscheinungsbild zeigt eine variable Expressivität auch innerhalb einer Familie. So zeigen Untersuchungen von GRIPP et al. (1998), dass diese Mutation bei Patienten mit isolierter, ein- oder beidseitiger koronarer Synostose und auch bei Patienten mit klinisch normalen Wachstumserscheinungen, die aufgrund ihrer Position im Stammbaum getestet wurden (ROBIN 1998), nachgewiesen wurde. Durch die Entdeckung dieses Syndroms zeigten Erbgutanalysen von zuvor nichtsyndromal klassifizierten Kraniosynostosen in 31 % Mutationen, die auf einen Gendefekt des Muenke-Typs schließen lassen (MOLONEY et al. 1997). Bei einigen Patienten sind radiologische Veränderungen an Händen und Füßen, wie Klino- oder Brachydaktylien, nachgewiesen worden. Die Funktionsfähigkeit der Extremitäten ist nicht eingeschränkt. Die Schädelform ist zumeist brachyzephal, seltener plagiozephal. Die Befunde des Gesichtsschädels zeigen eine Mittelgesichtshypoplasie mit einem hohen Gaumendach, Ptosis der Augenlider, antimongoloider Lidachsenverlauf (Abb. 14a,b) sowie eine sensorneural bedingte Hörstörung. Das Längenwachstum der Patienten ist nicht eingeschränkt. Die Mehrheit der Patienten zeigte keine Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten (MUENKE et al. 1997, REARDON et al. 1997, MOLONEY et al. 1998).





**Abb. 14a:** 13 Monate altes Mädchen mit Muenke-Syndrom, betonter Stirn, leichtem Hyperlordismus und antimongoloidem Lidachsenverlauf

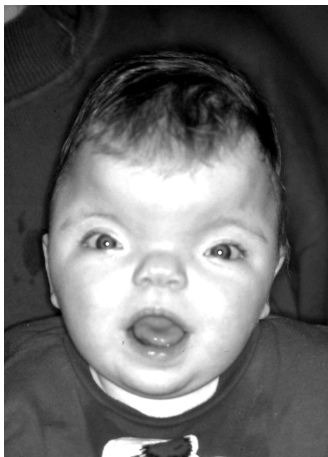


**Abb. 14b:** Brachyzepale Schädelform mit betonter Stirnprominenz bei Koronarnahtsynostose

### 3.3.6 Kraniofrontonasale Dysplasie (Cohen-Syndrom)

Die kraniofrontonasale Dysplasie wurde von COHEN (1979) erstmals beschrieben und gilt als ein seltenes familiäres kraniofaziales Syndrom. Bei den klinischen Beobachtungen gibt es einen auffallend hohen Anteil an Mädchen und weniger an Jungen. Weiterhin scheint die Ausprägung des Phänotypen bei den Mädchen prägnanter auszufallen als bei den Jungen, was auf einen x-chromosomalen Erbgang deutet (COHEN 1979, KERE et al. 1990, ORR et al. 1997, GOODRICH 1999). FELDMANN et al. (1997) lokalisierten den betroffenen Genort Xp22. ROLLNICK et al. (1981) zeigten einen autosomalen Erbgang auf, der durch den x-chromosomal gebundenen Faktor geregelt wird. ORR et al. (1997) führen die Mehrzahl der Neuerkrankungen auf Spontanmutationen zurück. Als klinische Merkmale werden die Kombination von Koronarnahtsynostose mit einer frontonasalen Dysplasie des Gesichtsschädels beschrieben (ARNAUD et al. 1999). Diese Arbeitsgruppe unterteilt die kraniofrontonasale Dysplasie als Untergruppe der bikoronaren Kraniosynostosen. Durch die bikoronare Verknöcherung entsteht eine starke frontale Prominenz mit einer brachyzephalen Schädelform. Die zweithäufigste Variante ist eine unilaterale Verknöcherung der Koronarnaht, die zu einer plagiozephalen Schä-

delform führt. In sehr seltenen Fällen ist eine Verknöcherung der metopischen Naht beobachtet worden, die einem Trigonocephalus entspricht. Durch diese unterschiedlichen Ausprägungen des Phänotypen wird die Vielseitigkeit dieses Syndroms unterstrichen. Als unverkennbares und die Diagnose erleichterndes Merkmal gilt die frontonasale Dysplasie mit einer stark abgeflachten Nase und zweigeteilter Nasenspitze (Abb. 15b) mit stark erweiterten Ethmoidalzellen sowie einem Hypertelorismus mit ausgeprägtem Strabismus (Abb. 15a). Weitere klinische Merkmale sind stark kräuselnde und dünne Haare, selten vorkommende Lippen- und Gaumenspalten, hohes Gaumendach, längliche Rillen an Finger und Fußnägel, kutane Syndaktylien an Finger und Zehen sowie ein verbreiteter großer Zeh. Es wurden Schulter- und Hüftgürtel-Abnormitäten in Form von stark prominenten Schulterblättern, kleinen oder fehlenden Schlüsselbeinen und einer instabilen Motorik durch überbewegliche Gelenke der unteren Extremitäten beobachtet. Die kognitive Entwicklung der Kinder scheint nicht eingeschränkt zu sein, sofern bei intrakranieller Drucksteigerung eine frühzeitige operative Entlastung durchgeführt wird. Das Größenwachstum und das Gewicht der Patienten liegt innerhalb normaler Parameter (ARNAUD et al. 1999, GOODRICH 1999, KAPUSTA et al. 1992, ORR et al. 1997). Im weiteren Verlauf wird dieses Syndrom nur als Kraniofrontonasale Dysplasie (KfnD) beschrieben, obwohl auch in einigen Veröffentlichungen als Synonym der Name des Entdeckers - COHEN - Verwendung findet.



**Abb. 15a:** Mädchen mit Cohen-Syndrom und ausgeprägtem Hypertelorismus, schmaler, hoher, sehr betonter Stirn



**Abb. 15b:** Schmale Stirn und deutliche Transversalentwicklung der oberen Gesichtsregion bei insgesamt brachycephaler Schädelform

## **4 Operative Therapie**

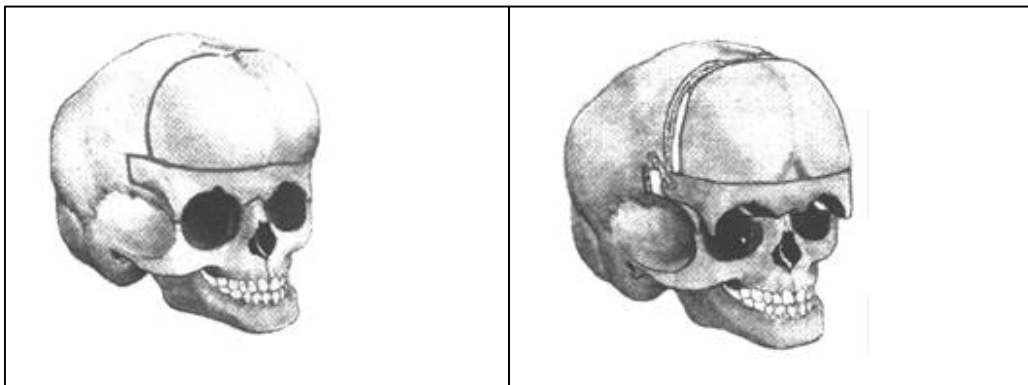
Innerhalb dieser Studie sind insgesamt 98,3 % (121 Patienten) aller Kinder mit isolierter und syndromaler Kraniosynostose einem frontoorbitalen Advancement und/ oder Kalottenremodellation unterzogen worden. Nur 1,7 % der Kinder (3 Patienten) mit den isolierten Kraniosynostosen des Trigonocephalus, Plagiocephalus rechts und dem Skaphocephalus wurden nicht operiert. Die Indikation für eine chirurgische Intervention bei isolierten und syndromalen Kraniosynostosen basiert sowohl auf funktionellen und ästhetischen Gesichtspunkten, wobei als ideales Ziel eine Normalisierung des abnormen Erscheinungsbildes sowie die Elimination funktioneller Störungen im Vordergrund stehen.

### **4.1 Bilaterales frontoorbitales Advancement**

Diese Operationstechnik zur Korrektur von Fehlbildungen der Stirn und des Orbitadaches mit gleichzeitig betroffener Frontobasis gilt derzeit als das sicherste zur Behandlung prämaturer Kraniosynostosen im frühen Kindesalter (DAVID et al. 1982). Neben der Korrektur der Fehlbildungen resultiert aus dem Advancement eine intra-kranielle Volumenzunahme. Die aktive Ausformung der frontoorbitalen Region wurde erstmals von dem französischen Chirurgen TESSIER (1967) beschrieben. Diese Technik wurde später von seinem Schüler MARCHAC (1978) für das Kindesalter weiterentwickelt und von MARCHAC und RENIER (1982), sowie MÜHLING (1986) als Routineverfahren für Kinder mit prämaturen Kraniosynostosen eingeführt.

Bei dem operativen Verfahren erfolgt durch eine schrittweise Osteotomie die Entnahme, Ausformung und Vorverlagerung der frontoorbitalen Region, wobei sich die Schnittführung auf die von TESSIER 1971 entwickelte Tongue-in-groove-Technik bezieht. Die Osteotomielinien sind schädelnahtbezogen angelegt und erfüllen gleichzeitig die Aufgabe einer Retentionsform, wobei durch die nahtorientierte Osteotomie mehrere Suturen bis in die Schädelbasis eröffnet werden. Der frontale Anteil umfasst die Region der Suturae coronales. Die kaudale Osteotomielinie verläuft horizontal am Übergang der Stirnfläche in die Stirnwölbung. Das orbitale Segment entsteht durch bilaterale Verlängerung

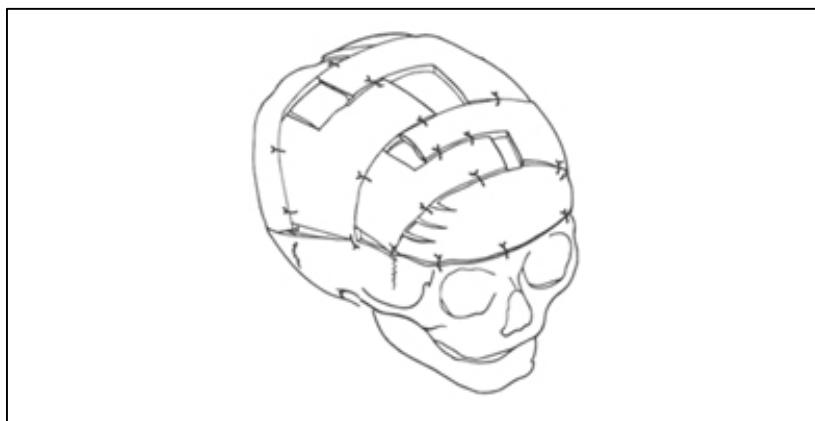
der horizontalen Osteotomielinien nach temporal. Von hier setzt sich die Schnittführung rechtwinklig nach kaudal zur Sutura temporosquamosa fort, der sie annähernd folgt, um weiter über die Sutura sphenofrontalis an der Sutura zygomaticofrontalis auszulaufen. Von dort setzt sich der Schnitt lateral in die Orbitatrichter fort. Er verläuft im Orbitadach parallel zur Sutura sphenofrontalis bis zur Sutura frontomaxillaris, die ebenfalls eröffnet wird und trennt schließlich die Sutura nasofrontalis. Intrakraniell durchtrennt die Osteotomie den großen Keilbeinflügel, verläuft vor der Sutura sphenofrontalis bis zur Sutura frontoethmoidalis, die im vorderen Anteil eröffnet wird, wobei die Riechfäden erhalten bleiben. Beide Knochensegmente werden abhängig von Art und Ausmaß der Fehlbildung mit speziellen Knochenforminstrumenten modelliert. Es erfolgt die Wiedereingliederung des orbitalen Segmentes. Die anteriore Verlagerung und Angulation ist auf das individuelle Erscheinungsbild des Patienten abgestimmt, wobei eine leichte Überkompensation angestrebt wird. Die Fixation in der Tongue-in-groove-Region erfolgt mit Titan-Miniplatten. Mit dem Ziel einer harmonischen Anpassung des frontalen Knochendeckels an die korrigierte Supraorbitalregion erfolgt die Fixation mit Drahtnähten.



**Abb. 16:** Osteotomielinien beim frontoorbitalen Advancement sowie Vorverlagerung der orbitalen Segmente nach Osteotomie und Ausformung

## 4.2 Kalottenremodellierung

Die aktive Kalottenrekonstruktion ist die Methode der Wahl zur Korrektur von Fehlbildungen der Schädelkalotte ohne Beteiligung der frontoorbitalen Region, insbesondere bei der Skaphozephalie oder auch zur Erweiterung des intrakraniellen Volumens bei harmonischer Kraniostenose. Das Prinzip der Operation besteht in der Transposition von zuvor entnommenen und in geeigneter Weise umgeformten Kalottensegmente mit anschließender stabiler Fixierung (COLLMANN et al. 1996). Hierbei entstehen epidurale Toträume, so dass der Wachstumsdruck des Gehirns nur die Duraspannung überwinden muß, nicht aber den Widerstand des anliegenden Knochens und der angrenzenden Weichgewebe wie bei den Methoden der passiven Remodellierung. MARCHAC und RENIER (1982) entwickelten die Multisegment-Technik zur Rekonstruktion der Schädelkalotte. Hierbei wird zunächst die Schädelkalotte ausgehend von einer horizontalen Osteotomielinie wenige Zentimeter oberhalb der Schädelbasis in mehrere querverlaufende Segmente osteotomiert und abgehoben. Die dafür notwendigen Osteotomien werden möglichst durch Orte stärkster Wölbung gelegt, so dass die einzelnen Segmente im wesentlichen nur in einer Ebene gewölbt sind. Die entnommenen Knochenteile können individuell verformt und mit Hilfe einer Z-förmigen Schnittführung auch vergrößert werden. Auf diese Weise werden die Operationsziele einer differenzierten Verbreiterung oder Verschmälerung, Erhöhung oder Erniedrigung der Kalotte oder einer verstärkten Wölbung in der Regel zufriedenstellend erreicht.



**Abb. 17:** Operationsschema der aktiven Kalottenremodellation

## 5 Methoden zur Darstellung des intrakraniellen Volumens

Für die klinische Diagnostik bei Kindern mit Kraniosynostosen, die eine zur Norm veränderte Schädelform und Größe besitzen, ist eine Beurteilung des Schädel- und Gehirnwachstums sowie des daraus resultierenden intrakraniellen Volumens von besonderer prognostischer Bedeutung. Das intrakranielle Volumen kann direkt und indirekt gemessen werden.

Bei den Volumenbestimmungen ist es wichtig einzelne Begriffe zu differenzieren. So besteht ein Unterschied in der Bedeutung zwischen dem intrakraniellen Volumen und dem Gehirnvolumen. Das intrakranielle Volumen beschreibt die Kapazität des gesamten Schädelinnenraumes, das Gehirnvolumen bezieht sich ausschließlich auf das Volumen des eigentlichen Organs und stellt somit nur einen Teil der intrakraniellen Kapazität dar, die durch die einzelnen Volumina der Meningen, den Gefäßstrukturen und der intra- und extraventrikulären Liquorräumen ergänzt wird. Das Gehirnvolumen ist somit immer geringfügig kleiner, als das intrakranielle Volumen, wobei sich diese Differenz mit zunehmendem Alter vergrößert. Bei Neugeborenen ist das Gehirnvolumen um 5,7%, etwa 20 cm<sup>3</sup>, kleiner als die intrakranielle Kapazität, im Alter von 20 Jahren beträgt die Differenz annähernd 20% (300 cm<sup>3</sup>) (BLINKOV und GLEZER 1968). BONIN (1932) beschreibt einen Umrechnungsfaktor bei Erwachsenen von 0,827 +/- 0,056 von intrakranieller Kapazität zu Gehirnvolumen. Mittels des spezifischen Gehirngewichtes kann die intrakranielle Schädelkapazität durch die Umrechnungswerte zwischen 1,036 g/cm<sup>3</sup> +/- 0,0019 (FRONTERA 1958, STEPHAN 1960) und 1,09 g/cm<sup>3</sup> berechnet werden.

BONIN (1934) errechnete unter einer Vielzahl von unterschiedlichen Rassen die mittlere Schädelkapazität eines modernen erwachsenen Menschen ohne Berücksichtigung des Geschlechts bei 1446,2 cm<sup>3</sup>.

## 5.1 Direkte Messungen des intrakraniellen Volumens

Bei der direkten intrakraniellen Volumenmessung wird an präparierten Schädeln mit Hilfe von Flüssigkeiten, meist Wasser, oder anderen Füllmaterialien, wie beispielsweise Erbsen, Bohnen, Samen, Schrotkugeln oder Sand, die über das Foramen magnum in das Schädelinnere eingefüllt werden, das Volumen bestimmt (HRDLICKA 1903, WELKER 1903, DUBOIS 1930, BLINKOV und GLEZER 1968, KAUFMANN u. DAVID 1972, MÜKE et al. 1976, GAULT et al. 1988).

Um ein unkontrolliertes Auslaufen der beschriebenen Füllmaterialien zu vermeiden, werden vorbereitend für die einzelnen Messungen die Öffnungen, Foramina und Fissuren außer dem Foramen magnum, mit Wachs verschlossen. HRDLICKA (1903) hat die intrakranielle Wasserkapazität durch Rückfüllung in ein geeichtes und skaliertes Messgefäß gemessen.

DAVIS (1977) modifizierte diese Methode, indem er zum Verschluss der Schädelöffnungen anstelle des Wachses einen Luftballon, den er in das Schädelinnere einlegte und unter Druck mit Wasser füllte, verwendete. Als Nachteil dieser Methode wird ein häufiges Zerreißen des dünnen Luftballons an den Kanten des Schädelinneren angesehen (MÜKE et al. 1976). Alternativ zu der Luftballonmethode entwickelten MÜKE et al. (1976) ein sogenanntes Latexausgußverfahren, bei dem der Schädel mit einer Naturlatexmischung ausgegossen wird. Nach Vulkanisierung und Erkalten der Latexsubstanz kann die intrakranielle Kapazität mit Hilfe von Wasser, welches über das Foramen magnum eingefüllt wird und der am Ende herausgelösten Latexsubstanz bestimmt werden.

GAULT et al. (1988), POSNICK et al. (1992) und GOSAIN et al. (1995) verwendeten die direkte intrakranielle Volumenmessung mit Wasser als Füllmaterial zur Evaluierung indirekter Verfahren. POSNICK et al. (1992) errechneten einen mittleren Fehler bei der direkten Volumenbestimmung mit Wasser an 5 präparierten Schädeln von 1,2 %. In der vorliegenden Studie wird diese hohe Zuverlässigkeit ebenfalls an 5 präparierten Schädeln, die eine absolute Abweichung von 1,8 % und einen mittleren Fehler von 0,7 % ergaben, bestätigt.

## 5.2 Indirekte Messungen des intrakraniellen Volumens

Die indirekte Messung des intrakraniellen Volumens differenziert sich in eine anthropometrische Messmethode und der Messung des Volumens über bildgebende Verfahren wie der Röntgendiagnostik, der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie. Der Vorteil der bildgebenden indirekten Volumenbestimmung liegt darin, dass die Messungen im Rahmen einer präoperativen Diagnostik zur Verfügung stehen, während die anthropometrischen Messungen wie bei der direkten intrakraniellen Volumenbestimmung an präparierten Schädeln durchgeführt werden und somit nicht in ein perioperatives Konzept involviert werden können.

### 5.2.1 Anthropometrische Verfahren zur indirekten intrakraniellen Volumenbestimmung

Die Volumenbestimmung erfolgt mittels Abmessungen der Schädelgröße (maximale Länge zwischen Glabella und Opisthokranium), der Schädelbreite (maximale interparietale Breite) sowie der Schädelhöhe (Distanz zwischen Basion und Bregma).

PEARSON (1892) berechnete das intrakranielle Volumen anhand dieser linearen Parameter über die Formeln:

$$\text{Für Männer: } E = 524,6 + 0,266 * L * T * V$$

$$\text{Für Frauen : } E = 812,0 + 0,156 * L * T * V$$

Hierbei steht die Variable E für das intrakranielle Volumen, L für den longitudinalen Parameter (Schädelgröße), T für den transversalen Parameter (interparietale Breite) und V für den vertikalen Parameter (Schädelhöhe).



MANUVRIER (1902, zitiert bei Roginskii und Levin 1955) verwendete eine leicht abgewandelte Formel für die Berechnung der intrakraniellen Volumina:

$$\text{Für Männer: } E = \{ L * T * V \} / 2,28$$

$$\text{Für Frauen : } E = \{ L * T * V \} / 2,16$$

Die angegebenen Parameter sind mit denen von PEARSON identisch, jedoch dividiert MANUVRIER das Produkt  $L * V * T$  geschlechtsspezifisch für Männer durch den Faktor 2,28 und für Frauen durch 2,16.

Zahlreiche weitere Berechnungsvorschläge für das Schädelvolumen folgten in der Literatur, die sich auf Messungen der Schädellänge, -breite und -höhe bezogen (FÜRST und HANSEN 1915, HOOKE 1926, HOADLEY und PEARSON 1929, DEKABAN und LIEBERMANN 1964).

DEKABAN (1977) errechnete bei insgesamt 555 Jungen und 503 Mädchen die Durchschnittswerte für das intrakranielle Volumen von Geburt bis zum 20. Lebensjahr mittels der oben genannten Kopfstrecken (Kopflänge, -breite und -höhe) und einer diskret modifizierten Gleichung (DEKABAN und LIEBERMANN 1964). Diese Werte sind mit denen von LICHTENBERG (1960) berechneten Volumengrößen sehr gut vergleichbar, allerdings fehlt im Gegensatz zu den LICHTENBERG-Darstellungen die jeweilige Varianz, so dass ein Vergleich mit Werten pathologisch veränderter Schädelformen nur eingeschränkt möglich ist.

BEDDOE (1904) und SINGHI et al. (1985) führten ihre anthropometrischen Volumeberechnungen mit Hilfe des okzipitofrontalen Kopfumfanges durch. Unter der Annahme, dass der Schädel eine zusammengesetzte Form aus Kugel und Ellipsoid darstellt, berechneten sie für das intrakranielle Volumen den Mittelwert aus einem Kugelvolumen mit dem okzipitofrontalen Kopfumfang (OFC) als maximalen Kugelumfang ( $V_s = (OFC)^3 * 1/6 \pi^2$ ) und einem Ellipsoidvolumen, das sie mittels okzipitofrontaler Distanz (OFD) und der biparietalen Breite (BPD) berechneten ( $V_e = (OFD) * (BPD)^2 * \pi/6$ ). Im Vergleich führte diese Methodik durchschnittlich zu höheren intrakraniellen Kapazitäten als bei den gleichen Probanden durchgeführte röntgenologische Berechnung nach der Formel von MCKINNON et al. (1956). Die Autoren führten dies darauf zurück, dass die Berechnung des okzipitofrontalen Umfanges auf die äußere Oberfläche des

Kopfes bezogen ist und so zusätzlich Haare sowie die Dicke von Skalp und Knochen miteingeschlossen sind. Allerdings wurde durch einen Koeffizienten von 0,88 eine hohe Korrelation zwischen den Berechnungen von MCKINNON et al. (1956) und den Berechnungen des okzipitofrontalen Kopfumfanges von SINGHI et al. (1985) ermittelt.

Weitere Beziehungen zwischen dem intrakraniellen Volumen und dem okzipitofrontalen Umfang wurden von BRAY (1969) und BUDA et al. (1975) beschrieben. BRAY et al. sahen bei normozephalen Kindern einen Korrelationskoeffizienten von 0,982 zwischen beiden Größen, BUDA et al. (1975) berechneten eine Korrelation von okzipitofrontalem Kopfumfang und intrakraniellen Volumem vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 24. Lebensmonat von 0,97. Jedoch betonten die Autoren beider Veröffentlichungen, dass die lineare Beziehung zwischen Veränderungen des intrakraniellen Volumens und des okzipitofrontalen Umfangs bei Kindern mit abnormer Schädelform aufgrund eines Hydrozephalus oder eines raumfordernden intrakraniellen Prozesses, wie beispielsweise einem Tumor, Hämatom, Zyste oder Abszess, nicht existiert und auch nicht angenommen werden darf.

### **5.2.2 Intrakranielle Volumenberechnungen anhand von Röntgenaufnahmen**

Seit der Entdeckung und Etablierung der Röntgentechnik wurde versucht durch seitliche und frontale Schädelröntgenaufnahmen bei gesunden normozephalen Probanden eine Standardformel für die Ermittlung des intrakraniellen Volumens zu erstellen. HAAS et al. beschäftigten sich 1952 eingehend mit der Messung, Auswertung und Bedeutung von verschiedenen definierten Messstrecken am Schädel in der longitudinalen, vertikalen und horizontalen Richtung, die bereits von VIRCHOW (1851) in ähnlicher Weise veröffentlicht wurden. HAAS et al. (1952) beschrieben bei normaler Schädelkonfiguration die maximale Schädellänge, gemessen von der Glabella bis zum Opisthokranion, als einen zuverlässigen Indikator für die Schädelgröße. Da dies allerdings für pathologische Schädelformen nach seinen Erkenntnissen nicht zutreffend war, fand er unter zusätzlicher Einbeziehung von Schädelbreite (maximale interparietale Distanz) und -höhe (Distanz Basion - Vertex) mit dem sogenannten Modulus, den er als ein Drittel der Summe aus Schädellänge, -breite und -höhe definierte, ein zuverlässigeres Maß für die

Schädelgröße und stellte hierfür vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter altersabhängige Normbereiche auf. Einschränkend betont er, daß trotz der diagnostischen Bedeutung der genannten Messungen quantitative Abweichungen nicht überbewertet werden sollten und fordert in solchen Fällen weitere detaillierte Untersuchungen. Basierend auf den Erkenntnissen von HAAS et al. (1952) untersuchten MCKINNON et al. (1955) den genauen Zusammenhang zwischen Schädelvolumen und Schädelgröße bei 53 präparierten normozephalen Erwachsenenschädeln. Das intrakranielle Volumen wurde mit Hilfe von Schrotkörnern bestimmt, zusätzlich erfolgte die Abmessung der Schädelgröße von der Glabella bis zum Opisthokranion an standardisierten seitlichen Schädelaufnahmen. Das errechnete mittlere Verhältnis aus allen 53 Schädeln von intrakraniellem Volumen zur Schädelgröße betrug 78 zu 1. Nach Rückrechnung des Schädelvolumens durch Multiplikation dieses Durchschnittswertes mit der individuellen Schädelgröße ergab sich allerdings eine maximale Abweichung von 17,2 % und ein mittlerer Fehler (mittlere Abweichung) von 7,5 % zwischen errechnetem und tatsächlichem Volumen. Diese relativ große Abweichung führte zu weiteren mathematischen Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe über mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Schädelstrecken und dem intrakraniellen Volumen. MACKINNON et al. (1956) veröffentlichten unter der Annahme, daß die Hauptform eines menschlichen normozephalen Schädels ellipsoid sei, eine Formel zur Berechnung des intrakraniellen Volumens mit Hilfe von seitlichen und frontalen Schädelröntgenaufnahmen. Dabei definierten sie 3 senkrecht aufeinanderstehende Durchmesser. Die Schädelgröße L, die Distanz von der Glabella bis zum Opisthokranion, die Schädelhöhe H vom Basion zum Vertex und als Schädelbreite W die maximale interparietale Breite auf der frontalen Aufnahme, wobei sie bei allen Messungen die inneren Abstände feststellten. Um nun neben den definierten Messstrecken die Form eines Ellipsoides auch mathematisch darzustellen, definierten sie eine 4. Strecke als zusätzlichen Durchmesser, nämlich die Distanz von der Kalotteninnenseite im Bregmabereich bis zum tiefsten Punkt der hinteren Schädelgrube B. Die aus diesen Parametern errechnete Formel  $\{ \frac{1}{2} ( L * H * W ) + \frac{1}{2} ( L * B * W ) \} * 0,51$  muß retrospektiv als Durchbruch in der indirekten intrakraniellen Volumenberechnung anhand von Schädelröntgenaufnahmen angesehen werden. Mit Hilfe dieser Formel oder in leicht abgewandelten Formen erfolgten Veröffentlichungen durch zahlreiche Arbeits-

gruppen bis in die Mitte der 80er Jahre (LICHTENBERG 1960, GORDON 1966, WALIA et al. 1972, FERNANDEZ et al. 1984, SINGHI et al. 1985).

1960 errechnete LICHTENBERG unter Verwendung der Formel von MACKINNON et al. (1956) altersentsprechende und geschlechtsspezifische Durchschnittswerte für das intrakranielle Volumen bei insgesamt 226 französischen gesunden normozephalen Kindern von Geburt bis zum 8. Lebensjahr. Er formulierte dabei drei Formeln, die eine alters- und geschlechtsspezifische intrakranielle Volumenzunahme darstellen. Die erste Formel beschreibt das geschlechtsunabhängige intrakranielle Volumen bei Kindern von Geburt bis zum 7. Lebensmonat. Die beiden anderen Formeln beschreiben ein nach dem 7. Lebensmonat geschlechtsspezifisches Wachstum bis zum 8. Lebensjahr:

$$\text{1. bis 7. Monat: } y = 2167 \cdot 10 \exp \{-5,87/x+8\}$$

$$\text{Für Jungen: } y = 1568 \cdot 10 \exp \{-3,82/x+8\}$$

$$\text{Für Mädchen: } y = 1511 \cdot 10 \exp \{-4,00/x+8\}$$

GORDON wendete 1966 ebenfalls die ursprünglich von MACKINNON et al. (1956) beschriebene Formel bei den Volumenbestimmungen von 213 normozephalen Kindern (104 Jungen und 109 Mädchen) im Alter von Geburt bis zum 15. Lebensjahr an. Die hierbei verwendeten Schädelaufnahmen wurden bei einem Film-Fokus-Abstand von 100 cm mit direktem Kontakt zwischen Kopf und der Filmhalterung angefertigt. Nach Vergleich seiner gewonnenen Ergebnisse mit Volumenangaben von TODD u. WILLIAMS (1933) sowie von SIWE (1931), die bei Autopsien von Kindern unterschiedlichen Alters die jeweilige intrakranielle Kapazität direkt messen konnten, veränderte er die MACKINNON-Formel folgendermaßen leicht:  $V = [(L * W * B) + (L * W * H)] * 0,1594$ . Die altersabhängigen Werte, die GORDON (1966) graphisch in  $\text{cm}^3$  angab, entsprachen annähernd den jeweiligen Angaben von LICHTENBERG (1960). Allerdings sind zusätzlich Werte in einer eigenen Einheit sowohl graphisch als auch tabellarisch in seiner Publikation angegeben, die deutlich über den physiologischen Werten in  $\text{cm}^3$  liegen, und die erstaunlicherweise von einigen Arbeitsgruppen anscheinend kritiklos mit der Einheit  $\text{cm}^3$  übernommen wurden (WALIA et al. 1972, FERNANDEZ et al. 1984, SINGHI et al. 1985).

Die bisher vorgestellten Meßverfahren sind auf die normozepale Schädelform abgestimmt, wobei größere Variationen der Schädelform bei diesen Methoden nicht einkalkuliert sind, so daß sie bei der Volumenbestimmung von deformierten und asymmetrischen Schädeln, beispielsweise bei Kindern mit Kraniosynostosen, keine hohe Zuverlässigkeit und Genauigkeit aufweisen. So sind speziell für diese Krankheitsbilder, bei denen aus mehreren Gründen bei bestimmten Fragestellungen eine Kenntnis über die Größe der intrakraniellen Kapazität wünschenswert ist, andere Meßmethoden erforderlich.

### **5.2.3 Indirekte Volumenbestimmung anhand der Computertomographie**

Die Weiterentwicklung der Röntgentechnik führte im Jahre 1968 zu der Erfindung des Computertomographen. Durch dieses neue bildgebende Diagnoseverfahren erschlossen sich nun auch neue Möglichkeiten der indirekten intrakraniellen Volumenbestimmung. Mit dem Beginn der kommerziellen Nutzung von Computertomogrammen begann auch in der Medizin die Auswertung und Berechnung von Körper- und Organvolumina.

Die Grundlage für die Volumenberechnungen eines Körpers, der in parallelen Schichten mit definiertem Abstand zueinander dargestellt werden kann, sind die Mittelwerte der Flächeninhalte der Einzelschichten und deren definierter Abstand zueinander. Hierdurch lassen sich für jeden Schichtabstand und den begrenzenden Einzelschichten mit ihrem bekannten mittleren Flächeninhalt die Volumina von Einzelzylindern errechnen. Durch die Summation der zylindrischen Einzelvolumina und dem Vergrößerungsfaktor des CT-Bildes lässt sich ein Annäherungsvolumen des zu bestimmenden Organs eruieren. Mit Hilfe dieser Methodik berechneten KAN und HOPKINS (1979) das Volumen der menschlichen Leber. BREIMANN et al. (1981) errechneten vor Splenektomie anhand von computertomographischen Aufnahmen das indirekte Volumen der Milz und verglichen Ihre Ergebnisse mit dem direkt gemessenen Volumen des Organs nach Splenektomie. Bei einem Schichtabstand von 10 mm ergab der Vergleich der beiden Meßmethoden einen prozentualen Fehler von 4,95 %.

GAULT et al. (1988) verwendeten die oben beschriebene Methode erstmals zur Berechnung des intrakraniellen Volumens. Dabei wurden von 10 präparierten Schädeln zunächst CT-Aufnahmen vom Foramen magnum bis zum Vertex in einem Schichtab-

stand von 5 mm angefertigt. Die Schichten wurden parallel zur orbitomeatalen Ebene orientiert. Für die direkte Volumenbestimmung wurden nach der Anfertigung der CT-Aufnahmen die einzelnen Foramina und Fissuren, bis auf das Foramen magnum mit Wachs verschlossen und das Schädelinnenvolumen mit Hilfe von Wasser bestimmt. Der Vergleich beider Meßmethoden ergab eine maximale Abweichung bei 5 mm Schichtung von 2,6 % mit einem mittleren Fehler von 1,13 %. Bei einem Schichtabstand von 10 mm errechnete die Arbeitsgruppe einen mittleren Fehler von 6 %, wobei diese Modifikation wegen der zu geringen Genauigkeit für die Volumenbestimmung von GAULT et al. abgelehnt wurde.

HAMANO et al. (1990) führten zur Größenanalyse des Gehirns von unterschiedlich erkrankten und gesunden Kindern als Voruntersuchung bei 6 autopsierten Kindern Volumenmessungen des Gehirns durch, indem sie zunächst das tatsächliche Gehirnvolumen mittels Wasserverdrängung in einem gröbendefinierten Gefäß feststellten. Weiterhin wurden definierte Schädel-CT-Aufnahmen der genannten Kinder mit einer Schichtstärke von 10 mm angefertigt. Auf jeder Schichtaufnahme wurden daraufhin die Umrisse des Gehirns festgelegt und die entsprechende Fläche mittels eines Bildanalyse-Programms planimetrisch errechnet. Aus der Summe der Einzel-zylindervolumina zwischen jeweils 2 Schichten konnten so die Gesamtvolumina der Gehirne festgestellt werden. Dabei ergab sich eine maximale Abweichung vom tatsächlichen Volumen von 6,80 % und ein mittlerer Fehler von 2,91 %.

Gerade die Computertomographie kann bei der genaueren Diagnostik und Bestimmung des intrakraniellen Volumens bei Kindern mit Kraniosynostosen prä- und postoperativ Verwendung finden, da bei dieser Aufnahmetechnik die Deformierungen und Ausstülpungen der Schädelkalotte aufgrund der geringen Schichtabstände der Einzelschichten besonders gut berücksichtigt werden. Es folgten mehrfache Veröffentlichungen seit Beginn der 90er Jahre über die prä- und postoperativen intrakraniellen Volumina bei Kindern mit Kraniosynostosen (GAULT et al. 1990, GOSSAIN et al. 1995, POSNICK et al. 1995, MOONEY 1998).

### 5.3 Altersentsprechende Durchschnittswerte des intrakraniellen Volumens

LICHTENBERG (1960) verwendete die von MACKINNON et al. 1956 vorgestellte Formel zur Messung des intrakraniellen Volumens bei 226 gesunden normozephalen Kindern vom Säuglingsalter bis zum 8. Lebensjahr und erarbeitete somit altersentsprechende und geschlechtsspezifische Durchschnittswerte, die später und auch heute noch häufig zum Vergleich herangezogen wurden und werden (GAULT et al. 1990, POSNICK et al. 1992, GAULT et al. 1992, FOK et al. 1992, POSNICK et al. 1995, MARSH 1995, GOSSAIN et al. 1995, s. Abb.6).

GORDON wendete 1966 ebenfalls die ursprünglich von MACKINNON et al. (1956) beschriebene Formel bei den Volumenbestimmungen von 213 normozephalen Kindern (104 Jungen und 109 Mädchen) im Alter von Geburt bis zum 15. Lebensjahr an. Nach Vergleich seiner ermittelten Ergebnisse mit Volumenangaben von TODD u. WILLIAMS (1933) sowie von SIWE (1931), die bei Autopsien von Kindern unterschiedlichen Alters die jeweilige intrakranielle Kapazität direkt messen konnten, veränderte er die MACKINNON-Formel leicht. Obwohl GORDON für den untersuchten Altersbereich von 15 Jahren nur ein relativ kleines Kollektiv von 213 Kindern analysierte, entsprechen die altersabhängigen Werte, die in seiner Publikation graphisch in  $\text{cm}^3$  angegeben wurden, annähernd altersentsprechend den Angaben von LICHTENBERG (1960) (s. Abb. 18).

BLINKOV u. GLEZER publizierten 1968 altersabhängige, geschlechtsunspezifische Mittelwerte für das intrakranielle Volumen vom 1. Lebenstag bis zum 20. Lebensjahr, die anhand von präparierten Schädeln ermittelt wurden und ebenfalls in Abbildung 18 wiedergegeben sind. Wenn man das Geschlecht unberücksichtigt läßt, so liegen diese Werte diskret über den Werten von DEKABAN (1977) und diskret unterhalb von denjenigen von LICHTENBERG (1960) und GORDON (1966). WALIA et al. (1972) untersuchten ebenfalls das intrakranielle Volumen bei 200 indischen, offensichtlich normozephalen Kindern im Alter vom 1. Lebenstag bis zum 4. Lebensjahr, indem sie nach Messung der einzelnen genannten Schädelstrecken mittels der Formel von MACKINNON et al. (1956) die intrakraniellen Kapazitäten errechneten. Allerdings gaben sie Volumenmittelwerte an, die deutlich über den Angaben von LICHTENBERG (1960), denjenigen von GORDON (1966) oder von BLINKOV u. GLEZER (1968) liegen. So

weist beispielsweise ein 4jähriger Junge nach ihren Untersuchungen ein physiologisches intrakranielles Volumen von durchschnittlich 2020,92 cm<sup>3</sup> mit einem Normbereich von 1962,3 cm<sup>3</sup> bis 2258,9 cm<sup>3</sup> auf, wohingegen nach den Analysen der anderen Arbeitsgruppen ein Junge gleichen Alters eine Schädelkapazität zwischen 1300 und 1340 cm<sup>3</sup> zeigt.

BUDA et al. (1975) fanden bei 53 normozephalen Kindern eine hohe Korrelation von 0,97 zwischen dem occipitofrontalen Kopfumfang und dem röntgenologisch anhand der MACKINNON-Formel (MACKINNON et al. 1956) ermittelten intrakraniellen Volumina, wobei sie für das Alter vom 1. Lebenstag bis zum 24. Monat für insgesamt 5 Altersgruppen geschlechtsspezifische Berechnungsformeln für die Schädelkapazität in Abhängigkeit vom occipitofrontalen Kopfumfang angaben. Die dargestellten Werte liegen leicht über den anderen in Abbildung 18 dargestellten Daten. So geben BUDA et al. (1975) für das intrakranielle Volumen eines 4 Monate alten Säuglings einen Wert von annähernd 800 cm<sup>3</sup> an, der leicht die altersentsprechenden Zahlen in Abbildung 18 übersteigt, die zwischen 620 und 781 cm<sup>3</sup> liegen.

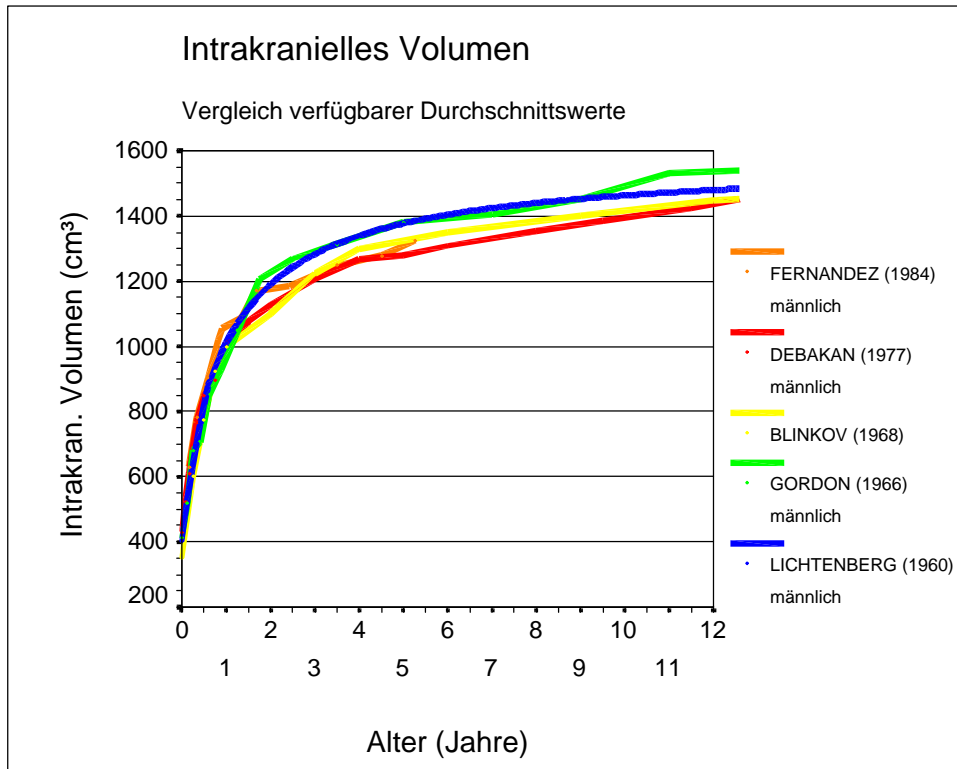
DEKABAN ermittelte 1977 an einem Kollektiv von 1058 Probanden im Alter vom 7. Tag bis zum 20. Lebensjahr altersabhängige und geschlechtsspezifische Mittelwerte für die Schädelkapazität, die er nach Messung der oben genannten Kopfstrecken (Kopflänge, -breite und -höhe) mittels der bei DEKABAN u. LIEBERMAN (1964) erstmals publizierten und 1977 diskret modifizierten Gleichung errechnete. Diese Zahlenwerte, die für männliche Probanden in Abbildung 18 wiedergegeben sind, liegen bis zum 1. Lebensjahr annähernd in Höhe und danach diskret unterhalb den Daten von LICHTENBERG (1960), von GORDON (1966) sowie von FERNANDEZ et al. (1984).

FERNANDEZ et al. (1984) untersuchten das intrakranielle Volumen von 331 offensichtlich normozephalen Kindern von Jamaica im Alter zwischen 9 Monaten und 5 Jahren. Dabei führten sie die Berechnungen nach Messung der entsprechenden Schädelstrecken auf standardisierten lateralen und frontalen Schädelaufnahmen mittels der von MACKINNON et al. (1956) vorgestellten und von GORDON diskret veränderten Formel durch. Die hierbei ermittelten altersentsprechenden Standardbereiche sind sehr gut mit den von LICHTENBERG (1960), GORDON (1966), BLINKOV u. GLEZER (1968) und DEKABAN (1977) angegebenen Werten vergleichbar (s. Abb.18). Allerdings liegen die Schädelkapazitäten, die FERNANDEZ et al. (1984) mittels der von



MACKINNON et al. (1956) angegebenen Formel alleine berechneten und ausschließlich graphisch in ihrer Publikation darstellten, deutlich über ihren eigenen mit der modifizierten Formel berechneten Werten sowie über den Angaben der anderen genannten Arbeitsgruppen (LICHTENBERG 1960, GORDON 1966, BLINKOV u. GLEZER 1968, DEKABAN 1977). So zeigt bei ihnen nach Ablesen aus den entsprechenden Darstellungen beispielsweise ein 5-jähriger Junge ein mittleres intrakranielles Volumen von annähernd 2200 cm<sup>3</sup> und ein 5-jähriges Mädchens von 2000 cm<sup>3</sup>. In ihrer Wertung und Diskussion gingen sie erstaunlicherweise nicht auf die relativ große Diskrepanz zwischen ihren unterschiedlichen Ergebnissen ein. Weiterhin zogen sie zum Vergleich die Werte von WALIA et al. (1972) heran, die, wie bereits oben erwähnt, ebenfalls sehr hoch liegen und annähernd die gleiche Größenordnung aufweisen. Zusätzlich übernahmen FERNANDEZ et al. (1984) fast kritiklos altersentsprechende Volumen-Daten von GORDON's Publikation, die er in seinen Untersuchungen ermittelte und mit nicht näher definierter Einheit den Zahlenwerten in cm<sup>3</sup> in Abhängigkeit vom Alter graphisch und tabellarisch gegenübergestellt bzw. wiedergegeben hat, wobei seine Angaben in cm<sup>3</sup> annähernd den Werten von LICHTENBERG (1960) entsprechen und gegenüber seinen wiedergegebenen Zahlen ohne definierte Einheit einen Faktor von annähernd 0,62 besitzen. Auch SINGHI et al. (1985) untersuchten das intrakranielle Volumen bei insgesamt 56 gesunden normozephalen Kindern im Alter vom 1. bis zum 24. Lebensmonat (35 Jungen, 21 Mädchen) unter anderem anhand standardisierter anterioposteriorer und lateraler Schädelaufnahmen mittels der von MACKINNON et al. (1956) abgegebenen Formel. Dadurch fanden sie beispielsweise zum Zeitpunkt der Geburt einen Mittelwert von 508 +/- 69 cm<sup>3</sup> (n = 9) und im Alter von 2 Jahren von 1817 +/- 165 cm<sup>3</sup> (n = 4), wobei diese Werte deutlich die entsprechenden Angaben von LICHTENBERG (1960), GORDON (1966), BLINKOV u. GLEZER (1968), DEBAKAN (1977) sowie von FERNANDEZ et al. (1984) übersteigen (s. Abb.18). Auch hier läßt sich aus den Darstellungen der Autoren die Ursache für die zum Teil deutlich erhöhten Werte nicht finden.

Innerhalb der vorliegenden Studie werden die Durchschnittswerte von LICHTENBERG (1960) verwendet, da sie wie bereits in mehreren Veröffentlichungen dargestellt die zur Zeit genauesten Standardwerte für das intrakranielle Volumen sind.



**Abb. 18:** Zusammenstellung der in der Literatur verfügbaren Standardwerte für das intrakranielle Volumen

## 6 MATERIAL UND METHODE

### 6.1 Patientengut

Das untersuchte Patientengut bestand aus insgesamt 124 Kindern mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen, bei denen im Zeitraum von 1982 bis 1997 prä- und teilweise postoperativ standardisierte, hochqualitative axiale Schädelcomputer-tomogramme angefertigt wurden. Die Operationen in Form eines frontoorbitalen Advancement und/ oder Kalottenremodellierung erfolgten in Zusammenarbeit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie mit der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität Würzburg.

Das untersuchte Patientenkollektiv gliedert sich in 70 Jungen (56,5 %) und 54 Mädchen (43,5 %). Das durchschnittliche Operationsalter aller operierten Kinder mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen betrug 15,1 Monate, wobei der Operationszeitpunkt der Jungen bei 15,9 Monaten lag, das der Mädchen bei 14,1 Monaten (Tabelle 2).

<b>OP-ALTER – GESCHLECHT</b>				
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>MW Monate</b>	<b>ST- Monate</b>
gesamt	124	100%	15,1	19
männl.	70	56,5%	15,9	16
weibl.	54	43,5%	14,1	22

**Tab. 2:** Durchschnittliches Operationsalter aller untersuchten Kinder  
(MW=Mittelwert; ST=Standardabweichung)

Das Patientenkollektiv konnte in zehn Einzeldiagnosen unterteilt werden, wobei isolierte Kraniosynostosen von syndromalen Formen unterschieden wurden. Zu den isolierten Synostosen gehören der Trigono-, Plagio- und der Brachyzecephalus sowie die Sagittalnahtsynostose (Skaphozecephalus). Zu den syndromalen Kraniosynostosen zählen das Apert-, das Crouzon-, das Pfeiffer-, das Muenke-, das Cohen- (Kraniofrontonasale Dysplasie) sowie das Saethre-Chatzen-Syndrom. Die Anzahl der Patienten und der entsprechende prozentuale Anteil jeder einzelnen Diagnosegruppe ist in Tabelle 3 dargestellt. Da auch Daten von insgesamt 3 Patienten mit isolierten Kraniosynostosen, die keinem operativen Eingriff unterzogen wurden, vorlagen, ist zusätzlich eine Einteilung in operierte und nicht operierte Kinder wiedergegeben. Die 3 nicht operierten Kinder gehören zu den Diagnosegruppen des Trigonozecephalus, rechtsseitiger Plagiozecephalus und Skaphozecephalus. Insgesamt wurden 121 Kinder (98,3 %) mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen einer Kalottenremodellierung und/ oder einem frontoorbitalen Advancement unterzogen.

Der Anteil an Kindern mit syndromalen Kraniosynostosen liegt bei 76 Patienten (61,3 %), das Kollektiv an Kindern mit isolierten Kraniosynostosen bestand aus insgesamt 48 Patienten (38,7 %).

Die Diagnosegruppe des Plagiozecephalus wurde zusätzlich in eine rechtsseitige und linksseitige Synostose der Koronarnaht differenziert. Dies soll keine unabhängige Einteilungsform oder Differenzierung von Subtypen des Plagiozecephalus darstellen, sondern eine mögliche Varianz und bessere Darstellung des intrakraniellen Volumens mit identischen und gleichseitigen Schädelnähten unterstreichen.

Diagnose	operiert		nicht operiert	
	n	%	n	%
Trigonozephalus	21	17,4 %	1	4,6 %
Plagiozephalus re	9	7,4 %	1	10,0 %
Plagiozephalus li	8	6,5 %	--	--
Brachyzephalus	2	1,6 %	--	--
Skaphozephalus	5	4,1 %	1	16,7 %
Apert	25	20,2 %	--	--
Crouzon	19	15,3 %	--	--
Saethre-Chatzen	17	13,7 %	--	--
Pfeiffer	7	5,7 %	--	--
Muenke	5	4,0 %	--	--
KfnD	3	2,4 %	--	--
gesamt	121	98,3 %	3	1,7 %

**Tab. 3:** Anzahl und prozentualer Anteil der untersuchten Patienten bei den einzelnen Diagnosegruppen. Bei den nicht operierten Kindern bezieht sich der Prozentsatz auf die Gesamtzahl der Kinder innerhalb einer Diagnosegruppe (KfnD= Kraniofrontonasale Dysplasie (Cohen-Syndrom))

## 6.2 Standardwerte für das intrakranielle Volumen

Zur Darstellung und zum Vergleich der gemessenen prä- und postoperativen Volumina mit den entsprechenden Sollvolumina, werden die Standardwerte von LICHTENBERG (1960) verwendet. Diese sind mit der Formel von MACKINNON et al. (1956) anhand von Schädelseiten- und Schädelfrontaufnahmen bei 226 Mädchen und Jungen im Alter von 1 Monat bis zum 8. Lebensjahr erstellt worden.

Die Formel von MACKINNON et al. (1956) lautet:

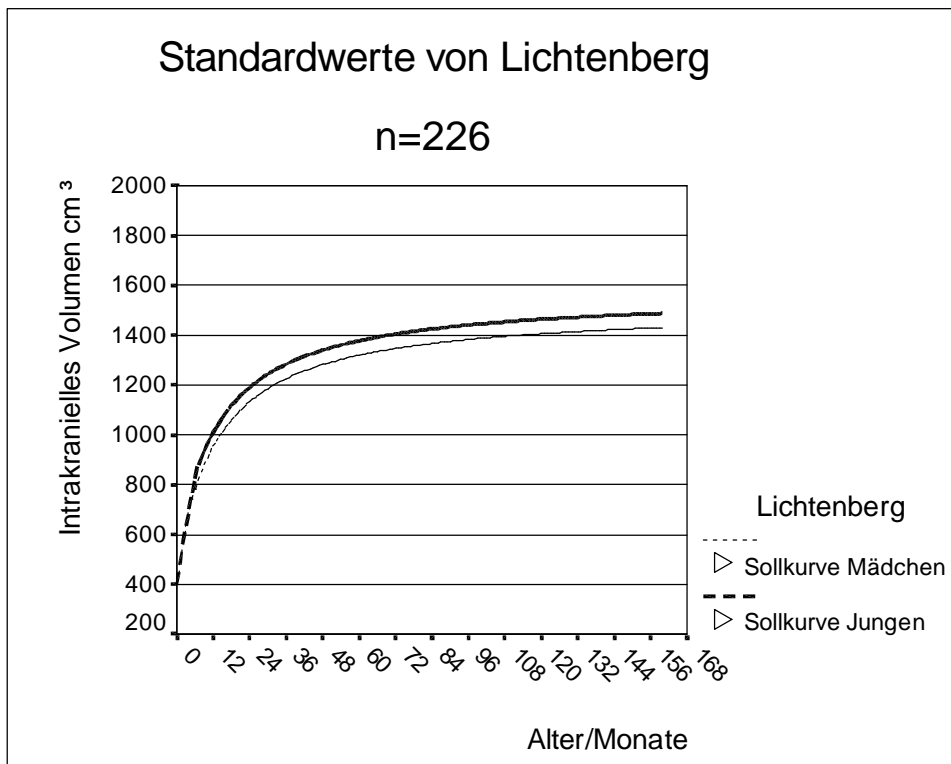
$$V = \left\{ \frac{1}{2} (L \cdot H \cdot W) + \frac{1}{2} (L \cdot B \cdot W) \right\} \cdot 0,51$$

wobei V das gesamte intrakranielle Volumen beschreibt; L steht für die längste antero-posteriore-Strecke, H für die Höhe vom Foramen acusticum externum zum Vertex, W für die breiteste horizontale Strecke auf der Schädelfrontaufnahme und B für die Distanz, die von der intrakraniellen Seite des Bregmas zum tiefsten Punkt der hinteren Schädelgrube gemessen wird.

Mit Hilfe der Berechnungen über die Formel von MCKINNON et al. (1956) stellte LICHTENBERG (1960) drei Standardformeln für Jungen und Mädchen auf, deren Graphen in Abbildung 19 dargestellt sind. Hierbei beschreiben die Formeln zunächst eine geschlechtsunabhängige Volumenzunahme bis zum 7. Monat, danach eine stetig ansteigende geschlechtsspezifische Volumenzunahme, wobei die intrakranielle Kapazität bei Mädchen im Laufe der Zeit geringfügig unter dem Volumen der Jungen liegt:

0 bis 7. Monat	$y = 2167 \cdot 10 \exp \{-5,87/x+8\}$
Für Jungen ab 7. Monat	$y = 1568 \cdot 10 \exp \{-3,82/x+8\}$
Für Mädchen ab 7. Monat	$y = 1511 \cdot 10 \exp \{-4,00/x+8\}$

Das Konfidenzintervall wurde in Abbildung 19 aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen.



**Abb. 19:** Standardwerte für das intrakranielle Volumen für Jungen und Mädchen, berechnet nach den Formeln von Lichtenberg

### 6.3 Untersuchungsmethode zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens

Die computertomographischen Aufnahmen erfolgten in liegender Positionierung und gegebenenfalls Sedierung der Patienten mit einer Schichtstärke von 5 mm im Bereich der Schädelbasis und 10 mm im Bereich der Schädelkalotte. Die Anzahl der Einzelschichten variiert mit dem Alter der Patienten, bei jüngeren Kindern zwischen 15-20 Schichten und bei älteren Kindern zwischen 25-30 Einzelschichten. Die Berechnung der Volumina erfolgte immer vom Foramen magnum bis zur intrakraniellen Seite des Vertex (Abb. 20).

Die Volumenbestimmung erfolgte, wie von GOSSAIN et al. (1995) beschrieben, über die Bestimmung der Flächeninhalte der einzelnen Schichtebenen und die Berechnung von zylindrischen Einzelvolumina durch den definierten Abstand der Schichtebenen zueinander (Abb. 20). Die Addition der zylindrischen Einzelvolumina ergibt nach der Multiplikation mit dem Vergrößerungsfaktor des CT-Bildes ein Annäherungsvolumen der Schädelkapazität. Hierbei wurden zunächst die Flächeninhalte der Einzelschichten mit Hilfe eines Computers berechnet. Die intrakraniellen Flächen sind auf ein Transparenzpapier (Firma: bigraph, microglatt, Format DIN A4) mit Hilfe eines rottring Tuschestiftes (isograph 0,35 mm) durchgezeichnet worden. Danach erfolgte die Scannung und Speicherung der abgezeichneten intrakraniellen Flächen auf eine speziell angelegte Datenbank und anschließend die Berechnung der Flächeninhalte durch ein Novel-Netzwerk-Programm (Ghostview), das die Funktion eines Planimeters besitzt. Durch den Mittelwert zweier Schichtebenen und dem Abstand der Ebenen zueinander, ist ein Annäherungsvolumen eines Einzelzylinders  $V_x$  durch folgende Formel berechenbar:

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

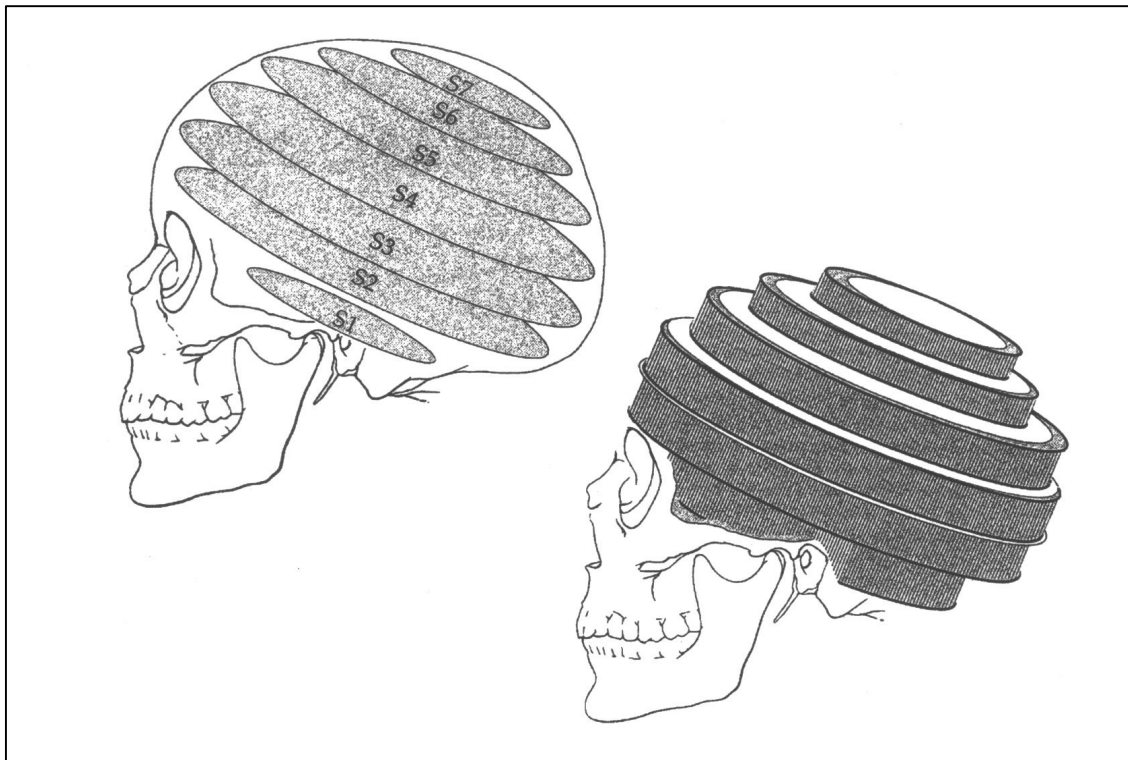
Das gesamte intrakranielle Annäherungsvolumen ( $V_{\text{gesamt}}$ ) ergibt sich aus der Summe der zylindrischen Einzelvolumina  $V_x$  durch die Formel:

$$V_{\text{gesamt}} = V_{x1} + V_{x2} + \dots + V_{xn}$$



Das Annäherungsvolumen wurde mit dem Vergrößerungsfaktor des Computertomogrammes, der aus den CT- Bildern selbst abgelesen oder über dieses berechnet wurde, multipliziert.

Die Berechnung des Vergrößerungsfaktors erfolgte über einen Dreisatz, bei dem durch die Vergrößerungsskala des Scoutviews und aus dem radiologischen Schäeldurchmesser der natürliche Schäeldurchmesser errechnet wurde. Darausfolgend kann die Größe der einzelnen Flächen, somit auch der Vergrößerungsfaktor des gesamten Computertomogrammes, eruiert werden.



**Abb. 20:** Schematische Darstellung der CT-Schichten sowie der Einzelzylinder zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens

#### **6.4 Evaluierung der angewendeten Methode**

Für die Überprüfung der angewendeten Methodik zur intrakraniellen Volumenbestimmung anhand von computertomographischen Aufnahmen wurde der Fehlerquotient zwischen der indirekten und direkten Volumenbestimmung untersucht. Dabei sind 5 präparierte Schädel mit Wasser über das Foramen magnum, nach vorherigem Verschluss vorhandener Foramina und Fissuren mit Wachs, gefüllt worden. Durch Rückfüllung des Wassers in einen geeichten Messtrichter wurde die Schädelkapazität bestimmt. Desweiteren wurden von den 5 präparierten Schädeln axiale computertomographische Schichtaufnahmen vom Foramen magnum bis zur intrakraniellen Seite des Vertex angefertigt. Die Schichtabstände der Einzelschichtungen sind in 5 mm- Schichtung, in 10 mm- Schichtung, als auch in 5 mm- Schichtung im Bereich der Schädelbasis und gleichzeitigen 10 mm- Schichtung im Bereich der Schädelkalotte vollzogen worden. In der nachfolgenden Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Vergleichsstudie zwischen der direkten Volumenbestimmung und der indirekten Volumenbestimmung, die mit Hilfe computertomographischer Schichtaufnahmen und variablen vertikalen Schichtabständen der Einzelschichten berechnet wurden, dargestellt.

Der durchschnittliche prozentuale Fehler bei einer reinen 5 mm- Schichtung liegt im Durchschnitt bei 1,55 %. Bei einer reinen 10 mm- Schichtung bei 2,4 % und bei einer 5 und 10 mm- aufgeteilten Schichtführung bei 2,04 %.

Die Ergebnisse verdeutlichen die hohe Meßgenauigkeit der hier verwendeten Methodik.

Schädel Nr.	direkte Volumenmessung	Indirekte Volumenmessung 5 mm	Differenz indirekt-direkt	prozentual. Fehler
1	1516,2 cm <sup>3</sup>	1534,7 cm <sup>3</sup>	+18,5 cm <sup>3</sup>	1,2 %
2	1438,4 cm <sup>3</sup>	1444,1 cm <sup>3</sup>	+5,7 cm <sup>3</sup>	0,39 %
3	1509,5 cm <sup>3</sup>	1512,1 cm <sup>3</sup>	+2,6 cm <sup>3</sup>	0,17 %
4	911,3 cm <sup>3</sup>	939,8 cm <sup>3</sup>	+28,5 cm <sup>3</sup>	3,03 %
5	1269,1 cm <sup>3</sup>	1307,9 cm <sup>3</sup>	+38,8 cm <sup>3</sup>	2,96 %
Schädel Nr.	direkte Volumenmessung	Indirekte Volumenmessung 10 mm	Differenz indirekt-direkt	prozentual. Fehler
1	1516,2 cm <sup>3</sup>	1530,8 cm <sup>3</sup>	+14,6 cm <sup>3</sup>	0,95 %
2	1438,4 cm <sup>3</sup>	1424,5 cm <sup>3</sup>	-13,9 cm <sup>3</sup>	0,97 %
3	1509,5 cm <sup>3</sup>	1501,5 cm <sup>3</sup>	-8,0 cm <sup>3</sup>	0,53 %
4	911,3 cm <sup>3</sup>	953,7 cm <sup>3</sup>	+42,4 cm <sup>3</sup>	4,44 %
5	1269,1 cm <sup>3</sup>	1373,4 cm <sup>3</sup>	+104,3 cm <sup>3</sup>	8,2 %
Schädel Nr.	direkte Volumenmessung	Indirekte Volumenmessung 5+10 mm	Differenz indirekt-direkt	prozentual. Fehler
1	1516,2 cm <sup>3</sup>	1528,9 cm <sup>3</sup>	+12,7 cm <sup>3</sup>	0,8 %
2	1438,4 cm <sup>3</sup>	1427,6 cm <sup>3</sup>	-10,8 cm <sup>3</sup>	0,75 %
3	1509,5 cm <sup>3</sup>	1498,6 cm <sup>3</sup>	-10,9 cm <sup>3</sup>	0,7 %
4	911,3 cm <sup>3</sup>	947,8 cm <sup>3</sup>	+36,5 cm <sup>3</sup>	3,85 %
5	1269,1 cm <sup>3</sup>	1322,8 cm <sup>3</sup>	+53,8 cm <sup>3</sup>	4,07 %

**Tab. 4:** Darstellung der intrakraniellen Volumina bei direkter und indirekter Messung sowie dem prozentualen Fehler der indirekten Methode im Vergleich zur direkten Messung

## 7 Ergebnisse

### 7.1 Analyse des präoperativen intrakraniellen Volumens

Für eine Darstellung der Meßergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen die Mittelwerte der präoperativ gemessenen Volumina zunächst für alle Patienten unabhängig von ihrem Geschlecht und ihrer Diagnose aufgelistet. Desweiteren wurde das altersentsprechende Sollvolumen integriert. Die mittlere Differenz zwischen dem gemessenen mittleren Ist-Volumen und dem mittleren Sollvolumen beschreibt den Werteunterschied beider Gruppen zueinander, wobei negative Werte für ein kleineres mittleres Ist-Volumen im Vergleich zum mittleren Soll-Volumen stehen. Die prozentuale Relation verdeutlicht diesen Werteunterschied.

Prä-Alter rho, gemessen aus der Korrelation und Regression beim Test auf Abhängigkeit von zwei Variablen (KORANG-Test nach Spearman), ist der Korrelationskoeffizient (rho) in den folgenden Tabellen, der die Abhängigkeit von dem gemessenen präoperativen Alter zum entsprechenden präoperativen Volumen, oder zum präoperativen Sollvolumen, oder zum postoperativen Alter, oder zum postoperativen Sollvolumen, darstellt. Dabei bedeutet 0 eine völlige Unabhängigkeit; 1 eine völlige Abhängigkeit; -1 eine gegensinnige Abhängigkeit. Die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Korrelationskoeffizient (rho) in der hier vorliegenden Studie gleich 0 ist und eine absolute Unabhängigkeit des Alters zu den vergleichenden Variablen, wie sie weiter oben im Text beschrieben sind, existiert, wird durch den Signifikanzwert p wiedergegeben (Tabelle 5). Bei einem  $p < 0,05$  ist eine Abhängigkeit der Variablen gegeben. Weitere Testmethoden sind der U-Test nach MANN und WHITNEY zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben und der KRUSKAL-WALLIS H-Test zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben, die ebenfalls durch den Signifikanzwert p beschrieben werden. Hierbei wird im allgemeinen die Gleichheit oder der Unterschied der einzelnen Variablen durch signifikant mit  $p \leq 0,05$  oder nicht signifikant mit  $p > 0,05$  umschrieben.

<b>p &gt; 0,05</b>	<b>nicht signifikant</b>	<b>ns</b>
<b>p ≤ 0,05</b>	<b>signifikant</b>	<b>*</b>
<b>p ≤ 0,01</b>	<b>sehr signifikant</b>	<b>**</b>
<b>p ≤ 0,001</b>	<b>höchst signifikant</b>	<b>***</b>

**Tab. 5 :** Übersichtstabelle über die Einteilung der Signifikanzwerte p von ns = nicht signifikant bis höchst signifikant \*\*\*

### **7.1.1 Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen**

#### **7.1.1.1 Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen aller Diagnosegruppen**

Die Tabelle 6a zeigt die präoperativ gemessenen Volumina aller Kinder, wobei das durchschnittliche präoperative intrakranielle Volumen aller Kinder mit einer mittleren Differenz von  $-53,2 \text{ cm}^3$  unterhalb der durchschnittlichen Sollvolumina liegt. Die prozentuale Relation, die die Differenz der gemessenen mittleren Ist-Volumina zu den entsprechenden mittleren Sollvolumina beschreibt, beträgt 96,5 %. Die Standardabweichung ist bei den präoperativen intrakraniellen Kapazitäten mit  $244,0 \text{ cm}^3$  höher als diejenige der Sollvolumina, die bei  $231,1 \text{ cm}^3$  liegt.

Prä-Alter rho beschreibt den Korrelationskoeffizienten, der mit 0,54 eine direkte Abhängigkeit des präoperativen Alters zum entsprechenden Volumen darstellt. Das heißt, daß trotz eines verminderten Volumens zu vergleichbaren Standardwerten bei Kraniosynostosen eine Volumenzunahme mit dem Alter des Patienten stattfindet, jedoch auf einem niedrigeren Niveau (KORANG-Test,  $p = 0,00005^{***}$ ).

	MW (cm <sup>3</sup> )	ST (cm <sup>3</sup> )	Prä-Alter rho	p	n
Mittleres Ist-Volumen	899,5	244	0,54	0,00005***	124
Mittleres Soll-Volumen	952,7	231	1,00	0,00005***	
Mittlere Diff. (absolut)	-53,2	218	-0,43	0,00005***	
Prozentuale Relation %	96,5 %	23	-0,39	0,0001***	

**Tab. 6a:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Patienten, sowie deren altersentsprechenden Sollvolumina, einschließlich der mittleren absoluten und prozentualen Differenz Ist–Soll (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung p aus dem KORANG-Test, rho= Korrelationskoeffizient)

### **7.1.1.2 Durchschnittliches präoperatives intrakranielles Volumen aller Diagnosgruppen mit Ausnahme des Apert-Syndroms**

Die nachfolgende Tabelle 6b zeigt die gleichen Berechnungen wie Tabelle 6a, jedoch wurden die aufgeführten Daten für die intrakranielle Kapazität ohne die Messwerte der Patienten mit Apert-Syndrom berechnet, da diese in der vorliegenden Auswertung ein im Vergleich zum altersentsprechenden Standardwert sehr großes Volumen zeigten. Insgesamt wurden 25 Kinder mit Apert-Syndrom in dieser Berechnung nicht mit berücksichtigt, so dass nur die bestehenden intrakraniellen Werte der übrigen 99 Patienten in Tabelle 6b dargestellt sind. Hierbei ergab das mittlere gemessene präoperative Ist-Volumen einen Wert von 870,1 cm<sup>3</sup>. Die mittlere Differenz reduzierte sich im Vergleich zu Tabelle 6a auf –100,7 cm<sup>3</sup>. Die prozentuale Relation verringerte sich auf 91,7 %. Prä-Alter rho zeigt mit einem Wert von 0,65 eine Abhängigkeit des Alters mit der intrakraniellen Kapazität. Im Vergleich zu Tabelle 6a ist dieser Wert um 0,11 Zähler höher ausgefallen, (KORANG-Test, p = 0,00005\*\*\*).

	MW (cm <sup>3</sup> )	ST (cm <sup>3</sup> )	Prä-Alter rho	p	n
Mittleres Ist-Volumen	870,1	226	0,65	0,00005****	99
Mittleres Soll-Volumen	970,8	239	1,00	0,00005****	
Mittlere Diff. (absolut)	-100,7	189	-0,41	0,00001****	
Prozentuale Relation %	91,7 %	20	-0,34	0,00180**	

**Tab. 6b:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Patienten, *außer den Kindern mit Apert-Syndrom*, sowie deren altersentsprechende Sollvolumina einschließlich der mittleren absoluten und prozentualen Differenz Ist-Soll (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem KORANG-Test, rho= Korrelationskoeffizient)

## 7.1.2 Geschlechtsspezifische Differenzierung

### 7.1.2.1 Geschlechtsspezifische Differenzierung der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Diagnosegruppen einschließlich des Apert-Syndroms

Aus Tabelle 7a gehen die festgestellten Mittelwerte für das präoperative intrakranielle Volumen bei Jungen und Mädchen aller Diagnosegruppen einschließlich der Durchschnittswerte für das entsprechende Sollvolumen und der jeweiligen absoluten mittleren Differenz und prozentualen Relation hervor. Das mittlere Ist-Volumen der Jungen im Alter von 15,3 Monaten ist mit 932,7 cm<sup>3</sup> (98,1 %) um 81,7 cm<sup>3</sup> größer als das entsprechende Ist-Volumen der Mädchen mit 851,0 cm<sup>3</sup> (94,7 %) im Alter von 15,7 Monaten. Die mittlere Differenz der gemessenen präoperativen intrakraniellen Volumina der Jungen ist mit -18,4 cm<sup>3</sup> höher als der entsprechende Wert der Mädchen mit -57,0 cm<sup>3</sup>. Der durchgeführte U-Test nach Mann und Whitney zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben konnte mit  $p = 0,035^*$  zeigen, dass Mädchen mit einer Kraniosynostose präoperativ ein signifikant kleineres intrakranielles Volumen aufweisen als Jungen, die ebenfalls an dieser Fehlbildung leiden.

	männlich			weiblich			
	MW	ST	n	MW	ST	n	p
Mittleres Ist-Volumen	932,7	250	70	851,0	229	54	0,035*
Mittleres Soll-Volumen	951,1	246		908,0	195		0,19
Mittlere Diff. (absolut)	-18,4	230		-57,0	185		0,28*
Prozentuale Relation %	98,1	25		94,7	20		0,21

**Tab. 7a:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Jungen und Mädchen sowie der altersentsprechenden Sollvolumina einschließlich der mittleren absoluten und prozentualen Differenz Ist-Soll (MW=Mittelwert; ST=Standardabweichung, p ist aus dem U-Test nach Mann und Whitney)

#### **7.1.2.2 Geschlechtsspezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens aller Diagnosegruppen mit Ausnahme des Apert-Syndroms**

Tabelle 7b zeigt die geschlechtsspezifischen präoperativen intrakraniellen Volumina, wie sie bereits in Tabelle 7a dargestellt worden sind, ohne die gemessenen intrakraniellen Kapazitäten der Jungen und Mädchen mit Apert-Syndrom. Die 99 Kinder mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen unterteilen sich in 56 Jungen und 43 Mädchen. Die durchschnittlichen intrakraniellen Volumina der gemessenen Kinder mit syndromalen und isolierten Kraniosynostosen ohne die Jungen und Mädchen mit Apert-Syndrom, zeigen im Vergleich zu den Sollwerten eine absolute mittlere Differenz für Jungen von  $-71,7 \text{ cm}^3$  und für Mädchen von  $-93,6 \text{ cm}^3$ . Die prozentuale Relation beträgt für Jungen 95,6 %, für Mädchen 90,4 %. Der U-Test nach Mann und Whitney zum Vergleich der gemessenen intrakraniellen Volumina zu den altersentsprechenden Sollvolumina beträgt  $p = 0,064$  und verdeutlicht, dass die geschlechtsspezifischen Differenzen der intrakraniellen Volumina von Jungen und Mädchen bei syndromalen und isolierten Kraniosynostosen ohne die Kinder mit Apert-Syndrom nicht signifikant sind.



	männlich			weiblich			
	MW	ST	n	MW	ST	n	p
Mittleres Ist-Volumen	899,5	225	56	829,1	224	43	0,064
Mittleres Soll-Volumen	971,3	256		922,7	201		0,17
Mittlere Diff. (absolut)	-71,7	204		-93,6	154		0,48
Prozentuale Relation %	95,6	23		90,4	16		0,33

**Tab.7b:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Jungen und Mädchen sowie der altersentsprechenden Sollvolumina einschließlich der mittleren absoluten und prozentualen Differenz Ist-Soll ohne die Kinder mit Apert-Syndrom (MW=Mittelwert; ST=Standardabweichung, p aus dem U-Test nach Mann und Withney)

### **7.1.3 Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens**

Aus Tabelle 8a gehen die 95 präoperativen intrakraniellen Volumina aller gemessenen Diagnosegruppen mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen hervor. Desweiteren werden die gemessenen intrakraniellen Volumina den altersentsprechenden Sollvolumina gegenübergestellt. Hierbei zeigen neben dem Apert-, und dem Pfeiffer-Syndrom auch der Brachyzephalus als isolierte Kraniosynostose ein präoperativ größeres intrakranielles Volumen als das altersentsprechende Sollvolumen. Die Standardabweichungen der gemessenen präoperativen intrakraniellen Kapazitäten des Apert-Syndroms sowie dem Trigonozecephalus, Plagiozecephalus und Skaphozecephalus weisen eine höhere Streuung als die altersentsprechenden Standardabweichungen auf. Bei den Diagnosegruppen der Kraniofrontonasalen Dysplasie und dem Brachyzecephalus konnte aufgrund der geringen Patientenzahl keine Standardabweichung ermittelt werden. Trotz der Abweichungen der gemessenen intrakraniellen Volumina und den entsprechenden Standardabweichungen zu den altersentsprechenden Sollvolumina und deren Standardabwei-

chungen, zeigt der Kruskal-Wallis-H-Test zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben, dass die unterschiedlichen Diagnosegruppen zueinander nicht signifikant verschieden sind ( $p = 0,15$ ). Der Zusammenhang von  $p$  zu allen Diagnosegruppen wird durch einen Pfeil verdeutlicht.

Präoperatives intrakranielles Volumen (gesamt; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Trigono- zephalus	882,4	150	966,8	138	↓	21
Plagio re	956,8	259	1072	135	↓	9
Plagio li	848,7	204	996,0	85	↓	8
Brachy- zephalus	685,0	--	560,9	--	↓	1
Skapho- zephalus	937,2	377	988,3	297	↓	6
Apert	1058,5	283	854,8	155	↓	15
Crouzon	917,8	270	1077,8	329	↓	13
Pfeiffer	799,0	271	591,4	137	↓	3
Muenke	834,2	241	888,1	272	↓	4
KfnD	885,9	--	1031,4	--	↓	1
Saethre- Chotzen	777,4	198	947,0	269	0,15	14

**Tab. 8a:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Kinder und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.1.3.1 Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens bei Jungen**

Die Tabelle 8b zeigt die diagnosespezifische Differenzierung der präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumenmittelwerte im Vergleich zu ihren altersentsprechenden Sollwerten bei 56 Jungen mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen. Hierbei liegen die gemessenen Mittelwerte der intrakraniellen Kapazitäten der Jungen mit Apert-Syndrom, Pfeiffer-Syndrom sowie beim Brachyzephalus und Skaphozephalus über den entsprechenden Sollvolumen-mittelwerten.

Die Standardabweichungen der gemessenen intrakraniellen Volumina des Apert-, Pfeiffer-, Muenke-Syndroms sowie die isolierten Kraniosynostosen des Trigono-zephalus, Plagiozephalus rechts und Skaphozephalus weisen eine höhere Streuung auf als die Standardabweichungen der altersentsprechenden Sollvolumen-werte. Bei den Diagnosegruppen des Brachyzephalus und linken Plagiozephalus konnten aufgrund der geringen präoperativen Patientenzahl keine Standardabweichungen bestimmt werden. Für die Diagnosegruppe der Kraniofrontonasalen Dysplasie lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung leider keine präoperativen computertomographischen Schichtaufnahmen von Jungen vor, so dass hier kein Ergebnis ermittelt werden konnte.

Die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test zeigt, dass die Diagnosegruppen der Jungen untereinander nicht signifikant verschieden sind ( $p = 0,25$ ). Hier wird ebenfalls der Zusammenhang des Signifikanzwertes  $p$  zu allen Diagnosegruppen durch einen verbindenden Pfeil in Tabelle 8b dargestellt.

Präoperatives intrakranielle Volumen (Jungen; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Trigono- zephalus	895,8	166	958,1	155	↓	16
Plagio re	1028,7	304	1116,5	166	↓	4
Plagio li	1103,5	--	1010,1	--	↓	1
Brachy- zephalus	685,0	--	560,9	--	↓	1
Skapho- zephalus	1048	544	1025,9	410	↓	3
Apert	1087,8	313	856,1	171	↓	10
Crouzon	901,7	221	1136,4	285	↓	9
Pfeiffer	799,0	271	591,4	137	↓	3
Muenke	969,3	144	1009,2	31	↓	2
KfnD	--	--	--	--	↓	--
Saethre- Chotzen	807,5	122	942,3	264	0,25	7

**Tab. 8b:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Jungen und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.1.3.2 Diagnosespezifische Differenzierung des präoperativen intrakraniellen Volumens bei Mädchen**

Aus Tabelle 8c gehen die diagnosespezifischen Differenzierungen der 38 präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumenmittelwerte im Vergleich zu ihren altersentsprechenden Sollwerten bei Mädchen mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen hervor. Die errechneten Mittelwerte des Crouzon- und Apert-Syndroms liegen über den altersentsprechenden Mittelwerten der Sollvolumina. Für die Diagnosegruppen des Pfeiffer-Syndroms und des Brachyzephalus standen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine präoperativen computertomographischen Schichtaufnahmen zur intrakraniellen Volumenbestimmung zur Verfügung, so dass in der folgenden Tabelle 8c keine entsprechenden Werte verzeichnet sind. Ebenfalls konnte aufgrund einer zu geringen Patientenzahl keine Standardabweichung für die Diagnosegruppe der Kraniofrontonasalen Dysplasie errechnet werden.

Die gemessenen Standardabweichungen des Apert-Syndroms, des Trigonocephalus sowie des rechten und linken Plagiocephalus liegen über den Standardabweichungen der altersentsprechenden intrakraniellen Sollvolumina.

Der Kruskal-Wallis H-Test verdeutlicht bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung der Mädchen mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen, dass sich die Diagnosegruppen bei  $p = 0,67$  nicht signifikant voneinander unterscheiden. Der Zusammenhang des Signifikanzwertes  $p$  zu den einzelnen Diagnosegruppen wird durch einen Pfeil verdeutlicht.

Präoperatives intrakranielle Volumen (Mädchen; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Trigono- zephalus	839,5	80	938,5	66	↓	5
Plagio re	899,3	236	980,6	109	↓	5
Plagio li	812,3	190	937,6	90	↓	7
Brachy- zephalus	--	--	--	--	↓	--
Skapho- zephalus	826,3	150	912,5	187	↓	3
Apert	999,9	233	808,1	114	↓	5
Crouzon	953,9	398	911,8	402	↓	4
Pfeiffer	--	--	--	--	↓	--
Muenke	699,2	284	738,4	362	↓	2
KfnD	885,9	--	974,5	--	↓	1
Saethre- Chotzen	747,3	261	910,9	272	0,67	7

**Tab. 8c:** Mittelwerte der präoperativen intrakraniellen Volumina aller Mädchen und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)

## **7.2 Analyse des postoperativen intrakraniellen Volumens**

### **7.2.1 Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens**

Die postoperative Analyse mit Hilfe von computertomographischen Schichtaufnahmen ist aufgrund der zu hohen Strahlenbelastung nur selten indiziert, weshalb die Anzahl der untersuchten CT-Aufnahmen postoperativ im Vergleich zur präoperativen Analyse deutlich reduziert ist, oder wie im Falle des Skaphozephalus keine Nachuntersuchungsergebnisse in der vorliegenden Auswertung zur Verfügung standen. In Tabelle 9a sind die postoperativen intrakraniellen Volumina der insgesamt 37 Kinder mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen dargestellt. Durch die verminderte Patientenzahl bei den isolierten Kraniosynostosen Trigonocephalus, Plagiocephalus, Brachycephalus und dem Muenke-Syndrom konnten keine altersentsprechenden Standardabweichungen berechnet werden.

Die gemessenen durchschnittlichen Mittelwerte der intrakraniellen Volumina des Apert- und Muenke-Syndroms lagen über den entsprechenden Sollvolumina. Das durchschnittliche postoperative intrakranielle Volumen der Kinder mit Trigonocephalie, Plagiocephalie und Brachycephalie sowie dem Saethre-Chatzen-Syndrom sind im Vergleich deutlich zu den entsprechenden Sollvolumina reduziert.

Die berechneten Standardabweichungen des Trigonocephalus, dem Apert-, Crouzon-, Pfeiffer- und Saethre-Chatzen-Syndrom weisen eine größere Streuung auf, als die Standardabweichungen der entsprechenden Sollwerte.

Die Diagnosegruppen zeigen untereinander keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,33$ ; aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test).

Postoperatives intrakranielles Volumen (gesamt; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Trigono- zephalus	1076,2	111	1340,1	29	↓	2
Plagio re	1088,0	--	1305,0	--	↓	1
Plagio li	1146,3	--	1400,8	--	↓	1
Brachy- zephalus	762,9	--	1069,7	--	↓	1
Skapho- zephalus	--	--	--	--	↓	--
Apert	1243,3	219	1203,3	168	↓	13
Crouzon	1023,7	333	1182,3	152	↓	8
Pfeiffer	976,7	445	1004,0	282	↓	5
Muenke	1343,8	--	1236,2	--	↓	1
KfnD	1174,8	136	1183,2	187	↓	2
Saethre- Chotzen	1048,7	231	1299,0	80	0,33	3

**Tab. 9a:** Mittelwerte der postoperativen intrakraniellen Volumina aller Kinder und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)



### **7.2.2 Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens bei Jungen**

Insgesamt 19 Jungen aller Diagnosegruppen konnten auf ihre postoperativen intrakraniellen Volumina hin untersucht werden. Beim Saethre-Chatzen-Syndrom und beim Skaphozephalus konnten keine postoperativen computertomographischen Aufnahmen ausgewertet werden. Weiterhin ist beim Plagiozephalus, Brachyzephalus und dem Muenke-Syndrom die Standardwertabweichung aufgrund einer zu kleinen Patientenzahl nicht dargestellt. Die 6 Jungen mit einem Apert-Syndrom zeigten postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert (Tabelle 8a) ein durchschnittlich geringeres mittleres intrakranielles Volumen, welches aber weiterhin über dem altersentsprechenden Sollwert liegt. Die isolierten Kraniosynostosen Trigonozephalus, Plagiozephalus und Brachyzephalus haben postoperativ ein deutlich kleineres intrakranielles Volumen im Vergleich zum altersentsprechende Sollvolumen. Die syndromalen Kraniosynostosen Apert-, Crouzon-, Pfeiffer-, Muenke-Syndrom sowie die Kraniofrontonasale Dysplasie zeigen eine mittlere postoperative Kapazität, die sehr eng mit den altersentsprechenden Sollwerten korreliert.

Beim Kruskal-Wallis H-Test zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Variablen ergibt sich für den Vergleich der Diagnosegruppen kein signifikanter Unterschied innerhalb der untersuchten Diagnosegruppen ( $p = 0,94$ ).

Postoperatives intrakranielles Volumen (Jungen; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Trigono- zephalus	1076,2	111	1340,1	29	↓	2
Plagio re	1088,0	--	1305,0	--	↓	1
Plagio li	1146,3	--	1400,8	--	↓	1
Brachy- zephalus	762,9	--	1069,7	--	↓	1
Skapho- zephalus	--	--	--	--	↓	--
Apert	1275,4	255	1169,3	166	↓	6
Crouzon	1231,1	487	1204,0	221	↓	3
Pfeiffer	1023,4	799	997,4	514	↓	2
Muenke	1343,8	--	1236,2	--	↓	1
KfnD	1174,8	136	1183,2	187	↓	2
Saethre- Chotzen	--	--	--	--	0,94	--

**Tab. 9b:** Mittelwerte der postoperativen intrakraniellen Volumina aller Jungen und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)

### 7.2.3 Diagnosespezifische Differenzierung des postoperativen intrakraniellen Volumens bei Mädchen

Tabelle 9c zeigt die mittleren postoperativen intrakraniellen Volumina von insgesamt 18 nachuntersuchten Mädchen. Alle Patientinnen hatten eine syndromale Kraniosynostose, wie dem Apert-, Crouzon-, Pfeiffer- und Saethre-Chatzen-Syndroms. Innerhalb des Untersuchungszeitraumes waren keine Ergebnisse für isolierte Kraniosynostosen gegeben. Wie bereits bei den postoperativ gemessenen Resultaten für das mittlere intrakranielle Volumen der Jungen mit einer syndromalen Kraniosynostose (Tabelle 9b) ist ebenfalls für die mittlere postoperative Kapazität der Mädchen mit einer syndromalen Kraniosynostose eine Annäherung der gemessenen intrakraniellen Volumina an die altersentsprechenden Sollvolumina zu erkennen. Die ermittelten Werte des Apert-Syndroms liegen geringfügig über den Vergleichswerten des Sollvolumens. Die Standardabweichungen für das Pfeiffer- und Saethre-Chatzen-Syndrom zeigen eine deutlich größere Streuung als die Standardabweichungen der Sollvolumina. Der Kruskal-Wallis H-Test verdeutlicht, dass sich die Diagnosegruppen nicht signifikant unterscheiden ( $p = 0,14$ ).

Postoperatives intrakranielles Volumen (Mädchen; cm <sup>3</sup> )						
	IST-Volumen		SOLL-Volumen		K.-W. H-Test	Anzahl
	MW	ST	MW	ST	p	n
Apert	1215,7	200	1174,7	177	↓	7
Crouzon	899,3	155	1111,5	124	↓	5
Pfeiffer	945,6	269	952,2	163	↓	3
Muenke	--	--	--	--	↓	--
KfnD	--	--	--	--	↓	--
Saethre-Chatzen	1048,7	231	1240,8	80	0,14	3

**Tab. 9c:** Mittelwerte der postoperativen intrakraniellen Volumina aller Mädchen und aller Diagnosegruppen im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumina (MW= Mittelwert; ST= Standardabweichung; p aus dem Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.3 Diagnosespezifische Abweichungen der präoperativen und postoperativen intrakraniellen Volumina von den Standardwerten**

#### **7.3.1 Absolute Abweichungen im gesamten Patientengut**

In Tabelle 10a sind die mittleren absoluten Abweichungen der 95 präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumenwerte von den entsprechenden Standardwerten sowie die durchschnittlichen absoluten Abweichungen der 37 postoperativen Kapazitätswerte von den altersentsprechenden Sollwerten der einzelnen Diagnose-gruppen aufgezeigt. Da die Indikation für die Anfertigung einer postoperativen computertomographischen Schichtaufnahme bei Kindern mit Kraniosynostosen an der Universitätsklinik Würzburg meist nur im Falle einer Rezidivierung erfolgte, ist die niedrigere Anzahl der postoperativen Abmessungen erklärbar. Durch diese negative Selektion der postoperativen Werte ist ein direkter Vergleich der gemessenen präoperativen Durchschnittswerte zu den postoperativen Daten nur bedingt möglich.

Wie bereits in Tabelle 8a ersichtlich, sind die durchschnittlich gemessenen präoperativen Volumina des Brachyzephalus sowie des Apert-, und Pfeiffer-Syndroms höher als die zu vergleichenden Sollwerte, so dass auch die Differenz der Ist-Soll-Werte eine positive absolute Abweichung ergaben. Die restlichen Diagnosegruppen der isolierten und syndromalen Kraniosynostosen sind in ihren absoluten Abweichungen aufgrund eines durchschnittlich kleineren präoperativen Volumens im Vergleich zu den Sollwerten negativ. Bei den präoperativen Differenzwerten des Brachyzephalus und der Kraniofrontonasalen Dysplasie konnten wegen des zu kleinen Patientengutes keine Standardabweichungen berechnet werden. Ebenfalls sind keine postoperativen Standardwerte für den Plagiozephalus und Brachyzephalus sowie das Muenke-Syndrom errechnet worden. Beim Skaphozecephalus sind zum Zeitpunkt der postoperativen Nachuntersuchung keine computertomographischen Schichtaufnahmen zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens erstellt worden.

Beim Vergleich der unterschiedlichen präoperativen und postoperativen Diagnosegruppen zeigt der H-Test nach Kruskal-Wallis, dass die präoperativen Differenzen der einzelnen Diagnosegruppen nicht gleich sind ( $p = 0,00008^{***}$ ), postoperativ jedoch keine signifikante Varianz der Gruppen vorhanden ist ( $p = 0,069$ ).

Absolute Abweichung (gesamt; cm <sup>3</sup> )								
	Differenz (prä-ist-soll)				Differenz (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	-84,4	150	21	↓	-263,9	82	2	↓
Plagio re	-115,7	157	9	↓	-217,4	--	1	↓
Plagio li	-147,2	166	8	↓	-254,3	--	1	↓
Brachycephalus	124,2	--	1	↓	-306,8	--	1	↓
Skaphozephalus	-51,1	132	6	↓	--	--	--	↓
Apert	203,7	184	15	↓	40	196	13	↓
Crouzon	-160,1	202	13	↓	-158,6	241	8	↓
Pfeiffer	207,6	198	3	↓	-27,4	168	5	↓
Muenke	-53,8	96	4	↓	107,5	--	1	↓
KfnD	-145,5	--	1	↓	-8,4	322	2	↓
Saethre-Chatzen	-169,6	233	14	0,00008 ***	-250,2	152	3	0,069

**Tab. 10a:** Absolute Abweichungen der präoperativen und postoperativen Differenzen zu den altersentsprechenden Sollwerten aller Kinder (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

### 7.3.1.1 Absolute Abweichungen bei Jungen

Die nachfolgende Tabelle 10b verdeutlicht die Differenzen der 56 präoperativ und 19 postoperativ gemessenen Volumina aller Jungen zu den entsprechenden Sollvolumina. Die mittleren Differenzen beim Brachyzephalus und beim linksseitigen Plagiozephalus sowie beim Pfeiffer- und Apert-Syndrom sind positiv, da bei diesen Diagnosegruppen präoperativ ein vergrößertes durchschnittliches intrakranielles Volumen im Vergleich zu den entsprechenden Sollvolumina vorlag. Die postoperativen Differenzwerte der isolierten Kraniosynostosen zeigen generell einen negativen Mittelwert, während bei den syndromalen Kraniosynostosen nur die kraniofrontonasale Dysplasie einen gering negativen Mittelwert von  $-8,4 \text{ cm}^3$  zeigt. Für die kraniofrontonasalen Dysplasie konnte präoperativ und für den Skaphozephalus sowie das Saethre-Chotzen-Syndroms konnten postoperativ keine Differenzwerte bestimmt werden. Beim Vergleich der Diagnosegruppen durch den Kruskal-Wallis H-Test ergibt die Analyse einen signifikanten Unterschied innerhalb der präoperativ untersuchten Volumenwerte innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen ( $p= 0,00046^{***}$ ). Die postoperativen Werte hingegen zeigen beim Vergleich durch diesen Test keine signifikante Varianz der Gruppen ( $p= 0,26$ ).

Absolute Abweichung (Jungen; cm <sup>3</sup> )								
	Differenz (prä-ist-soll)				Differenz (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	-62,2	159	16	↓	-263,9	82	2	↓
Plagio re	-87,8	156	4	↓	-217,4	--	1	↓
Plagio li	93,4	--	1	↓	-254,3	--	1	↓
Brachycephalus	124,2	--	1	↓	-306,8	--	1	↓
Skaphozephalus	22,1	148	3	↓	--	--	--	↓
Apert	231,7	176	10	↓	106,0	196	6	↓
Crouzon	-234,7	198	9	↓	27,1	241	3	↓
Pfeiffer	207,6	198	3	↓	26,0	168	2	↓
Muenke	-39,9	113	2	↓	107,5	--	1	↓
KfnD	--	--	--	↓	-8,4	322,3	2	↓
Saethre-Chotzen	-134,8	224	7	0,00046 ***	--	--	--	0,26

**Tab. 10b:** Absolute Abweichungen der präoperativen und postoperativen Differenzen zu den altersentsprechenden Sollwerten aller Jungen (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

### 7.3.1.2 Absolute Abweichungen bei Mädchen

In Tabelle 10c sind die mittleren Differenzwerte der 39 präoperativen und 18 postoperativen absoluten Abweichungen für jede Diagnosegruppe aller Mädchen dargestellt. Bei den präoperativen Werten ergaben sich für die syndromalen Kraniosynostosen, wie dem Apert- und dem Crouzon-Syndrom, eine positive Differenz, was auf ein durchschnittlich höheres präoperatives intrakranielles Volumen im Vergleich zu den gemessenen altersentsprechenden Sollwerten, wie bereits in Tabelle 8c ersichtlich, schließen lässt. Ein durchschnittlich kleineres präoperatives intrakranielles Volumen konnte mit einem negativen Differenzwert beim Trigonocephalus, beim rechts- und linksseitigen Plagiocephalus, beim Skaphocephalus und beim Muenke-, Cohen- und Saethre-Chatzen-Syndrom ermittelt werden. Beim Brachycephalus und dem Pfeiffer-Syndrom sind präoperativ keine Messungen durchgeführt worden, so dass ein Differenzwert entfällt. Aufgrund der geringen postoperativen Patientenzahl konnte nur bei den syndromalen Kraniosynostosen, wie dem Apert-, Crouzon-, Pfeiffer- und Saethre-Chatzen-Syndrom eine Wertebestimmung erfolgen. Der mittlere absolute Differenzwert beim Crouzon-Syndrom ist postoperativ mit  $-212,2 \text{ cm}^3$  kleiner als der entsprechende präoperative Wert von  $42,1 \text{ cm}^3$ . Somit ist das durchschnittliche postoperative intrakranielle Volumen kleiner als das mittlere präoperativ gemessene Volumen. Das Apert-Syndrom zeigt postoperativ einen mittleren positiven Differenzwert von  $41,0 \text{ cm}^3$ , jedoch ist das durchschnittliche intrakranielle postoperative Volumen im Vergleich zu den präoperativen Werten reduziert. Beim Pfeiffer-Syndrom sind keine präoperativen, bei der kraniofrontonasalen Dysplasie keine postoperativen Messwerte bestimmt worden. Der Kruskal-Wallis H-Test zeigt wie bereits in Tabelle 10a und 10b ebenfalls innerhalb der präoperativ untersuchten Diagnosegruppen der Mädchen signifikante Unterschiede ( $p=0,034^*$ ). Postoperativ war kein signifikanter Unterschied festzustellen ( $p=0,095$ ).



Absolute Abweichung (Mädchen; cm <sup>3</sup> )								
	Differenz (prä-ist-soll)				Differenz (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	-99,0	91,4	5	↓	--	--	--	↓
Plagio re	-81,3	172,5	5	↓	--	--	--	↓
Plagio li	-125,3	146,1	7	↓	--	--	--	↓
Brachycephalus	--	--	--	↓	--	--	--	↓
Skaphocephalus	-86,1	42,9	3	↓	--	--	--	↓
Apert	191,8	204,1	5	↓	41,0	203,6	7	↓
Crouzon	42,1	52,6	4	↓	-212,2	157,7	5	↓
Pfeiffer	--	--	--	↓	-6,7	106,0	3	↓
Muenke	-39,9	77,4	2	↓	--	--	--	↓
KfnD	-88,6	--	1	↓	--	--	--	↓
Saethre-Chotzen	-163,6	246,3	7	0,034*	-192,0	151,8	3	0,095

**Tab. 10c:** Absolute Abweichungen der präoperativen und postoperativen Differenzen zu den altersentsprechenden Sollwerten aller Mädchen (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.3.2 Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwert im gesamten Patientengut**

Die prozentuale Abweichung beschreibt abhängig vom jeweiligen durchschnittlichen prä- oder postoperativen Mittelwert der intrakraniellen Volumina einer jeden Diagnosegruppe die Differenz zum altersentsprechenden durchschnittlichen Sollwert, wobei dieser den 100-prozentigen Vergleichsindex bildet (Tabelle 11a). Im Falle eines zum Sollwert kleineren durchschnittlichen intrakraniellen Volumens ist ebenfalls die Verhältniszahl kleiner als der Vergleichsindex und umgekehrt. Wie bereits in Tabelle 8a ersichtlich, sind die mittleren präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina des Brachycephalus, Apert- und Pfeiffer-Syndroms höher als die entsprechenden Sollvolumina, wodurch in Tabelle 11a ebenfalls die durchschnittliche prozentuale Abweichung über dem Vergleichsindex der Sollvolumina liegt. Bei den weiteren Diagnosegruppen, wie dem Trigonozephalus, dem rechts- und linksseitigen Plagiozephalus, dem Skaphozephalus, dem Crouzon-, Muenke-, Saethre-Chatzen-Syndrom und der Kraniofrontonasalen Dysplasie sind kleinere durchschnittliche intrakranielle Volumina berechnet worden, wodurch auch die prozentualen Relationen kleiner als der Vergleichsindex sind.

Die Untersuchungen wurden an 95 präoperativen und 37 postoperativen Kindern mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen durchgeführt. Die Kinder mit einer isolierten Kraniosynostose, die einer postoperativen Messung unterzogen wurden, zeigen im Vergleich zu den präoperativen Volumina eine deutliche Reduzierung der mittleren Kapazität, wobei die geringe Anzahl der untersuchten Patienten postoperativ den Aussagewert dieses Resultates sehr einschränkt. Die Kinder mit einer syndromalen Kraniosynostose, wie dem Apert- und Muenke- Syndrom sowie der Kranio-frontonasalen Dysplasie, zeigen postoperativ eine Annäherung an den mittleren Sollwert. Beim Crouzon- und Saethre-Chatzen-Syndrom wurden postoperativ kleinere durchschnittliche Volumina im Vergleich zu den präoperativen Messwerten berechnet. Für den Skaphozephalus konnten postoperativ keine computertomographischen Schichtaufnahmen ausgewertet werden. Der H-Test nach Kruskal-Wallis zeigt mit  $p=0,00010***$  eine signifikante Ungleichheit der untersuchten Diagnosegruppen präoperativ, während postoperativ mit  $p=0,11$  kein signifikanter Unterschied innerhalb der Gruppe gesehen wird.

Prozentuale Relation (gesamt; %)								
	Prozent (prä-ist-soll)				Prozent (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	92,3	17	21	↓	80,2	7	2	↓
Plagio re	88,2	15	9	↓	83,3	--	1	↓
Plagio li	84,8	17	8	↓	81,8	--	1	↓
Brachycephalus	122,1	--	1	↓	71,3	--	1	↓
Skaphozephalus	92,5	14	6	↓	--	--	--	↓
Apert	122,8	21	15	↓	103,9	16	13	↓
Crouzon	87,7	17	13	↓	85,6	19	8	↓
Pfeiffer	134,3	32	3	↓	93,3	18	5	↓
Muenke	95,2	10	4	↓	108,7	--	1	↓
KfnD	85,9	--	1	↓	101,5	28	2	↓
Saethre-Chatzen	85,3	22	14	0,00010 ***	80,2	13	3	0,11

**Tab. 11a:** Prä- und postoperative Relation des mittleren Volumens zum jeweiligen durchschnittlichen Sollwert bei den untersuchten Diagnosegruppen (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.3.2.1 Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwerte bei Jungen**

Tabelle 11b zeigt die prozentualen Abweichungen von 56 präoperativen und 19 postoperativen intrakraniellen Volumina bei Jungen mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen. Die prozentualen Abweichungen der präoperativen Volumina des linksseitigen Plagiozephalus, Brachyzephalus, dem Apert-, und Pfeiffer-Syndrom sind größer als die entsprechenden Sollwerte. Postoperativ sind die Werte, außer beim Apert-Syndrom, kleiner als die Standardwerte, jedoch hat sich auch die postoperative prozentuale Abweichung des Apert-Syndroms zum Vergleichsindex hin verkleinert. Die prozentuale Relation des Crouzon-, und Muenke-Syndroms wurde postoperativ mit einem größeren intrakraniellen Volumen als präoperativ gemessen. Die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test zeigt mit  $p=0,015^{**}$  eine signifikante Ungleichheit der präoperativ ermittelten Volumina innerhalb der untersuchten Diagnosegruppen. Postoperativ sind die Gruppen zueinander weiter angeglichen ( $p=0,40$ ).

Prozentuale Relation (Jungen; %)								
	Prozent (prä-ist-soll)				Prozent (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	94,7	19	16	↓	80,2	7	2	↓
Plagio re	91,0	13	4	↓	83,3	--	1	↓
Plagio li	109,3	--	1	↓	81,8	--	1	↓
Brachycephalus	122,1	--	1	↓	71,3	--	1	↓
Skaphozephalus	97,3	20	3	↓	--	--	--	↓
Apert	125,0	20	10	↓	109,1	15	6	↓
Crouzon	81,0	15	9	↓	99,7	21	3	↓
Pfeiffer	134,3	32	3	↓	94,5	32	2	↓
Muenke	95,9	11	2	↓	108,7	--	1	↓
KfnD	--	--	--	↓	101,5	28	2	↓
Saethre-Chotzen	90,3	23	7	0,015**	--	--	--	0,40

**Tab. 11b:** Prä- und postoperative Relation des mittleren Volumens aller Jungen zum jeweiligen durchschnittlichen Sollwert bei den untersuchten Diagnosegruppen (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

### **7.3.2.2 Prä- und Postoperative prozentuale Relation des mittleren Volumens zum durchschnittlichen Sollwerte bei Mädchen**

Die prozentualen Relationen der einzelnen Diagnosegruppen für isolierte und syndromale Kraniosynostosen sind an 38 präoperativen und 18 postoperativen Mädchen durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tabelle 11c aufgeführt. Im Vergleich zu den Tabellen 11a und 11b sind die präoperativen prozentualen Relationen der Mädchen des Apert- und Crouzon-Syndroms im Vergleich zu den entsprechenden Sollwerten vergrößert. Postoperativ ist eine deutliche Vekleinerung der prozentualen Relation beider Diagnosegruppen dargestellt. Dabei sinkt die messbare durchschnittliche prozentuale postoperative Relation des Crouzon-Syndroms von 105,8 % auf 81,2 % und erreicht beim Vergleich der syndromalen postoperativen Werte die kleinste durchschnittliche prozentuale Schädelkapazität. Die Diagnosegruppen der übrigen präoperativen isolierten und syndromalen Kranio-synostosen sowie die postoperativen Werte des Pfeiffer und Saethre-Chotzen-Syndroms beschreiben eine kleinere prozentuale Relation der intrakraniellen Volumina. Für die Diagnosegruppen des Brachycephalus und des Pfeiffer-Syndroms sind keine präoperativen prozentualen Relationen bestimmt worden. Bei den postoperativen Diagnosegruppen der isolierten und den syndromalen Kraniosynostosen des Muenke-Syndroms und der Kraniofrontonasalen Dysplasie, konnten wegen einer zu geringen Patientenzahl keine weiteren Werte ermittelt werden. Wie in Tabelle 11a und 11b ergibt sich bei der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test für die präoperativen Werte eine Signifikanz mit  $p= 0,025^*$  und der darauffolgenden Un-gleichheit aller Diagnosegruppen sowie eine Gleichheit der postoperativen Gruppen mit  $p= 0,08$ .

Prozentuale Relation (Mädchen; %)								
	Prozent (prä-ist-soll)				Prozent (post-ist-soll)			
	MW	ST	n	p	MW	ST	n	p
Trigonocephalus	89,7	9	5	↓	--	--	--	↓
Plagio re	91,0	18	5	↓	--	--	--	↓
Plagio li	86,2	15	7	↓	--	--	--	↓
Brachycephalus	--	--	--	↓	--	--	--	↓
Skaphocephalus	90,9	4	3	↓	--	--	--	↓
Apert	124,2	25	5	↓	104,5	17	7	↓
Crouzon	105,8	7	4	↓	81,2	13	5	↓
Pfeiffer	--	--	--	↓	98,1	11	3	↓
Muenke	96,9	9	2	↓	--	--	--	↓
KfnD	90,9	--	1	↓	--	--	--	↓
Saethre-Chatzen	83,5	23	7	0,025*	84,0	14	3	0,08

**Tab. 11c:** Prä- und postoperative Relation des mittleren Volumens aller Mädchen zum jeweiligen durchschnittlichen Sollwert bei den untersuchten Diagnosgruppen (MW= Mittelwerte; ST= Standardabweichungen; n= Anzahl; p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test)

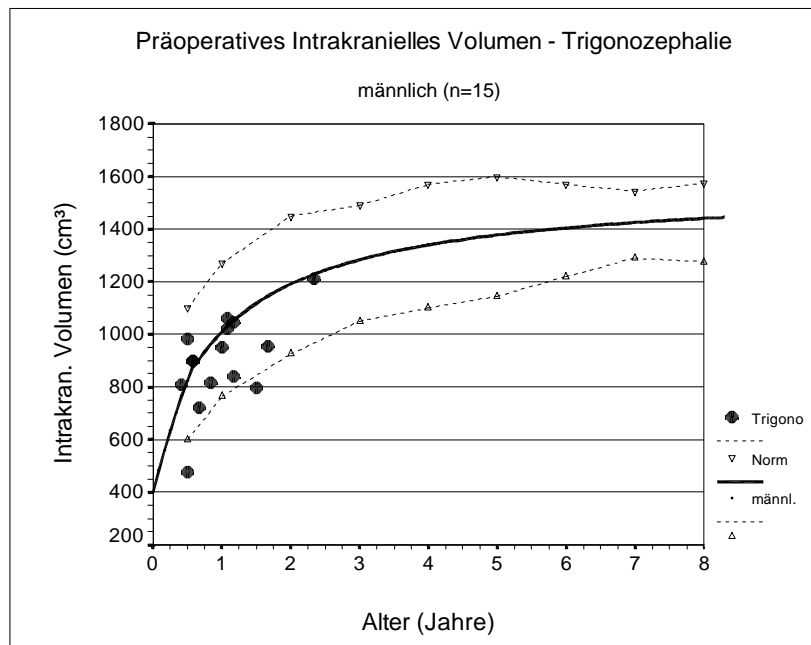
## 7.4 Graphische Darstellung der präoperativen intrakraniellen Volumina

In den nachfolgenden Abbildungen sind die gemessenen präoperativen intrakraniellen Volumina für Jungen und Mädchen bezogen auf die einzelnen Diagnosegruppen dargestellt. Die Ordinate entspricht dem gemessenen intrakraniellen Volumen, die Abszisse zeigt das Alter der jeweiligen Patienten in Jahren. Die über die geschlechtsspezifische Formel von LICHTENBERG (1960) berechneten Standardwerte sind als Normkurve mit einem 95 prozentigen Konfidenzintervall in die Abbildungen integriert. Zunächst werden die geschlechtsspezifischen Einzelwerte für isolierte, später für syndromale Kraniosynostosen aufgezeigt.

### 7.4.1 Isolierte Kraniosynostosen

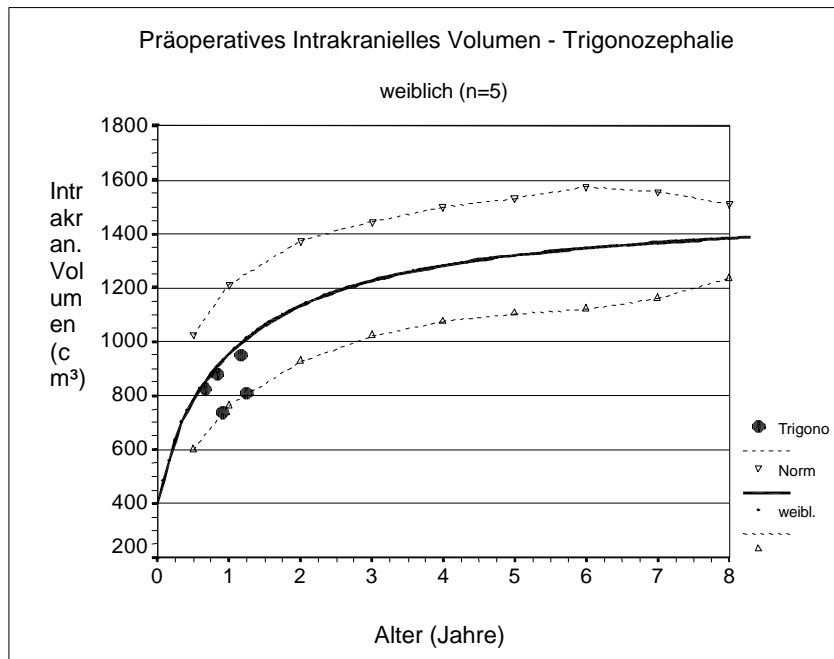
#### 7.4.1.1 Trigonozephalus

Bei der isolierten Kraniosynostose des Trigonozephalus sind insgesamt 15 Jungen und 5 Mädchen einer präoperativen intrakraniellen Volumenbestimmung unterzogen worden. In Abbildung 21a und 21b werden die Einzelwerte der präoperativ gemessenen Kapazitäten, die als Mittelwertbeschreibung bereits in Tabelle 8b dargestellt sind, aufgezeigt.



**Abb. 21a:** Präoperative intrakranielle Volumina bei Jungen mit Trigonozephalus



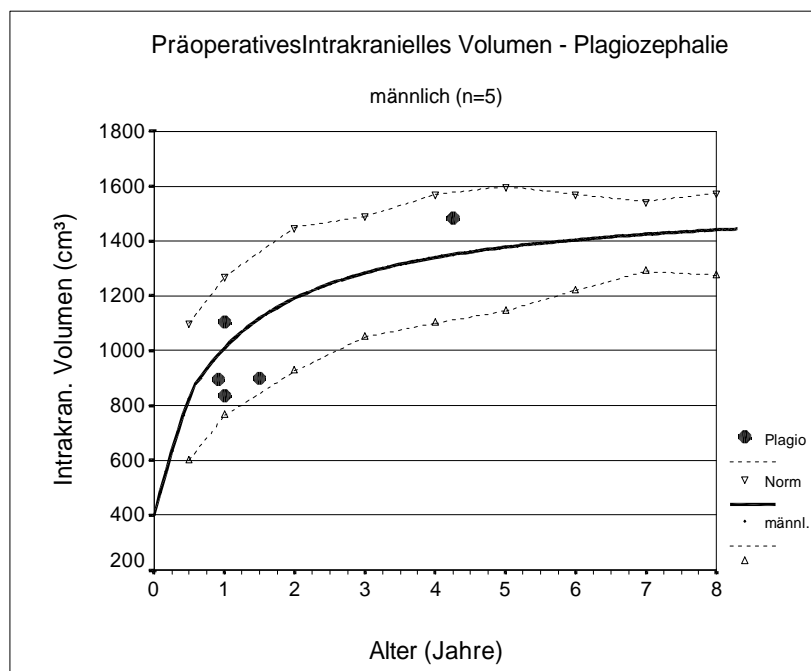


**Abb. 21b:** Präoperative intrakranielle Volumina bei Mädchen mit Trigonozephalus

Insgesamt beschreiben die Einzelvolumina für Jungen und Mädchen ein durchschnittlich kleineres intrakranielles Volumen als die altersentsprechenden Sollwerte, wobei die Einzelwerte der Mädchengruppe innerhalb des 95-prozentigen Konfidenzintervalles liegen. Bei den Jungen zeigen darüber hinaus 2 Patienten ein unterhalb des Konfidenzintervalles gemessenes intrakranielles Volumen von 476,2 cm<sup>3</sup> im Alter von 6 Monaten und 794,9 cm<sup>3</sup> mit 18 Monaten. Acht Jungen zeigen eine nahezu altersentsprechende Kapazität, deren Werte innerhalb des Streubereiches des 95-prozentigen Konfidenzintervalles liegen. Ein Junge hat ein zum Sollwert deutlich vergrößertes intrakranielles Volumen von 983 cm<sup>3</sup> im Alter von 6 Monaten.

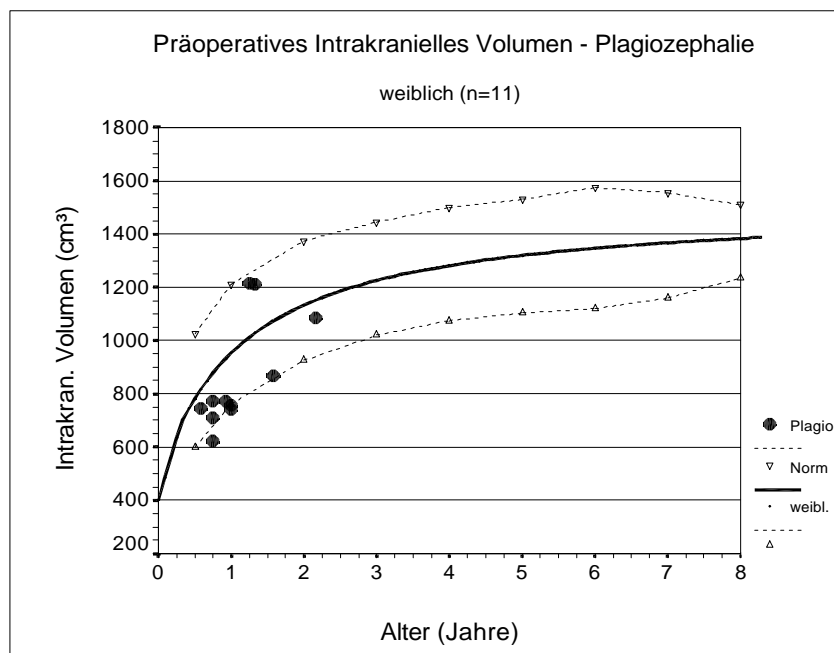
### 7.4.1.2 Plagiozephalus

In der Gruppe der Patienten mit rechts- oder linksseitiger Koronarnahtsynostose konnten präoperative intrakranielle Volumina von 5 Jungen und 11 Mädchen berechnet werden. Für den linksseitigen Plagiozephalus konnte bei den Jungen präoperativ nur ein Wert ermittelt werden, der im Alter von 12 Monaten einen Kapazitätswert von 1103,5 cm<sup>3</sup> zeigt. Ein weiterer Messwert bei einem Patienten mit rechtsseitigem Plagiozephalus liegt mit 1483,4 cm<sup>3</sup> über dem entsprechenden Sollwert im Alter von 58 Monaten. Bei drei weiteren Patienten wurde im Vergleich ein zum Sollwert kleineres intrakranielles Volumen gemessen. Alle intrakraniellen Volumina der Jungen liegen innerhalb des Konvidenzintervalles.



**Abb. 22a:** Präoperative intrakranielle Volumina bei Jungen mit Plagiozephalie

Alle errechneten Messwerte der Mädchen mit rechts- oder linksseitigem Plagiozephalus sind in die Abbildung 22b integriert. Hierbei zeigt sich bei insgesamt 2 Mädchen mit einer rechts- und einer linksseitigen Koronarnahtsynostose, im Alter von 18 und 19 Monaten, ein zum Sollwert erhöhtes intrakranielles Volumen von über 1200 cm<sup>3</sup>. Alle weiteren gemessenen Volumina sind kleiner als die altersentsprechenden Sollvolumina, so dass auch das durchschnittliche intrakranielle Volumen aller Mädchen kleiner als der entsprechende mittlere Sollwert ist. Im Alter von 11 Monaten zeigt das intrakranielle Volumen bei einem Mädchen mit 624,5 cm<sup>3</sup> einen Wert unterhalb des Konvidenzintervalles. Die restlichen Volumenwerte der plagiozephalen Mädchen sind kleiner als die entsprechenden Sollwerte.



**Abb. 22b:** Präoperative intrakranielle Volumina bei Mädchen mit Plagiozephalus

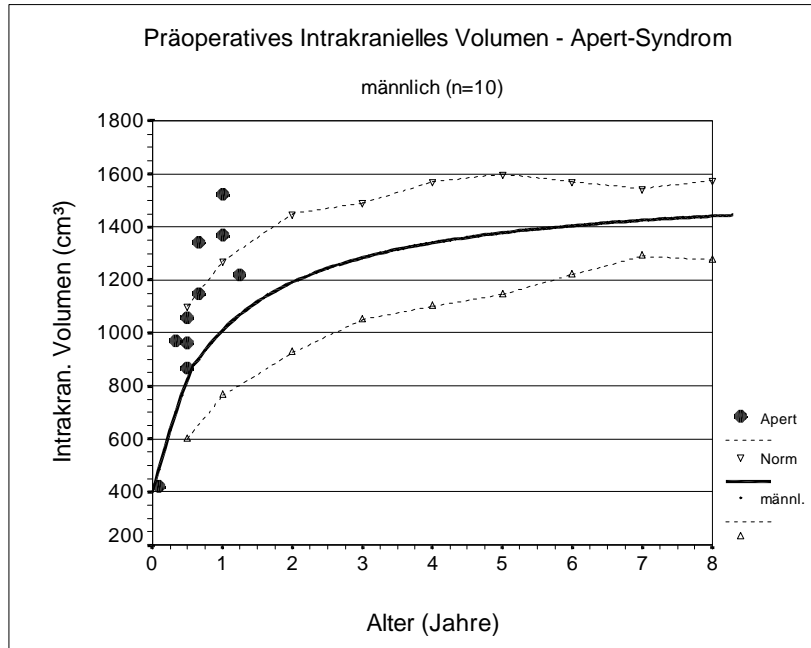
Aufgrund des zu kleinen Patientengutes ist auf eine graphische Darstellung der isolierten Kraniosynostosen des Brachycephalus und Skaphozephalus verzichtet worden. Insgesamt konnte in der vorliegenden Studie nur ein Junge mit der Diagnose eines Brachycephalus, dessen präoperatives intrakranielles Volumen mit  $685,0 \text{ cm}^3$  im Alter von 19 Monaten lag, gemessen werden (Tabelle 8b). Beim Skaphozephalus sind 3 Jungen und 3 Mädchen einer präoperativen intrakraniellen Volumenbestimmung unterzogen worden. Das durchschnittliche intrakranielle Volumen aller gemessenen Mädchen ist insgesamt kleiner als das altersentsprechende Sollvolumen (Tabelle 8c), das der Jungen geringfügig größer als das altersentsprechende Sollvolumen (Tabelle 8b), wobei alle Patienten eine innerhalb der Standardabweichung der Sollwerte gelegene intrakranielle Kapazität beschreiben und somit zum durchschnittlichen Sollwert keine signifikanten Abweichungen haben.

## **7.4.2 Syndromale Kraniosynostosen**

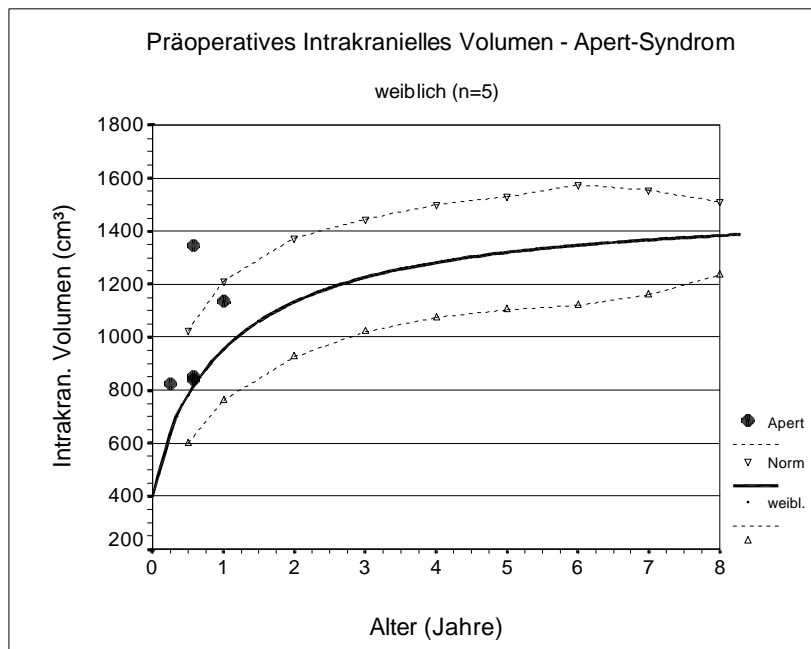
### **7.4.2.1 Apert-Syndrom**

Die Abbildungen 23a und 23b zeigen die Einzelwerte der 10 Jungen und 5 Mädchen mit Apert-Syndrom. Wie bereits in den Tabellen 8a bis 8c dargestellt, beschreiben die intrakraniellen Volumina dieses Syndroms eine insgesamt überdurchschnittliche intrakranielle Kapazität, welche durch das Schädelwachstum weiterhin überdurchschnittlich im Vergleich zu den Sollwerten ansteigt. Drei Jungen im Alter von 10 und 12 Monaten haben ein intrakranielles Volumen über dem 95-prozentigen Konvidenzintervall mit Einzelwerten von  $1343,0 \text{ cm}^3$ ,  $1368,8 \text{ cm}^3$  und  $1525,1 \text{ cm}^3$ .

Bei den Mädchen ist nur ein Volumen oberhalb des Konvidenzintervalls im Alter von 9 Monaten mit  $1345,0 \text{ cm}^3$  gemessen worden. Alle weiteren Einzelvolumina sind ebenfalls über den entsprechenden Sollwerten aber innerhalb des Konvidenzintervalls berechnet.



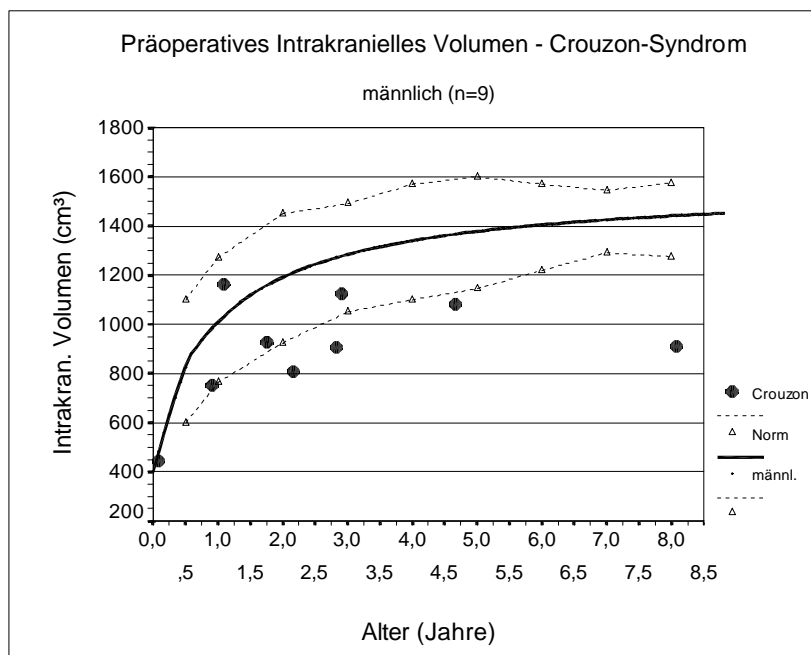
**Abb. 23a:** Präoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Apert-Syndrom



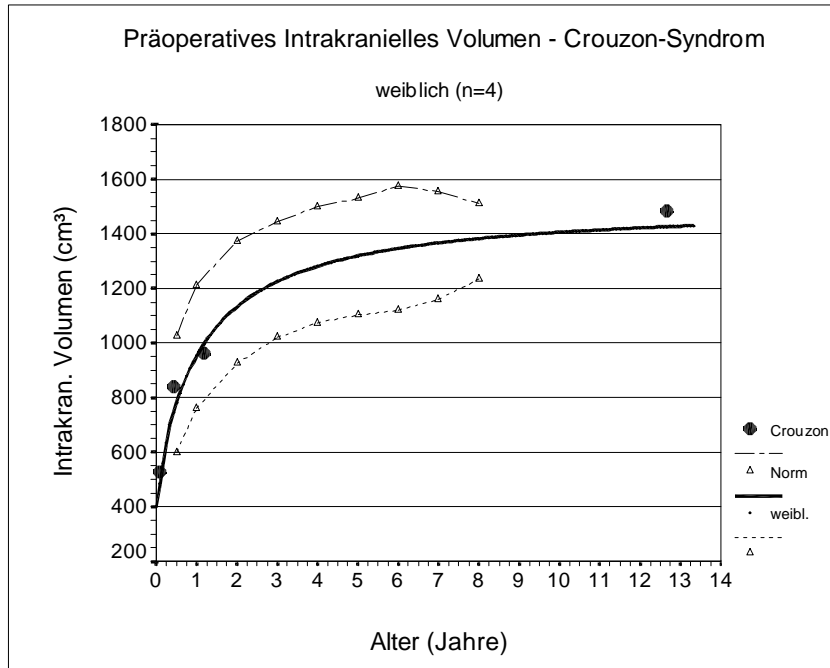
**Abb. 23b:** Präoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Apert-Syndrom

### 7.4.2.2 Crouzon-Syndrom

Im Gegensatz zum Apert-Syndrom zeigt das Crouzon-Syndrom bei den Einzelwerten der intrakraniellen Volumina aller 9 gemessenen Jungen ein zum Sollwert erniedrigtes durchschnittliches Volumen (Tab.8b), welches bei insgesamt 4 Kindern unterhalb des Standardbereiches der Sollwerte liegt (Abb. 24a). Weitere 4 Messungen liegen an der Untergrenze des 95%-igen Konvidenzintervalles. Nur ein Junge im Alter von 12 Monaten zeigt eine intrakranielle Kapazität von 1155,2 cm<sup>3</sup>, die somit im Vergleich zum altersentsprechenden Sollwert vergrößert ist. Die Einzelwerte der 4 Mädchen (24b) beschreiben Einzelvolumina, die innerhalb des Normbereiches annähernd direkt an der Sollkurve liegen (Tab. 8c).



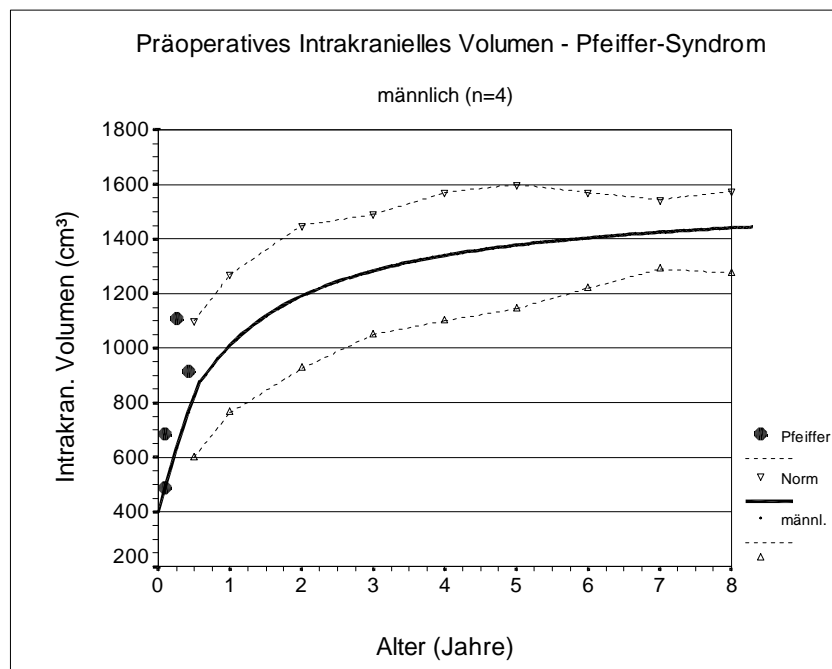
**Abb. 24a:** präoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Crouzon-Syndrom



**Abb. 24b:** Präoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Crouzon-Syndrom

### 7.4.2.3 Pfeiffer-Syndrom

Bei dem Pfeiffer-Syndrom konnten insgesamt nur 4 Jungen einer präoperativen intrakraniellen Volumenmessung unterzogen werden. Wie in Abbildung 25a dargestellt, liegen die gemessenen Einzelwerte der Jungen über den entsprechenden Sollwerten. Bei den 4 Patienten sind insgesamt 3 Jungen im Alter von 2 bis 6 Monaten innerhalb des 95%-igen Konfidenzintervalls aber oberhalb den entsprechenden Sollwerten berechnet worden. Ein weiteres Kind hat im Alter von 5 Monaten mit 1110,4 cm<sup>3</sup> ein intrakranielles Volumen, welches knapp oberhalb des 95%-igen Konfidenzintervalles berechnet wurde.

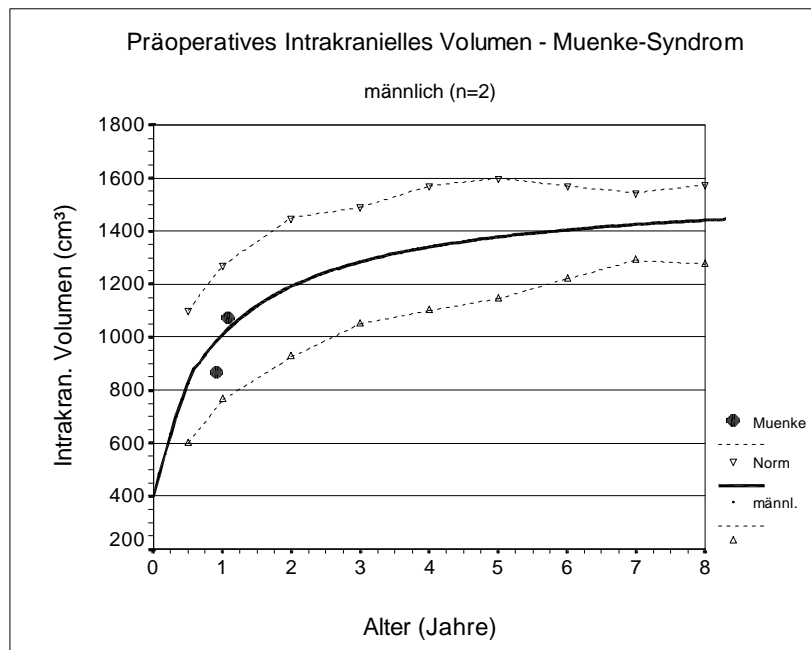


**Abb. 25a:** Präoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Pfeiffer-Syndrom

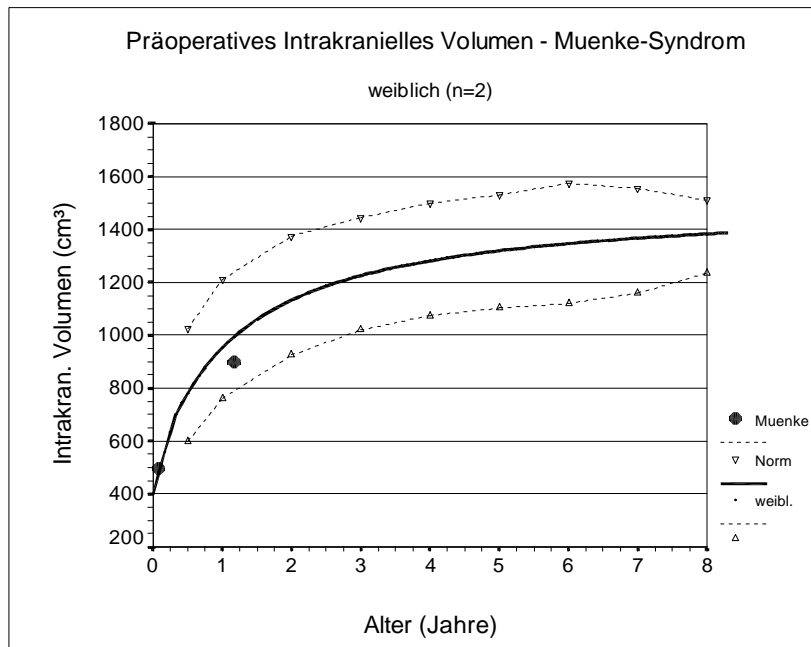


#### 7.4.2.4 Muenke-Syndrom

Die Abbildungen 26a und 26b zeigen die gemessenen intrakraniellen Volumina der 2 Jungen und 2 Mädchen mit dem Muenke-Syndrom. Die beiden Werte der Jungen wurden im Alter von 11 und 14 Monaten mit 867,4 cm<sup>3</sup> und 1071,2 cm<sup>3</sup> gemessen. Die Volumenwerte der Mädchen im Alter von 1 und 16 Monaten liegen mit 498,2 cm<sup>3</sup> und 900,2 cm<sup>3</sup> ebenfalls innerhalb des 95 %-igen Konfidenzintervalles.



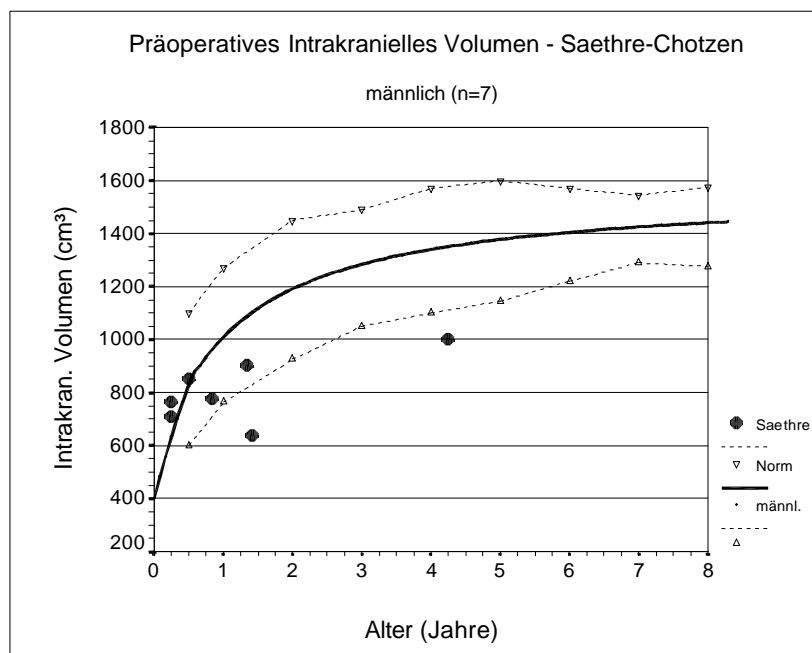
**Abb. 26a:** Präoperative intrakranielle Volumina der männlichen Kinder mit dem Muenke-Syndrom.



**Abb. 26b:** präoperative intrakranielle Volumina der weiblichen Kinder mit dem Muenke-Syndrom.

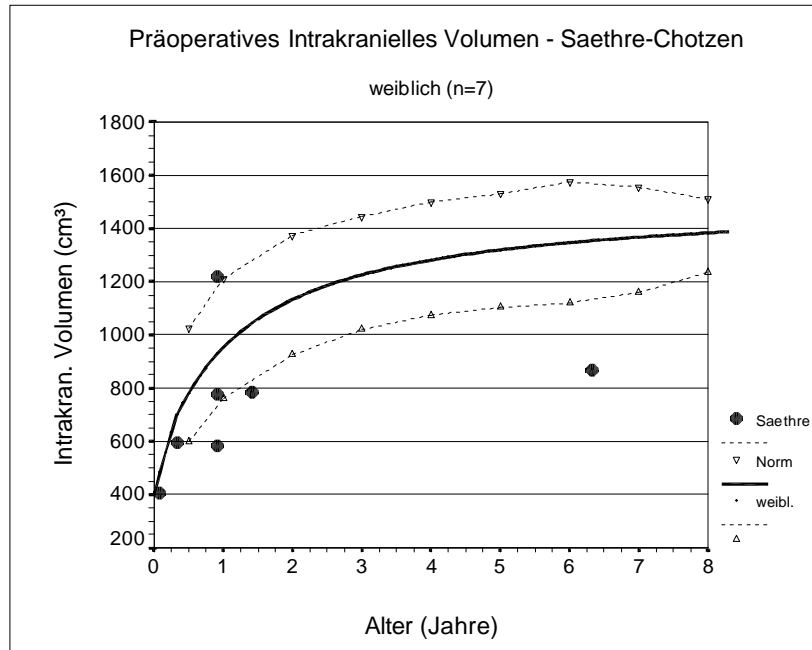
#### 7.4.2.5 Saethre-Chotzen-Syndrom

Die Abbildungen 27a und 27b zeigen die präoperativen intrakraniellen Volumina der 7 Jungen und 7 Mädchen mit dem Saethre-Chotzen-Syndrom. Die Einzelvolumina der Jungen dieses Syndroms beschreiben, wie in Tab. 8b dargestellt, ein durchschnittlich verkleinertes intrakranielles Volumen im Vergleich zu den entsprechenden Sollwerten, wobei in dieser Studie insgesamt 3 Kinder ein im Vergleich zu den altersentsprechenden Sollvolumen vergrößertes intrakranielles Volumen im Alter von 3 und 6 Monaten zeigten. Zwei Volumina wurden innerhalb des Konfidenzintervalles aber insgesamt kleiner als die entsprechenden Sollvolumina errechnet, zwei weitere Werte wurden im Alter von 17 und 51 Monaten mit  $638,9 \text{ cm}^3$  und  $1004,0 \text{ cm}^3$  unterhalb des Standardbereiches gemessen.



**Abb. 27a:** Präoperative intrakranielle Volumina der männlichen Kinder mit dem Saethre-Chotzen-Syndrom

Das durchschnittliche intrakranielle Volumen der Mädchen mit Saethre-Chatzen-Syndrom ist ebenfalls kleiner als das entsprechenden Sollvolumen, wobei im Alter von 11 Monaten ein Mädchen ein überdurchschnittliches intrakranielles Volumen von 1220,9 cm<sup>3</sup> zeigt.



**Abb. 27b:** Präoperative intrakranielle Volumina der weiblichen Kinder mit dem Saethre-Chatzen-Syndrom

## 7.5 Graphische Darstellung der postoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina

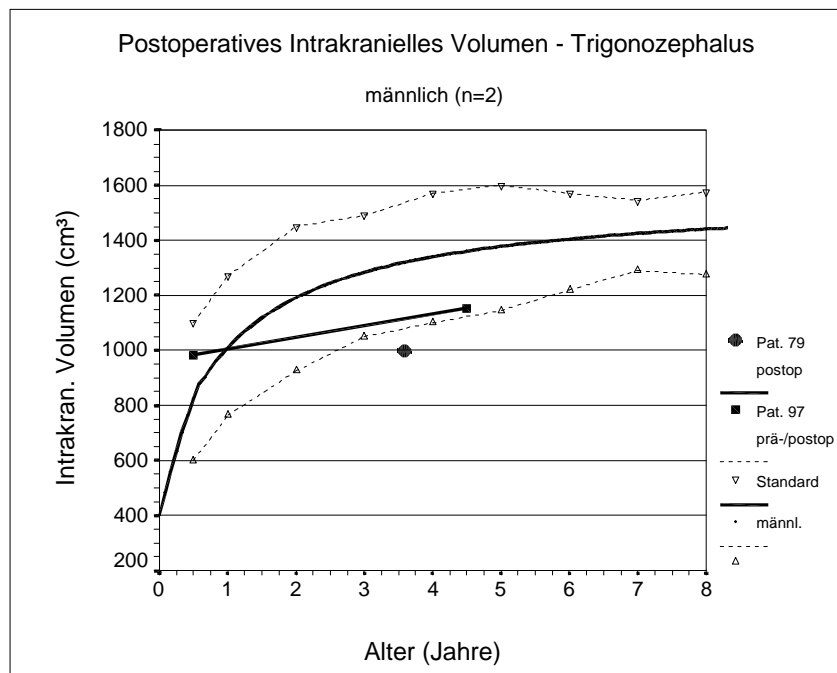
Eine frühzeitige operative Korrektur der wachstumsgestörten Schädelareale bei Kindern mit isolierten und syndromalen Kraniosynostosen soll einer Progredienz der Schädeldeformierung und Entwicklungsbeeinträchtigung entgegenwirken und ein weiteres, annähernd physiologisches Wachstum ermöglichen. Der postoperative Heilungsverlauf kann bei einer überwiegenden Zahl der Patienten durch eine rein klinische Inspektion beurteilt werden. Die Indikation für die postoperative Erstellung eines Computertomogrammes bei Kindern mit Kraniosynostosen ist nur im Falle einer Rezidivierung oder Persistenz des gehemmten Schädelwachstums bei sehr dominanten Phänotypen gegeben. Somit reduziert sich der Gesamtanteil des postoperativen Patientengutes in dieser Datenbank auf insgesamt 37 Kinder. Hierbei wurden 5 Patienten mit einer isolierten und 32 Patienten mit einer syndromalen Kraniosynostose nachuntersucht. Da die postoperativen Untersuchungsergebnisse, wie bereits beschrieben, aufgrund einer sehr engen Indikationsstellung angefertigt wurden, sind sie unter dem Aspekt einer negativen Selektion des postoperativen Patientengutes zu betrachten und können somit nur sehr begrenzt zum direkten Vergleich mit den präoperativ gemessenen Werten dieser Studie herangezogen werden. Patienten, bei denen oftmals mehrere Operationen zur Erlangung eines zufriedenstellenden ästhetischen und funktionellen Ergebnisses durchgeführt wurden, sowie Patienten bei denen zum Ausschluß eines Rezidives zusätzliche postoperative computertomographische Schichtaufnahmen angefertigt wurden, sind in die vorhandenen Abbildungen durch ein postoperatives Verlaufsschema der intrakraniellen Volumina integriert.

## 7.5.1 Graphische Darstellung der isolierten postoperativen intrakraniellen Volumina

In der Gruppe der isolierten Kraniosynostosen sind postoperativ nur die Werte von Jungen mit Trigonocephalus und rechts-, bzw linksseitigen Plagiocephalus aufgeführt, da auf eine graphische Dokumentation von Einzelwerten, wie sie beim Brachycephalus vorkommen, verzichtet wurde.

### 7.5.1.1 Trigonocephalus

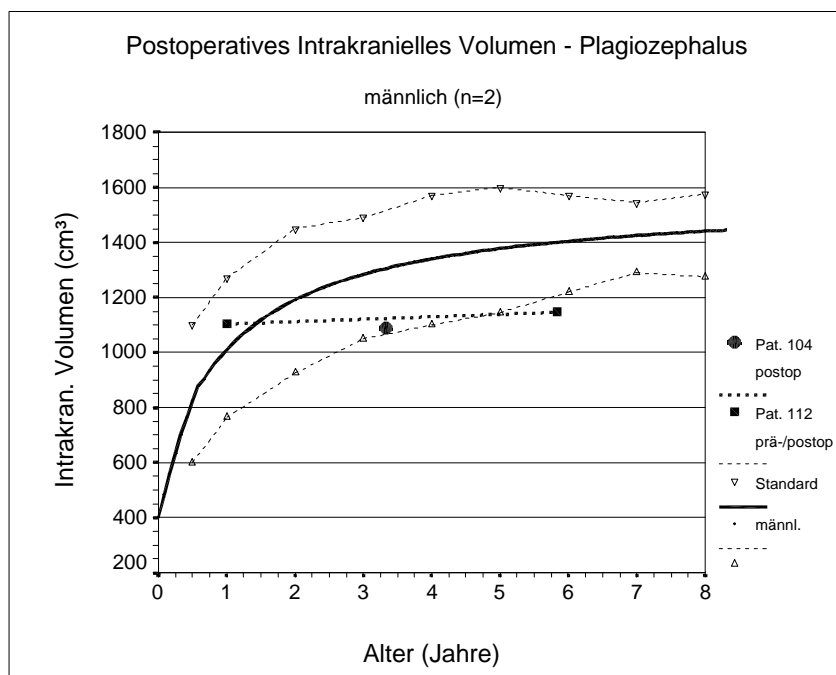
Die Abbildung 28 zeigt die postoperativen intrakraniellen Volumina von 2 Jungen im Alter von 43 Monaten mit 997,6 cm<sup>3</sup> bzw im Alter von 54 Monaten mit 1154,8 cm<sup>3</sup>. Hierbei liegt der Wert des Patienten Nr. 79 leicht unterhalb des 95-%igen Konfidenzintervalles. Für den Patienten Nr. 97 konnte ein prä-postoperativer Verlauf erstellt werden, wobei der präoperativ gemessene Wert im Alter von 6 Monaten mit 983,0 cm<sup>3</sup> im Vergleich zum postoperativen Messwert über dem zu vergleichenden Sollwert liegt.



**Abb. 28:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Trigonocephalus

### 7.5.1.2 Plagiozephalus

Die Abbildung 29 zeigt die prä-post- bzw die postoperativen intrakraniellen Volumina von einem Jungen mit rechts- und einem Jungen mit linksseitigem Plagiozephalus. Beide postoperativen Werte liegen knapp im Bereich oder leicht unterhalb des Konfidenzintervalles. Der Patient Nr. 104 mit rechtsseitigem Koronarnahtverschluß zeigt im Alter von 40 Monaten ein intrakranielles Volumen von 1088,0 cm<sup>3</sup>. Für Patient Nr.112 konnte ein Verlauf mit einem präoperativen Volumen von 1103,5 cm<sup>3</sup> im Alter von 12 Monaten und einem postoperativen Wert von 1146,3 cm<sup>3</sup> im Alter von 70 Monaten ermittelt werden.



**Abb. 29:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Plagiozephalus

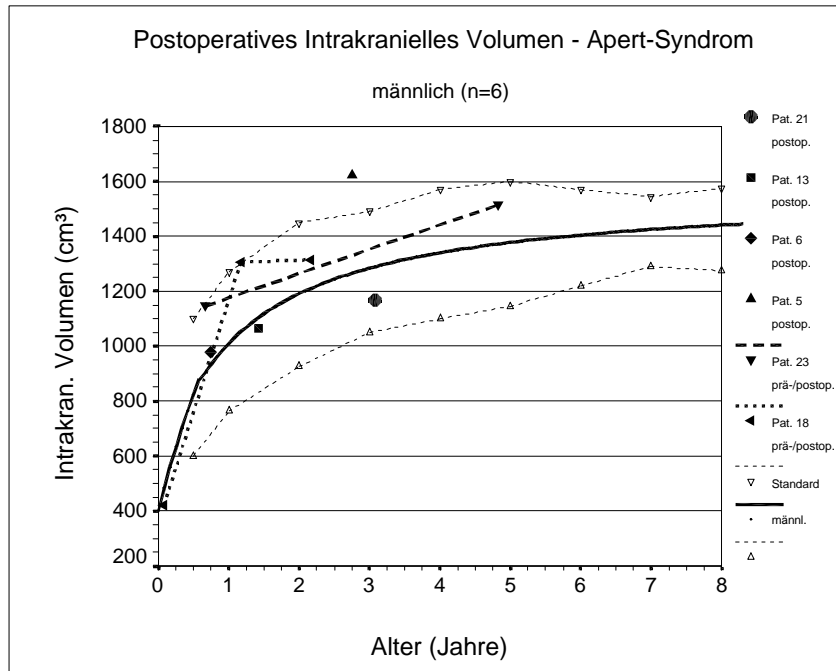
## **7.5.2 Graphische Darstellung der syndromalen postoperativen intrakraniellen Volumina**

Aufgrund der komplexeren phänotypischen Ausprägungen sind bei syndromalen Kraniosynostosen meist häufiger postoperative Verlaufskontrollen durch bildgebende Techniken erforderlich. Somit wird auch die deutlich höhere Zahl an postoperativen computertomographischen Aufnahmen bei den syndromalen Fehlbildungen im Vergleich zu den isolierten Kraniosynostosen verständlich.

### **7.5.2.1 Apert-Syndrom**

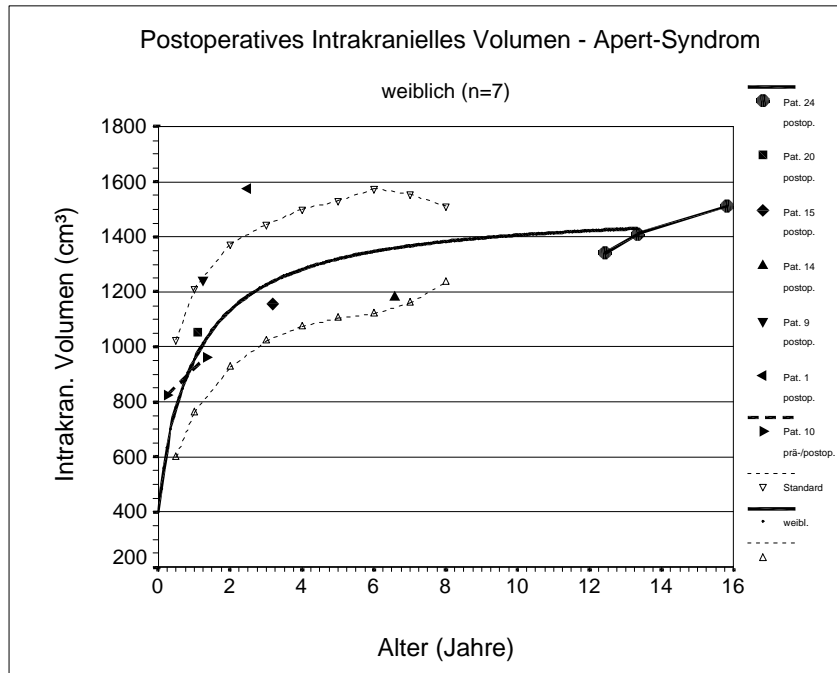
Die berechneten postoperativen intrakraniellen Volumina der 6 Jungen und 7 Mädchen mit Apert-Syndrom sind in den Abbildungen 30a und 30b dargestellt. Bei den Jungen liegen fünf Werte innerhalb des Konfidenzintervalles, wobei sich die Volumina von 2 Patienten, Patient Nr. 12 im Alter von 17 Monaten mit einem Volumen von 1066,2 cm<sup>3</sup> und Nr. 21 im Alter von 37 Monaten mit 1165,9 cm<sup>3</sup>, leicht unterhalb der Sollwerte darstellen. Nur ein Junge (Patient Nr. 5) hat ein deutlich vergrößertes postoperatives intrakranielles Volumen von 1623,0 cm<sup>3</sup> im Alter von 33 Monaten. Für Patient Nr. 23 konnte ein prä-postoperativer Verlauf dokumentiert werden. Hierbei vergrößerte sich das präoperativ gemessene Volumen von 1146,5 cm<sup>3</sup> im Alter von 8 Monaten auf 1515,1 cm<sup>3</sup> im Alter von 58 Monaten. Weiterhin ist der prä-postoperative Verlauf des Patienten Nr. 18 mit insgesamt drei Messwerten im Alter von 1, 14 und 26 Monaten und den entsprechenden Volumina von 419,5 cm<sup>3</sup>, 1305,4 cm<sup>3</sup> und 1315,1 cm<sup>3</sup> dargestellt. Patient Nr. 6 zeigte postoperativ im Alter von 9 Monaten ein intrakranielles Volumen von 976,6 cm<sup>3</sup>.





**Abb. 30a:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Apert-Syndrom

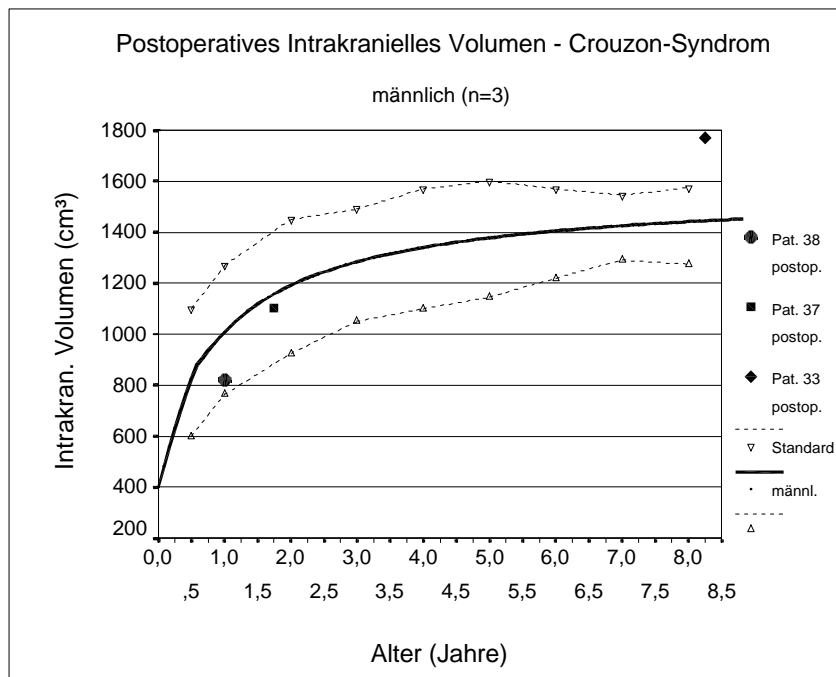
Bei den Mädchen mit Apert-Syndrom stellt sich ebenfalls ein Messwert von Patientin Nr. 1 oberhalb des Konfidenzintervalls im Alter von 30 Monaten mit einem intrakraniellen Volumen von 1575,1 cm<sup>3</sup> dar. Die restlichen 6 Messungen liegen innerhalb des Konfidenzintervalls, wobei die errechneten intrakraniellen Volumina der Patientinnen Nr. 14, 15 im Alter von 79 und 38 Monaten mit 1180,2 cm<sup>3</sup> und 1157,0 cm<sup>3</sup> unterhalb der entsprechenden Sollwerte liegen. Für die Patientin Nr. 10 konnte ein prä-postoperativer Verlauf dokumentiert werden, wobei der präoperative Wert im Alter von 3 Monaten bei 825,5 cm<sup>3</sup> oberhalb der Sollkurve und postoperativ im Alter von 16 Monaten mit 962,1 cm<sup>3</sup> unterhalb der Standardkurve liegt. Für die Patientin Nr. 24 konnte eine rein postoperative Volumenentwicklung erstellt werden. Die errechneten intrakraniellen Volumina sind im Alter von 12 Jahren und 5 Monaten mit 1340,2 cm<sup>3</sup>, von 13 Jahren und 4 Monaten mit 1409,6 cm<sup>3</sup> und 15 Jahren und 10 Monaten mit 1511,6 cm<sup>3</sup> dargestellt.



**Abb. 30b:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Apert-Syndrom

### 7.5.2.2 Crouzon-Syndrom

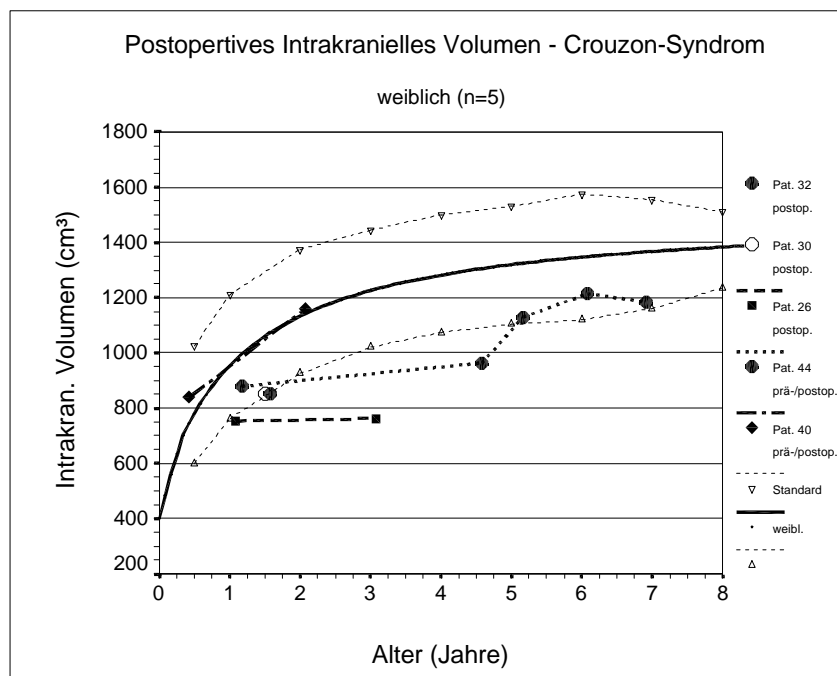
In den Abbildungen 31a und 31b sind die postoperativen intrakraniellen Volumina von 3 Jungen und 5 Mädchen mit dem Crouzon-Syndrom dargestellt. Die Werte von 2 Jungen liegen im Alter von 12 Monaten mit einem intrakraniellen Volumen von 822,2 cm<sup>3</sup> und 21 Monaten mit einem Volumen von 1101,8 cm<sup>3</sup> innerhalb des Konfidenzintervalles, sind aber kleiner als die entsprechenden Sollwerte. Bei Patient Nr. 33 konnte im Alter von 8 Jahren und 3 Monaten ein Volumen von 1769,2 cm<sup>3</sup> ermittelt werden, welches oberhalb der oberen Grenze des Standardbereiches liegt.



**Abb. 31a:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Crouzon-Syndrom

Die postoperativen intrakraniellen Volumina der Mädchen mit Crouzon-Syndrom sind tendenziell kleiner als die vergleichenden Sollwerte. Nur bei einer Patientin (Nr. 40) konnte ein im Alter von 25 Monaten leicht über dem Sollwert errechnetes intrakranielles Volumen von  $1161,8 \text{ cm}^3$  dargestellt werden. Ihr präoperatives Volumen betrug im Alter von 5 Monaten  $838,5 \text{ cm}^3$ . Für Patient Nr. 44 konnte ein prä-postoperativer Volumenverlauf mit insgesamt 4 postoperativen Messwerten ermittelt werden. Bei dieser Patientin ist besonders deutlich sichtbar, dass nach einem primären operativen Eingriff im Alter von 14 Monaten und einem intrakraniellen Volumen von  $863,6 \text{ cm}^3$  zu diesem Zeitpunkt, eine verzögerte Volumenzunahme bis zu einem Alter von 4 Jahren und 7 Monaten mit  $978,9 \text{ cm}^3$  resultierte. Durch einen weiteren operativen Eingriff vergrößerte sich das Volumen auf  $1214,2 \text{ cm}^3$  im Alter von 6 Jahren und 1 Monat, wobei anschließend wiederum bis zu einem Alter von 6 Jahren und 11 Monaten ( $1183,4 \text{ cm}^3$ ) eine Verzögerung zu beobachten war.

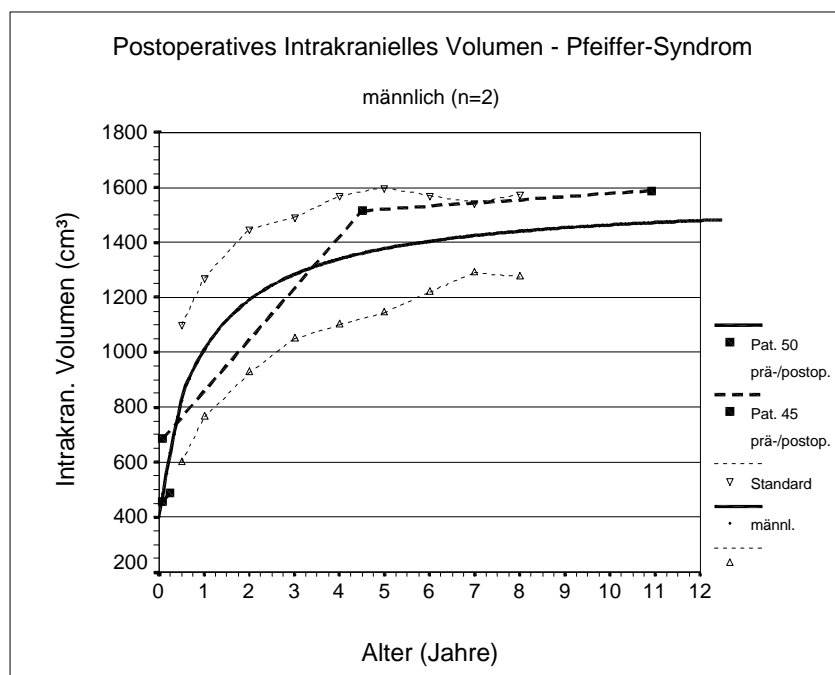
Ebenfalls konnte eine deutlich reduzierte Volumenzunahme bei Patientin Nr. 26 dokumentiert werden. Dabei konnte im Alter von 13 Monaten ein postoperatives intrakranielles Volumen von 752,4 cm<sup>3</sup> und im Alter von 37 Monaten von 762,7 cm<sup>3</sup> ermittelt werden.



**Abb. 31b:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Crouzon-Syndrom

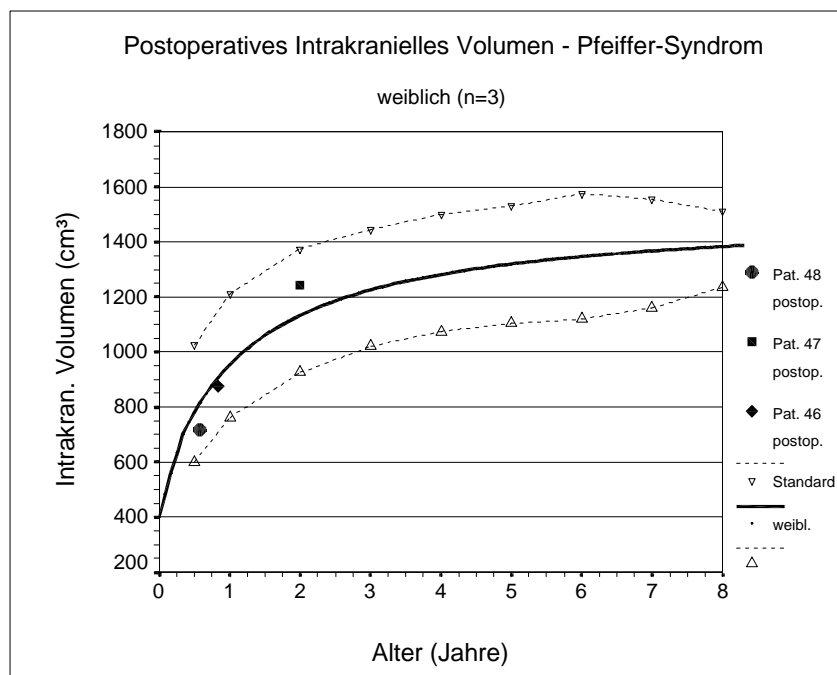
### 7.5.2.3 Pfeiffer-Syndrom

Die Abbildungen 32a und 32b zeigen die postoperativen Volumenwerte von 3 Mädchen und 2 Jungen mit Pfeiffer-Syndrom. Bei den 2 Jungen konnte jeweils ein prä-postoperativer Volumenverlauf aufgezeichnet werden. Bei Patient Nr. 45 beträgt das präoperative intrakranielle Volumen im Alter von 1 Monat 685,4 cm<sup>3</sup> und steigt annähernd bis zu einem Alter von 4 Jahren und 6 Monaten auf 1588,6 cm<sup>3</sup>, parallel zur Sollkurve. Im Alter von 11 Jahren liegt der Volumenwert bei 1515,4 cm<sup>3</sup> und somit ebenfalls leicht über der Standardkurve. Für Patient Nr. 50 beträgt das präoperative intrakranielle Volumen im Alter von 1 Monat 458,2 cm<sup>3</sup> und im Alter von 3 Monaten 486,6 cm<sup>3</sup>, wobei beide Werte diskret unter den entsprechenden Standardwerten liegen.



**Abb. 32a:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Jungen mit Pfeiffer-Syndrom

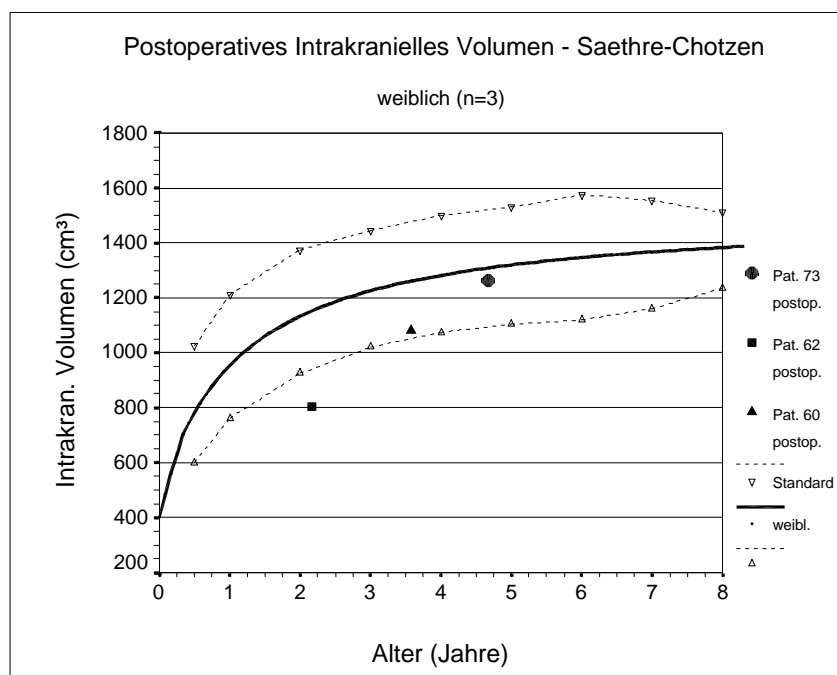
Bei den 3 Mädchen mit dem Pfeiffer-Syndrom liegen alle postoperativen intrakraniellen Volumina innerhalb des Konfidenzintervalles, wobei sich der Wert der Patientin Nr. 47 im Alter von 2 Jahren mit 1242,0 cm<sup>3</sup> über dem entsprechenden Sollwert darstellt. Patient Nr. 46 und 48 zeigen im Alter von 10 bzw 7 Monaten ein Volumen von 876,3 cm<sup>3</sup> und 718,3 cm<sup>3</sup>.



**Abb. 32b:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Pfeiffer-Syndrom

#### 7.5.2.4 Saethre-Chotzen-Syndrom

Beim Saethre-Chotzen-Syndrom sind 3 Mädchen einer postoperativen computer-tomographischen Kontrolluntersuchung unterzogen worden (Abb. 33). Hierbei liegen zwei der Werte im Alter von 3 Jahren und 6 Monaten mit 1082,5 cm<sup>3</sup> und 4 Jahren und 8 Monaten mit 1261,2 cm<sup>3</sup> innerhalb des Konfidenzintervalles, aber unterhalb der entsprechenden Sollwerte. Das Volumen von Patientin Nr. 62 liegt im Alter von 2 Jahren und 2 Monaten mit 802,5 cm<sup>3</sup> unterhalb der unteren Grenze des Standardbereiches.



**Abb. 33:** Postoperative intrakranielle Volumina aller Mädchen mit Saethre-Chotzen-Syndrom

## **8 Diskussion**

### **8.1 Vergleich unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens**

Die innerhalb der vorliegenden Studie verwendete Methode der indirekten intrakraniellen Volumenbestimmung anhand von axialen computertomographischen Schichtaufnahmen wurde erstmals von DUFRESNE et al. (1987) publiziert. Hierbei berechnete diese Arbeitsgruppe neben der intrakraniellen Kapazität ebenfalls das Volumen des ventrikulären Raumes sowie des eigentlichen Gehirnparenchyms prä- und postoperativ nach frontoorbitalem Advancement mit und ohne Kalottenremodellierung. Die von DUFRESNE et al. (1987) verwendete Methode wurde erstmals von BITE et al. (1985) übernommen, wobei ein spezielles Computersystem einschließlich einer speziell entwickelten Software für die Volumenberechnungen zu Hilfe genommen wurde. Da GAULT et al. (1988) nicht die beschriebene Software noch die hochqualitativen CT-Schichtaufnahmen besaßen, entwickelten sie ein einfacheres, praktikableres Verfahren zur intrakraniellen Volumenbestimmung. Hierbei wurden von 10 präparierten Schädeln CT-Aufnahmen vom Foramen magnum bis zum Vertex in axialer Richtung, parallel zur orbitomeatalen Ebene, mit einem Schichtabstand von 5 mm angefertigt. Mit Hilfe eines Planimeters erfolgte die Flächenberechnung der einzelnen Schichten und über die Flächeninhalte der Einzelschichten eine annähernde Volumenberechnung des intrakraniellen Raumes. Zum Vergleich Ihrer Ergebnisse führte die Untersuchungsgruppe eine direkte Volumenberechnung der 10 präparierten Schädel durch, indem sie Wasser über das Foramen magnum, nach vorherigem Verschluss der vorhandenen Fissuren und Foramina, in das Schädelinnere füllten. Die Volumenmessung erfolgte über Rückfüllung in einen geeichten Messtrichter durch Ablesen der Meßskala. Der hierbei berechnete mittlere Fehler lag bei 1,13 % mit einer maximalen Abweichung von 2,6 %.

In den eigenen Untersuchungen von 5 präparierten Schädeln konnte beim Vergleich zwischen tatsächlichem und dem mittels CT-Aufnahmen mit Schichtabstand von 5 mm errechneten Volumina ein maximaler Fehler von 3,03 % und eine mittlere Abweichung von 1,55 % ermittelt werden. Dagegen war bei der CT-Aufnahmetechnik mit einem Abstand von 10 mm eine maximale Abweichung von 5,12 % sowie ein mittlerer Fehler



von 2,40 % feststellbar, wobei diese Werte gut mit den Ergebnissen von BREIMANN et al. (1981) vergleichbar sind, die Volumenbestimmungen mittels CT-Untersuchungen an Phantomen, an Nieren von Hunden und an der menschlichen Milz mit dem oben genannten Verfahren durchführten. Bei einer Schichtstärke von 10 mm betrug hier der mittlere Fehler 4,95 % bei 5 Phantomen, 3,86 % bei 8 Hunde-Nieren und 3,59 % bei 8 menschlichen Milzen. Bei einem Abstand von 20 mm zwischen den einzelnen CT-Schichten haben sie für 8 Milzen eine mittlere Abweichung von 3,65 % gefunden. Zusammenfassend liegen so in der Literatur und den eigenen Untersuchungen die mittleren Abweichungen bei den Volumenbestimmungen von Organen oder vorgegebenen anatomischen Räumen mittels CT-Schichtaufnahmen mit einem Abstand von 10 mm zwischen 2,40 % und 6 % sowie bei einer Schichtstärke von 5 mm zwischen 1,13 % und 1,55 %. Da die Fehleranalyse der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Modifikation mit einem Schichtabstand von 5 mm im Schädelbasisbereich und 10 mm im Kalottenanteil eine mittlere Abweichung von 2,04 % ergab, nimmt sie eine Mittelstellung zwischen den anderen oben genannten Werten ein und ist so als eine zuverlässige Methode zur Bestimmung des intrakraniellen Volumens einzustufen. In Abgrenzung zu den genannten Resultaten sind die Fehlerberechnungen von GOSSAIN et al. (1995) zu sehen, die ebenfalls computertomographische Volumenmessungen von 5 präparierten Schädeln mit einem Schichtabstand von 3 mm mit den tatsächlichen intrakraniellen Kapazitäten verglichen und eine mittlere Abweichung von 3,98 % fanden. Somit stellten sie erstaunlicherweise trotz kleinerer Schichtstärke einen gegenüber dem 5 mm-Schichtabstand leicht ungünstigeres Ergebnis fest. Ähnlich diskret ungünstigere Ergebnisse bezüglich der Fehleranalyse ermittelten POSNICK et al. (1992), als sie das intrakranielle Volumen von 5 präparierten Schädeln sowohl direkt als auch indirekt berechneten. Mittels einer Weiterentwicklung der von KELLER et al. (1981) und BITE et al. (1985) etablierten Computer-Software zur Berechnung des intrakraniellen Volumens mittels CT-Aufnahmen konnten sie bei einem 1,5 mm-Schichtabstand einen mittleren Fehler von 2,3 % und bei 4 mm-Schichtstärke von 3,7 % ermitteln. Auch POLLEY et al. (1998) führten Messungen des intrakraniellen Volumens bei 5 präparierten Schädeln mittels der Computertomographie mit 3 mm-Schichtabstand durch und stellten aber in Abgrenzung zu den Resultaten von GOSSAIN

et al. (1995, Schichtabstand 3 mm) sowie POSNICK et al. (1992, Schichtabstand 1,5 bzw. 4 mm) nach Vergleich mit den direkt bestimmten Volumina nur einen mittleren Fehler von 0,38 % sowie eine maximale absolute Abweichung von 0,56 % fest.

## **8.2 Vergleich unterschiedlich verfügbarer Standardwerte für das intrakranielle Volumen**

In der Literatur wurden bis zum heutigen Tage keine vergleichbaren Standardwerte zur Bestimmung des indirekten intrakraniellen Volumens anhand von CT-Bildern veröffentlicht. Aus diesem Grunde muss beim Vergleich der berechneten intrakraniellen Kapazitäten auf indirekte Standardwerte, die über Röntgenaufnahmen erstellt wurden, zurückgegriffen werden. Nach der Veröffentlichung der indirekten Volumenbestimmungen durch die Formel von MACKINNON et al. (1956) wurden in der Literatur Standardwertberechnungen in den 60-er, 70-er, und frühen 80-er Jahren, von LICHTENBERG (1960), GORDON (1966), BLINKOV und GLEZER (1968), WALIA et al. (1972), DEKABAN (1977), FERNANDEZ et al. (1984) und SINGHI et al. (1985) durchgeführt. Zum Teil wurde die ursprüngliche Formel von MACKINNON et al. (1956) leicht modifiziert und abgeändert. Somit ist bei dem Vergleich der Ergebnisse aller Autoren teilweise eine sehr starke Abweichung der einzelnen Standardwerte voneinander festzustellen. Diese Tatsache erschwert die Suche nach fundierten und einheitlichen Vergleichswerten. LICHTENBERG (1960) untersuchte in seiner Dissertation das geschlechtsspezifische intrakranielle Volumen von 226 normozephalen Kindern im Alter von 1 Monat bis zum 8. Lebensjahr. Er verwendete hierfür die Formel von MACKINNON et al. (1956) und erarbeitete Durchschnittswerte, die heute noch häufig zum Vergleich herangezogen werden (siehe 5.2). GORDON (1966) modifizierte die Formel von MACKINNON et al. (1956) leicht und erarbeitete altersabhängige Werte, die annähernd denen von LICHTENBERG (1960) entsprachen, allerdings sind zusätzliche Werte in einer eigenen Einheit sowohl graphisch als auch tabellarisch in seiner Publikation angegeben, die deutlich über den Werten in  $\text{cm}^3$  liegen und erstaunlicherweise von einigen Autoren anscheinend kritiklos mit der Einheit  $\text{cm}^3$  übernommen wurden (WALIA et al. 1972, FERNANDEZ et al. 1984, SINGHI et al.

1985). Aufgrund dieser Uneinheitlichkeit sind die beschriebenen Werte von GORDON (1966) und den auf dieser Grundlage aufbauenden Veröffentlichungen der o.g. Autoren mit einer gewissen Zurückhaltung zu bewerten.

BLINKOV und GLEZER (1968) erarbeiteten altersabhängige aber geschlechtsunspezifische Mittelwerte für das intrakranielle Volumen vom 1. Lebenstag bis zum 20. Lebensjahr. Die ermittelten Werte liegen diskret unterhalb denjenigen von LICHTENBERG (1960) und GORDON (1966), finden allerdings innerhalb dieser Studie aufgrund der fehlenden geschlechtsspezifischen Unterteilung keine Anwendung.

DEKABAN (1977) ermittelte an insgesamt 1058 Probanden im Alter vom 7. Tag bis zum 20. Lebensjahr altersabhängige und geschlechtsspezifische Mittelwerte für die Schädelkapazität, die er nach Messung spezifischer Kopfstrecken mittels der bei DEKABAN und LIEBERMANN (1964) erstmals publizierten und 1977 leicht modifizierten Gleichung errechnete. Die Werte liegen bis zum 1. Lebensjahr annähernd in Höhe und danach diskret unterhalb den Daten von LICHTENBERG (1960), GORDON (1966) und FERNANDEZ et al. (1984).

So liegen zusammenfassend bisher mehrere Studien zur Berechnung des intrakraniellen Volumens von normozephalen Kindern unterschiedlicher Rasse und Herkunft vor. Nach dem Vergleich ihrer ermittelten Werte mit den Durchschnittsgrößen von LICHTENBERG (1960) durch GAULT et al. (1992) und GOSSAIN et al. (1995) wurden die Daten von LICHTENBERG zunächst eingehend kritisiert.

So schrieben POSNICK et al. 1992 zunächst den LICHTENBERG-Werten wenig Gültigkeit zu, da er nach ihrer Meinung für jede Altersgruppe einen sehr großen Normbereich ermittelte. So schwankt in seinen Darstellungen beispielsweise das physiologische intrakranielle Volumen eines 20-Monate alten Jungen von 900 bis 1450 cm<sup>3</sup> und das eines 65-Monate alten Jungen von 1050 bis 1750 cm<sup>3</sup>. Weiterhin kritisierten POSNICK et al. (1992) an den Werten von LICHTENBERG (1960), daß diese Daten von Verstorbenen in der Nachkriegsphase in Frankreich erhoben wurden, wobei deren Todesursache unklar war und deren Lebensumstände nicht genau bekannt waren. Nach WALIA et al. (1972) ist Größe und Form des Kopfes neben der genetischen Disposition stark vom Ernährungszustand und Ernährungsmöglichkeiten der schwangeren Mutter sowie des Säuglings bzw. Kindes abhängig. Auch MARSH (1995) vermutet, daß die Werte von LICHTENBERG (1960) von Kindern stammen,

deren Hauptentwicklungsphase in Frankreich bei Unter- und Fehlernährung in der Nachkriegsphase stattfand und deren Durchschnittswerte so unter den Volumengrößen später geborener Kinder liegen könnten.

WALIA et al. (1972) versuchten die Ursache für die deutliche Differenz zwischen der Größe ihrer festgestellten Schädelkapazitäten und derjenigen von LICHTENBERG's Werten (1960) mit Unterschieden in der röntgenologischen Aufnahmetechnik zu erklären, die LICHTENBERG (1960) nicht im Detail wiedergegeben hat und die so nicht genau beurteilbar seien. Weiterhin vermuteten FERNANDEZ et al. (1984) und BUDA et al. (1975), die Diskrepanz zwischen den Werten von LICHTENBERG (1960) und ihren festgestellten intrakraniellen Kapazitäten könnte in seinen sehr umständlichen und schwer nachvollziehbaren Volumenberechnungen begründet sein. Allerdings haben unabhängige Volumenmessungen von GORDON (1966), von BLINKOV u. GLEZER (1968), von DEKABAN (1977) sowie von FERNANDEZ et al. (1984), die ihre Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden und in verschiedenen Regionen der Erde durchführten, eindeutig die Daten von LICHTENBERG bestätigt und lassen dagegen die Ergebnisse von WALIA et al. (1972), BUDA et al. (1975) und SINGHI et al. (1985) deutlich anzweifeln. Zudem untersuchten GAULT et al. (1990) das intrakranielle Volumen von 50 normozephalen präparierten Erwachsenen-Schädeln auf direkte Weise mittels Senfkörner. Weiterhin berechneten sie die Schädelkapazität von 12 normozephalen Kindern mittels der von ihnen 1988 vorgestellten Technik anhand von CT-Aufnahmen. Da die Ergebnisse beider Studien den LICHTENBERG-Werten am nächsten kamen, favorisierten sie diese als Vergleichsdaten für ihre Messungen bei Kindern mit Kraniosynostosen. Auch POSNICK et al. (1995) sowie FOK et al. (1992) akzeptierten trotz anfänglicher Kritik die Durchschnittswerte von LICHTENBERG voll und beschrieben sie als die genauesten Standardwerte für das intrakranielle Volumen, die zur Zeit zur Verfügung stehen. So wurden nach eingehendem Vergleich aller zur Verfügung stehenden Durchschnittswerte auch in der vorliegenden Studie die von LICHTENBERG (1960) publizierten Daten als Vergleichswerte herangezogen.

### **8.3 Ergebnisvergleich der präoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina**

#### **8.3.1 Isolierte Kraniosynostosen**

Die frühzeitige Fusion einer oder mehrerer Suturen des Kraniaums beeinflusst die Wachstumsrichtung und Expansion des Gehirns in seiner physiologischen Richtung, wobei die frühzeitige Fusion nicht nur die Form des Gehirns verändert, sondern auch zu einem kompensatorischen Wachstum und zu remodelierenden Veränderungen im Bereich des Neuro- und Viszerokraniums sowie der Schädelbasis führt (VIRCHOW 1851, PERSING et al. 1989, KREIBORG 1986, GAULT et al. 1990, SMITH et al. 1996). So liegt die Annahme nahe, dass das kompensatorische Wachstum mit der normalen Gehirnentwicklung nicht Schritt halten kann und damit eine Reduktion des intrakraniellen Volumens sowie eine Kompression des Gehirns mit Erhöhung des intrakraniellen Drucks resultieren kann. (VIRCHOW 1851, MARSH und VANNIER 1985, PERSING 1986, RENIER 1989, POSNICK et al. 1992, POSNICK et al. 1995, MOONEY et al. 1996, SINGAHL et al. 1997).

Tatsächlich konnte in mehreren tierexperimentiellen Untersuchungen von SINGAHL et al. (1997) und MOONEY et al. (1998) bei Neuseelandratten mit einer angeborenen isolierten, nicht-syndromalen Koronarnahtsynostose eine Reduktion des intrakraniellen Volumens vom Zeitpunkt der Fusion an beobachtet werden. Beide Untersuchungsgruppen errechneten das intrakranielle Volumen bei unterschiedlichen Fusionszeitpunkten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. So errechneten SINGAHL et al. (1997) an einer tierexperimentellen Untersuchungsgruppe mit frühzeitiger Koronarnahtfusion im Alter von 23 Tagen eine Reduktion des intrakraniellen Volumens um 11 % nach 6 Wochen und um 12 % nach 18 Wochen. Bei der tierexperimentellen Untersuchungsgruppe mit einer verzögerten Fusion der Koronarnaht, beginnend im Alter von 42 Tagen, war das intrakranielle Volumen nach 18 Wochen Lebenszeit um durchschnittlich 8 % reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden von MOONEY et al. (1998) beschrieben, die bei der gleichen Rattenspezies eine Reduktion des intrakraniellen Volumens bei frühzeitiger Synostosierung (25. Tag) nach gut 3 Wochen von 7 % und nach fast 6 Wochen von 11 % errechneten.

Bei den Tieren mit verzögert einsetzender Koronarnahtsynostose konnte nach 4,5 Monaten eine Reduktion des intrakraniellen Volumens von 8 % ermittelt werden.

Grundsätzlich lassen sich aber tierexperimentelle Untersuchungen nicht ohne Einschränkungen auf den Menschen übertragen, da artenspezifische Unterschiede in der Physiologie, Gehirnmorphologie und im Wachstumsmuster bestehen (BABLER 1989, ENLOW 1990). So wurde von einigen Arbeitsgruppen, im Gegensatz zu den aufgezeigten tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt, dass bei isolierten Kraniosynostosen des Menschen das kompensatorische Wachstum des Neurokraniums mit einer nur sehr geringen Reduktion des intrakraniellen Volumens einhergeht (MOSS 1975, MARCHAC und RENIER 1982, BABLER 1989). RODIN et al. (1989) errechneten die Schädelkapazitäten von je 5 Kindern mit Plagio- und Skaphozephalie. Die Ergebnisse lagen entgegen ihrer vorherigen Annahme über den Vergleichswerten von BLINKOV und GLEZER (1968). MARSH (1995) ermittelten bei 4 Kindern mit Trigonocephalie und 5 Patienten mit Sagittalnahtsynostose eine im Vergleich mit den LICHTENBERG-Werten normale Schädelkapazität. POSNICK et al. (1996) beschrieben bei 16 von 18 Kindern mit isolierten Kraniosynostosen (8 Patienten mit Sagittalnahtsynostose und 10 Kinder mit Trigonocephalie) mittels computertomographischer Berechnungen ein vergrößertes präoperatives intrakranielles Volumen im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten, wobei die Schädelkapazität bei 7 dieser 16 Kinder mehr als 2 Standardabweichungen über den entsprechenden Mittelwerten von LICHTENBERG (1960) lagen. POLLEY et al. (1998) konnten bei 17 Kindern mit isolierter Kraniosynostose (1 Trigono-, 6 Plagio-, 6 Brachy- und 4 Skaphozephalus) präoperative intrakranielle Volumenwerte berechnen, die bevorzugt am Durchschnittswert oder im oberen Anteil des von LICHTENBERG (1960) angegebenen Standardbereiches lagen. Einzig die Werte von GAULT et al. (1990) zeigten bei insgesamt 77 Kindern mit isolierter Kraniosynostose (8 Trigono-, 14 Plagio-, 9 Brachy- und 46 Skaphozephalus) ein im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten leicht reduziertes intrakranielles Volumen. Innerhalb der vorliegenden Studie konnten die Berechnungen von GAULT et al. (1990), im Gegensatz zu allen weiteren Publikationen, mit einem leicht verkleinerten intrakraniellen Volumen bei Kindern mit isolierten Kraniosynostosen bestätigt werden. Dieser deutliche Unterschied der Ergebnisse kann bei der Gruppe der isolierten Kraniosynostosen unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass im Würzburger Patientengut nur dann eine präoperative CT- Untersuchung durchgeführt wurde, wenn eine ausgeprägte

Manifestation einer Synostosierung vorlag. Desweiteren unterscheiden sich die heterogenen Zusammensetzungen der Patientenkollektive sowie die teilweise unterschiedlichen Untersuchungstechniken. Hierbei ist besonders der unterschiedliche Schichtabstand der untersuchten CT-Aufnahmen hervorzuheben, der bei MARSH (1995) 0,6 mm, bei POLLEY et al. (1998) 3 mm, bei POSNICK et al. (1995) 4 mm und in der vorliegenden Untersuchung bei 5 bzw. 10 mm lag. Durch diese unterschiedlichen Auswertungstechniken lassen sich durchaus gewisse Varianzen der intrakraniellen Volumina erklären, aber die teilweise relativ großen Unterschiede in den bereits veröffentlichten Publikationen können wohl nicht auf diese Detailunterschiede zurückgeführt werden. Eventuell lassen sich die unterschiedlichen Resultate durch die Betrachtung der einzelnen Patientenkollektive besser erklären.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei insgesamt 20 trigonozephalen Kindern ein um 8,5 % im Vergleich zu den Standardwerten von LICHTENBERG kleineres durchschnittliches intrakranielles Volumen errechnet werden. GAULT et al. (1990) errechneten ähnliche Ergebnisse bei 8 trigonozephalen Kindern (5 Jungen, 2 Mädchen) mit einem Standardabweichungsquotienten von  $-0,341$ , der ebenfalls auf eine leichte Reduktion des intrakraniellen Volumens hinweist. POLLEY et al. (1998) konnten bei einem Kind mit Trigonozephalie ein präoperatives intrakranielles Volumen errechnen, welches gut 1 Standardabweichung unterhalb des altersentsprechenden LICHTENBERG-Wertes lag. MARSH (1995) stellte bei 4 trigonozephalen Kindern eine intrakranielle Schädelkapazität fest, die sich innerhalb des altersentsprechenden Standardbereiches (Mittelwert  $\pm 1$  Standardabweichung) von LICHTENBERG befand. Dagegen ergaben die Berechnungen von POSNICK et al. (1995) bei 9 von 10 untersuchten Kindern mit Trigonozephalie (7 Jungen, 3 Mädchen) ein zu den LICHTENBERG-Werten vergrößertes intrakranielles Volumen. Bei 2 Kindern wurde die Schädelkapazität um 2 Standardabweichungen größer als die Vergleichswerte von LICHTENBERG errechnet. Die Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sahen die Autoren in einem überdimensionierten kompensatorischen Wachstum durch die restlichen noch offenen Suturen.

In der vorliegenden Untersuchung wird der Plagiozephalus entsprechend seiner diagnostischen Klassifizierung in rechts und links unterteilt. Diese Differenzierung findet nicht aufgrund ätiologischer Gesichtspunkte statt, sondern einzig um einen

signifikanten Unterschied beider Seiten auszuschließen. Wie allerdings im Voraus zu vermuten war, konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede des intrakraniellen Volumens von rechts- und linksseitigem Plagiozephalus dargestellt werden, wobei die präoperative Schädelkapazität des linksseitigen Plagiozephalus mit 84,8 % leicht geringer ist als die des rechtsseitigen mit 88,2 %. Insgesamt konnte bei allen 16 plagiozephalen Kindern ein um 8,97 % verkleinertes intrakranielles Volumen präoperativ ermittelt werden.

RODIN et al. (1989) stellten bei 5 plagiozephalen Kindern eine signifikant erhöhte Schädelkapazität im Vergleich zu den Standardwerten von BLINKOV und GLEZER (1968) fest. Hierbei ist kein direkter Vergleich der Ergebnisse möglich, da neben einer unterschiedlichen Methodik zur Berechnung des intrakraniellen Volumens auch andere Standardwerte verwendet wurden, die im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten je nach Altersbereich zwischen 0,9 und 4,5 % niedriger sind. POLLEY et al. (1998) publizierten bei 6 Patienten mit Plagiozephalie Werte für die Schädelkapazität, die an der LICHTENBERG-Standardkurve oder höchstens 1 Standardabweichung oberhalb davon lagen. GAULT et al. (1990) konnten bei 14 plagiozephalen Kindern einen Standardabweichungsquotienten von  $-0,473$  darstellen, der wie in der vorliegenden Studie auf eine verminderte präoperative Schädelkapazität hinweist.

Über die Brachyzeephalie konnte aufgrund der geringen Patientenzahl in der vorgestellten Untersuchung nur eine sehr eingeschränkte, bis gar keine Aussage gemacht werden. In dieser Gruppe konnte nur das intrakranielle Volumen eines brachyzeephalen Kindes im Alter von 1,5 Monaten ermittelt werden, welches um 22,4 % über dem entsprechenden LICHTENBERG-Standardwert lag. POLLEY et al. (1998) konnten sehr differente Ergebnisse bei 6 untersuchten brachyzeephalen Kindern darstellen, wobei das Volumen von 2 Mädchen annähernd eine Standardabweichung unterhalb der Sollkurve und die Schädelkapazität von einem Jungen an der LICHTENBERG-Normkurve lag. Darüber hinaus wiesen die drei anderen Kinder überdurchschnittliche Volumina von annähernd einer Standardabweichung bei einem weiteren Mädchen und mehr als 2 Standardabweichungen bei zwei weiteren Jungen auf. Demgegenüber analysierten GAULT et al. (1990) bei 9 brachyzeephalen Kindern einen mittleren Standardabweichungsquotienten von  $-0,555$ , der auf eine verkleinerte Schädelkapazität im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten hinweist.



Für den Skaphozephalus konnten die intrakraniellen Volumina von 6 Kindern dargestellt werden, wobei diese mit einer durchschnittlichen prozentualen Relation von 92,5 % (Tab. 11a) leicht unterhalb den Standardwerten von LICHTENBERG lagen. Wie bereits weiter oben im Text dargestellt, zeigt die Publikation von POSNICK et al. (1996) bei Kindern mit Skaphozephalus ein im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten teilweise ein bis zu 2 Standardabweichungen über der Norm liegendes vergrößertes intrakranielles Volumen. MARSH (1995) ermittelte bei skaphozephalen Kindern eine im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten normale Schädelkapazität und GAULT et al. (1990) zeigten zu dieser Studie identische Ergebnisse von einer intrakraniellen Kapazitätzunahme, die sich an den durchschnittlichen Sollwerten von LICHTENBERG oder leicht unterhalb dieser Normwerte innerhalb des 95%-igen Konvidenzintervalles darstellen.

Zusammenfassend lässt sich bei der vorliegenden vergleichenden Volumenanalyse der einzelnen Diagnosegruppen feststellen, dass unter Ausschluß des Brachyzephalus bei den aufgezeigten isolierten Kraniosynostosen im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten ein annähernd normales oder leicht bis mittelgradig verkleinertes intrakranielles Volumen besteht. Einzig die Ergebnisse von POSNICK et al. (1995) stellen einen Kontrast zu den Resultaten der übrigen in die engere Analyse integrierten Studien sowie der vorliegenden Untersuchung dar. Eine Erklärung für diese Varianz der Ergebnisse ist schwierig, da POSNICK et al. (1995) für ihre Volumenbestimmungsmethode das CT-Pak-Programm verwendeten, welches bereits von KELLER et al. (1981) und BITE et al. (1985) beschrieben und angewendet wurden. POSNICK et al. (1995) testeten die Zuverlässigkeit Ihrer Meßmethode durch direkten Vergleich an 5 präparierten Schädeln mit einer Abweichung von 2,3 % (Schichtabstand 1,5 mm) und 3,7 % (Schichtabstand 4,0 mm). Auch durch die Altersabweichungen zum Zeitpunkt der CT-Aufnahmen in den einzelnen Studien können die unterschiedlichen Ergebnisse nicht erklärt werden.

### 8.3.2 Syndromale Kraniosynostosen

Die syndromalen Kraniosynostosen sind oftmals in Ihrem klinischen Erscheinungsbild von einer deutlicheren Ausprägung der kraniofazialen Wachstumsstörung betroffen, wodurch auch die Schädelkapazität in einem höheren Ausmaß beeinträchtigt sein kann. So beschrieben GAULT et al. (1990), die die intrakraniellen Volumina von 77 Patienten mit isolierten und 27 Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen verglichen, eine durchschnittlich kleinere Schädelkapazität bei den syndromalen Formen. Hierbei resultierte aber nur dann ein signifikanter Unterschied, wenn die Patienten mit dem Apert-Syndrom in der Gruppe der syndromalen Kraniosynostosen unberücksichtigt blieben. Fok et al. (1992) stellten ebenfalls beim Vergleich von 24 Kindern mit isolierter und 17 Patienten mit syndromaler Synostosierung eine kleinere intrakranielle Kapazität bei den syndromalen Formen fest.

In der vorliegenden Studie wurde ein umgekehrtes Verhältnis ermittelt, wobei unter Einbeziehung aller Diagnosegruppen der syndromalen Kraniosynostosen eine mittlere Vergrößerung des intrakraniellen Volumens von 3,0 % resultierte. Nach Ausschluß der Patienten mit einem Apert-Syndrom reduzierte sich die durchschnittliche Schädelkapazität aller weiteren syndromalen Kraniosynostosen ausgehend vom durchschnittlichen Sollwert um 6,0 %. Dieser Wert ist somit annähernd gleich groß der durchschnittlichen Volumenreduktion aller isolierten Kraniosynostosen, die mit 7,9 % Volumenminderung im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten gemessen wurden. Bei insgesamt 10 Jungen und 5 Mädchen mit Apert-Syndrom wurden im Rahmen der vorliegenden Studie präoperativ computertomographische Schichtaufnahmen angefertigt und ausgewertet. Das durchschnittliche intrakranielle Volumen lag bei einem durchschnittlichen Alter aller Kinder zum Zeitpunkt der CT-Aufnahmen von 22 Monaten bei 1058,5 cm<sup>3</sup> und war somit um 22,8 % höher als das altersentsprechende Sollvolumen von LICHTENBERG (1960). Die geschlechtsspezifische Betrachtung von Jungen und Mädchen innerhalb der vorliegenden Studie zeigt ebenfalls eine Volumenerhöhung bei Jungen um 25,0 % und um 24,2 % bei Mädchen. Dieses überdurchschnittlich erhöhte intrakranielle Volumen beim Apert-Syndrom ist ebenfalls in der Literatur mehrfach dargestellt worden.

GAULT et al. (1990) zeigten bei 4 Jungen und 2 Mädchen mit dem Apert-Syndrom ein zu den Vergleichswerten von LICHTENBERG (1960) erhöhtes intrakranielles Volumen (Standardabweichungsquotient von 0,688). POSNICK et al. (1994) fanden bei insgesamt 8 Apert-Kindern ein um bis zu 2 Standardabweichungen über den altersentsprechenden Normwerten liegendes vergrößertes präoperatives intrakranielles Volumen. GOSSAIN et al. (1995) untersuchten die Schädelkapazität von 20 Kindern mit Apert-Syndrom und errechneten einen mittleren Standardabweichungsquotienten von 3,13, der eine deutlich erhöhte Schädelkapazität im Vergleich zu den LICHTENBERG-Mittelwerten darstellt. Diese Makrozephalie ist ein Resultat der mit diesem Syndrom auftretenden Megalenzephalie, die erstmals von COHEN und KREIBORG (1990, 1993) dargestellt wurden. Neben dieser charakteristischen Megalenzephalie zeigen Neugeborene dieser Fehlbildung einen großen Mittelliniendefekt der Kalotte von der Glabellaregion bis zur hinteren Fontanelle sowie eine Synostose ausschließlich der Koronarnaht, wobei alle anderen Suturen sowie alle Fontanellen zunächst offen sind. Durch diesen großen Mittelliniendefekt kann sich das Gehirn trotz Beeinträchtigung des kraniofazialen Wachstums expandieren, ohne dass sich zunächst der intrakranielle Druck erhöht (COHEN und KREIBORG 1994). Durch dieses expansive kompensatorische Wachstum resultiert die hohe Kalottenform (Turmschädel) begleitet vom typischen „frontal bossing“. Nach KREIBORG et al. (1993) synostosieren die zunächst noch offenen Suturen beim Neugeborenen progressiv bis zum 2. - 4. Lebensjahr. GAULT et al. (1990, 1992) beschrieben ebenfalls als Ursache für die in ihrer Studie errechneten überdurchschnittlichen Volumina bei Kindern mit Apert-Syndrom eine Megalenzephalie die durch die noch nicht synostosierten Schädelnähte expandiert.

Neben der bemerkenswerten Volumenerhöhung beim Apert-Syndrom fiel in der Analyse der vorliegenden Untersuchung ebenfalls beim Pfeiffer-Syndrom eine deutliche Vergrößerung der Schädelkapazität auf. So war bei 4 Kindern mit dieser Fehlbildung eine durchschnittliche Vergrößerung des intrakraniellen Volumens von 34,29 % zu verzeichnen, wobei sich aber wegen der geringen Patientenzahl keine Signifikanz ergab. Vergleichbare Werte sind, wahrscheinlich wegen der geringen Prävalenz dieses Syndroms, in der Literatur bisher nicht zu finden. So bleibt es weiteren Auswertungen überlassen, diese Ergebnisse zu überprüfen.

Auch für das Muenke-Syndrom konnte in der vorliegenden Studie die Schädelkapazität von nur 4 Kindern ausgewertet werden, wobei im Durchschnitt eine Volumenverminderung von 3,62 % resultierte. Die von GRAHAM et al. (1998) beim Muenke-Syndrom gelegentlich beobachtete Makrozephalie konnte in der vorgestellten Untersuchung bei keinem Muenke-Patienten gesehen werden. Ähnlich dem Pfeiffer-Syndrom sind auch 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 so publiziert 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 Schwierigkeiten bereiten kann.

Bei der kraniofrontonasalen Dysplasie (Cohen-Syndrom) wurde nur bei einem Mädchen im Alter von 13 Monaten eine verminderte intrakranielle Kapazität um 9,1 % im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten errechnet. Da aber wie beim Muenke- und Pfeiffer-Syndrom aufgrund der geringen Patientenzahl keine signifikante Aussage getroffen werden kann, wird auf eine weitere Diskussion des Ergebnisses verzichtet.

Im Gegensatz dazu konnten insgesamt 13 Kinder mit Crouzon-Syndrom einer Schädelvolumenbestimmung unterzogen werden. Hierbei zeigten die untersuchten Patienten eine mittlere Volumenreduktion von 11,35 % im Vergleich zu den LICHTENBERG-Sollwerten. Bei der geschlechtsspezifischen Betrachtung fallen eine deutliche Kapazitätsminderung von durchschnittlich 19,0 % bei 9 Jungen und eine mittlere Volumenvergrößerung von 5,8 % bei 4 Mädchen im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten auf. Auch GAULT et al. (1990) konnten bei ihren Untersuchungen von 13 Crouzon-Kindern einen Standardabweichungsquotienten von  $-0,956$  errechnen, der auf eine Reduktion des intrakraniellen Volumens hinweist. Insgesamt zeigten in der Studie von GAULT et al. (1990) 11 Crouzon-Patienten eine um mehr als 2 Standardabweichungen reduzierte Schädelkapazität im Vergleich zu den LICHTENBERG-Werten. COHEN und KREIBORG (1994) ermittelten nach der von DEKABAN und LIEBERMAN (1964) beschriebenen anthropometrischen Methode bei 18 männlichen und 17 weiblichen erwachsenen Patienten mit Crouzon-Syndrom eine deutlich reduzierte Schädelkapazität von 1411 bzw 1274 ml im Vergleich zu den

Volumenwerten von 30 männlichen und 37 weiblichen erwachsenen Kontrollpersonen mit einem durchschnittlichen Volumen von 1548 bzw 1425 ml. Im Gegensatz dazu veröffentlichten POSNICK et al. (1995) bei 13 Kindern mit der gleichen Diagnose eine präoperative Schädelkapazität, die im Mittel deutlich über den Standardwerten von LICHTENBERG (1960) lagen. Bei 4 der 13 untersuchten Kinder mit Crouzon-Syndrom errechneten sie einen Volumenwert von mehr als 2 Standardabweichungen oberhalb der LICHTENBERG-Daten. Allerdings sind diese Ergebnisse eingeschränkt zu betrachten, da Unsicherheiten in der Diagnostik innerhalb der dargestellten Publikation offensichtlich sind. Eine in der Veröffentlichung wiedergegebene Fotodokumentation eines Patienten stellt offensichtlich nicht, wie von den Autoren angenommen und angegeben, ein Crouzon-Kind dar, sondern ist als Muenke- oder Saethre-Chatzen-Syndrom einzuordnen. Daher sind die Resultate von POSNICK et al. (1995) über die intrakraniellen Kapazitäten beim Crouzon-Syndrom mit Zurückhaltung zu werten, auch insofern, da ihre publizierten Volumenwerte für das Crouzon-Syndrom, im Gegensatz zu den anderen oben dargestellten Ergebnissen, deutlich über den Standardwerten liegen, wobei die Ursache hierfür ungeklärt bleibt. KREIBORG et al. (1993) vermuteten, dass aufgrund von frühzeitigen Fusionen der Suturen und Synchondrosen, die sich beim Crouzon-Syndrom bereits in der späten Fetalphase manifestieren können, eine so deutliche Volumenreduktion zu erklären ist. In Ihrer Arbeit zeigten sie mittels Computertomographie und 3D-Rekonstruktion, dass bei 2 von 3 untersuchten Säuglingen mit Crouzon-Syndrom eine komplette Fusion aller Kalottennähte, aller Fontanellen sowie aller Synchondrosen im Bereich der Schädelbasis vorhanden waren.

Das Saethre-Chatzen-Syndrom zeigte bei 14 Kindern in der vorliegenden Auswertung, im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten, eine Reduktion des intrakraniellen Volumens von 13,1 %. Innerhalb dieser Studie wurde somit das geringste durchschnittliche intrakranielle Volumen bei den Kindern mit Saethre-Chatzen-Syndrom gemessen, wobei die mittlere Volumenreduktion von 16,5 % bei 7 betroffenen Mädchen in einem hohen Maße dazu beitragen. Die Schädelkapazitäten bei 7 Jungen mit Saethre-Chatzen-Syndrom weisen hingegen eine mittlere Reduktion des intrakraniellen Volumens von lediglich 9,7 % auf. In der Literatur sind diesbezüglich keine eindeutigen Vergleichswerte von Volumenberechnungen aufgezeigt, dennoch beschreiben FOK et al. (1992) eine reduzierte Schädelkapazität bei 2 Kindern mit dieser

Erkrankung. Eine tendenzielle Mikrozephalie beim Saethre-Chotzen-Syndrom wird ebenfalls von PANTKE et al. (1975) beschrieben, der bei 56 Patienten dieses Syndroms einen signifikant reduzierten Kopfumfang ermittelte. Bezüglich der Geschlechtsverteilung des Saethre-Chotzen-Syndroms zeigten GAULT et al. (1990), dass bei ihren Messungen hinsichtlich der Schädelkapazität im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten bei Jungen kein signifikanter Unterschied bestand, während das intrakranielle Volumen der gemessenen Mädchen mit Saethre-Chotzen-Syndrom signifikant verkleinert war. Diese Erkenntnis wurde von der gleichen Arbeitsgruppe nochmals 1992 in einer weiteren Publikation bestätigt, in der die Schädelvolumina von 48 Jungen an oder leicht oberhalb der Standardkurve lagen, während die Kapazitäten der 18 ausgewerteten Mädchen in Höhe oder leicht unterhalb der LICHTENBERG-Mittelwerte ermittelt wurden.

Innerhalb der vorliegenden Studie konnten die Ergebnisse von GAULT et al. (1990, 1992) mit einem signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied der intrakraniellen Volumenreduktion bei den isolierten Kraniosynostosen teilweise bestätigt werden. Die Mädchen wiesen eine höhere Volumenreduktion beim Trigonozephalus und der Plagiozephalie auf. Das Crouzon-Syndrom zeigte ein hierzu reziprokes Ergebnis, wobei die Schädelkapazität bei 9 betroffenen Jungen eine mittlere Volumenreduktion von 19,0 % zeigte, während die 10 Mädchen eine Kapazitätserhöhung von 5,8 % aufwiesen.

Bei den syndromalen Kraniosynostosen sind besonders beim Saethre-Chotzen-Syndrom die intrakraniellen Kapazitäten der 7 Mädchen um 16,5 % zu den LICHTENBERG-Standardwerten signifikant verkleinert, die Schädelkapazität der 7 Jungen ist um 9,7 % reduziert. Im Gegensatz hierzu ist die Volumenvergrößerung von Jungen und Mädchen des Apert-Syndroms hervorzuheben, die bei den männlichen Patienten 25,0 % und bei den Mädchen 24,2 % betrug. Auch GOSSAIN et al. (1995) sahen in ihrer Studie bei insgesamt 17 Apert-Patienten keinen geschlechtsspezifischen Unterschied. GAULT et al (1990, 1992) nahmen an, dass zumindest bei den isolierten Kraniosynostosen eine tendenziell höhere Volumenverminderung der Mädchen im Vergleich zu den Jungen existiert. Die Ursache für dieses Phänomen erklärten sie durch ein höheres Maß der Auswirkungen der Hemmung des kraniofazialen Wachstums bei betroffenen Mädchen.

#### **8.4 Ergebnisvergleich der postoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina**

Durch den operativen Eingriff in Form eines frontoorbitalen Advancement evtl mit Kalottenremodellierung wird neben der Unterbrechung des progressiven pathologischen Wachstums ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle eine intrakranielle Volumenerhöhung angestrebt. Allerdings hängt das Ausmaß der quantitativen Veränderungen der Schädelkapazität von zusätzlichen Faktoren ab, die das weitere Wachstum, die Art der Diagnose, das Alter des Patienten und das Zeitintervall zwischen der prä- und postoperativen CT-Aufnahme miteinschließen. DUFRESNE et al. (1987) zeigten bei 4 Kindern mit unterschiedlichen Kraniosynostoseformen und unterschiedlichem Operationsalter eine intrakranielle Volumenzunahme allein durch den operativen Eingriff zwischen 3 und 10 %. POSNICK et al. (1992) ermittelten durch den quantitativen Eingriff ebenfalls eine intrakranielle Kapazitätzunahme bei 22 Kindern unterschiedlicher Diagnosen zwischen 1 und 20 %. Im Gegensatz zum präoperativen Patientengut konnte innerhalb dieser Studie nur bei einem wesentlich kleineren Kollektiv das intrakranielle Volumen postoperativ bestimmt werden. Die Gründe hierfür sind, dass an der Universitätsklinik Würzburg nur im Falle einer Rezidivierung oder Persistenz einer Kraniosynostose ein postoperatives CT angefertigt wird. Somit müssen die Ergebnisse bezüglich eines direkten prä- und postoperativen Vergleiches aufgrund einer indikationsbedingten Negativauswahl mit einer gewissen Zurückhaltung betrachtet werden. Bezüglich der einzelnen Diagnosegruppen konnten bei isolierten Kraniosynostosen insgesamt nur 5 Patienten ausgewertet werden (2 trigonozephal, 2 plagiozephal, 1 brachycephales Kind). POSNICK et al. (1995c) ermittelten bei 10 trigonozephalen Kindern sowohl prä- als auch 1 Jahr postoperativ nach einem frontoorbitalen Advancement das intrakranielle Volumen und zeigten bei 7 Patienten eine parallel zur LICHTENBERG-Kurve verlaufende Zunahme der Schädelkapazität, ausgehend vom präoperativen Volumen. Bei zwei Kindern wurde eine Zunahme des postoperativen Wertes, bei bereits präoperativ vergrößertem Volumen, festgestellt. Ein Junge zeigte postoperativ bei einer extrem erhöhten präoperativen Schädelkapazität (mehr als 2 Standardabweichungen über der Norm) eine Reduktion des intrakraniellen Volumens hin zu den LICHTENBERG-Werten.

MARSH (1995) beschrieben ebenfalls bei 4 trigonocephalen Kindern 12 Monate postoperativ parallel zur LICHTENBERG-Standardkurve verlaufende intrakranielle Volumina, welche ebenfalls innerhalb des angegebenen Mittelwertes +/- eine Standardabweichung lagen. POLLEY et al. (1998) konnten bei einem trigonocephalen Kind im Alter von 5 Monaten ein im Vergleich zum altersentsprechenden LICHTENBERG-Wert um knapp eine Standardabweichung verkleinertes präoperatives intrakranielles Volumen bestimmen, welches postoperativ eine parallel zu der Standardkurve verlaufende Volumenzunahme aufwies. Bei zwei trigonocephalen Kindern innerhalb der vorliegenden Studie lagen die postoperativen intrakraniellen Volumenwerte deutlich unterhalb den Sollwerten von LICHTENBERG, obwohl bei einem Kind der präoperative Wert über dem entsprechenden Standardwert lag. Bei diesem Kind bestand aufgrund einer zusätzlichen Orbitostenose und Wachstumsverzögerung im Oberkieferbereich der Verdacht auf ein Melnick-Needles-Syndroms. Wie bei den zwei trigonocephalen Kindern waren die intrakraniellen Volumina von zwei plagiocephalen Kindern postoperativ deutlich im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwerten verkleinert. Wiederum konnte bei einem Patienten ein im Vergleich zur präoperativen Kapazität aufgezeigt werden, dass es postoperativ zu einer deutlichen Volumenreduktion kam. Bei beiden Patienten wurde aufgrund der starken Rezidivierung der Kraniosynostose und der deutlichen postoperativen Volumenreduktion ein erneuter operativer Eingriff geplant und durchgeführt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen errechneten POLLEY et al. (1998) in der Gruppe von 6 plagiocephalen Kindern einen annähernd parallelen Verlauf der Kapazitätzunahme zu den LICHTENBERG-Standardwerten. In der Studie von RODIN et al. (1989) lagen bei 5 Kindern mit Plagiocephalie die Volumenwerte ein Jahr nach dem frontoorbitalen Advancement signifikant über den Vergleichswerten von BLINKOV und GLEZER (1968), wobei auch hier ein annähernd paralleler Verlauf der prä- und postoperativen Werte zu den Standardwerten vorlag. POLLEY et al. (1998) konnten zusätzlich die Volumenverläufe von 6 Kindern mit Brachycephalie mit einem Operationsalter zwischen 6 und 11 Monaten auswerten, wobei das durchschnittliche Alter bei der postoperativen CT-Aufnahme bei 44 Monaten lag. Auch in dieser Gruppe verliefen alle Kapazitätsvergrößerungen in jedem Fall annähernd parallel zur vorgegebenen Standardkurve ausgehend vom jeweiligen präoperativen Anfangswert.



Bezüglich des Saethre-Chatzen-Syndroms konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 3 Mädchen ein postoperativer Volumenwert unterhalb der LICHTENBERG-Standardkurve beobachtet werden, wobei 2 Kinder ein intrakranielles Volumen relativ nahe am Durchschnittswert zeigten und die Kapazität des 3. Patienten relativ deutlich unter dem altersentsprechenden Standardvolumen lag. Die durchschnittliche postoperative Volumenverminderung dieser 3 Mädchen betrug 16,05 % und ist ähnlich hoch wie die präoperative Kapazitätsverminderung von 16,46 % bei 7 anderen Mädchen mit einem Saethre-Chatzen-Syndrom. Allerdings relativiert sich diese Beobachtung durch die geringe Zahl an postoperativen Volumenmessungen. Zudem liegt die Hauptursache hierfür wiederum in einer Negativauswahl, da auch beim Saethre-Chatzen-Syndrom nur bei gegebener Indikation postoperativ eine erneute Schädel-CT-Aufnahme angefertigt wird. Trotzdem könnte man aus dieser Tendenz der auch postoperativ reduzierten Schädelkapazität beim Saethre-Chatzen-Syndrom schließen, daß auch nach einem frontoorbitalem Advancement mit oder ohne Kalottenremodellierung trotz operativ bedingter Kapazitätsvergrößerung in einigen Fällen eine weitere eingeschränkte Entwicklung des intrakraniellen Volumens auftreten kann. Vergleichbare Resultate stehen allerdings für das Saethre-Chatzen-Syndrom in der aktuellen Literatur nicht zur Verfügung.

In der vorliegenden Untersuchung konnten die postoperativen Volumenwerte von 8 Kindern (3 Jungen, 5 Mädchen) mit einem Crouzon-Syndrom bestimmt werden, wobei von 3 Mädchen ein perioperativer Verlauf dargestellt werden konnte. Bei zwei der drei Mädchen mit Beobachtung des perioperativen Volumenverlaufes stellte sich ausgehend von einem erniedrigten präoperativen Volumenwert eine verzögerte postoperative Kapazitätsentwicklung dar. Nur bei der dritten Crouzon-Patientin mit perioperativer Volumenentwicklung konnte eine postoperative Kapazitätsentwicklung annähernd parallel der LICHTENBERG-Standardkurve beobachtet werden. Zusammenfassend ergab sich beim Crouzon-Syndrom eine mittlere postoperative Volumenverminderung von 14,4 %, die annähernd gleich hoch wie der präoperative Wert mit 12,3 % ist, wobei hier besonders die unterschiedliche Anzahl der prä- und postoperativen Werte (13 präoperative und 8 postoperative) die geringe Varianz der Ergebnisse verantwortet. Somit ergibt sich für die 8 postoperativ ausgewerteten Crouzon-Patienten, trotz einer durchgeführten dekomprimierenden Operation eine deutlich verzögerte

Volumenzunahme sowie eine über den operativen Eingriff hinausgehende Wachstumsstörung. Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen steht die Veröffentlichung von POSNICK et al. (1995b), die bei 13 Crouzon-Kindern mit einem mittleren Operationsalter von 14 Monaten die Schädelkapazitätsentwicklung prä- und postoperativ auswerteten. Die Arbeitsgruppe beobachtete bei 6 Kindern einen Volumenverlauf, der annähernd parallel zur LICHTENBERG-Standardkurve verlief. Bei den 7 weiteren Patienten errechnete die Gruppe eine deutliche postoperative Volumenzunahme größer als die LICHTENBERG-Standardwerte. Diese Ergebnisse müssen allerdings mit Einschränkungen bewertet werden, da, wie bereits oben erwähnt, Unsicherheiten in der Diagnosestellung bestehen. Desweiteren ist das Crouzon-Syndrom eine systemische, genetisch festgelegte Erkrankung, die sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt durch multiple Synostosierungen der Schädelsturen manifestiert und so ein verkleinertes intrakranielles Volumen resultieren kann (GAULT et al. 1990, COHEN und KREIBORG 1994). Unter diesen Voraussetzungen erscheint eine überdimensionale Schädelkapazitätzunahme, wie sie von POSNICK et al. (1995b) nach einem frontoorbitalen Advancement beschrieben wurden sehr unwahrscheinlich, da zwar durch den operativen Eingriff eine Korrektur der dysmorphen Schädelform sowie eine Unterbrechung des gestörten Schädelwachstums erreicht wird, aber nicht die genetisch determinierte Wachstumsstörung beseitigt werden kann.

Bezüglich des Apert-Syndroms konnten in der vorliegenden Studie die postoperativen Volumenwerte von 13 Kindern (6 Jungen, 7 Mädchen) bestimmt werden. Summierend ergab sich eine mittlere postoperative Volumenvergrößerung von durchschnittlich 6,6 %, die keine Signifikanz aufwies und gegenüber der mittleren präoperativen Kapazitätserhöhung von 24,7 % auffallend niedriger war. Hierzu wiederum gegensätzlich stehen die Ergebnisse von POSNICK et al. (1995b), die in ihrer Veröffentlichung den perioperativen Verlauf von 8 Apert-Kindern, die zum Zeitpunkt der Operation ein mittleres Alter von 12 Monaten aufwiesen, darstellten. Dabei zeigten vier Kinder eine Kapazitätserhöhung, die beginnend vom präoperativen Wert annähernd parallel zur LICHTENBERG-Standardkurve verlief. Bei den weiteren Kindern ist innerhalb dieser Studie eine deutliche postoperative Volumenerhöhung von teilweise 2 bzw. mehr als 2 Standardabweichungen oberhalb der LICHTENBERG-Durchschnittswerte errechnet worden. Dagegen fanden GOSSAIN et al. (1995), die in

einer Gruppe von 20 Apert-Kindern die prä- und postoperativen Volumina verglichen, zwischen beiden Kollektiven keinen signifikanten Unterschied. Allerdings nahmen sie in Ihrer Publikation keine Stellung zu den einzelnen peri- und postoperativen Verläufen der Volumenentwicklung. Die in der vorliegenden Untersuchung beim Apert-Syndrom gefundenen unterschiedlichen Volumenvergrößerungen bei den prä- und postoperativ gemessenen intrakraniellen Volumina könnte im unterschiedlichen Alter der betreffenden Patienten begründet sein, wobei in der präoperativen Gruppe ein durchschnittliches Alter von 0,6 Jahren vorlag und im postoperativen Kollektiv von 3,3 Jahren zu sehen war. Beim Apert-Syndrom, das zum Zeitpunkt der Geburt ausschließlich eine Koronarnahtsynostose aufweist, ist im Alter zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr eine zunehmende Synostosierung und Fusion der anderen zum Geburtszeitpunkt noch offenen Suturen und Synchronosen zu beobachten (COHEN 1986, COHEN u. KREIBORG 1990). In Anbetracht des bekannten Mittelliniendefektes im Bereich der Kalotte ist das Risiko einer intrakraniellen Hypertension zunächst gering. So besteht die primäre Indikation für ein frühzeitiges frontoorbitales Advancement eventuell mit gleichzeitiger Kalottenremodellierung darin, das pathologische kraniofaziale Entwicklungsmuster zu unterbrechen und weitere dysmorphe Wachstumsveränderungen im Bereich der Kalotte und der Schädelbasis zu reduzieren, wobei das optimale Operationsalter zwischen dem 6. und 9. Lebensmonat liegt. Nach einem mit der genannten Intention durchgeführten Operation ist durch die progressive Synostosierung und Fusion zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr beim Apert-Syndrom eine tendentielle Abschwächung der anfänglich teilweise überdimensionalen Volumenzunahme plausibel.

Neben dem Apert-Syndrom war auch beim Pfeiffer-Syndrom präoperativ im Durchschnitt eine über den LICHTENBERG-Standardwerten gelegene Schädelkapazität von durchschnittlich 34,3 % festzustellen. Wie beim Apert-Syndrom konnte bei den postoperativen Ergebnissen von 5 Pfeiffer-Kindern eine durchschnittliche Kapazitätsreduktion von durchschnittlich 6,7 % im Vergleich zu den LICHTENBERG-Standardwert festgestellt werden. Auch bei dieser Diagnosegruppe konnte bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der CT-Untersuchungen ein deutlicher Unterschied ermittelt werden, wobei in der präoperativen Gruppe ein mittleres Alter von 2,4 Monaten und im postoperativen Kollektiv ein mittleres Alter von 19,6 Monaten zu sehen war. Für eine

allgemeingültige Aussage ist auch hier das Patientenkollektiv zu klein, aber tendenziell kann auch hier angenommen werden, dass auch beim Pfeiffer-Syndrom eine progressive Synostosierung auch nach einem dekomprimierenden und korrigierenden Eingriff zu einer Abschwächung einer ursprünglich überdimensionalen Kapazitätzunahme führen kann.

Bezüglich des Muenke- und Cohen-Syndromes lassen sich aufgrund der kleinen Patientenzahlen keine tendentiellen Aussagen über die postoperative Entwicklung des intrakraniellen Volumens machen. Auch in der Literatur existieren für beide Syndrome keine vergleichbaren Angaben für die Schädelkapazität.

## **8.5 Kraniosynostosen und intrakranielle Hypertonie**

Die meisten in dieser vorliegenden Untersuchung analysierten Diagnosegruppen zeigten präoperativ ein gegenüber den LICHTENBERG-Standardwerten verkleinertes intrakranielles Volumen. Durch diese progressive Einschränkung der Schädelkapazität kann in der raschen Phase des Gehirnwachstums der ersten 4 bis 6 Lebensjahre eine Diskrepanz zwischen benötigtem und durch die Kraniosynostose reduziertem Raumangebot auftreten (PERSING et al. 1989, POSNICK et al. 1992, POSNICK et al. 1995). RENIER et al. (1982) stellten bei Ihren Untersuchungen an 92 Kindern mit unterschiedlichen Kraniosynostosen, bei 13 % der Kinder mit einer isolierten Kraniosynostose und 42 % derjenigen mit einer syndromalen Kraniosynostose, einen signifikant erhöhten intrakraniellen Druck fest. WHITTLE et al. (1984), GAULT et al. (1992) und THOMPSON et al. (1995) bestätigten die Ergebnisse einer Manifestationsrate von intrakranieller Hypertonie bei Kindern mit Kraniosynostosen. GAULT et al. (1992) zeigten sogar, dass von 13 Kindern (19,7 %) mit einem über 15 mmHg erhöhten intrakraniellen Druck 12 Patienten ebenfalls ein signifikant verkleinertes intrakranielles Volumen hatten. Eine weitere Gruppe mit 9 Patienten (13,6 %) zeigte einen grenzwertig erhöhten intrakraniellen Druck von 10 bis 15 mmHg, wovon ebenfalls die Mehrzahl der Patienten eine verkleinerte Schädelkapazität aufwies. Diese Ergebnisse implizieren nun die Annahme, dass ein reduziertes intrakranielles Volumen immer auch mit einer Steigerung des intrakraniellen Druckes

zusammenfällt. Aber GAULT et al. (1992) verdeutlichten in Ihrer Veröffentlichung, dass diese Annahme keine Allgemeingültigkeit besitzt. Bei 13 von 66 Kindern konnten sie ein intrakranielles Volumen von bis zu 2 Standardabweichungen unterhalb der LICHTENBERG-Standardkurve darstellen, wobei nur 5 Patienten einen erhöhten intrakraniellen Druck von über 15 mmHg und 2 Patienten einen grenzwertig erhöhten Druck von 10- 15 mmHg besaßen. Bei den anderen 6 Kindern war keine intrakranielle Hypertonie festzustellen. So kann durch die Bestimmung des intrakraniellen Volumens allgemein keine Aussage über die Höhe des intrakraniellen Druckes gemacht werden. Umgekehrt gilt allerdings, dass Kinder mit einer intrakraniellen Hypertonie meist auch eine eingeschränkte Schädelkapazität zeigen. FOK et al. (1992) bestätigten, dass durch Messung der Schädelkapazität nicht die Höhe des intrakraniellen Druckes vorhergesagt werden kann. Die Gründe für eine Reduktion des intrakraniellen Volumens ohne intrakranielle Hypertonie ist wohl in den physiologischen Bedingungen des Gehirnaufbaus zu sehen. So setzt sich der Schädelinhalt unter physiologischen Bedingungen aus 3 Komponenten zusammen, dem Gehirnparenchym zu 90 %, dem Liquor zu 8 % und zu 2 % dem Blut. Ein erhöhter intrakranieller Druck ist somit eine von vielen Faktoren abhängige Folge von intra- und perikraniellen Störungen und reflektiert ein Problem im Druckgleichgewicht, welches primär durch die Bildung und Absorption von Liquor gebildet wird (WILLIAMS et al. 1997). Das Gehirnparenchym ist nicht oder nur wenig komprimierbar, wobei Veränderungen innerhalb seiner Einzelkomponenten, z.B. durch Verschiebung von Liquor aus dem Ventrikelsystem bei einer kleinen Schädelkalotte möglich ist, um in einem begrenzten Bereich den intrakraniellen Druck normal zu halten. Zusätzlich können Anteile des Blutvolumens geshuntet werden. Diese Reaktionen des Gehirns auf ein verkleinertes intrakranielles Volumen wird als Puffersystem bezeichnet. Dies ermöglicht auch die Aufrechterhaltung eines relativ dem Alter der Patienten entsprechenden normalen intrakraniellen Druckes trotz Reduktion des intrakraniellen Volumens bei Kraniosynostosen durch Reduktion der Größe des Ventrikelsystems. Den reziproken Effekt der Relationsverschiebungen der Einzelkomponenten des Gehirn beschrieben DUFRESNE et al. (1987), die bei 3 Kindern mit einer syndromalen Kraniosynostose nach einem frontoorbitalen Advancement und einer postoperativen intrakraniellen Kapazitätzunahme von 7,9 und 10 % eine Vergrößerung des Ventrikelsystems zwischen 30 und 112 % nachwiesen.

## 9 Zusammenfassung

Innerhalb dieser Arbeit steht die Berechnung des prä-, peri- und teilweise postoperativen intrakraniellen Volumens bei Kindern mit isolierten und syndromalen prämaternen Kraniosynostosen anhand von Schädelcomputertomogrammen im Vordergrund. Die einzelnen Diagnosegruppen beinhalten die isolierten Kraniosynostosen Trigonocephalus, Plagiocephalus, Brachycephalus und Skaphocephalus, die syndromalen Kraniosynostosen die Gruppen des Apert-, Crouzon-, Saethre-Chatzen-, Pfeiffer-, Muenke- und Cohen-Syndroms, welches auch als kraniofrontonasale Dysplasie in der Literatur beschrieben wurde.

In der Einleitung wird ein umfassender theoretischer Teil über die Bedeutung, Entstehung und Problematik von Kraniosynostosen beschrieben. Insbesondere werden die unterschiedlichen Klassifizierungen von Kraniosynostosen und die damit verbundene Schwierigkeit einer einheitlichen Unterteilung aller prämaternen Kraniosynostosen dargestellt und erläutert. Besondere Aufmerksamkeit wurde auf die jüngsten humangenetischen Entdeckungen gelegt, die zu einer weiteren ätiologischen Differenzierung der syndromalen Kraniosynostosen beitragen.

Im Rahmen eines historischen Überblickes werden unterschiedliche Verfahren zu den direkten und indirekten intrakraniellen Volumenberechnungen der letzten 150 Jahre aufgezeigt. Weiterhin wird die historische Entstehung der hier verwendeten indirekten Schädelkapazitätsberechnung über Computertomogramme dargestellt. Für dieses Verfahren wurden von insgesamt 124 Kindern mit Kraniosynostosen im Zeitraum von 1982-1997 Schädel CT-Aufnahmen mit einem Schichtabstand von 5 mm im Bereich der Schädelbasis und 10 mm im Bereich der Schädelkalotte angefertigt. Zur Berechnung der Annäherungsvolumina wurden die Einzelschichten über einen Flachbettscanner digitalisiert. Anschließend erfolgte die Flächenberechnung der einzelnen CT-Schichten mit Hilfe eines Computers und einer speziellen Software (Ghostview), die zur Flächenberechnung die Funktion eines Planimeters besitzt. Durch die Mittelwert der Flächeninhalte und dem bekannten Schichtabstand der Ebenen zueinander können zylindrische Annäherungsvolumina bestimmt werden. Über die Summation der einzelnen zylindrischen Volumeninhalte und der Multiplikation mit dem

Vergrößerungsfaktor des CT-Bildes ergibt sich ein intrakranielles Annäherungsvolumen.

Bei einem frühkindlichen Schädel sind die primären Wachstumszonen innerhalb der Schädelnähte assoziiert und eine Störung dieser Wachstumszonen durch prämatüre Synostosierung einer oder mehrerer Syndesmosen und Synchondrosen hat eine Deformierung der Schädelbasis als auch der Kalotte zur Folge. Im Gegensatz zu den knöchernen Anteilen des Schädeldaches ist das expansive Wachstum des Gehirns in der frühkindlichen Phase nicht eingeschränkt, so dass sich die Frage stellt, ob die Synostosierung einer oder mehrerer Schädelnähte trotz kompensatorischen Wachstums eine messbare intrakranielle Volumeneinschränkung bedingt.

Eine besondere Schwierigkeit bestand in der Darstellung von standardisierten Sollwerten normozephaler Kinder, da innerhalb der Literatur Standardwertberechnungen von normozephalen Kindern durch Schädel CT-Aufnahmen nicht vorhanden sind. Aus diesem Grunde musste auf vergleichbare Werte in der Literatur zurückgegriffen werden. Als zuverlässigste und umfangreichste Veröffentlichung gilt hierbei die Dissertationsarbeit von LICHTENBERG (1960), der durch frontale und seitliche Röntgenaufnahmen und über eine mathematische Formel die intrakraniellen Volumina von insgesamt 226 französischen Kindern berechnete.

Die Ergebnisse der intrakraniellen Volumenberechnungen zeigen ein von der Form der Kraniosynostose abhängiges intrakranielles Volumen. Bei den isolierten Kraniosynostosen sind außer bei dem Brachyzephalus, bei dem aber nur 1 Kind präoperativ einer Messung unterzogen wurde, alle intrakraniellen Volumina kleiner als die altersentsprechenden Sollwerte von LICHTENBERG. Die syndromalen Kraniosynostosen haben, außer bei dem Apert- und Pfeiffer-Syndrom, grundsätzlich präoperativ eine zum LICHTENBERG-Standardwert verkleinerte Schädelkapazität. Hierbei muß aber auf die geringe Patientenzahl des Pfeiffer-Syndroms von insgesamt nur 3 präoperativen Patienten hingewiesen werden, die eine allgemeingültige Aussage über die Schädelkapazität nur bedingt zulässt. Das Apert-Syndrom zeichnet sich ganz besonders durch ein makrozephalas Wachstumsmuster trotz vorhandener Kraniosynostosen aus, welches bereits in vorherigen Veröffentlichungen von GAULT et al. (1990), POSNICK et al. (1994) und GOSSAIN et al. (1995) beschrieben wurde.

Die postoperativen Ergebnisse sind nicht als repräsentativ einzustufen, da sie eine Negativauswahl des vorhandenen Patientengutes darstellen. Eine standardisierte computertomographische Nachuntersuchung wird am Universitätsklinikum Würzburg nur im Falle einer Rezidivierung oder Persistenz der Kraniosynostose angestrebt und durchgeführt. Somit beschreiben die in dieser Studie aufgeführten postoperativen Volumenwerte, da sie eine Negativauswahl darstellen, nicht die erzielten operativen Erfolge die durch ein standardisiertes frontoorbitales Advancement und evtl. Kalottenremodellierung erreicht werden können.

Zukünftige Untersuchungen sollten die Veränderungen des intrakraniellen Druckes bei reduziertem intrakraniellen Volumen und die weitere intellektuelle Entwicklung bei Kindern mit Kraniosynostosen beobachten. Desweiteren ist eine Aktualisierung der vorhanden Standardvolumenwerte anhand standardisierter CT-Aufnahmen wünschenswert



## 10 Literaturverzeichnis

1. **Anderson F.M., L. Geiger (1965):**  
Craniosynostosis. A survey of 204 cases.  
J Neurosurg 22, 229-240
2. **Anderson H. (1966):**  
Craniosynostosis as a complication after operation for hydrocephalus.  
Acta Paediat Scand 55, 192-196
3. **Apert M. E. (1906):**  
De L'acrocephalosyndactylie.  
Bull Soc Med Paris 23: 1310-1330
4. **Arnaud E., D. Renier, D. Marchac (1999):**  
Craniofacial anomalies.  
In: Choux M., Dirocco C., Hockey A.D., Walzer M.L. (Eds.):  
Pediatric neurosurgery  
Churchill Livingstone London, pp 323-346
5. **Babler W.J. (1989):**  
Relationship of altered cranial suture growth to cranial base and midface.  
In: Persing, J.A., Edgerton, M.T., Jane, J. A. (eds): Scientific foundations and  
surgical treatment of craniosynostosis.  
Williams & Wilkins, Baltimore, pp 87-95
6. **Basilico C., D. Moscatelli (1992):**  
The FGF family of growth factors and oncogenes.  
Adv Cancer Res 59: 115-165
7. **Beddoe J. (1904):**  
A method of estimating capacity from peripheral measures.  
J Anthropol 34: 266-273
8. **Bellus G.A., K. Gaudenz, E.H. Zackai, L.A. Clark, J. Szabo, C.A.  
Francomano, M. Muenke (1996):**  
A fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation causes Pfeiffer syndrome  
and isolated craniosynostosis.  
Am J Hum Gen: A 114-117

9. **Bite U., E.T. Jackson, G.S. Forbes, D.G. Gehring (1985):**  
Orbital volume measurements in enophthalmos using three-dimensional CT imaging.  
Plast Reconstr Surg 75: 502-507
  
10. **Blank C.E. (1960):**  
Apert's Syndrome (a type of acrocephalosyndactyly) – observations on a British series of thirty – nine cases.  
Ann Hum Genet 24: 151-164
  
11. **Blinkov S.M., I.I. Glezer (1968):**  
The Human Brain in Figures and Tables: A quantitative Handbook.  
Plenum Press, New York
  
12. **Bonin G. v. (1931):**  
Beitrag zur Kraniologie.  
Biometrica 23: 52-113
  
13. **Bonin G. v. (1934):**  
On the size of man's brain as indicated by skull capacity.  
J Com Neurol 59: 1-28
  
14. **Bottero L., E. Lajeunie, E. Arnaud, D. Marchac, D. Renier (1998):**  
Funktional outcome after Surgery for Trigenocephaly.  
Plast Reconstr Surg 102: 952-958
  
15. **Bray P.F., W.D. Schields, G.J. Wolcott, J.A. Madsen (1969):**  
Occipitofrontal head circumference: an accurate measure of intracranial volume.  
J Pediatr 75: 303-305
  
16. **Breiman R.S., J.W. Beck, M. Korobkin, R. Glenny (1982):**  
Volume Determinations using computed Tomography.  
AJR 138: 329-333
  
17. **Brueton L.A., L. van Herwerden, K.A. Chotai, R.M. Winter (1992):**  
The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen-syndrome to distal chromosome 7p.  
J Med Genet: 681-685

18. **Buda F.B., J.C. Reed, E.F. Rabe, B. Francis (1975):**  
Skull Volume in Infants: Methodology, normal values, and application.  
Am J Dis Child 129: 1171-1174
  
19. **Bunak (1936):**  
Unter Blinkov und Glezer veröffentlicht:  
The Human Brain in Figures and Tables: A quantitative Handbook.  
Plenum Press, New York, 1968
  
20. **Carr M., J.C. Posnick, G. Pron, D. Armstrong (1992):**  
Cranio-orbito-zygomatic Measurements from Standard CT Scans in unoperated  
Crouzon and Apert Infants: Comparison with Normal Controls.  
Cleft Palate Craniofacial Journal 29, 2: 129-136
  
21. **Chotai K.A., L.A. Brueton, L. van Herwerden, C. Garrett, G.K. Hinkel, A.  
Schinzel, R.F. Müller, F. Speleman, R.M. Winter (1994):**  
Six cases of 7p de-letion: clinical, cytogenetic and molecular studies.  
Am J Med Genet 51: 270-278
  
22. **Chotzen F. (1932):**  
Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie,  
Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus).  
Mschr Kinderheilkd 55, 97-122
  
23. **Cohen M.M. Jr (1979):**  
Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics,  
penetrance, variability and new syndrome up-dating. Birth Defects.  
Original Article Series 15(5b): 13-63
  
24. **Cohen M.M. Jr, S. Kreiborg (1990):**  
The central nervous system in the Apert-syndrom.  
Am J Med Genet 35: 36-45
  
25. **Cohen M.M. Jr, S. Kreiborg (1991):**  
A genesis of the corpus callosum. Its associated anomalies and syndromes with  
special reference to the Apert syndrome.  
Neurosurg Clin North Am 2: 565- 574

- 26 Cohen M.M. Jr, S. Kreiborg (1992):**  
Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: Comparison of direct and indirect methods.  
Clin Genet 41: 12-15
- 27 Cohen M.M. Jr, S. Kreiborg, E.J. Lammer, J.F. Cordero, J.D. Erickson (1992):**  
Birth prevalence study of the Apert syndrome.  
Am J Med Genet 42: 655-659
- 28 Cohen M.M. Jr (1993a):**  
Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis.  
Am J Med Genet 45: 300-307
- 29 Cohen M.M. Jr (1993b):**  
Sutural biology and the correlates of craniosynostosis.  
Am J Med Genet 47: 581-590
- 30 Cohen M.M. Jr, S. Kreiborg (1996):**  
Suture formation, premature sutural fusion, and suture default zones in Apert-syndrome.  
Am J Med Genet 62 (4): 339-344
- 31 Collmann H., N. Sörensen, J. Krauss, E. Reinhart, H. Pistner (1996):**  
Kraniosynostosen – Prinzipien und Risiken der chirurgischen Behandlung.  
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 20: 178-183
- 32 Crouzon M.O. (1912):**  
Dysostose Cranio-Faciale hereditaire.  
Bull Mem Soc Med Hop Paris 33: 545-555
- 33 David D.J., D. Poswillo, D. Simpson (1982):**  
The Craniosynostoses. Causes, natural history and management.  
Springer, Berlin Heidelberg New York
- 34 Dekaban A.S., J.E. Liebermann (1964):**  
Calculation of cranial capacity from linear dimensions.  
Anat Rec 150: 215-220

- 35 Dekaban A.S. (1977):**  
Tables of cranial and orbital measurements, cranial volume, and derived indexes in males and females from 7 days to 20 years of age.  
Ann Neurol 2: 485-491
- 36 De Moerlooze L., C. Dickson (1997):**  
Skeletal disorders associated with fibroblast growth factor receptor mutations.  
Curr-Opin-Genet-Dev Jun; 7(3): 378-85
- 37 Di Rocco C., A. Janelli, F. Velardi (1980):**  
Early diagnosis and surgical indications in craniosynostosis.  
Child's Brain 6, 175-188
- 38 Dubois E. (1930):**  
Die phylogenetische Großhirnzunahme – autonome Vervollkommnung der animalen Funktionen.  
Biol Generalis 6: 247-292
- 39 Dufresne C.R., J.G. McCarthy, C.B. Cutting, F.J. Epstein (1987):**  
Volumetric Quantification of intracranial and ventricular Volume following cranial vault Remodeling: A preliminary Report.  
Plast Reconstr Surg 79: 24-32
- 40 Dufresne C., B.S. Carson, S.J. Zinreich (1992):**  
Complex Craniofacial Problems: A Guide to Analysis and Treatment.  
Churchill Livingstone, New York- Edinburgh- London- Melbourne, 137-150
- 41 Enlow D.H. (1990)**  
Handbook of facial growth.  
Saunders, Philadelphia
- 42 Feldman G.J., D.E. Ward, E. Lajeune-Renier, D. Saavedra, N.H. Robin, V. Proud, L.J. Robb, V. der Kaloustian, J.C. Carey, M.M. Cohen Jr (1997):**  
A novel phenotypic pattern in x-linked inheritance: craniofrontonasal syndrome maps to Xp22.  
Hum Mol Genet 6: 1937-1941

- 43 Fernandez F., N. Moule, P. Singhi, S. Singhi (1984):**  
Roentgenographic skull Volume in Jamaican Children between the ages of one month and Five Years.  
West Indian Med J 33: 227-230
- 44 Feldman G.J., D.E. Ward, E. Lajeune-Renier, M.M. Cohen Jr, A. Munnich, O.M. Wilkie, M. Muenke (1997):**  
A novel phenotypic pattern in x-linked inheritance: craniofrontonasal syndrome maps to Xp22.  
Hum Mol Genet 6, 1937-1941
- 45 Flippen, H. James (1950):**  
Craniofacial Dysostosis of Crouzon: report of a case in which the malformation occurred in four generations.  
Pediatrics 5: 90-96
- 46 Fok H., B.M. Jones, D.G. Gault, U. Andar, R. Hayward (1992):**  
Relationship between intracranial pressure and intracranial volume in craniosynostosis.  
Br J Plast Surg 45: 394-397
- 47 Frontera (1958):**  
Veröffentlicht unter Blinkov und Glezer:  
The Human Brain in Figures and Tables: A quantitative Handbook  
Plenum Press, New York, 1968
- 48 Frydman M., A. Kauschansky, E. Elia (1984):**  
Trigonocephaly: a new familial syndrom.  
Am J Med Genet 18, 55-59
- 49 Fürst C.M., F.C.C. Hansen (1915):**  
Crania Groenlandica.  
Copenhagen 1915
- 50 Gaudenz K., E. Roessler, S. Vainikka, K. Alitalo, M. Muenke (1998):**  
Analysis of patients with craniosynostosis syndromes for a Pro246Arg mutation of FGFR4.  
Mol Genet Metab 64: 76-79

- 51 Gault D., F. Brunelle, D. Renier, D. Marchac (1988):**  
The calculation of intracranial volume using CT scans.  
Childs Nerv Syst 4: 271-273
- 52 Gault D., D. Renier, D. Marchac, F.M. Ackland, B.M. Jones (1990):**  
Intracranial Volume in Children with Craniosynostosis.  
J Craniofac Surg 1: 1-3
- 53 Gault D. (1992):**  
Intracranial Pressure and Intracranial Volume in Children with Craniosynostosis.  
Plast Reconstr Surg 90: 377-381
- 54 Gault D., B.M. Jones (1992):**  
Indirect intracranial volume measurements using CT scan.  
Plast Reconstr Surg 90: 1127-1135
- 55 Ghouzzi EL V., E. Lajeunie, M. Le Merrer, F. Perrin-Schmitt, D. Renier, A. Munnich (1997):**  
Mutation of the TWIST gene in the Seathre-Chatzen syndrome.  
Nat Genet 15: 42-46
- 56 Goodrich J.T., C.D. Hall (1995):**  
Craniofacial anomalies: growth and development from a surgical perspective.  
Thieme-Verlag, New York-Stuttgart 1999, pp 243-259
- 57 Goodrich J.T. (1999):**  
Craniofacial syndromes.  
In: Albright A.L., I.F. Pollack, P.D. Adelson (Eds.): Principles and practice of pediatric Neurosurgery.  
Thieme-Verlag, New York-Stuttgart 1999, pp 219-241
- 58 Gordon I.R.S. (1966):**  
Measurement of cranial capacity in children.  
Br J Radiol 39: 377-381
- 59 Gosain A.K., J.G. Mc Carthy, P. Glatt, D. Staffenberg, R.G. Hoffmann (1995):**  
A study of intracranial Volume in Apert Syndrome.  
Plast Reconstr Surg 95: 284-295

- 60 Graham J. M., M. de Saxe, D.W. Smith (1979):**  
Sagittal craniostenosis: Fetal head constraint as one possible cause.  
J Pediatr 95: 747-750
- 61 Graham J.M. Jr, S.R. Braddock, G.R. Mortier, R. Lachman, C. van Dop, E.W. Jabs (1998):**  
Syndrom of coronal craniosynostosis with brachydactyly and carpal/tarsal coalition due to Pro250Arg mutation in FGFR3 gene.  
Am J Med Genet 77: 322-329
- 62 Grayson B.H., D.D.S., F.A. La Batto, D.D.S., A.B. Kolber, M.S., J.G. McCarthy, M.D. (1985):**  
Basilar multiplane cephalometric analysis.  
Am J Orthod 88: 503-516
- 63 Grimm T., W. Kress (1996):**  
Zur Genetik der Kraniosynostosen.  
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 20: 174-177
- 64 Gripp KW, D.M. McDonald-McGinn, L.A. Whitaker, S.P. Bartlett, E.H. Zackai, M. Muenke (1997):**  
Identification of the first genetic cause for isolated anterior synostotic plagiocephaly: A unique mutation in the fibro-blast growth factor receptor 3.  
Am J Hum Gen Suppl Vol. 61 Nr.4: 257-266
- 65 Haas L.L. (1952):**  
Röntgenological Skull Measurement and their Diagnostic Applications.  
A J R 67: 197-209
- 66 HamanoK., N. Iwasaki, K. Kawashima, H. Takita (1990):**  
Volumetric quantification of brain volume in children using sequential CT scans.  
Neuroradiology 32: 300-303
- 67 Havlik R.J., D.J. Azurin, S.P. Bartlett, Linton, A. Whitaker (1999):**  
Analysis and Treatment of Severe Trigenocephaly.  
Plast Reconstr Surg 103,2: 381-390
- 68 Hennekam R.C., M.J.van den Boogard (1990):**  
Autosomal dominant craniosynostosis of the sutura metopica.  
Clin Genet 38, 374-377



- 69 Herwerden van L., C.S.P. Rose, W. Reardon, L.A. Brueton, J. Weissenbach, S. Malcolm, R.M. Winter (1994):**  
Evidence for locus heterogeneity in acrocephalosyndactyly: A refined localization for the Saethre-Chotzen syndrome locus on distal chromosome 7p and exclusion of Jackson-Weiss-syndrome from craniosynostosis loci on 7p and 5q.  
Am J Hum Genet 54: 669-674
- 70 Hoadley M.F., K. Pearson (1929):**  
On measurements of the internal diameters of the skull.  
Biometrika 21: 85-123
- 71 Hooke B.A.E. (1926):**  
A third study of the English skull.  
Biometrika 18: 1-55
- 72 Hory Y. (1963):**  
Radiographic measurements of the skull in Japanese Infants and children.  
Sec Dept of Surgery and Dept of Radiol, Nara Med Coll, Kashihara-J Nara Med Ass 14/5-6: 206-220
- 73 Howard T.D., M.L. Cunningham, B.R. Korf, M.H. Lipson, A.W. Grix, M. Feingold, R. Goldberg, M. Yin, W.A. Paznekas, E.W. Jabs (1997):**  
Genetic heterogeneity in Saethre-Chotzen syndrome is due to TWIST, FGFR2 & FGFR3 mutations.  
Am J Hum Gen Suppl Vol. 61 Nr.4: 229-241
- 74 Hrdlicka A. (1903):**  
A modification in measuring cranial capacity.  
Science 17: 1011-1014
- 75 Hunter A.G., N.L. Rudd, H.J. Hoffmann (1976):**  
Trigonocephaly and associated minor anomalies in mother and son.  
J Med Genet 13: 77-79
- 76 Hunter A.G., N.L. Rudd (1977):**  
Craniosynostosis. II. Coronal synostosis: its familial characteristics and associated clinical findings in 109 patients lacking bilateral polysyndactyly or syndactyly.  
Teratology 15: 3401-3410

- 77 Kan M.K., G.B. Hopkins (1979):**  
Measurement of liver by emission computed tomography.  
J Nucl Med 20: 514-520
- 78 Kapusta L., H.G. Brunner, B.C. Hamel (1992):**  
Craniofrontonasal Displasia.  
Eur J Pediatr, Nov 151 (11): 837-841
- 79 Kaufmann B., G.J. David (1972):**  
A method of intracranial volume calculation.  
Invest-Radiol, Nov-Dec; 7(6): 533-538
- 80 Keller J.M., F.M. Edwards, R. Rundle (1981):**  
Automatic outlining of Regions on CT scans.  
J Comput Assist Tomogr 5: 240-245
- 81 Kere J., A. Ritvanen, E. Marttinen, I. Kaitila (1990):**  
Craniofrontonasal dysostosis: variable expression in a three-generation family.  
Clin Genet 38: 441-446
- 82 Kinnon Mc (1955):**  
The Relation of the Capacity of the Human skull to its Röntgenological Length.  
Am J Roentgenol 74: 1026-1032
- 83 Kinnon Mc, J.A. Kennedy (1956):**  
The Estimation of Skull Capacity from Röntgenologin Measurements.  
Am J Roentgenol 76: 303-309
- 84 Klatt F.K. (1955):**  
Noch einmal Hirngröße und Körpergröße.  
Zool Anz 155 (9-10): 215-232
- 85 Koehler P., Ruben (1979):**  
The Effect of Computed Tomography Viewer Controls on Anatomical Measurements.  
Radiology 130: 189-195

- 86 Koskinen-Moffet K., B.C. Moffet (1989):**  
Sutures and intra-uterine deformation. In: Persing J.A., M.T. Edgerton, J.A. Jane (ed): Scientific foundations and surgical treatment of craniosynostosis. Williams&Wilkins Baltimore 96-106
- 87 Kreiborg S. (1981):**  
Craniofacial growth in plagiocephaly and Crouzon syndrome. Scand J Plast Reconstr Surg 15: 187-197
- 88 Kreiborg S., J.L. Marsh, M.M. Cohen Jr, M. Liversage, H. Pedersen, F. Skovby, S.E. Borgesen, M.W. Vannier (1993):**  
Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. J Craniomaxillofac Surg 21: 181-188
- 89 Lichtenberg R. (1960):**  
Radiographies du crane de 226 infants normaux de la naissance a 8 ans: Impressions Digitiformes, Capacite, Angles et Indices, Thesis. Dissertation University of Paris
- 90 Manouvrier L. (1885):**  
Sur l'interpretation de la quantite dans l'encephale et dans le cerveau en particulier. Mém de la Soc d'Anthropol de Paris, 3ème série, T. 3: 137-326.
- 91 Marchac D. (1978):**  
Radical forehead remodelling for craniostenosis. Plast Reconstr Surg 61: 823-835
- 92 Marchac D., D. Renier (1982):**  
Craniofacial surgery for craniosynostosis. Brown, Boston
- 93 Marsh J.L., M.W. Vannier, W.G. Stevens, J.O. Warren, D. Gayou, D.M. D.Y.E. (1985):**  
Computerized imaging for soft tissue and osseous reconstruction in the head and neck. Clin Plast Surg 12: 279-291

- 94 Marsh JL. (1995):**  
Metopic and sagittal synostosis: intracranial volume measurements prior to and after cranio-orbital reshaping in childhood. Discussion  
Plast Reconstr Surg 96: 310-315
- 95 Mathijssen I.M., S. Kreiborg, C. Vermeij-Keers (1996):**  
The Role of Bone centers in the pathogenesis of Craniosynostosis: An Embryologic Approach Using CT Measurements in Isolated Craniosynostosis and Apert and Crouzon Syndroms.  
Plast Reconstr Surg 98 (1): 17-26
- 96 Mattei M.G., A. Moreau, M.C. Gesnel, E. Houssaint, Breathnach (1991):**  
Assignment by in situ hybridization of a fibroblast growth factor receptor gene to human chromosome band 10q26.  
Hum Genet 87: 84-86
- 97 McCarthy J.G., P.J. Coccaro, F. Epstein, J.M. Converse (1978):**  
Early skeletal release in the infant with craniofacial dysostosis. The role of the sphenozygomatic suture.  
Plast Reconst Surg 62 (3): 335-346
- 98 McCarthy J.G., F. Epstein, M. Sadove, B. Grayson, B. Zide (1984):**  
Early surgery for craniofacial synostosis: an 8-year experience.  
Plast Reconstr Surg 73: 521-530
- 99 McKusick V.A. (1974):**  
Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and x-linked phenotypes.  
The Johns Hopkins Press, Baltimore
- 100 Moloney D.M., S.A. Wall, G.J. Ashworth, M. Oldrige, M. Muenke, A.O.M. Wilkie (1997):**  
Prevalence of Pro250 Arg mutation of fibroblast growth factor receptor 3 in coronal craniosynostosis.  
Lancet 349: 1059-1062
- 101 Mooney-M.P. (1998):**  
Intracranial Volume in craniosynostotic rabbits.  
J Craniof Surg 9: 234-239

- 102 Moss M.L. (1975)**  
New studies of craniofacial growth.  
Birth Defects 11: 283-295
- 103 Muenke M., U. Schell (1995):**  
Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders.  
Trends Genet 11: 308-313
- 104 Muenke M., Gripp, McDonald-McGinn, Gaudenz (1997):**  
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
- 105 Mühling J. (1986)**  
Zur operativen Behandlung der prämaternen Schädelnahtsynostosen.  
Zahnmed Habil Würzburg
- 106 Müke R., Meyer-Glaumer M. (1976):**  
Duraspannung und Schädelwachstum.  
Acta Neurochir Vol. 37: 281-291
- 107 Nellhaus-G. (1968):**  
Head circumference from Birth to Eighteen Years: Practical composite international and interracial graphs  
Pediatrics 41: 106-114
- 108 Orr D.J.A., S. Slaney, G.J. Ashworth, M.D. Poole (1997):**  
Craniofrontonasal dysplasia.  
Br-J-Plast-Surg, Apr 50(3): 153-161
- 109 Osborne J. (1980):**  
Effect of parental head circumference on that of th newborn child.  
Arch Dis Child 55: 480-491
- 110 Pantke O.A., M.M. Cohen Jr, C.J. Witkop Jr, M. Feingold (1975):**  
The Saethre-Chotzen-Syndrome.  
Birth Defects 11 (2): 190-225

- 111 Park W-J, G.A. Meyers, X. Li, C. Theda, D. Day, S.J. Orlow, M.C. Jones, E.W. Jabs (1995):**  
Novel FGFR2 mutations in Crouzon and Jackson-Weiss syndromes show allelic heterogeneity and phenotypic variability.  
Hum Mol Genet 4(7): 1229-1233
- 112 Passos-Bueno M.R., A. Richieri-Costa, A.L. Sertie, A. Kneppers (1997):**  
Presence of the Apert canonical S252W FGFR2 mutation in a patient without severe syndactyly.  
J Med Genet 35: 677-679
- 113 Pearson K. (1931):**  
On a new theory of progressive evaluation.  
Annals of Eugenics 4: 1-40
- 114 Persing J.A., J.A. Jane (1989)**  
Craniosynostosis.  
Sem Neurol 9, 200-209
- 115 Pfeiffer R.A. (1964):**  
Dominant erbliche Akrocephalosyndaktylie.  
Z Kinderheilk 90: 301-320
- 116 Polley J.W., F.T. Charbel, D. Kim, M.F. Mafee (1998):**  
Nonsyndromal Craniosynostosis: Longitudinal Outcome following Cranio-Orbital Reconstruction in Infancy.  
Plast Reconstr Surg 102: 619-628
- 117 Posnick J.C.; U. Bite, P. Nakano, J. Davis, D. Armstrong (1992):**  
Indirect intracranial volume measurements using CT scans: clinical applications for craniosynostosis.  
Plast Reconstr Surg 89: 34-45
- 118 Posnick J.C., A. Jeffrey, Goldstein, A. Ariel, Waitzman (1993):**  
Surgical Correction of the Treacher Collins Malar Deficiency: Quantitative CT Scan Analysis of Long-Term Results.  
Plast Reconstr Surg 92: 12-18

- 119 Posnick J.C., K.Y. Lin (1993a):**  
Sagittal Synostosis: Quantitative Assessment of Presenting Deformity and Surgical Results Based on CT Scans.  
Plast Reconstr Surg 92: 1015-1020
- 120 Posnick J.C., K.Y. Lin, B.J. Jhavar, D. Armstrong (1993b):**  
Crouzon Syndrome: Quantitative Assessment of Presenting Deformity and Surgical Results Based on CT Scans.  
Plast Reconstr Surg 92: 1027-1037
- 121 Posnick J.C., K.Y. Lin, B.J. Jhavar, D. Armstrong (1994a):**  
Apert Syndrome: Quantitative Assessment by CT Scan of Presenting Deformity and Surgical Results After First-Stage Reconstruction  
Plast Reconstr Surg 93: 489-497
- 122 Posnick J.C., K.Y. Lin, P. Chen, D. Armstrong (1994b):**  
Metopic Synostosis: Quantitative Assessment of Presenting Deformity and Surgical Results Based on CT Scans.  
Plast Reconstr Surg 93,1: 16-24
- 123 Posnick J.C., K.Y. Lin, P. Chen, D. Armstrong (1995a):**  
Crouzon and Apert Syndromes: Intracranial Volume Measurements Prior to and After Cranio-Orbital Reshaping in Childhood.  
Plast Reconstr Surg 96: 539-548
- 124 Posnick J.C., M.M. Al-Qattan, M.B., B.S., FRCSC, S.M. Moffat, B.Sc, D. Armstrong, M.B. (1995b):**  
Cranio-orbito-zygomatic Measurements from Standard CT Scans in unoperated Treacher Collins Syndrome Patients: Comparison with normal Controls.  
Cleft Palate-Craniofacial Journal, January 32: 20-24
- 125 Posnick J.C., D. Armstrong, P. Chen (1995c):**  
Metopic and Sagittal synostosis: intracranial volume measurements prior to and after cranio-orbital reshaping in childhood.  
Plast Reconstr Surg 96: 299-309

- 126 Preston R.A., J.C. Post, B.J.B. Keats, C.E. Aston, R.E. Ferrell, J. Priest, N. Nouri, H.W. Losken, C.A. Morris, M.R. Hurtt, G.D. Ehrlich (1994):**  
A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10.  
Nature Genet 7: 149-153
- 127 Pulleyn L.J., R.M. Winter, W. Reardon, C. McKeown, B. Jones, R. Hayward, R. Evans, S. Malcolm (1999):**  
Further evidence from two families that craniofrontonasal dysplasia maps to Xp22.  
Clin Genet 55: 473-477
- 128 Reardon W., L. van Herwerden, C. Rose, B. Jones, R.M. Winter (1994a):**  
Crouzon syndrome is not linked to craniosynostosis loci at 7p and 5qter.  
J Med Genet 31: 219-221
- 129 Reardon W., R.M. Winter, (1994b):**  
Saethre-Chotzen syndrome.  
J Med Genet 31: 393-396
- 130 Reardon W., R.M. Winter, P. Rutland, L.J. Pulleyn, S. Malcolm (1994c):**  
Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome.  
Nature genet 8: 98-103
- 131 Reardon W, D. Wilkes, P. Rutland, L.J. Pulleyn, S. Malcolm, J.C. Dean, R.D. Evans, B.M. Jones, R. Hayward, C.M. Haöll, N.C. Nevin, M. Baraister, R.M. Winter (1997):**  
Craniosynostosis associated with FGFR3 pro250arg mutation results in a range of clinical presentations including unisutural sporadic craniosynostosis.  
J-Med-Genet Aug; 34(8):632-636
- 132 Reinhart E. (1990):**  
Kraniofaziales Wachstumsverhalten nach bilateralem frontoorbitalen Advancement bei Kindern mit prämaturnen Kraniosynostosen  
Dissertation Würzburg
- 133 Renier, D., C. Sainte-Rose, D. Marchac, J.F. Hirsch (1982):**  
Intracranial pressure in craniostenosis  
J Neurosurg 57: 370-377



- 134 Renier-D, E. Arnaud, D. Marchac (1987):**  
 IQ and Craniostenosis, Evolution in Treated and Untreated Cases.  
 In D. Marchac (Ed.) Craniofacial Surg Berlin: Springer-Verlag
- 135 Renier D. (1989):**  
 Intracranial pressure in craniostenosis: Pre- and postoperative recordings -  
 correlation with functional results.  
 In: Persing J.A., M.T. Edgerton, J.A. Jane (eds): Scientific Foundations and  
 surgical treatment of craniostenosis.  
 Williams & Wilkins, Baltimore: pp 263-269
- 136 Renier D., E. Arnaud, G. Cinalli, G. Sebag, M. Zerah, D. Marchac (1996):**  
 Prognosis for mental function in Apert's syndrome.  
 J Neurosurg 85: 66-72
- 137 Robin N.H., G.J. Feldman, H.F. Mitchell, P. Lorenz, R.S. Wilroy, E.H.  
 Zackai, J.E. Allanson, E.W. Reich, R.A. Pfeiffer, L.A. Clarke, M.L. Warman,  
 J.B. Mulliken, L.A. Brueton, R.M. Winter, R.A. Price, D.L. Gasser, M.  
 Muenke (1994):**  
 Linkage of Pfeiffer syndrome to chromosome 8 centromere and evidence for  
 genetic heterogeneity.  
 Hum Molec Genet 3: 2153-2158
- 138 Robin N.H. (1998):**  
 Craniostenosis syndromes (FGFR-related).  
 University Hospitals of Cleveland (NIH web-research)
- 139 Rodin A., J.L. Marsh, M.W. Vannier (1989):**  
 Cranial capacity in craniostenosis.  
 In: Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Congress on Cleft Palate and Related  
 Craniofacial Anomalies.  
 Abstractband, Jerusalem 1989, p 61
- 140 Roginskii Y.A., M.G. Levin (1955):**  
 Fundamentals of anthropology (Osnovy antropologii).  
 Izd Moskovsko Universiteta, Moskau 1955
- 141 Rollnick B., D. Day, R. Tissot, C.Kaye (1981):**  
 A pedigree: possible evidence for the metabolic interference hypothesis.  
 Am J Hum Genet 33: 823-826

- 142 Saethre H. (1931):**  
Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erbllichkeit und Symptomatologie).  
Dtsch Z Nervenheilk 119: 533-555
- 143 Schömig-Spangler M. , M. Schmid, W. Bros, T. Grimm (1986):**  
Chromosome 7 short arm deletion, 7p21-pter.  
Hum Genet 74: 323-328
- 144 Schüller A. (1929):**  
Craniostenosis.  
Radiology 13: 377-382
- 145 Seeger J.F., T.O. Gabrielsen (1971):**  
Premature closure of the frontosphenoidal suture in synostosis of the coronal suture.  
Radiology 101: 631-635
- 146 Shell U., A. Hehr, G.J. Feldman, E.H. Zackai, D.H. Viskochil (1995):**  
Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome.  
Hum Mol Genet 4: 323-328
- 147 Shillito J., D.D. Matson (1968):**  
Craniosynostosis: A Review of 519 Surgical Patients.  
Pediatrics 41: 829-853
- 148 Shuper A., B. Merlop, M. Grunebaum. S.H. Reisner (1985):**  
The incidence of isolated craniosynostosis in the newborn infant.  
Am J Dis Child 139: 85-86
- 149 Singahl V.K., M.P. Mooney, A.M. Burrows, W. Wigginton, H.W. Losken, T.D. Smith, R. Towbin, M.I. Siegel (1997):**  
Age Related Changes in Intracranial Volume in craniosynostotic Rabbits using 3D CT scans.  
Plast Reconstr Surg 100: 1121-1128 ; 1129-1130
- 150 Singhi S., B.N.S. Walia, P. Singhi, H.K. Walia (1985):**  
A simple non roentgenographic alternative for skull volume measurement in children.  
Indian J Med Res 82: 150-156

- 151 Siwe S.A. (1931):**  
Das Nervensystem.  
Handbuch der Anatomie des Kindes 2: 590-728
- 152 Smith T.D., M.P. Mooney, A.M. Burrows, H.W. Losken, M.I. Siegel (1996):**  
Postnatal Changes in the cranial base in rabbits with congenital coronal suture synostosis.  
J Craniofac Genet Dev Biol 16: 107-117
- 153 Stephan (1960):**  
Veröffentlicht unter Blinkov und Glezer:  
The Human Brain in Figures and Tables: A quantitative Handbook  
New York: Basic Books, 1968
- 154 Sun und Persing (1999):**  
In: Choux M., Di Rocco C., Hockey A.D., Walzer M.L. (eds.):  
Pediatric neurosurgery, Churchill Livingstone London
- 155 Tentamy S. A., V.A. McKusick (1969):**  
Synopsis of hand Malformations with particular emphasis on genetic faktors.  
Birth Defects 5: 125-184
- 156 Tessier P. (1967):**  
Osteotomies totales de la face: syndrome de Crouzon, syndrome de l'Apert, oxycéphalies, scaphocéphalies, turricéphalies.  
Ann Chir Plast 12: 273-286
- 157 Tessier P. (1971):**  
Relationship of craniosynostosis to craniofacial dysostosis and to faciostenosis – a studie with therapeutic implications.  
Plast Reconstr Surg 48: 224-237
- 158 Thompson D., G.P. Malcolm, B. Jones, R. Hayward, W. Harkness (1995):**  
Intracranienne pressure in single-suture craniosynostosis.  
Pediater Neurosurg 22: 235-240
- 159 Thompson D., R. Hayward (1999):**  
Craniosynostosis-pathophysiology, clinical presentation and investigation.  
In: Choux M., Di Rocco C., Hockey A.D., Walzer M.L. (Eds.):  
Pediatric neurosurgery, Churchill Livingstone London: 275-290

- 160 Todd T.W., G.H. Williams (1933):**  
Cranial capacity at autopsy in children of various ages.  
White House conference on child health and protection.  
Blackfan, New York
- 161 Virchow R. (1851):**  
Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische  
Schädelformen  
Verh Phys Med Ges Würzburg 2: 230-270
- 162 Waitzman A.A., J.C. Posnick, D.C. Armstrong, G.E. Pron (1992a):**  
Craniofacial Skeletal Measurements Based on Computed Tomography: Part 1  
Accuracy and Reproducibility.  
Cleft Palate Craniofacial Journal, 29, 2: 112-117
- 163 Waitzman A.A., J.C. Posnick, D.C. Armstrong, G.E. Pron (1992b):**  
Craniofacial Skeletal Measurements Based on Computed Tomography: Part2  
Normal Values and Growth Trends.  
Cleft Palate-Craniofacial Journal, 29,2: 118-128
- 164 Walia H.K., J.S. Sodhi; B.B. Gupta, D.R. Gulati (1972):**  
Roentgenologic determination of the cranial capacity in the first four years of life.  
Indian.  
J Radiol 26: 250-254
- 165 Welker H. (1903):**  
Gewichtswerte der Körperorgane bei den Menschen und den Tieren.  
Arch Anthropol 28: 1-89
- 166 Whittle I.R., I.H. Johnston, M. Besser (1984):**  
Intracranial pressure changes in craniosynostosis.  
Surg Neurol 21: 367-372
- 167 Wilkie A.O. (1997):**  
Craniosynostosis: genes and mechanisms.  
Hum Mol Genet 6: 1647-1656
- 168 Williams J.K., S.R. Cohen, F.D. Burstein, R. Hudkins, W. Boydston (1997):**  
A longitudinal, statistical study of reoperation rates in craniosynostosis.  
Plast Reconstr Surg 100: 305-310

**169 Zöller J., J. Mühling (1996):**

Klinik der kraniofazialen Synostosen.

Dtsch ZMKG Chir 20: 184-189



## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. Dr. Jürgen F. Reuther danke ich für die Überlassung dieses seltenen und sehr interessanten Themenkomplexes, für sein wohlwollendes Interesse und die motivierende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, sowie die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Reinhart, die als Mentorin dieser Arbeit eine immer freundliche, kollegiale und ständig hilfsbereite Betreuung gewährleistet hat.

Bei Herrn Professor Dr. Renk aus der Abteilung für prothetische Zahnheilkunde bedanke ich mich für die freundliche Übernahme der mündlichen Prüfung des Rigorosums.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Collmann aus der Abteilung für pädiatrische Neurochirurgie der Universitätsklinik Würzburg für die stete Hilfsbereitschaft und einem großen Engagement bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Hofmann aus der Neuroradiologie der Universitätsklinik Würzburg für die wertvollen Ratschläge bezüglich der radiologischen Auswertung von Computertomogrammen.

Frau Dr. I. Haubitz danke ich für die geduldige und ausführliche Beratung zum statistischen Teil dieser Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt Herrn König aus dem Rechenzentrum der Universität Würzburg für die zeitaufwendige Erstellung eines Computerprogrammes zur Berechnung von Flächeninhalten sowie Herrn Dr. C. Käding und Frau Dr. C. Anding für die wertvollen Ratschläge bei der Korrektur dieser Arbeit.





## **Tabellarischer Lebenslauf**

Persönliche Daten:

Geburtsort: Köln  
Geburtsdatum: 21.04.1971  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: deutsch

07/78 – 07/82 Grundschole Troisdorf  
08/82 – 07/89 Realschole Troisdorf-Oberlar  
Abschluß mit Qualifikation zur Sekundarstufe  
08/89 – 05/91 Rhein-Sieg-Gymnasium, St. Augustin  
05/91 Allgemeine Hochschulreife  
10/91 – 01/93 Zivildienst im St. Josef-Hospital Troisdorf, Innere Abteilung,  
  
05/93 – 11/98 Studium der Zahnheikunde an der  
Julius Maximilian-Universität Würzburg  
12/98 Approbation  
09/99-02/00 Assistenz Zahnarzt in der Praxis Dr. med. dent. Schönherr-  
Blättner, Amorbach  
  
seit 03/00 Assistenz Zahnarzt in der Mund- Kiefer- Gesichtschoirurgie der  
Julius Maximilian-Universität Würzburg

Würzburg, April 2002

