

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. med. dent. J. Reuther

**Röntgenologische Analyse des Viszero- und Neurokraniums
von Kindern mit prämaternen Kraniosynostosen
nach der Delaire-Methode**

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

vorgelegt von
Errick Glen Martin Johnson
aus Lohr am Main

Würzburg, Januar 2003

Referentin: Priv.-Doz. Dr. Dr. E. Reinhart

Korreferent: Prof. Dr. Dr. J. Reuther

Dekan: Prof. Dr. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 06. 06. 2003

Der Promovend ist Zahnarzt.

FÜR
MEINE MUTTER UND MEINEN VATER

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Ziel der Arbeit.....	3
3	Ätiologie und Pathogenese.....	5
	3.1 Primäre Kraniosynostosen.....	7
	3.1.1 Isolierte Kraniosynostosen.....	7
	3.1.1.1 Brachyzecephalus.....	8
	3.1.1.2 Plagiozecephalus.....	9
	3.1.1.3 Oxyzecephalus.....	10
	3.1.1.4 Trigonozecephalus.....	11
	3.1.1.5 Skaphozecephalus.....	12
	3.1.2 Syndromale Kraniosynostosen.....	13
	3.1.2.1 Saethre-Chotzen-Syndrom.....	15
	3.1.2.2 Crouzon-Syndrom.....	16
	3.1.2.3 Apert-Syndrom.....	18
	3.1.2.4 Pfeiffer-Syndrom.....	20
	3.1.2.5 Cohen-Syndrom.....	22
	3.1.2.6 Muenke-Syndrom.....	22
	3.2 Sekundäre Kraniosynostosen.....	23
	3.3 Metabolisch bedingte Kraniosynostosen.....	24
4	Problemstellung.....	25
5	Methodik der Schädelanalyse.....	27
	5.1 Sollwerte.....	36
	5.2 Auswertungsproblematik.....	40

6	Patientengut.....	41
7	Ergebnisse.....	45
	7.1 Auswertung der präoperativen Röntgenaufnahmen.....	45
	7.1.1 Alter bei präoperativen Röntgenaufnahmen.....	45
	7.1.2 Auswertung der präoperativen Schädelmaße nach Delaire.....	46
	7.1.2.1 Präoperative Schädelmaße.....	46
	7.1.2.2 Altersabhängigkeit der präoperativen Schädelmaße.....	47
	7.2 Auswertung der postoperativen Schädelröntgenaufnahmen.....	50
	7.2.1 Auswertung der einzelnen untersuchten Parameter.....	50
	7.2.1.1 Winkel C1/C3.....	50
	7.2.1.2 C1.....	51
	7.2.1.3 M-Pts.....	53
	7.2.1.4 Pts-CP.....	54
	7.2.1.5 CP-OI.....	55
	7.2.1.6 C2.....	56
	7.2.1.7 C3.....	57
	7.2.1.8 C4.....	58
	7.2.1.9 CF1.....	59
	7.2.1.10 CF2.....	61
	7.2.1.11 CF3.....	62
	7.2.1.12 CF4.....	63
	7.2.1.13 CF5.....	64
	7.2.1.14 ANS-Na`.....	64
	7.2.1.15 ANS-Me`.....	65
	7.2.1.16 ANS-IP.....	66
	7.2.1.17 IP-Me`.....	67
	7.2.1.18 CF6.....	68
	7.2.1.19 CF7.....	68

7.2.1.20	CF8.....	70
7.2.1.21	I/CF4.....	71
7.2.1.22	i/CF6.....	72
7.2.1.23	I/i.....	74
7.2.2	Vergleich der präoperativen zu den postoperativen Werten.....	75
7.2.2.1	Gesamtes Patientenkollektiv.....	75
7.2.2.2	Prä-post-operativer Vergleich bei den Syndromen	
	Saethre-Chotzen und Crouzon.....	78
7.2.2.2.1	Vergleich der präoperativen zu den 1. postoperativen Schädelmaßen.....	78
7.2.2.2.2	Alterskorrigierter Vergleich.....	83
8	Diskussion.....	85
8.1	Methodik der Schädelanalyse.....	85
8.2	Standardwerte.....	89
8.3	Diskussion der Ergebnisse.....	90
8.3.1	Diskussion der präoperativen Ergebnisse.....	90
8.3.1.1	Altersabhängigkeit der präoperativen Schädelmaße.....	95
8.3.2	Diskussion der postoperativen Ergebnisse.....	96
8.3.2.1	Das Saethre-Chotzen-Syndrom.....	96
8.3.2.2	Das Apert-Syndrom.....	98
8.3.2.3	Das Crouzon-Syndrom.....	100
8.4	Diskussion der allgemeinen Ergebnisse.....	102
9	Zusammenfassung.....	105
10	Literatur.....	109

1 Einleitung

Eine klinisch apparente prämaturre Kraniosynostose ist ein sehr seltenes Bild. Noch seltener liegt dieser Synostose auch eine typische syndromale Ursache zugrunde. Die genauen Gründe solcher vorzeitigen Verknöcherungen einer oder mehrerer Schädelnähte sind spätestens seit 1851 ins Interesse der modernen Medizin gerückt, als Virchow in Würzburg erstmals „Über den Kretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen“ schrieb und neun Schädeldeformitäten schilderte. Er gab den Denkanstoß, daß die Ursache im vorzeitigen Verschuß von Schädelnähten liegt. 1856 war es wieder Virchow der postulierte, daß ein gerichtetes Wachstum in Längsrichtung zur verknöcherten Sutura auf einen solchen frühzeitigen Verschuß folgt, während das Wachstum senkrecht der Knochennaht zur Stagnation kommt. Es kommt zu ausgeprägten Schädeldeformationen aufgrund dieses Wachstums in Richtung der synostosierten Schädelnaht und durch die gleichzeitig verminderte Entwicklung senkrecht zur Sutura. Das zunehmende Mißverhältnis zwischen ansteigendem Hirnvolumen und stagnierender Schädelkapazität kann oft zu einem Anstieg des intrakraniellen Druckes führen (Behr 1911). Ohne chirurgische Entlastung drohen Folgen wie epileptische Anfälle, Erblindung (Bertelsen 1958) sowie eine zum Teil erheblich beeinträchtigte körperliche und geistige Entwicklung (David et al. 1982). Das in seinem Wachstum oft stagnierende Viszerokranium bedingt Störungen im Bereich der Atmung, des Gehörs und des gesamten stomatognathen Systems. Die Funktion der Extremitäten, Hände und Füße ist zum Teil durch Syndaktylien erheblich eingeschränkt und bedarf dringender chirurgischer Behandlung. Nur durch eine eingehende chirurgische Revision und Modellation kann ein in allen Bereichen würdiges Menschsein im heutigen, auf absolute Ästhetik abgestimmten Alltagsleben, gewährt werden.

An der Würzburger Julius-Maximilians-Universität wurde in jahrelanger enger institutübergreifender Zusammenarbeit ein großer Patientenstamm untersucht und operiert. Dieses Patientengut bietet die Möglichkeit, relevante Aussagen über Kraniosynostosen und deren Wachstumsprognosen zu treffen.

Seit wenigen Jahren ist es mit Hilfe der Biogenetik und der Biomedizin außerdem möglich, die genetische Ätiologie der syndromalen Erkrankungen zu untersuchen und eine genaue Lokalisation der geschädigten Genbereiche zu finden.

Die vorliegende retrospektive Studie befaßt sich mit der röntgenologischen Analyse des Viszero- und Neurokraniums von Kindern mit syndromalen prämaternen Kraniosynostosen nach der Delaire-Methode (Delaire 1978). Die verschiedenen Schädelentwicklungen der einzelnen syndromalen Kraniosynostosen sollen hierbei untersucht, vermessen und ausgewertet werden. Delaire (1978) hat in seiner kephalometrischen Analysemethode ein aufeinander aufbauendes Streckenmodell entwickelt, das über verschiedene Winkel und Relationen den Schädel individuell vermessen kann. Folglich wurde eine Ausmessung der intra- und extrakraniellen Strecken an Fernröntgenaufnahmen der Syndrompatienten vorgenommen. Zeitlich fortlaufende Röntgenaufnahmen wurden sowohl vor der Operation, als auch in den Jahren danach angefertigt. So können sowohl das generelle Schädelwachstum des Patienten, als auch die für das jeweilige Syndrom besonders charakteristischen Wachstumsentwicklungen an den synostosierte Schädelnähten analysiert werden. Es wurden 30 Patienten mit einem Saethre-Chotzen-Syndrom, 24 mit Crouzon-Syndrom, 13 Apert-Patienten, 6 Pfeiffer-Syndrom-Patienten, 5 Muenke-Patienten und 3 Cohen-Patienten untersucht. Insgesamt wurden 185 Fernröntgenbilder von 81 Patienten ausgewertet und analysiert.

Hierbei soll ein direkter Vergleich der Schädelentwicklung der verschiedenen Syndromtypen dargestellt werden. Die Untersuchung von prä- und postoperativen Fernröntgenaufnahmen zeigt die iatrogenen Veränderungen des Viszero- und Neurokraniums durch die Operation. Weiterhin bietet diese Methode auch auf dem diagnostischen Sektor eine Hilfe, zwischen verschiedenen Syndromen zu differenzieren.

2 Ziel der Arbeit

Neben den zahlreichen anderen kephalometrischen Analysemethoden, die heute zur Schädelvermessung angewendet werden, ist die Delaire-Analyse eine Methode, die sich dieser Aufgabe aus einem anderen Blickwinkel nähert.

Delaire entwickelte 1978 eine eigene kephalometrische Analyse-Methode, bei der die weiter unten genauer dargestellten verschiedenen Strecken und Winkel, deren Größe bei einer Schädelvermessung ermittelt wird, aufgenommen und zueinander in Relation gesetzt werden können. Da weder Standardwerte zur Delaire'schen Schädelvermessung, noch Studien über Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen nach dieser Delaire-Analyse vorliegen, obliegt es nun dieser Arbeit, Röntgenbilder von Patienten mit diesen Fehlbildungen nach Delaire zu analysieren und die erhaltenen Meßwerte mit Standardwerten zu vergleichen, um die gravierenden Unterschiede zwischen den einzelnen syndromalen Kraniosynostoseformen darzustellen.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Bolton-Standards von „normierten Idealschädeln“ (Broadbent et al. 1975) durch den Autor modifiziert. Die Bolton-Standards wurden hierfür altersgemäß für jedes Lebensjahr nach Delaire ausgewertet, um einen genauen altersspezifischen Vergleich zu ermöglichen.

Die 81 erfaßten Patienten, von denen insgesamt 185 auswertbare Fernröntgenbilder vorlagen, wurden auf Acetat-Folie durchgezeichnet und nach der Delaire-Analyse ausgewertet (Delaire 1978).

Durch diese Methode ist eine differenzierte Untersuchung der einzelnen Syndrome mit ihren unterschiedlichen Phänotypen und Entwicklungsbildern möglich geworden, die andere Gesichtspunkte in den Mittelpunkt stellt. Delaire setzt in seiner Vermessung Strecken und Winkel zueinander in Relation und sieht sein Ideal in deren „Balance“.

„Diese architekturelle und strukturelle kraniofaziale Analyse basiert auf der gegenseitigen Balance der knöchernen Strukturen des Kraniaums und des Gesichts“ (Delaire et al. 1981).

„In der Delaire-Analyse beziehen sich die höchsten diagnostischen Kriterien auf die zufriedenstellende Kontinuität der anatomischen Strukturen, und die gegenseitige Abhängigkeit und Proportionen der Ebenen des Raumes.“ (Haynes und Chau 1993).

Diese „Balance“ ist jedoch bei den Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen durcheinandergeraten, da in verschiedenen Bereichen des Kraniums ein überschießendes Wachstum in Relation zum Rest des Schädels auftritt. Durch eine Untersuchung und Analyse nach Delaire gelingt vielleicht eine eindeutigere Diagnostik, beziehungsweise eine bessere Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Symptome von Syndromen untereinander. Dies könnte zu neuen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten führen.

3 Ätiologie und Pathogenese der prämaternen Kraniosynostosen

Virchow postulierte 1856: „jedesmal bei Synostose einer Naht bleibt die Entwicklung des Schädels in der Richtung zurück, welche senkrecht auf der synostotischen Naht liegt.“

Moss stellte 1975 die Architektur der befestigten Dura mater als auslösenden Faktor für die Synostose dar. Er sagte, daß die primäre Mißbildung der Schädelbasis erst sekundär durch Dura-vermittelte Zugkräfte auf die Suturen geleitet wird, die dann ihrerseits eine beschleunigte Knochenproduktion in Gang setzen. Er sah also die verkürzte und veränderte Schädelbasis und die dadurch entstandenen unphysiologischen Zugbelastungen des „Dura-Zeltes“ als Hauptursachen für die Synostosen, was 1977 durch Stewart et al. teilweise bestätigt werden konnte: Sie untersuchten einen in der 25. Schwangerschaftswoche totgeborenen Fetus mit Apert-Syndrom. Weder konnten Hinweise auf eine vorzeitige Fusion der kranialen, noch der basokraniellen Schädelnähte gefunden werden. Es konnte nur festgestellt werden, daß die Schädelbasis verkürzt war und daß das Cavum cerebri anterior einen Steilstand aufwies. Auch Smith und Tondury postulierten 1978, daß die Zugspannungen, die während des Schädelwachstums an den Duraduplikaturen auftreten, das Kalottenwachstum und die spätere Lage der Suturen beeinflussen.

Mücke und Meyer-Glaumer stellten 1977 fest, daß nach Hydrozephalus-Operationen, bei denen der Schädelinnendruck vermindert worden war, Nahtsynostosen und eine Schädelkalottenverdickung auftraten. Nach ihrer Theorie spielt hierbei der Schädelinnendruck die entscheidende Rolle. Wird er vermindert, kann es zur spontanen Synostosierung der Schädelnähte kommen. Moss sagte 1957 aus, daß der entscheidende Stimulus für das Wachstum des Neurokraniums der hydrostatische Druck des Schädelinhaltes sei, und zwar unabhängig von seiner Art. Durch experimentelle Untersuchungen konnte Young dies 1959 bestätigen und auch durch klinische Beobachtungen belegen. So ist z.B. beim Hydrozephalus oder bei der Mikrozephalie eine Anpassung der Schädelform an den Schädelinhalt zu beobachten. Also wird das Kalottenwachstum primär durch das sich entwickelnde Gehirn stimuliert und hervorgerufen (Reinhart 2001). Das Wachstum an den Suturen ermöglicht so eine schnelle Volumenvermehrung des Gehirns. Deshalb ist das Flächenwachstum des

Kalottenknochens an den Suturen der vorherrschende Wachstumsmechanismus in der schnellen Entwicklungsphase des Gehirns bis etwa zum vierten Lebensjahr (Mücke 1972, David et al. 1982, Kokich 1986).

Dieser Knochen der Schädelkalotte, der auf diese Art an den Suturen entsteht, bildet den größten Anteil des Erwachsenenschädels (Baer 1954). Der Wachstumsverlauf des Gehirns weist intrauterin und während der ersten 3 Lebensjahre einen exponentiellen Verlauf auf und verlangsamt sich dann bis zum 6. oder 7. Lebensjahr (Boyd 1962).

Delaire wendet seine kephalometrische Analyse aus diesem Grund erst nach dem 3. Lebensjahr an (Delaire 1978). Er benötigt für den Vergleich und die Möglichkeit verschiedene Strecken und Winkel zueinander in Relation zu setzen ein möglichst lineares Wachstum. Reilly et al. stellten 1964 auch Rachitis als Grund für die Kraniosynostosenentstehung fest, und Jones und Smith fanden 1975 heraus, daß eine Hyperkalzämie ebenfalls als Ursache einer Kraniosynostose auftreten kann.

Diese iatrogenen und metabolischen Gründe für die vorzeitige Verknöcherung einer Schädelnaht sind jedoch nur ein Teilaspekt der auslösenden Faktoren.

Cohen stellte 1986 genetische Ursachen in den Vordergrund, die in den folgenden Jahren gründlich erforscht wurden.

David et al. unterteilten 1982 die Kraniosynostosen in 3 Gruppen unterschiedlicher Ätiologie:

- primäre Kraniosynostosen, Folgen eines chromosomalen Defektes,
- sekundäre Kraniosynostosen, nach frühkindlichen operativen Eingriffen,
- metabolische Kraniosynostosen, durch biochemische Mangelerscheinungen.

3.1 Primäre Kraniosynostosen

Bei den primären Kraniosynostosen werden isolierte und syndromale Kraniosynostosen unterschieden.

3.1.1 Isolierte Kraniosynostosen

Durch die verfrühte Synostosierung einer Schädelnaht kann es je nach Lokalisation der Nahtfusion zu unterschiedlich ausgeprägten Schädeldeformationen kommen. Man kann beobachten, daß sich ein Schädel, der eine vorzeitige Suturenverknöcherung aufweist, mit einer logischen Gesetzmäßigkeit immer in die Richtung des locus minoris resistentiae ausweiten wird (Virchow 1851).

Aufbauend auf der Virchow'schen Einteilung wurde von Marchac und Renier (1982) und Mühling (1986) eine Klassifikation in 5 typische Schädelformen eingeführt:

der Brachyzephalus,

der Plagiozephalus,

der Oxyzephalus,

der Trigonozephalus,

der Skaphozephalus.

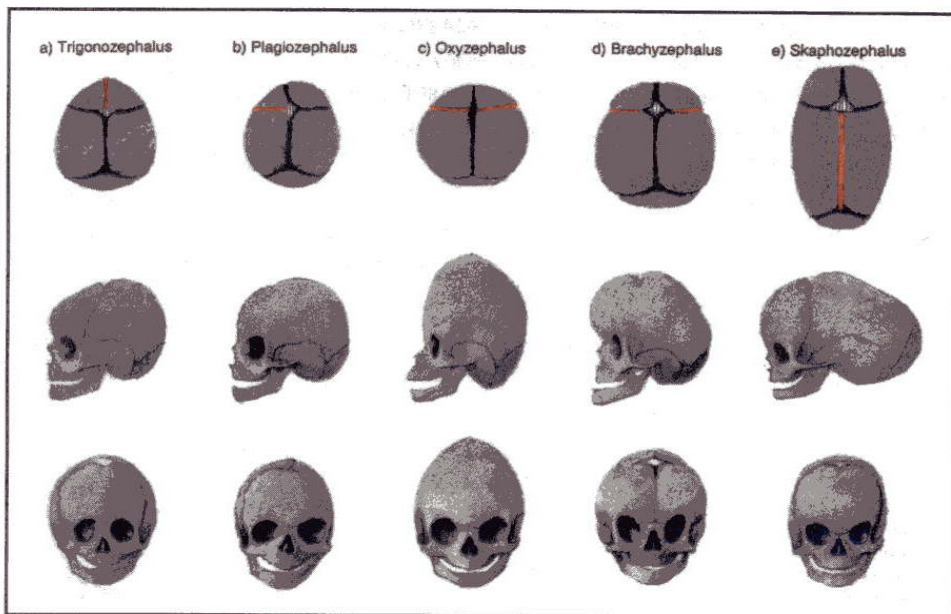


Abb. 1: Typische Schädeldeformierungen nach vorzeitiger Synostosierung:

a) Trigonozephalus, b) Plagiozephalus c) Oxyzephalus d) Brachyzephalus e) Skaphozephalus

3.1.1.1 Brachycephalus

Bei dieser Form handelt es sich um eine bilaterale Koronarnahtsynostose, häufig begleitet von einer gleichzeitigen Fusion der Schädelbasisnähte. Die antero-posteriore Ausdehnung der Schädelbasis ist verkürzt (Collmann et al. 1999), da die Sutura frontoethmoidalis, die Sutura sphenofrontalis sowie die Sutura sphenozygomica (Mc Carthy et al. 1978) vorzeitig verknöchern und ein „Kurzschädel“ resultiert. Das Wachstum des Keilbeinmassivs kann deutlich gestört sein (Mühling und Zöller 1998). Mit dem Breitenwachstum der Stirnpartie entsteht der Breitschädel.

Das Gehirn ist in seiner wachstumsgebundenen Ausdehnung der ursächliche Faktor für die resultierenden Schädeldeformationen. Es entsteht ein Wachstumsdruck, der nur in Richtung der offenen Suturen abgeleitet werden kann und die Stirn und die temporalen Schädelanteile werden nach lateral aufgedehnt (Mühling und Zöller 1998).

Der breite und hohe Stirnbereich imponiert durch die Stirnprominenz, das sogenannte „frontal bossing“ (Collmann et al. 1999). Impressiones digitatae, die auf der Innenseite der Schädelkalotte sichtbar sind, belegen diesen Wachstumsdruck sehr eindrucksvoll. Beim Brachycephalus ist eine isolierte von einer syndromalen Form zu unterscheiden. Im Unterschied zum syndromalen Brachycephalus ist bei der isolierten Form die Mittelgesichtshypoplasie und somit auch die Protrusio bulborum nicht so sehr ausgeprägt (Collmann et al. 1999). Der syndromale Brachycephalus zeigt eine zu kurze Schädelbasis, die in der weiteren Entwicklung unter anderem ein zurückliegendes Mittelgesicht zur Folge hat. Weiterhin entsteht eine Protrusio bulborum durch die zu flachen Orbitatrichter (Mühling und Zöller 1998). In der frontalen Schädelaufnahme ist die typische beidseitige Harlekin-Deformität der Orbitae zu erkennen (Collmann et al. 1999). Diese resultierende Mittelgesichtshypoplasie hat wiederum eine Beeinträchtigung der antero-kaudalen Rotation des Oberkiefers zur Folge. Mangel durchlüftung der Nasennebenhöhlen und der Ohren haben akute sowie chronische Entzündungen der oberen Atemwege und Mittelohrentzündungen zur Folge (Goodrich und Hall 1995). Durch die Störung der antero-kaudalen Rotation der Maxilla wird der Unterkiefer meist in einer Mesialbißlage (Pseudoprognathie, echte Prognathie) ausgebildet, da der zirkulär offene Biß und die oft vergesellschaftete Makroglossie ein Wachstum nach vestibulär stark begünstigen (Reinhart 1993).



Abb. 2: Brachycephales Mädchen im Alter von 7 Monaten. Die betonte Stirnpartie, die Retrusion der Supraorbitalregion sowie die hohe und prominente Stirn („frontal bossing“) sind typische Zeichen der Brachyzehalie.

3.1.1.2 Plagiozephalus

Der Plagiozephalus entsteht durch einen unilateralen frühzeitigen Verschluss der Sutura coronalis. Von diesem sogenannten „anterioren Plagiozephalus“ muß ein „posteriorer Plagiozephalus“ abgegrenzt werden, der durch die Synostose der Sutura lambdoidea entsteht.

Durch das verstärkte Wachstum in Verlaufsrichtung der betroffenen Naht entsteht eine Deviation der Gesichtachse in Form einer Gesichtsskoliose, die zur betroffenen Seite konvex ist (Reinhart 1993). Es entwickelt sich eine oft stark ausgeprägte Schädelasymmetrie, die sich klinisch in einer Abflachung der Stirn auf der synostotierten Seite manifestiert, wohingegen die „gesunde Seite“ eine Vorwölbung zeigt. Der Orbitatrichter ist in seiner anterior-posterioren Ausdehnung verkürzt. Die Augenachse und die Nasenachse neigen sich zur gesunden Seite, während die Okklusionsebene zur kranken Seite abfällt (Mühling und Zöller 1998). Die Okklusion ist durch das kompensatorische Wachstum des Unterkiefers meist nicht gestört (Reinhart 1993).

Eine auffällige neurologische Symptomatik läßt sich in der Mehrzahl der Fälle nicht nachweisen. Röntgenologisch zeigt sich in der Schädel-a.-p.-Aufnahme auf der befallenen Seite die typische Harlekin-Orbita, die durch einen hypertrophierten, hoch ausgezogenen Keilbeinflügel verursacht wird (Reinhart 2001).

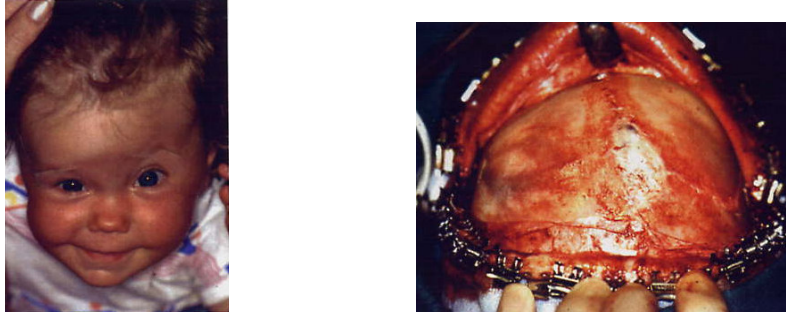


Abb. 3: Plagiozephalies Mädchen im Alter von 9 Monaten mit linksseitiger Plagiozephalie und linkskonvexer Gesichtsskoliose.

3.1.1.3 Oxyzephalus

Die Definition des Begriffes Oxyzephalus wird in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben.

Bertelsen brachte 1958 den Begriff „Oxyzephalus“ als Synonym für den Brachycephalus und den Turrizephalus in die Literatur. Nach Marchac und Renier (1982) entsteht ein Oxyzephalus jedoch durch eine bilaterale Synostose der Sutura coronalis. Diese Definition soll auch in dieser Arbeit zur Anwendung kommen. Ein verstärktes Wachstum in der Verlaufsrichtung der Koronarnaht und der Lambdanaht bewirkt die kompensatorische Auswölbung der hohen Stirn.

Entscheidend ist weiterhin, daß beim reinen oxyzephalen Wachstumsbild keine Beteiligung der Schädelbasis vorliegt. Daher ist auch das übrige Viszerokranium weitgehend unbetroffen. Das Mittelgesicht ist normal ausgebildet, der Nasofrontalwinkel jedoch nur schwach ausgeprägt. Durch die flachen Supraorbitalwülste entsteht eine kranial betonte bilaterale Protrusio bulborum. Die Infraorbitalränder sind dagegen normal ausgebildet (Reinhart 1993, Mühling und Zöller 1998). Die hohe Stirn geht in einem engen Scheitelpunkt zum stark abfallenden, flachen Hinterhaupt über. Durch die Wachstumshemmung senkrecht zur Koronarnaht ist der Schädel in seiner sagittalen Ausdehnung verkürzt (Mühling und Zöller 1998). Das Neurokranium ist in seiner Ausbildung behindert und der entstehende erhöhte intrakranielle Druck kann zu neurologischen Störungen führen. Im röntgenologisch dargestellten Schädel können sich Impressiones digitatae zeigen (Mühling und Zöller 1998). Außerdem zeigt sich auf der anterior-posterior-Schädelaufnahme deutlich das Bild der Harlekin-Orbitae, bedingt durch die stark ausgeprägten Keilbeinflügel (Reinhart 1993).



Abb. 4: Oxyzephaler Junge mit typischer Stirnprominenz. Durch die flachen Supraorbitalwülste entsteht ein Exophthalmus im oberen Bereich

3.1.1.4 Trigonocephalus

Bei diesem Erscheinungsbild steht die frühzeitige Synostose der Sutura metopica im Vordergrund. Der prämaturre Beginn der Fehlbildung liegt in der frühen intrauterinen Entwicklung und ist bei der Geburt meist deutlich sichtbar (Mühling und Zöller 1998). Der Beginn der physiologischen Synostosierung der Sutura metopica erfolgt mit dem 2. Lebensjahr und dauert bis zum 3. Lebensjahr an (Andersen et al. 1962). Es resultiert eine wulstige Vorwölbung des zentralen Stirnteils von der Glabella bis zur anterioren Fontanelle (Zöller und Mühling 1996). Die dreieckige Form der Stirn bei kranialer Ansicht gibt dieser Synostosenart ihren Namen. Die Supraorbitalwülste flachen nach lateral hin ab. Der Processus temporalis ossis frontalis erscheint fronto-lateral eingezogen, wodurch eine Einschnürung des lateralen Stirnteils auffällt (Mühling et al. 1998).

Die Synostose der metopischen Naht bewirkt ein in transversaler Richtung gestörtes Wachstum der Stirn- und Orbitaregion, woraus häufig ein Hypotelorismus resultiert.

Das untere Mittelgesicht und der Unterkiefer entwickeln sich meist ungestört.

Bei ausgeprägten trigonocephalen Schädelmißbildungen kann es zu einer geistigen Retardierung kommen (Mühling 1986).

Fehlow beschrieb jedoch 1988 bei Trigonocephalie-Patienten erhöhte psychosoziale Störungen. Etwa die Hälfte der 100 von Fehlow untersuchten Patienten mit synostosierter Sutura coronalis zeigte ein gehemmtes, unsicheres, mißtrauisches oder

depressives Verhalten. Bei Vorliegen einer erheblichen kranialen Einengung zeigen sich Hyperaktivität, gesteigerter Antrieb und explosive Reizbarkeit.

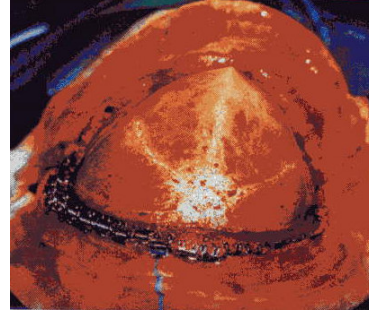
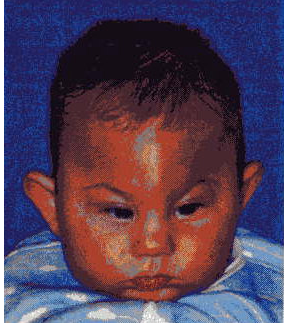


Abb. 5: Trigonozephalies Kind im Alter von 6 Monaten mit der typischen Dreiecksform, Aufwulstung in der Stirnmitte und Hypotelorismus.

3.1.1.5 Skaphozephalus

Die frühzeitige Synostose der Sutura sagittalis ist Ursache für diese Schädelform. Es erfolgt eine Wachstumshemmung des Schädels in seiner transversalen Ausdehnung, während kompensatorisch in sagittaler Richtung eine Wachstumsverstärkung auftritt. Das Wachstum der Schädelkalotte wird in Richtung der synostotierten Schädelnaht forciert. So entsteht das in seiner anterior-posterioren Ausdehnung verlängerte Neurokranium und die hohe Stirnpartie. Oft kann ein Knochenwulst im Bereich der Sutura sagittalis festgestellt werden (Mühling und Zöller 1998). Das Viszerokranium ist weitestgehend unbeeinträchtigt.



Abb. 6: Skaphozephalies Kind mit vorzeitiger Verknöcherung der Sagittalnaht

3.1.2 Syndromale Kraniosynostosen

Durch die enormen Fortschritte auf dem Gebiet der Molekulargenetik in den letzten Jahren ist es gelungen die verantwortlichen Genmutationen für einige Kraniosynostose-Syndrome zu erforschen und so einen genaueren Einblick in ihre Ätiologie und Pathogenese zu gewinnen. Bei den syndromalen Kraniosynostosen handelt es sich um die Folge einer chromosomalen Aberration bzw. einer Spontanmutation. Diese Wachstumsanomalie tritt somit oft schon intrauterin auf.

1991 fanden Mattei et al. heraus, daß der dabei entscheidende Faktor das „Fibroblast Growth Factor Receptor-Gen“ (FGFR-Gen / Fibroblasten-Wachstums-Faktor-Rezeptor-Gen) ist.

Die Fibroblasten-Wachstums-Faktoren (FGFs) besitzen bei der Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellmigration eine Signalfunktion (Muenke und Schell 1995, Cohen 1997a, Wilkie 1997). Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Angiogenese, Wundheilung, Schädel- und Extremitätenentwicklung sowie bei der malignen Transformation. Sie binden dabei an 4 verschiedene Tyrosinkinase-Rezeptoren, die Fibroblasten-Wachstums-Faktor-Rezeptoren 1 bis 4 (FGFR1 - 4) und aktivieren diese (Basilico und Moscatelli 1992, Johnson und Williams 1993, Mason 1994, McWhirter et al. 1997, Yamasaki et al. 1996).

Beim Apert-Syndrom wurde eine FGFR2-Gen-Mutation gefunden, die die gleiche Position und Sequenz aufweist wie eine Mutation auf dem Chromosom 8, das aber das Pfeiffer-Syndrom auslöst. Aus diesem Grund liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei den Syndromen Apert, Crouzon, Pfeiffer und Muenke lediglich um verschieden ausgeprägte FGFR1-, FGFR2- und FGFR3-Gen-Mutationen handelt, die klinisch in verschiedener Art und Weise apparent werden (Grimm und Kress 1996). Diese Erkenntnisse wurden weiter erforscht und es konnten weitere Genmutationen auf den FGFRs 1 bis 3 sowohl für das Crouzon-, als auch für das Apert-, Pfeiffer- und Muenke-Syndrom identifiziert werden. Dabei liegt die Mehrzahl der verantwortlichen Mutationen auf dem FGFR2-Gen (Cohen 1997a, De Moerlooze und Dickson 1997, Robin 1999, Hamosh et al. 2000).

Wie gezeigt werden konnte, verursachen Mutationen der Gene, die die Fibroblasten-Wachstums-Faktor-Rezeptoren-1, -2 und -3 kodieren, das Crouzon-, das Apert-, das

Pfeiffer- sowie das Muenke-Syndrom (Reardon et al. 1994, Muenke et al. 1994, Jabs et al. 1994, Wilkie et al. 1995, Rutland et al. 1995, Lajeunie et al. 1995, Meyers et al. 1995, Schell et al. 1995, Wilkie 1997, Muenke et al. 1997a).

Beim Saethre-Chotzen-Syndrom wurde das sogenannte „Twist-Gen“ als Mutationsort identifiziert. So konnten bisher etwa 40 verschiedene Mutationen auf dem Chromosom 7p21 gefunden werden (Paznekas et al. 1998, Gripp et al. 2000). Der Twist-Transskriptionsfaktor beeinflusst die Transskription der FGFRs und steuert so ihre Expression (Howard et al. 1997, El Ghouzzi et al. 1997).

Für das Cohen-Syndrom konnte eine Mutation auf dem Chromosom Xp22 nachgewiesen werden, wobei hier auch ein X-chromosomal-dominanter Erbgang vorliegt (Feldman et al. 1997, Muenke et al. 1997b).

Die verschiedenen FGFR-Gene beim Menschen sind die Orte der Erbinformation für Signalproteine, die im Fetalstadium für die Zellproliferation und Zelldifferenzierung von enormer Bedeutung sind. Das FGFR1-Gen liegt auf Chromosom 8, das FGFR2-Gen auf Chromosom 10, das FGFR3-Gen auf Chromosom 4 und das FGFR5-Gen auf Chromosom 5 (Oldridge et al. 1995).

Nach Grimm und Kress (1996) gleichen die FGFR in ihrem Bauplan den Tyrosinkinasen und besitzen eine extrazelluläre, eine intrazelluläre und eine transmembranale Domäne. Durch die offenbar nur in Gegenwart von Proteoglycanen stattfindende Bindung von Fibroblastenwachstumsfaktoren an die extrazelluläre Domäne kommt es zur Aktivierung des Rezeptors (Oldridge et al. 1995). Der aktivierte Rezeptor löst eine verstärkte Proliferation und Produktion in der vor allem im Suturenspalt sitzenden Zelle aus, was wiederum eine vermehrte Produktion der desmalen Grundmatrix zur Folge hat. Eine vermehrte Knorpelproduktion ist die Folge und im Zuge der desmalen Verknöcherung wird die Suture geschlossen.

3.1.2.1 Das Saethre-Chatzen-Syndrom

(Synonyma: Morbus Saethre-Chatzen, Akrozephalosyndaktylie-Syndrom Typ III)

Das Syndrom wurde erstmalig 1931 durch den Norweger Saethre und 1932 durch den Deutschen Chatzen beschrieben. Dieser Akrozephalosyndaktylie-Typ III ist neben Spontanmutationen vor allem autosomal-dominant im Erbgang und zeichnet sich durch ein äußerst vielgestaltiges Erscheinungsbild aus. Meist liegt eine frühzeitige Koronarnaht-Synostose vor, die mit einer Lambdanaht-Synostose kombiniert sein kann und die eine brachycephale oder oxycephale Schädelform verursacht (Cohen 1986, David et. al. 1982, Leiber und Olbrich 1990).

Wie 1992 Brueton et al. veröffentlichten, liegt die Ursache für die Entstehung eines Saethre-Chatzen-Syndroms im distalen Teil des Chromosoms 7p.

Howard et al. (1997) und El Ghouzzi et al. (1997) konnten verschiedene Mutationen auf dem Twist-Gen als Ursache für das Saethre-Chatzen-Syndrom feststellen. Bisher konnten etwa 40 verschiedene Mutationen gefunden werden (Gripp et al. 2000). Die große Varianz der Merkmale ist beim Saethre-Chatzen-Syndrom bezeichnend. Diese Vielfalt an Erscheinungsmerkmalen erschwert oft die eindeutige diagnostische Identifikation. So dominieren eine brachycephale Schädelform und eine relativ hohe Stirn, in einigen Fällen liegt jedoch auch eine plagiocephale Schädelform vor (Mühling und Zöller 1998).

Im Bereich der Orbitae bestehen in der Regel ein Exophthalmus, eine Ptosis der oberen Augenlider, ein häufiger Strabismus, hochstehende Augenbrauen sowie ein Hyper-telorismus und eine antimongoloide Lidachse. Die schmalen, tiefsitzenden Ohren sind leicht nach dorso-kaudal gedreht. Außerdem ist durch Minderbelüftung über die Nase eine mangelhafte Schallleitung im Mittelohr häufig, da Entzündungen nur schlecht ausheilen. Im Profil wird oft eine schnabelförmige Nase deutlich, die aus frontaler Sicht gelegentlich von der Mittellinie abweicht. An Händen und Füßen treten Brachydaktylien, kutane Syndaktylien und Klinodaktylien auf.

Differentialdiagnostisch sind das Pfeiffer-Syndrom und das Crouzon-Syndrom schwer vom Saethre-Chatzen-Syndrom zu unterscheiden.



Abb. 7: 18 Monate alter Junge mit Saethre-Chotzen-Syndrom mit typischer Ptosis, antimongoloidem Lidachsenverlauf und auffälliger Stirnprominenz. Die Ohren setzen tief an und sind nach dorso-kaudal rotiert.

3.1.2.2 Das Crouzon-Syndrom

(Synonyma: Morbus Crouzon, kraniofaziale Dysostose, Dysostosis cranioorbitofacialis, Dysostose craniofaciale hereditaire, Mühling und Zöller 1998)

Im Jahre 1912 beschrieb Crouzon, Neurologe in Paris erstmals die Dysostosis cranio-(orbito-)facialis. Die Vererbung läuft autosomal-dominant und betrifft das FGFR2- sowie das FGFR3-Gen. Die Häufigkeit des Crouzon-Syndroms liegt bei 16,6 pro 1.000.000 Geburten (Cohen und Kreiborg 1992).

Die Ursachenforschung von Mattei et al. 1991 und Reardon und Winter 1994 hat aufgezeigt, daß sowohl das Erbinformationsmaterial für den FGFR2, als auch der für das Crouzon-Syndrom verantwortliche Mutationsort auf dem Chromosom 10q26 liegen. (Mattei et al. 1991, Reardon und Winter 1994). Außerdem gibt es auch Anzeichen, daß eine Mutation im Chromosom 4p16 einen FGFR3-Defekt und auf diesem Wege eventuell ein Crouzon-Syndrom hervorrufen kann, vergesellschaftet mit einer Acanthosis nigricans (Grimm und Kress 1996).

In einem Drittel der Fälle tritt das Syndrom durch Spontanmutationen auf, zu zwei Dritteln ist jedoch die hereditäre Komponente ausschlaggebend. Selten ist das klinische Krankheitsbild bereits bei der Geburt apparent, beispielsweise in Form eines Kleeblattschädel, jedoch liegt meist zu diesem Zeitpunkt bereits eine Synostosierung vor. Beim Crouzon-Syndrom kommt es neben der Koronarnahtsynostose oft zu Sagittalnaht- und Lambdanahtsynostose bzw. zu einer Pansynostose (Reinhart 1993).

Das klinische Bild zeigt meist eine Brachyzehalie, eventuell kombiniert mit einer Turrizephalie. Auf der Fernröntgenseitenaufnahme ist die kurze, in anterior-posteriorer Richtung stark abfallende Schädelbasislinie, der kurze Clivus, eine oft vergrößerte Sella turcica und ein flacher Hinterkopf symptomatisch für das Bild des Crouzon-Patienten. Die verkürzte vordere Schädelgrube und der Schädelbasissteilstand von anterior-superior nach posterior-inferior bewirken eine ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie. Die Infraorbitalränder liegen weit zurück und das Viszerokranium tendiert zu transversalem Wachstum. Die Synostosierung behindert die anterokaudale Rotation der Maxilla. Es resultiert eine anteriore Kreuzbißlage oder ein frontal offener Biß und ein schmaler, hoher Gaumen (Peterson und Pruzansky 1974). Die oberen Atemwege sind stark eingengt, was eine hohe Anfälligkeit für Nasennebenhöhlenentzündungen, Mundatmung und Innenohrentzündungen zur Folge hat. Über 50% der Syndrom-Patienten sind schwerhörig, was durch Schalleitungsstörungen bedingt ist (Goodrich und Hall 1995).

Der zirkuläre Kreuzbiß und die häufig vergesellschaftete Makroglossie bewirken eine zunehmend progene Gebißenentwicklung. Ausgeprägte Zahnfehlstellungen sowie Nichtanlagen tragen hierzu ebenfalls bei. Desweiteren findet man neben einem Hypertelorismus und Exophthalmus (David et al. 1982) in vielen Fällen eine knöcherne Verengung des Canalis nervi optici, die ein hohes Risiko für Erblindung darstellt (Bertelsen 1958). Eine eingeschränkte Intelligenz ist meist nicht zu beobachten (Mühling und Zöller 1998).



Abb. 8: 18 Monate altes Mädchen mit Crouzon-Syndrom. Es besteht eine deutliche Protrusio bulborum und eine Mittelgesichtshypoplasie.

3.1.2.3 Das Apert-Syndrom

(Synonyma: Akrokranio-Dysphalanie, Akrozephalosyndaktylie Typ I, Tentamy und McKusick 1969)

Das Erscheinungsbild, das heute als Apert-Syndrom bekannt ist, wurde erstmals 1894 von Wheaton erwähnt und im Jahre 1906 durch Eugene Apert, einen Kinderarzt aus Paris, beschrieben. Wie das Pfeiffer- und das Saethre-Chatzen-Syndrom gehört auch das Apert-Syndrom zu den Akrozephalosyndaktylien (Tentamy und McKusick 1969).

Cohen und Kreiborg ermittelten 1992 den Durchschnitt von sieben Geburten-Prävalenz-Studien über das Apert-Syndrom aus verschiedenen geographischen Regionen der Erde und erreichten somit die Untersuchung mit der bisher größten Signifikanz. Auf eine Zahl von 3,6 Millionen Geburten konnten 57 Apert-Syndrom-Träger gefunden werden. Das Apert-Syndrom tritt demnach etwa in einer Häufigkeit von 15,5 pro 1.000.000 Geburten auf (Cohen et al. 2000). Es wird autosomal-dominant vererbt. In den weitaus meisten Fällen wird das Apert-Syndrom jedoch durch Spontanmutationen hervorgerufen (Goodrich und Hall 1995). Obwohl das Apert-Syndrom autosomal-dominant vererbt wird, sind in der Literatur nur fünf Eltern-Kind Paare beschrieben. Die Hauptursache der geringen Übertragungsrate liegt in der reduzierten Fortpflanzungsfähigkeit der Syndromträger. Das schwere Krankheitsbild verhindert die Entstehung von großen Familien, die für eine eingehende Ursachenforschung notwendig wären.

Nach Grimm und Kress (1996) handelt es sich bei den Syndromen Apert, Crouzon, Pfeiffer und Muenke um verschieden ausgeprägte FGFR1-, FGFR2-, und FGFR3-Gen-Mutationen, die klinisch in verschiedener Art und Weise apparent werden. Diese genetische Mutation in den FGFR1- oder FGFR2-Genen ist beim Apert-Syndrom schon ab der 8. Schwangerschaftswoche durch eine Fruchtwasseruntersuchung und ab dem 3. Monat z. T. durch Sonographie feststellbar.

Die Deformationen im Schädelbereich sind auf die prämatüre Synostosierung der Koronarnähte, begleitet von der gleichzeitigen Fusion der Schädelbasisnähte und teilweise auch der Sutura lambdoidea zurückzuführen. Hierbei wurde die Synostose der Sutura sphenofrontalis von Seeger und Gabrielsen 1971 als Hauptursache des brachycephalen Wachstums angeführt. Hofmann und Mohr konnten 1976 eine

Beteiligung der Sutura frontoethmoidalis und McCarthy et al. 1978 eine Beteiligung der Sutura sphenozygomata nachweisen. Unmittelbar postnatal zeigt sich klinisch ein ausgedehnter Defekt von der Glabella entlang der Kalottenmittellinie bis zur dorsalen Fontanelle. Das wachsende Gehirn kann diesen Defekt in den beiden ersten Lebensjahren aufdehnen, nach ca. dem 2. Lebensjahr wird dieser Defekt jedoch verkleinert und im Alter von ca. 2 bis 4 Jahren ist die Schädelkalotte ohne Suturenbildung verschlossen (Kreiborg und Cohen 1990). Durch diese Sutursynostosen bewirkt der Wachstumsdruck des Gehirns eine kompensatorische Vorwölbung der Frontal- und der Temporalregion.

Es kommt zu dem Bild der Turribrachyzehalie mit der auffällig hohen, steilen Stirnpartie, der schmalen eingedrückten Nase sowie der Mittelgesichtshypoplasie. Außerdem zeigen sich klinisch die Proptose der Augen, der Hypertelorismus mit der antimongoloiden Lidachsenstellung (David et al. 1982, Tessier 1986) und der enge hohe Gaumen (Peterson und Pruzansky 1974) mit Zahnfehlstellungen.

Aufgrund der Mittelgesichtshypoplasie ist der Nasen-Rachen-Raum sehr verengt. Oft führt dies zu einer Mundatmung, wodurch Bronchopulmonalinfekte und chronische Entzündungen der oberen Atemwege stark begünstigt sind. Ebenso ist die Mittelohrbelüftung sehr stark eingeschränkt und es können rezidivierende Paukenergüsse und Mittelohrentzündungen entstehen. Dies kann jedoch zum Teil operativ, durch Einsetzen eines Paukenröhrchens verbessert werden (Hess et al. 1986).

Darüber hinaus ist häufig das Sehvermögen durch Strabismus, schwache Sehkraft oder Hornhautschäden schwer beeinträchtigt. Infolge einer knöchernen Verengung des Canalis nervi optici besteht zudem die Gefahr einer Optikusatrophie, was kaum operativ beherrschbar ist (Bertelsen 1958, Goodrich und Hall 1995).

An Händen und Füßen kommt es meist zu ausgeprägten Syndaktylien (vgl. Abb. 10). Die Zehen sind dabei an beiden Füßen genauso verwachsen wie die Finger. Meist ist zudem der Mittelfuß versteift (Kreiborg 1981a). Häufig sind bei Apert-Patienten Bewegungseinschränkungen im Schultergürtel, Ankylosen im Ellenbogengelenk oder partielle Fusionen von Halswirbelkörpern zu beobachten (Kreiborg 1981a, Cohen 1986a). Dies kann sich z.B. in Gleichgewichtsstörungen oder Wirbelsäulenverkrümmungen äußern.

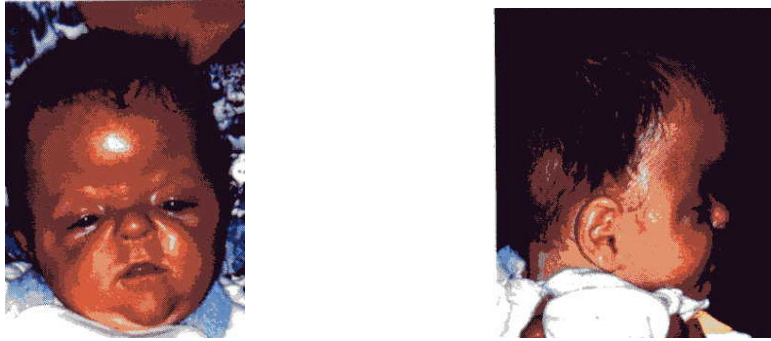


Abb. 9: 4 Monate alter Junge mit Apert-Syndrom mit deutlich erhöhter Stirnpartie („frontal bossing“) und starkem Hypertelorismus. Die schnabelförmige Nase, sowie die Mittelgesichtshypoplasie sind weitere Kennzeichen des Apert-Syndromes.



Abb. 10: Syndaktylie beim Apert-Syndrom und typisches einzelnes Nagelband, das sich über die zusammengewachsenen Zehen zieht (G. Linß 2001)

3.1.2.4 Das Pfeiffer-Syndrom

(Synonym: Akrozephalosyndaktylie-Syndrom Typ V, Tentamy und McKusick 1969)

1964 wurde dieses Syndrom zum ersten Mal in der Literatur beschrieben und gehört wie die beiden zuvor angeführten Syndrome Apert und Crouzon zu den Akrozephalosyndaktylien (Typ V, Tentamy und McKusick 1969). Es ist in der Vererbung autosomal-dominant und weist viele Neumutationen auf.

Eine Mutation des FGFR1-Gens (Chromosom 8p12) wird von Muenke et al. (1994) für das Pfeiffer-Syndrom verantwortlich gemacht. Desweiteren sind derzeit 14 Mutationen des FGFR2-Gens (Chromosom 10q26) bekannt (Mattei et al. 1991, Hamosh et al. 2000, Reinhart 2002)

Es besteht eine brachyzepale Schädelform mit einer turrizephalen Tendenz durch die vorzeitige Fusion der Koronarnaht und evtl. der Sagittalnaht. Weiter ist auch eine Pansynostose möglich. Die Schädelbasisbeteiligung kann häufig eine Orbita- und Faziostenose bewirken (Reinhart 1993). Die resultierende maxilläre Hypoplasie verursacht ähnliche Folgen wie schon beim Apert-Syndrom beschrieben. Die Augen liegen durch den Hypertelorismus und den schwach ausgebildeten Nasensteg relativ weit auseinander und weisen eine antimongoloide Lidachsenneigung auf. Durch eine Orbitastenose bzw. eine Einengung des Canalis nervi optici kann eine Optikusatrophie und somit völlige Blindheit auftreten (Bertelsen 1958, Goodrich und Hall 1995).

Beim Pfeiffer-Syndrom sind außerdem meist die distalen Glieder von Daumen und Großzehe stark verbreitert und weichen in Varus-Stellung nach medial ab (Reinhart 1993). Die Zwischenabstände der Fingerknochen sind sehr gering und die Grundgelenke weisen einen deltaförmigen Zwischenraum auf. Häufige Syndaktylien treten teilweise zwischen 2. und 3. Strahl auf (Mühling und Zöller 1998).

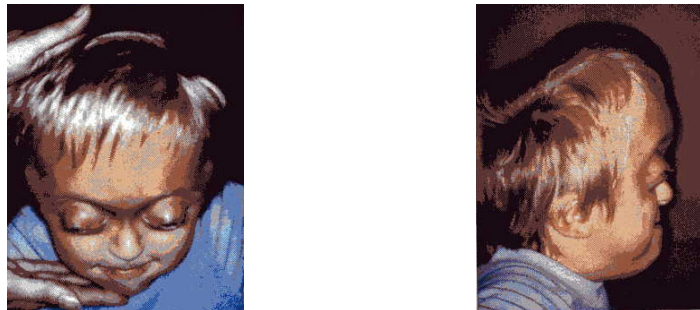


Abb. 11: 5 jähriger Junge mit Pfeiffer-Syndrom mit sehr auffälliger Protrusio bulborum und Hypertelorismus. Außerdem zeigen sich eine deutlich oxyzephale Schädelform, eine ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie mit Pseudoprogenie.

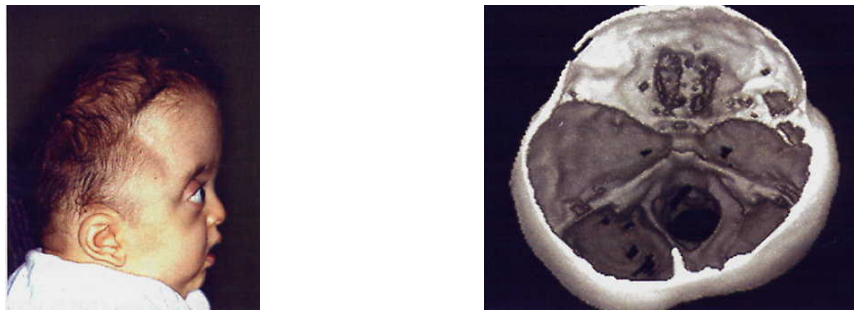


Abb. 12: 9 Monate alter Junge mit Pfeiffer-Syndrom mit brachyzephaler Schädeldeformation, deutlich ausgeprägter Stirnpartie und einer Protrusio bulborum. In der 3D-CT-Aufnahme fällt die Kleeblattschädeldeformation auf.

3.1.2.5 Das Cohen-Syndrom

(Synonym: Kraniofrontonasale Dysplasie)

Das erst 1979 von Cohen beschriebene Syndrom ist gekennzeichnet durch eine kraniofrontonasale Dysplasie, die sich von der Zweiteilung der Nasenspitze über die Nasenwurzel bis in die Cellulae ethmoidales erstreckt (Orr et al. 1997). Weiterhin kommt es zur uni- oder bilateralen Koronarnahtsynostose, was ein brachyzephales bzw. plagiozephales Erscheinungsbild des betroffenen Patienten zur Folge hat.

Weitere Merkmale wie Syndaktylien an Händen und Füßen, häufige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Fehlbildungen an Schulter- und Hüftgelenken und Ulotrichie, begleiten dieses Krankheitsbild (Reardon et al. 1990, Smith et al. 1989).

Der Erbgang für das Cohen-Syndrom verläuft laut Muenke et al. (1997a) X-chromosomal-dominant, wobei der Mutationsort auf Xp22 gefunden werden konnte. Die körperliche und geistige Entwicklung der überwiegend weiblichen Cohen-Syndrom Patienten ist meist normal. Die frontonasale Dysplasie bewirkt einen ausgeprägten Hypertelorismus der oft mit einem Strabismus einhergeht.



Abb. 13: 8 Monate altes Mädchen mit Cohen-Syndrom mit starkem Hypertelorismus, sogenannter „Doggennase“ und schmaler hoher Stirn, jedoch mit einer sehr ausgeprägten Stirnprominenz.

3.1.2.6 Das Muenke-Syndrom

Das neueste der untersuchten Syndrome, das sehr seltene Muenke-Syndrom wurde erstmals 1997 beschrieben und bisher nur bei etwa 61 Patienten diagnostiziert (Muenke

et al. 1997a). Der Erbgang beim Muenke-Syndrom ist ebenfalls autosomal-dominant. Auch hier ist die Ursache eine Mutation des FGFR 3-Rezeptor-Gens auf dem Chromosom 4 (4p16). Von den 61 untersuchten Fällen waren bei 53 in der Familienanamnese Kraniosynostosen festgestellt worden. 47 davon hatten eine übernormale Schädelgröße. Bei 33 Patienten konnte eine Koronarnahtsynostose festgestellt werden: bei 28 eine bilaterale, und bei 5 eine unilaterale. Intelligenz und körperliche Entwicklung verlaufen meist normal. Kraniosynostosen sind beim Muenke-Syndrom häufig, liegen aber nicht immer vor. Auftretende Syndaktylien verlaufen meist subklinisch, sind jedoch röntgenologisch erfassbar (Muenke et al. 1997a). Klinische Merkmale der Muenke-Patienten sind Mittelgesichtshypoplasie, hoher Gaumen, Ptosis der oberen Augenlider sowie in vielen Fällen Schwerhörigkeit.

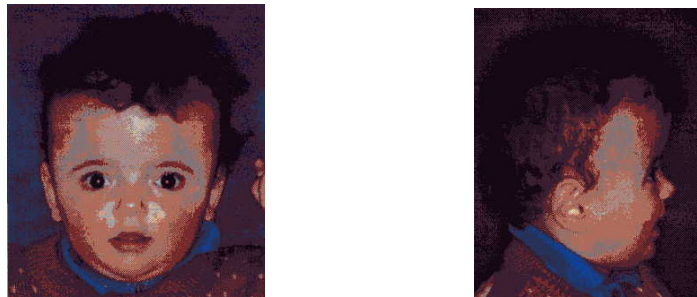


Abb. 14: 13 Monate altes Mädchen mit Muenke-Syndrom mit brachycephaler Stirnpartie, Hypertelorismus und leicht antimongoloidem Lidachsenverlauf.

3.2 Sekundäre Kraniosynostosen

Ursachen einer sekundären Kraniosynostose sind z.B. operative Eingriffe am Schädel (z.B. eine Hydrozephalus-Operation). Hemmer et al. stellten 1966 klinische Fälle vor, die nach einer Hydrozephalus-Ableitungsoperation eine prämatüre Nahtsynostose mit Verdickung der Schädelkalotte aufweisen. Die Verminderung des intrakraniellen Druckes ist hierbei der primäre Grund für die Synostose (Mücke und Meyer-Glaumer 1977). Auch eine mechanische Ursache durch einen zu engen Beckenausgang der Mutter sowie durch eine Fehllage des Fetus im 8. und v. a. im 9. Schwangerschaftsmonat wurde durch Koskinen-Moffett und Moffett 1989 untersucht. In Tierversuchen simulierte, intrauterine Fehllagen führten zu Stenosen der kranialen und fazialen Suturen. Diese Schädigungen iatrogen-operativer oder traumatischer Natur beinhalten

oft eine Verletzung der Dura mater. Im weiteren Verlauf kann eine prämaturne Stenosierung der Kalottennähte eingeleitet werden (David et al. 1982).

3.3 Metabolisch bedingte Kraniosynostosen

Die metabolischen Kraniosynostosen entstehen aus Stoffwechselstörungen wie z.B. durch Rachitis (Reilly et al. 1964), Hyperparathyreoidismus oder Hyperkalzämie (Jones und Smith 1975). Auch hämatologische Erkrankungen wie z.B. Talassämie, Sichelzellanämie, kongenitaler hämolytischer Ikterus oder Polyzythaemia vera sind mögliche auslösende Faktoren (Cohen 1986a). Metabolisch bedingte Kraniosynostosen können sowohl prä- als auch postnatal entstehen. So ist die intrauterine Synostosierung einzelner Schädelnähte durch metabolische Mangelerscheinungen bei der schwangeren Mutter ebenso möglich wie eine postnatal auftretende Stenose der Suturen durch metabolische Störungen des Kleinkindes.

4 Problemstellung

Die 1978 von Delaire beschriebene kephalometrische Analysemethode, die in dieser Arbeit Anwendung findet, ist in der Lage die vielen unterschiedlichen Schädelformen, die bei den vorgestellten Kraniosynostose-Syndromen auftreten, nicht nur über Strecken und Winkel zu vergleichen, sondern auch deren Verhältnis zueinander zu beschreiben.

Erstmals sollen in dieser Arbeit Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen, die nach Delaire analysiert wurden, sowohl mit Standardwerten als auch untereinander verglichen werden.

Die Gesamtzahl von 81 Patienten, von denen 185 Fernröntgenaufnahmen auswertbar waren, erlauben besonders für die Syndromgruppen Saethre-Chozen, Crouzon und Apert sehr profunde Ergebnisse herauszuarbeiten. In der vorliegenden Arbeit werden jedoch außerdem auch betroffene Kinder mit Fehlbildungen analysiert, deren Ursache erst kürzlich entdeckt wurde. Seither konnten anhand des genauen Krankheitsbildes erst relativ wenige dieser Patienten zugeordnet werden. Deshalb wurden beim Cohen-Syndrom nur 3, und beim Muenke-Syndrom nur 5 auswertbare Patienten in dieser Arbeit untersucht. In der Gruppe der Kinder mit Pfeiffer-Syndrom waren nur 6 Patienten auswertbar, deren Fernröntgenaufnahmen auch den Kriterien für eine Analyse nach Delaire entsprachen. Generell kann die Analyse nach Delaire (1978) erst ab dem 3. Lebensjahr durchgeführt werden. Während der ersten Lebensjahre sind die Proportionen zwischen Neuro- und Viszerokranium nicht mit den Proportionen am Erwachsenen-Schädel vergleichbar. Der Schädel eines Kleinkindes weist in den ersten drei Lebensjahren eher ein exponentielles Wachstum auf, während im Erwachsenenalter eher ein lineares Größenwachstum des Schädels vorliegt. Erst ab einem Alter von drei Jahren kann somit eine kraniofaziale Analyse fundiert durchgeführt werden (Delaire et al. 1981).

Es fanden in dieser Arbeit nur solche Fernröntgenbilder Verwendung, die im Rahmen der Behandlung in der Universitätsklinik Würzburg angefertigt worden waren. Röntgenaufnahmen von anderen Instituten, Kliniken oder aus niedergelassenen radiologischen Praxen wurden nicht ausgewertet.

Außerdem schränkte auch die häufig auf Bildern sichtbare, zum Teil zu extreme Mundöffnung der Kleinkinder die Auswertbarkeit ein. Bei einigen dieser Aufnahmen mit nur geringer Mundöffnung wurde versucht, den Unterkiefer zeichnerisch zu schließen, bei zu extremer Mundöffnung wurde dies jedoch unterlassen.

Bei einigen Röntgenbildern war eine Rekonstruktion von nicht auf der Aufnahme erfaßten Schädelpartien erforderlich. Diese Rekonstruktionen, die meist das Okziput betrafen, wurden mit Hilfe vorheriger, respektive später erfolgter Aufnahmen angeglichen, optimiert und in die Analyse aufgenommen. Alle Fernröntgen-seitenaufnahmen, die in die vorliegenden Arbeit einfließen, wurden mit Abstand von einem halben Jahr zwei Mal auf Acetat-Folie durchgezeichnet, wobei keine Abweichungen festgestellt werden konnten.

5 Methodik der Schädelanalyse

Die aus dem Archiv der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg ausgewählten Fernröntgenseitenbilder wurden auf Acetat-Durchzeichfolie für Fernröntgenbilder (Fa. Dentaureum 18x24, Order-No.: 075-100-00) übertragen. Die Fernröntgenbilder wurden auf einem selbst entworfenen Röntgenbildbetrachter fixiert und mit einem Druckbleistift (Faber-Castell, Minen: 0,5 mm; HB) durchgezeichnet. Diese Durchzeichnungen wurden daraufhin mit Hilfe eines Zeichendreiecks für technisches Zeichnen und Mathematik (Fa. Rumold) nach der Technik von Delaire (1978) vermessen. Die Vermessung wurde wie von Delaire et al. 1981 in „An architectural and structural craniofacial analysis: A new lateral cephalometric analysis“ beschrieben, durchgeführt. Dies wurde nach einem halben Jahr ein zweites Mal wiederholt.

Auf die Acetat-Folie wurde die äußere Begrenzung der Schädelkalotte sowie die Ossa nasalia, Spina nasalis anterior mit den Oberkiefer-Frontzähnen, die Mandibula mit den Unterkiefer-Frontzähnen, der Dens axis, die Sella turcica mit Processus clinoideus posterior und der Clivus durchgezeichnet. Im Anschluß wurden die Bezugspunkte eingetragen, die in den Tabellen 01 bis 09 genauer definiert werden.

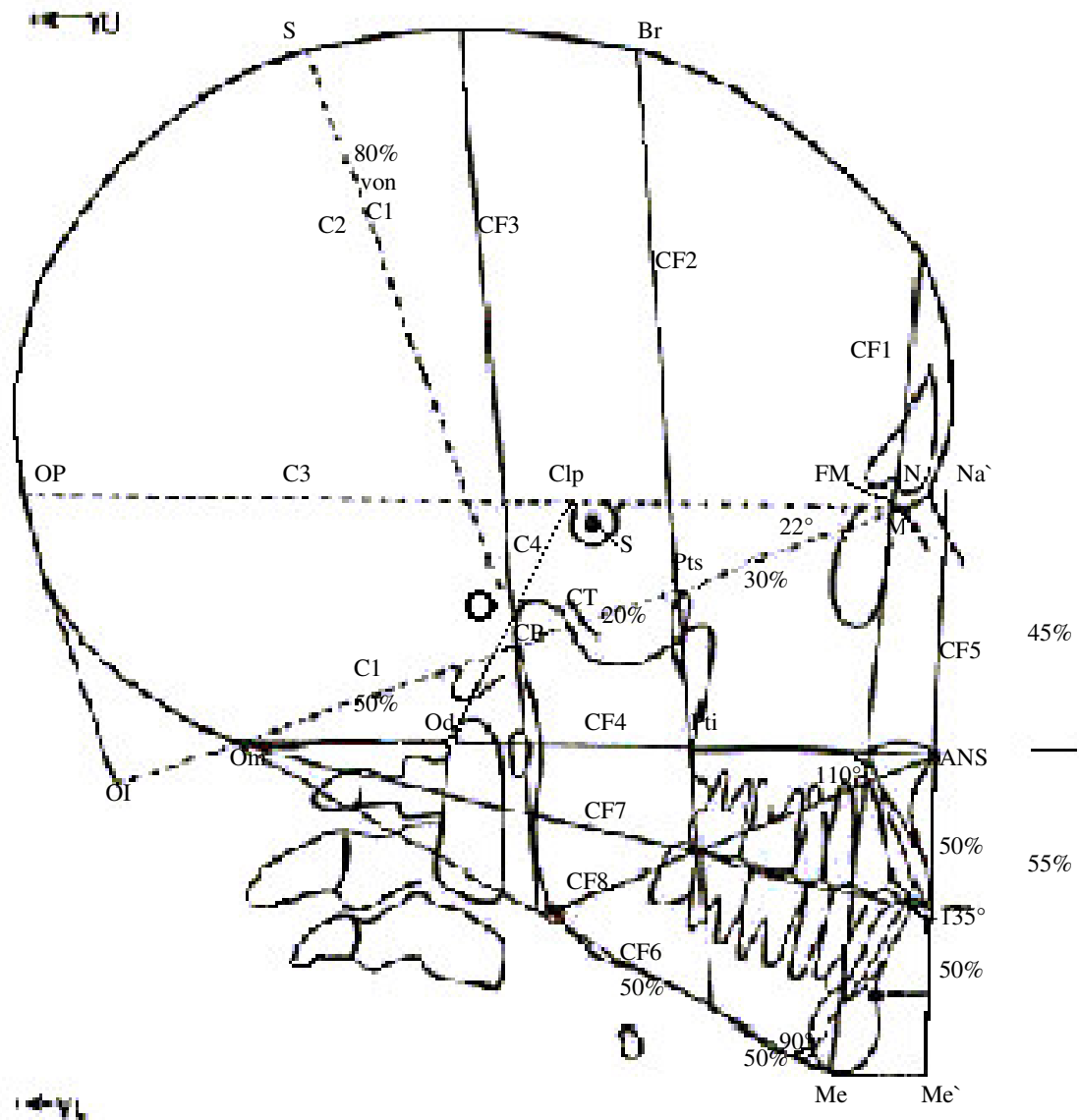


Abb. 15: Kephalmetrische Referenzpunkte, -linien und -winkel auf der seitlichen Fernröntgenaufnahme, die in der Delaire-Analyse Anwendung finden.

Punkt	Definition
M	Schnittpunkt der sutura nasofrontalis mit der sutura frontomaxillaris Und der sutura nasomaxillaris.
CT	Temporaler Kondylenpunkt: der inferiore Punkt der posteroinferioren Gelenkfläche des tuberculum articulare ossis temporalis.
OI	Inferiorer Okzipitalpunkt: Schnittpunkt der Linie C1 und einer Senkrechten zu C1, die das Os occipitale an der externen Oberfläche tangiert.
CP	Schnittpunkt der Ebene C1 mit der posterioren Kontour des Condylus mandibulae.
Pts	Superiorer Pterygoid-Punkt: Schnittpunkt der Linie C1 (M-CT-OI) mit der pterygomaxillären Fissur.

Tab. 01: Definition der Bezugspunkte zur Konstruktion der Linie C1.

Durch die Punkte M-CT-OI zieht die Linie C1 als kraniofaziale Basislinie.

Die Linie C2 steht als „kraniale Höhe“ senkrecht auf der Linie C1 und halbiert diese. Sie schneidet die Schädelkalotte im Punkt S („summit of the skull“).

Clp	Apex des Processus clinoideus posterior der Sella turcica.
OP	Posteriorer Okzipital-Punkt: Schnittpunkt von C3 (M-Clp-OP) mit der äußeren Schädelkalotte.

Tab. 02: Definition der Bezugspunkte zur Konstruktion der Linie C3.

Die Linie C3 durch M-Clp-OP bildet die „superiore Linie der kranialen Basis“.

Der Winkel zwischen der Linie C1 und C3 liegt normalerweise bei 22°.

Od	Posteriorer Punkt am Apex des dens axis.
----	--

Tab. 03: Definition des Bezugspunktes zur Konstruktion der Linie C4.

Die Basilarlinie C4 ergibt sich durch die Verbindung von Clp mit Od.

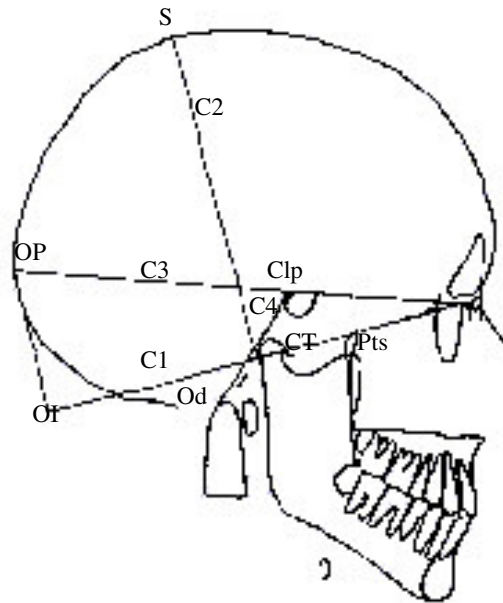


Abb. 16: Erster Teil der Analyse des Schädels nach Delaire: Strecken C1, C2, C3 und C4.

FM	Fronto-maxilläre Artikulation. Schnittpunkt der Linie C3 mit der Sutura frontomaxillaris.
Me	Menton. Inferiorer Rand der Symphysis mandibulae.

Tab. 04: Definition der Bezugspunkte zur Konstruktion der Linie CF1.

CF1 verläuft als „anteriore Linie der kraniofazialen Balance“, der Balance zwischen Neuro- und Viszerokranium, durch FM und steht senkrecht auf C3. Die „kraniofaziale Balance“ bildet in der Delaire’sche Analyse das Fundament. „Alle Strukturen des Kopfes, harte und weiche (Häute, Muskeln und Skelett) entstehen, wachsen und formieren sich in einem wechselseitigen Gleichgewicht. Daher reflektiert das kraniofaziale Skelett kontinuierlich diese Einflüsse und deren Funktionszustände“ (Delaire et al. 1981).

Br	Bregma: Treffpunkt von Sutura sagittalis und Sutura coronalis.
----	--

Tab. 05: Definition des Bezugspunktes zur Konstruktion der Linie CF2.

Vom Bregma aus läuft die Linie CF2 durch Pts und endet am Unterrand des Unterkiefers. CF2 bildet die „mittlere Linie der kraniofazialen Balance“.

Die Linie CF3 wird als Parallele zu CF2 und als Tangente zum posterioren Rand des Condylus eingezeichnet. Sie ist die „posteriore Linie der kraniofazialen Balance“.

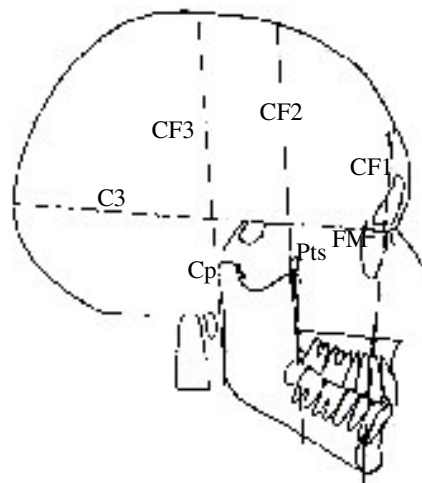


Abb. 17: Zweiter Teil der Analyse nach Delaire: Darstellung der Linien, die eine Untersuchung der fazialen Strukturen in Relation zum anterioren Kranium ermöglichen: C3, CF1, CF2 und CF3.

ANS	Anteriorer Punkt der Spina nasalis anterior.
-----	--

Tab. 06: Definition des Bezugspunktes zur Konstruktion der Linie CF4.

Als Parallele zu C3 wird die „kraniopalatinale Linie“ CF4 durch ANS konstruiert.

Na	Nasion. Sutura naso-frontalis.
Na`	Projektion von Na auf CF5.
Me`	Projektion von Me auf CF5.

Tab. 07: Definition der Bezugspunkte zur Konstruktion der Linie CF5.

Die Senkrechte auf CF4 durch ANS ist die Linie CF5, die als „theoretische faziale Höhe“ bezeichnet wird, da sie vom Nasion zum Menton läuft.

Die Linie CF6 zieht von Me nach dorsal als Tangente an das Os occipitale. CF6 heißt auch „Kranio-mandibularlinie“.

Om	„Mandibular-okzipitaler“ Punkt. Am weitesten kaudal gelegener Punkt des Os occipitale.
IP	Inzisalpunkt. Schnittpunkt der Achsen der oberen und unteren Inzisivi. Mittelpunkt der Strecke ANS-Me`.

Tab. 08: Definition der Bezugspunkte zur Konstruktion der Linie CF7.

CF7 läuft als „kranio-okklusale Linie“ von Om zum Mittelpunkt der Strecke ANS-Me`. Eine weitere Parallele zu C1 ist die Linie CF8, die durch ANS läuft.

Pti	Inferiorer Pterygoid-Punkt. Schnittpunkt der Achse der pterygomaxillären Fissur mit der oberen Grenze des Os palatinum.
Gonion	Kieferwinkelpunkt. Scheitelpunkt des Unterkieferwinkels.
Gnathion	Vorderster unterster Kinnpunkt.

Tab. 09: Definition weiterer Referenzpunkte der Delaire-Analyse.

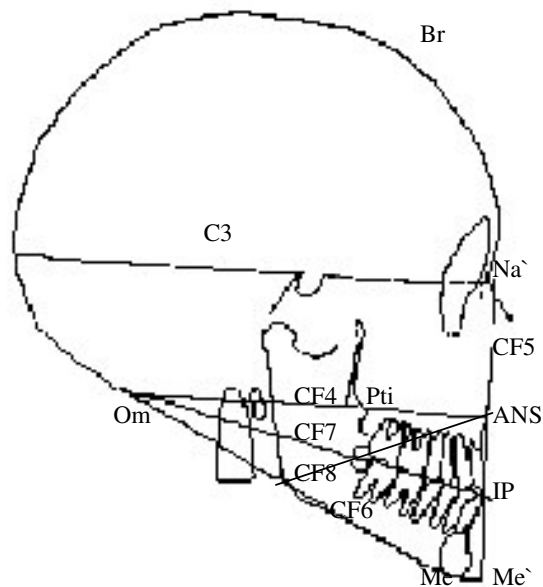


Abb. 18: Dritter Teil der Analyse nach Delaire: Die Linien C1, CF5, CF6 und CF8 analysieren die Beziehungen der vertikalen fazialen Balance.

Delaire (1978) definierte auch den idealen (normalen) Verlauf der angegebenen Linien:

C1	Sollte normalerweise in CP ihren Mittelpunkt haben. ($M-CP = CP-OI$)
C2	Hat im Normalfall ca. 80% der Länge von C1 ($\pm 5\%$). Sie verläuft senkrecht vom Mittelpunkt der Linie C1 zum kranialsten Punkt des Schädels.
C3	Ist üblicherweise parallel zur Lamina cribrosa des Os ethmoidale.
C4	Läuft normal tangential zum dorsum sellae turcicae von Clp-Od (dorsal an der Sella turcica abwärts), tangiert eventuell die hintere, obere Oberfläche des Condylus mandibulae, und zieht weiter bis zum dorsalen Punkt der Spitze des Dens axis.
CF1	Steht normalerweise senkrecht auf der Lamina cribrosa des Os ethmoidale und auf der Linie C3, zieht durch die Wurzelspitzen der mittleren unteren Schneidezähne, schneidet den Unterkiefer in der Vereinigung des posterioren und mittleren Drittels der Symphyse und geht durch den Punkt Menton (Me). CF1 teilt außerdem den Sinus frontalis in zwei Teile mit

	gleicher Basisfläche aber ungleicher Höhe. CF1 stimmt normalerweise mit dem „anterioren maxillären Pfeiler“ Delaires überein.
CF2	Würde üblicherweise durch Pti, den Inferioren Pterygoid-Punkt (am Unterrand der pterygomaxillären Fissur) laufen, dem Vorderrand des Ramus mandibulae folgen und die Mandibularebene ungefähr in der Hälfte der Gonion-Gnathion-Distanz teilen. Pts-Pti wird von Delaire auch als „mittlerer Pterygoid-Pfeiler“ bezeichnet.
CF3	Sollte als „posteriore Linie der kraniofazialen Balance“ bei normaler Entwicklung parallel zur hinteren Grenze der Mandibula verlaufen. CF3 stellt bei Delaire den „posterioren Mandibular-Pfeiler“ dar.
CF4	Würde im Normalfall bei natürlicher Kopfposition durch die obere Hälfte des anterioren Bogens des Atlas ziehen, unterhalb der Spitze den Dens axis schneiden und zur kaudalen Oberfläche des Os occipitale verlaufen. CF4 folgt auch der geraden oberen Fläche des primären und sekundären knöchernen Gaumens und schneidet, nach dem Punkt Pti, geringfügig den untersten Anteil der Pars squamosa ossis occipitalis. Bei Kindern liegt diese kraniopalatinale Linie CF4, verglichen mit dem Dens axis, in einer höheren Position als bei Erwachsenen.
CF5	Die „theoretische faziale Höhe“ ist senkrecht zu CF4 und läuft von Na` zu Me`.
CF6	Folgt bei normal entwickelten Kindern dem Unterrand der Mandibula und schneidet den Angulus mandibulae und die Linie CF3 im Gonion.
CF7	Bildet normal eine Tangente zu den Okklusalfächern der Prämolaren und verläuft leicht unterhalb der Unterkiefer-Inzisalkante.
CF8	Sollte durch ANS und gewöhnlich auch durch das Gonion ziehen.

Tab. 10: Idealer (normaler) Verlauf der Referenzlinien der Delaire-Analyse.

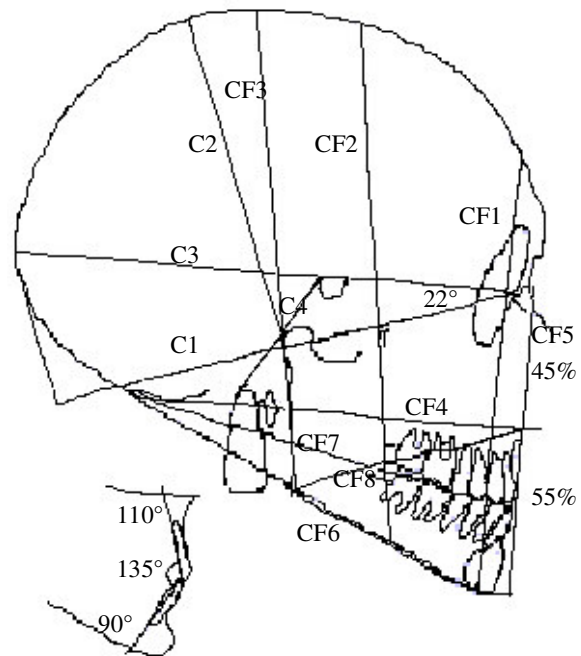


Abb. 19: Die kraniofaziale und dentale Analyse nach Delaire.

Die so erhaltenen Strecken- und Winkelwerte wurden in den Computer eingegeben und mit Microsoft Excel tabellarisch ausgewertet. In Zusammenarbeit mit Frau Dr. Imme Haubitz der Firma Grund EDV Systeme in Margetshöchheim wurden die Statistiken, Signifianzberechnungen, sowie die Grafiken mit dem Programm WinMedas berechnet. Die Endergebnisse wurden tabellarisch zusammengefaßt und in Microsoft Word 95 und 97 in die hier vorliegende Form gebracht.

5.1 Sollwerte

Als Sollwerte dieser Arbeit wurden die „Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth“ (Broadbent et al. 1975) herangezogen, die als Mittelwert von männlichen und weiblichen Patienten in jährlichen Abständen von 1 bis 18 Jahren auf Folien vorlagen. Diese Folien sollten nach der Delaire-Methode vermessen werden und so die Standardwerte liefern. Sie konnten jedoch unter bloßer Zuhilfenahme der „Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth“ von Broadbent et al. 1975 noch nicht ermittelt werden, da die Bolton-Standardschablonen leider das Schädeldach nicht zeigten. Auf den Schablonen ist nur das Viszerokranium anterior bis etwa 5,5 cm oberhalb des Nasions und das untere Neurokranium posterior bis etwa 4 cm oberhalb der Protuberantia occipitalis externa superior eingezeichnet. Um die Delaire-Analyse durchführen zu können wurde in dieser Arbeit das Kalottendach auf den Schablonen ergänzt. Anschließend wurden sie nach der Delaire-Analyse vermessen. Die Gesamtheit aller mit der Konstruktion des Schädeldaches verbundenen Werte mußten aus einer anderen Quelle hinzugefügt werden, da in den Bolton-Standardwerten der C. V. Mosby Company das Schädeldach nicht abgebildet ist.

Dekaban hatte 1977 in seinen „Tables of Cranial and Orbital Measurements, Cranial Volume, and Derived Indexes in Males and Females From 7 Days to 20 Years of Age“ die „Kopfhöhe von der Mitte der Linie, die den Boden der Gehörgänge verbindet zum Bregma“, gemessen. Diese Kopfhöhe wurde auf den Bolton-Schablonen, ausgehend von Unterrand des Gehörganges zum Bregma gemessen und mit dem anterioren und posterioren Kalottenende der Bolton-Schablonen verbunden. Erst nach genauer Übertragung der entsprechenden Werte aus den Dekaban-Tabellen für jedes Alter konnten die Vermessungen begonnen werden. Alle Messungen wurden im Abstand eines halben Jahres nochmals wiederholt.

So entstanden die in dieser Arbeit verwendeten Standardwerte.

Die modifizierten Bolton-Standard-Werte wurden nach der Delaire-Analyse für den Zeitraum 1-18 Jahre ausgemessen und hier in einer Tabelle aufgeführt:

Alter	Werte						
(Jahre)	Winkel (°)	Länge (cm)					
	C1/C3	C1	C2	C3	C4	CF1	CF2
1	24,13	13,21	11,78	14,48	-	14,17	14,76
2	24,00	14,30	12,10	15,50	-	14,60	15,65
3	24,80	14,50	12,65	16,00	-	15,50	16,30
4	24,11	14,75	12,70	15,95	-	15,65	16,70
5	24,20	14,99	12,80	16,29	-	16,05	16,90
6	25,29	15,00	13,00	16,55	-	16,25	17,10
7	25,41	15,00	12,80	16,60	-	16,34	17,00
8	25,00	15,07	12,82	16,70	-	16,35	16,95
9	25,50	15,27	12,90	16,89	-	16,40	17,35
10	26,00	15,40	12,85	17,10	-	16,50	17,45
11	26,50	15,50	13,00	17,20	-	16,70	17,60
12	26,40	15,60	12,95	17,33	-	16,72	17,70
13	27,00	15,55	13,20	17,44	-	17,00	18,00
14	25,90	15,95	12,95	17,65	-	17,15	18,05
15	25,00	16,02	13,00	17,53	-	17,50	18,60
16	24,90	16,15	12,80	17,74	-	17,40	18,40
17	25,70	16,17	13,39	17,82	-	17,81	18,75
18	26,13	16,21	13,31	17,80	-	18,02,	19,10

Alter	Werte							
(Jahre)	Länge (cm)							
	CF3	CF4	CF5	CF6	CF7	CF8	M-Pts	Pts-CP
1	14,50	12,30	7,36	10,30	12,49	5,89	3,52	2,50
2	15,30	13,80	8,00	11,30	12,53	6,40	3,62	2,90
3	15,77	14,25	8,49	11,80	13,10	6,65	3,76	2,93
4	16,00	13,68	8,69	12,00	13,34	6,90	3,92	3,10
5	16,30	14,30	9,11	12,90	14,11	7,20	4,04	3,16
6	16,25	14,24	9,36	12,90	14,20	7,21	4,10	3,27
7	16,20	14,03	9,62	13,20	14,46	7,35	4,19	3,32
8	16,07	14,20	9,78	13,20	14,51	7,32	4,46	3,33
9	16,30	14,56	10,12	13,50	14,73	7,65	4,30	3,47
10	16,30	14,91	10,32	14,00	14,87	7,73	4,33	3,49
11	16,40	14,62	10,60	13,70	14,60	7,84	4,50	3,50
12	16,55	14,70	10,89	14,50	15,30	8,05	4,45	3,61
13	16,55	14,35	10,99	14,90	15,63	8,07	4,58	3,60
14	16,60	15,05	11,35	14,88	15,40	8,50	4,61	3,65
15	16,80	14,20	11,65	15,50	15,81	8,58	4,55	3,76
16	16,55	14,64	11,79	15,11	15,50	8,75	4,70	3,67
17	16,96	14,69	11,80	15,55	15,80	8,80	4,69	3,76
18	17,05	14,55	11,97	15,25	15,55	8,86	4,61	3,86

Alter	Werte							
(Jahre)	Länge (cm)					Winkel (°)		
	CP-OI	ANS-Na`	ANS-IP	IP-Me`	ANS-Me`	I/CF4	I/CF6	I/i
1	7,18	3,12	2,10	2,10	4,21	96,00	98,50	142,50
2	7,76	3,55	2,22	2,22	4,45	99,50	94,00	148,00
3	7,80	3,72	2,38	2,38	4,75	100,20	94,00	146,00
4	7,70	3,81	2,42	2,42	4,84	99,00	91,40	151,00
5	7,79	4,01	2,55	2,55	5,10	98,10	92,20	151,00
6	7,60	4,25	2,56	2,56	5,11	99,80	90,03	146,00
7	7,50	4,35	2,63	2,63	5,27	103,40	89,10	143,00
8	7,29	4,49	2,65	2,65	5,29	108,00	90,00	135,00
9	7,49	4,72	2,70	2,70	5,40	110,00	91,60	133,00
10	7,58	4,64	2,83	2,83	5,67	110,00	92,00	135,00
11	7,50	4,78	2,90	2,90	5,80	110,00	92,20	135,00
12	7,50	4,99	2,95	2,95	5,90	109,50	90,50	133,50
13	7,35	5,03	2,98	2,98	5,96	110,00	91,00	134,20
14	7,69	5,13	3,10	3,10	6,20	110,70	91,80	132,00
15	7,70	5,31	3,16	3,16	6,32	110,00	90,50	134,50
16	7,83	5,37	3,20	3,20	6,40	108,50	90,00	134,50
17	7,70	5,30	3,25	3,25	6,50	109,50	89,00	137,00
18	7,73	5,45	3,26	3,26	6,52	109,50	88,00	137,00

Tab. 11: Modifizierte Bolton-Standard-Werte für die Delaire-Analyse.

Die erhaltenen Standardwerte wurden dann zu den Ergebnissen aus den untersuchten Fernröntgenbildern der Kraniosynostose-Patienten in Relation gesetzt. Nur anhand von Standardwerten kann man Vergleiche zwischen physiologischen und pathologischen Formen feststellen, prä- und postoperatives Wachstum des Neuro- und Viszerokraniums

vergleichen, beziehungsweise das postoperative Wachstum mit dem physiologischen in Relation setzen.

5.2 Auswertungsproblematik

Die Daten wurden in einem halbjährigen Abstand zweifach vermessen und so überprüft. Durch Ungenauigkeiten bei der Fernröntgenaufnahme wie z.B. durch eventuelle Bewegungsunschärfen, Doppelkonturen, oder nicht lege artis eingenommene Unterkieferposition kann jedoch ein ungenauer Meßwert entstehen. Solche Fernröntgenaufnahmen konnten nicht zur Auswertung herangezogen werden. Bei geringfügigen Doppelkonturen des Unterkiefers bis zu 2 mm wurden diese gemittelt.

Aufnahmen mit zu extremer Mundöffnung wurden nicht mit einbezogen.

Auch Aufnahmen, die andernorts durchgeführt worden waren, oder eine vergrößerte Darstellung zeigten, wurden aus der Datenaufnahme ausgeschlossen.

Bei den Fernröntgenbildern, die aufgrund einer nicht ordnungsgemäßen Positionierung der Patienten nicht den gesamten Schädel zeigten, wurde zum Teil konturgemäß rekonstruiert, jedoch bei zu großen Ungenauigkeiten nicht miteinbezogen.

Bei den ersten postoperativen Aufnahmen zeigte sich häufig die erfolgte Osteotomie im Bereich der Sutura frontonasalis. Die Positionierung der Punkte M und FM erfolgte dann durch Konstruktion in Übereinstimmung mit den präoperativen Aufnahmen.

Die für jedes Alter einzeln bestimmten Bolton-Standard-Schablonen, die leider auf den zur Verfügung stehenden Folien nur ohne Kalottendach abgebildet sind, wurden mit Meßwerten nach Dekaban (1977) ergänzt und ein vollständiges Kalottendach für jedes Alter nach genausten Maßstäben konstruiert. Nur so war eine Ermittlung der Daten überhaupt möglich, da das Kalottendach ein entscheidender Begrenzungsfaktor in der Delaire-Analyse ist. Da die Auswertung und der Vergleich der Meßwerte erst mit linear fortschreitendem Wachstum des Schädels nach dem 3. Lebensjahr möglich ist, wurden nur Röntgenaufnahmen nach dem 3. Lebensjahr ausgewertet.

6 Patientengut

Bedingungen für die Aufnahme in diese Arbeit waren das Mindestalter der Patienten von 3 Jahren und ein in relativ geschlossener Position stehender Unterkiefer auf dem Fernröntgenbild. Gute Qualität der Fernröntgenaufnahmen und eine einheitliche Aufnahmetechnik wurden weiterhin vorausgesetzt.

Diese Kriterien erfüllten 81 Patienten, von denen insgesamt 183 Fernröntgenbilder ausgewertet werden konnten. Es wurden 38 männliche und 43 weibliche Patienten untersucht.

Syndrom	männlich	weiblich	n	%
Saethre-Chatzen	12	18	30	37,0 %
Crouzon	13	11	24	30,0 %
Pfeiffer	3	3	6	7,0 %
Apert	6	7	13	16,0 %
Cohen	2	1	3	4,0 %
Muenke	2	3	5	6,0 %
Gesamt	38	43	81	100 %

Tab. 12: Anzahl, Geschlechtsverteilung und Diagnosezuordnung der ausgewerteten Patienten.

Im Patientengut der Universitätsklinik für MKG-Chirurgie Würzburg zeigt sich als häufigste Diagnose das Saethre-Chatzen-Syndrom mit 37,0 % (30 Patienten), gefolgt vom Crouzon-Syndrom mit 30,0 % (24 Patienten) sowie Apert-Syndrom mit 16,0 % (13 Patienten).

Die folgende Tabelle 13 stellt die Alters- und Geschlechtsverteilung der ausgewerteten Patienten vor.

Syndrom	Geschlecht				Durchschnittsalter (Jahre)	
	männlich:		weiblich:			
	n	%	n	%	MW	ST
Saethre-Chotzen	12	32,0 %	18	42,0 %	4,8	6,4
Crouzon	13	34,0 %	11	26,0 %	5,3	6,3
Pfeiffer	3	8,0 %	3	7,0 %	8,1	9,7
Apert	6	16,0 %	7	16,0 %	3,3	5,0
Cohen	2	5,0 %	1	2,0 %	4,2	3,6
Muenke	2	5,0 %	3	7,0 %	2,4	3,9
Gesamt	38	100,0 %	43	100,0 %	4,8	6,2

Tab. 13: Geschlechtsverteilung und Alter der einzelnen Syndromgruppen.

MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung

Die Geschlechtsverteilung weist beim Saethre-Chotzen-Syndrom eine höhere weibliche Inzidenz auf, während beim Crouzon-Syndrom eine Tendenz zu mehr männlichen Patienten erkennbar ist. Beim Apert-Syndrom ist die Geschlechtsverteilung ausgeglichen. Das Durchschnittsalter aller untersuchten Kraniosynostosepatienten bei den röntgenologischen Aufnahmen liegt bei 4,8 Jahren.

Das durchschnittliche Alter der Kinder bei den postoperativen Messungen wird in Tabelle 14 dargestellt.

Syndrom	n	%	MW (Jahre)	ST (Jahre)	p
Saethre-Chotzen	29	39,0 %	6,51	5,52	0,11
Crouzon	20	27,0 %	5,73	2,69	
Pfeiffer	5	7,0 %	11,25	8,87	
Apert	12	16,0 %	7,13	3,70	
Cohen	3	4,0 %	8,22	0,98	
Muenke	5	7,0 %	4,49	3,22	
Gesamt	74	100,0 %	6,65	4,76	

Tab. 14: Syndromgruppen und Alter zum Zeitpunkt der 1. postoperativen Messung bei den 74 Patienten mit nach Delaire auswertbaren postoperativen Röntgenaufnahmen, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test.

Das durchschnittliche Alter bei der ersten postoperativen Röntgenuntersuchung liegt bei 6,65 Jahren. Das relativ hohe Durchschnittsalter der Pfeiffer-Syndrom-Patienten ist durch einen einzelnen älteren Patienten der zu erklären, der erst mit 17 Jahren operiert wurde.

Als wichtige Erkenntnis aus den hier angeführten Mittelwerten läßt durch die Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis H-Test ermitteln, daß die Patienten nicht signifikant verschieden alt waren ($p=0,11$). Somit können die Schädel-Meßwerte direkt miteinander verglichen werden.

7 Ergebnisse

7.1 Auswertung der präoperativen Röntgenaufnahmen

Präoperative Fernröntgenbilder der untersuchten Syndrom-Patienten konnten in den Archiven der Universitätsklinik Würzburg in nur wenigen Fällen gefunden werden. Bei 7 Saethre-Chatzen-Patienten wurden insgesamt 7 präoperative Röntgenbilder, bei 10 Crouzon-Syndrom-Kindern 10 präoperative Bilder ausgewertet. Weiterhin konnten von 2 Pfeiffer-Patienten insgesamt 2 Fernröntgenbilder, von 2 Apert-Syndrom-Patienten ebenfalls 2 Bilder und von einem Muenke-Syndrom-Kind 1 Fernröntgenbild untersucht werden. Diese relativ niedrige Anzahl liegt auch an der Forderung des Mindestalters von 3 Jahren, die die Delaire-Analyse bei der Vermessung stellt.

7.1.1 Alter bei präoperativen Fernröntgenaufnahmen

Das Alter der Syndrom-Kinder zum Zeitpunkt der insgesamt 22 präoperativen Fernröntgenaufnahmen wird in Tabelle 15 gezeigt.

Syndrom			Alter (Jahre)	
	n	%	MW	ST
Saethre-Chatzen	7(-2)	32,0 %	(10,4) 5,5	(7,9) 2,35
Crouzon	10(-2)	46,0 %	(11,8) 6,1	(12,4) 3,56
Pfeiffer	2	9,0 %		
Apert	2	9,0 %		
Cohen	-	-		
Muenke	1	4,0 %		
Gesamt	22	100,0%		

Tab. 15: Syndromverteilung und Alter bei 22 Patienten mit ausgewerteten präoperativen Fernröntgenaufnahmen (Beim Saethre-Chatzen- und beim Crouzon-Syndrom sind jeweils 2 ältere Patienten im Alter von 15 Jahren bis 40 Jahren nicht mit in die Altersdurchschnitts-Auswertung eingeflossen, da ein wenig aussagekräftiger präoperativer Mittelwert entstehen würde)

Aufgrund der geringen Anzahl sind nur bei Saethre-Chatzen-Patienten (n=7) und Crouzon-Patienten (n=10) aussagekräftige Werte zu ermitteln.

Der hohe Mittelwert (MW) und die ebenfalls hohe Standardabweichung (ST) machen deutlich, daß Röntgenaufnahmen von sehr jungen Kindern oft nur unzureichend ausgewertet werden konnten.

7.1.2 Auswertung der präoperativen Schädelmaße nach Delaire

7.1.2.1 Präoperative Schädelmaße

In der folgenden Tabelle 16 werden die präoperativen Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (ST) bei den Syndromen Saethre-Chatzen (n=7) und Crouzon (n=10) aufgeführt. Die übrigen Syndrom-Gruppen wurden wegen der mangelnden Aussagefähigkeit (n=2) nicht einbezogen.

Meßwerte	Saethre-Chatzen		Crouzon		p
	MW	ST	MW	ST	
<C1/C3	25,8°	4,6°	23,3°	1,9°	0,14
C1	12,6 cm	1,0cm	14,9 cm	1,3 cm	0,0032**
C2	13,6	0,8	13,5	0,7	0,92
C3	13,9	0,9	16,0	1,2	0,0016**
C4	4,8	0,5	4,7	0,5	0,92
CF1	18,9	2,0	16,1	2,1	0,020*
CF2	19,6	2,5	19,6	1,7	0,89
CF3	18,1	1,4	17,8	0,9	0,60
CF4	12,4	1,1	14,1	1,6	0,030*
CF5	10,5	1,4	10,2	1,3	0,66
CF6	12,9	1,2	12,6	1,7	0,81
CF7	13,6	1,0	13,5	1,0	0,74

CF8	7,3	1,1	7,3	0,8	0,89
M-Pts	4,0	0,5	4,5	0,7	0,21
Pts-CP	3,1	0,5	3,1	0,4	0,81
CP-OI	5,6	1,5	7,3	1,2	0,0038**
ANS-Na`	4,3	0,5	4,2	0,6	0,81
ANS-IP	3,1	0,6	3,0	0,4	0,89
IP-Me`	3,1	0,6	3,0	0,4	0,89
ANS-Me`	6,1	1,1	6,0	0,8	0,96
I/CF4	107,3°	12,4°	105,7°	10,2°	0,74
i/CF6	86,3°	10,0°	93,5°	11,5°	0,16
I/i	129,9°	11,8°	135,8°	10,4°	0,23

Tab. 16: Präoperative Meßwerte [° bzw. cm] der Saethre-Chatzen- und Crouzon-Patienten
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung. p aus dem U-Test nach Mann und Whitney

Durch p wird ausgedrückt ob ein signifikanter Unterschied vorliegt. Wenn $p < 0,05$ ist, dann liegt ein signifikanter Unterschied zwischen den Meßwerten vor, der mit einem Stern oder mehreren Sternsymbolen bei höherer Signifikanz gekennzeichnet ist.

7.1.2.2 Altersabhängigkeit der präoperativen Schädelmaße

Tabelle 17 stellt dar, ob beim Saethre-Chatzen-Syndrom oder beim Crouzon-Syndrom bestimmte präoperative Schädelmaße in besonderem Maße vom Alter abhängig sind. Rho beschreibt das Ausmaß um wieviel die jeweilige Strecke oder der Winkel gewachsen ist und p zeigt ob dieses Wachstum signifikant ist.

Meßwerte	rho	p
<C1/C3	0,54	0,011*
C1	-0,12	0,6
C2	0,42	0,055
C3	-0,01	0,98
C4	0,56	0,0080**
CF1	0,50	0,020*
CF2	0,84	0,00005***
CF3	0,68	0,0007***
CF4	-0,01	0,99
CF5	0,89	0,00005***
CF6	0,70	0,0004***
CF7	0,72	0,0003***
CF8	0,75	0,0001***
M-Pts	0,44	0,046*
Pts-CP	0,72	0,0002***
CP-OI	-0,39	0,082
ANS-Na`	0,69	0,0006***
ANS-IP	0,90	0,00005***
IP-Me`	0,90	0,00005***
ANS-Me`	0,89	0,00005***
I/CF4	0,31	0,17
i/CF6	-0,50	0,021*
I/i	0,05	0,84

Tab. 17: Altersabhängigkeit der präoperativen Schädelmaße bei Saethre-Chatzen- und Crouzon-Patienten
rho und p aus der Spearman'schen Rangkorrelation

Als altersunabhängig erweisen sich die Längen von C1, C3 und CF4 sowie die Winkel I/i und I/CF4. Altersabhängigkeiten von C2 und CP-OI sind nachweisbar, jedoch nicht signifikant. Alle anderen Abstände und Winkel nehmen mit dem Alter zu, insbesondere CF2, CF5, ANS-IP, IP-Me`, ANS-Me` (Signifikanzniveau $p=0,00005$ – $p=0,046$).

An der Schädelbasis wächst mit steigendem Alter vor allem der Wert C4 (die Strecke Od-Clp) sowie der Winkel C1/C3. C1 (M-OI), C3 (M-Clp-posteriore Schädelkalotte) und C2 (Senkrechte auf dem Mittelpunkt von C1-Schädelkalotte) nehmen dagegen kaum zu. Im Bereich des Gesichtsschädels hängen die Strecken CF2, CF5, CF8, CF7, CF6, CF3 und CF1 signifikant vom Alter ab. Sie zeigen das signifikante Wachstum des Viszerokraniums (Signifikanzniveau $p=0,00005$ – $p=0,02$).

7.2 Auswertung der postoperativen Schädelröntgenaufnahmen

7.2.1 Auswertung der einzelnen untersuchten Parameter

Von 74 Patienten konnten postoperative Röntgenbilder in der vorliegenden Arbeit nach Delaire (1978) analysiert werden. Da jedoch nur bei Saethre-Chatzen-, Crouzon- und Apert-Patienten genügend Fernröntgenaufnahmen zur Verfügung standen, um aussagekräftige Untersuchungsergebnisse zu erhalten, wurden die übrigen Syndromgruppen ausgeschlossen. Bei 29 Saethre-Chatzen-, 20 Crouzon- und 12 Apert-Kindern wurden jeweils die postoperativen Fernröntgenaufnahmen nach Delaire vermessen.

7.2.1.1 Winkel C1/C3

Die Werte bezüglich des Winkels C1/C3 aus der 1. postoperativen Röntgenaufnahme bei Kindern mit Saethre-Chatzen-, Crouzon- und Apert-Syndrom werden in der folgenden Tabelle 18 wiedergegeben.

Syndrome	n	MW (°)	ST (°)	p
Saethre-Chatzen	29	25,04°	4,46°	0,18
Crouzon	20	23,90°	3,15°	
Apert	12	25,57°	2,39°	
Gesamt	61			
Sollwert		22,00°		

Tab. 18: Vergleich der Winkel C1/C3, entnommen aus den postoperativen Röntgenbildern der 3 aussagekräftigsten Syndromarten
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Der Winkel C1/C3 ist bei den 3 auswertbaren Patientenkollektiven nicht signifikant verschieden, jedoch gegenüber dem altersunabhängigen Sollwert von 22,0° leicht erhöht.

7.2.1.2 C1

Die Strecke C1 wurde in den postoperativen Röntgenbildern bei Kindern mit Saethre-Chotzen-, Crouzon- und Apert-Syndrom ausgemessen und verglichen. Die entsprechenden Werte sind in Tab. 19 dargestellt.

Syndrome	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	12,78	1,07	0,00003***
Crouzon	20	14,43	1,03	
Apert	12	14,13	1,33	
Gesamt	61			

Tab. 19: Untersuchung der Strecke C1 bei den 3 verschiedenen Patientenkollektiven Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert post operationem
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die kraniofaziale Basallinie C1 war bei Saethre-Chotzen-Patienten signifikant kürzer als bei Crouzon- und Apert-Patienten. Wegen der geringen Anzahl wurden die Werte für Pfeiffer-, Muenke- und Cohen-Syndrom nicht aufgeführt.

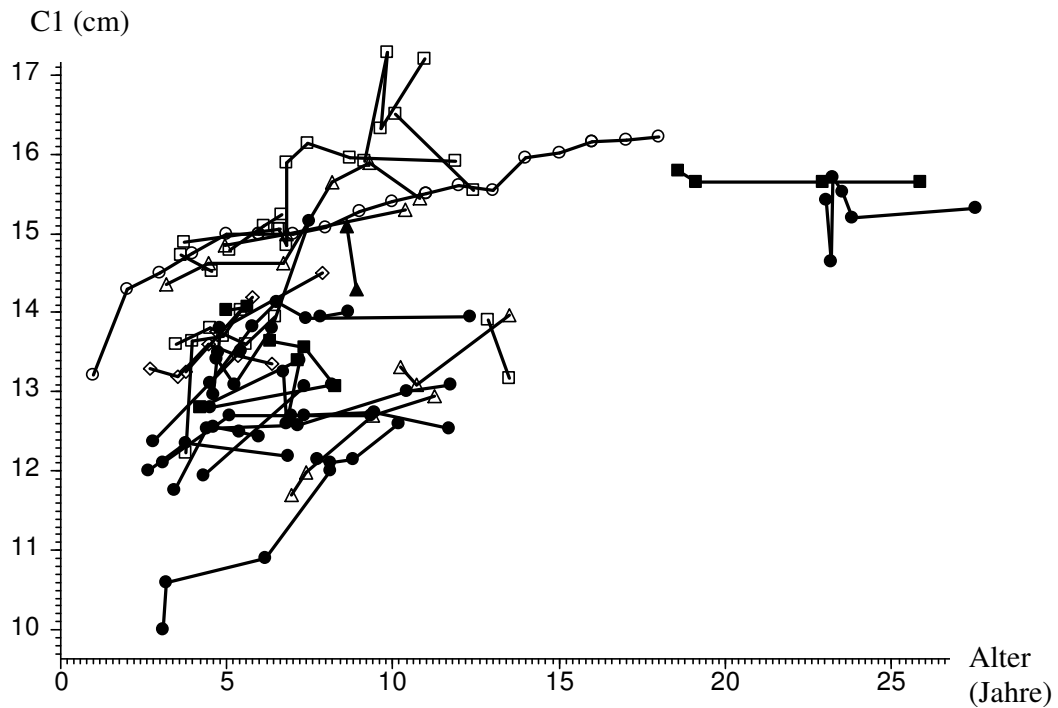


Abb. 20: Darstellung der postoperativen C1-Werte
 o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 ◌ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

Wie oben in Tabelle 19 beschrieben liegen die Werte bei den Saethre-Chotzen-Patienten (MW=12,78 cm) unter den Ergebnissen der Crouzon- und Apert-Kinder und ebenfalls unter den Bolton-Standard-Werten.

7.2.1.3 M-Pts

Im Folgenden wird M-Pts, die Teilstrecke von C1 bei den verschiedenen Syndromen verglichen.

Syndrome	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	3,82	0,44	0,071
Crouzon	20	4,06	0,53	
Apert	12	4,12	0,45	
Gesamt	61			

Tab. 20: Untersuchung der Teilstrecke von C1 bei den ausgewerteten Syndromen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Teilstrecke M-Pts weist in der Auswertung keinen signifikanten Unterschied unter den betrachteten Syndromen auf. Es liegt also kein prägnanter Längenunterschied in dieser Teilstrecke vor. Die Gesamtstrecke C1 war jedoch bei den Saethre-Chotzen-Patienten signifikant kürzer als bei den Crouzon- und Apert-Patienten.

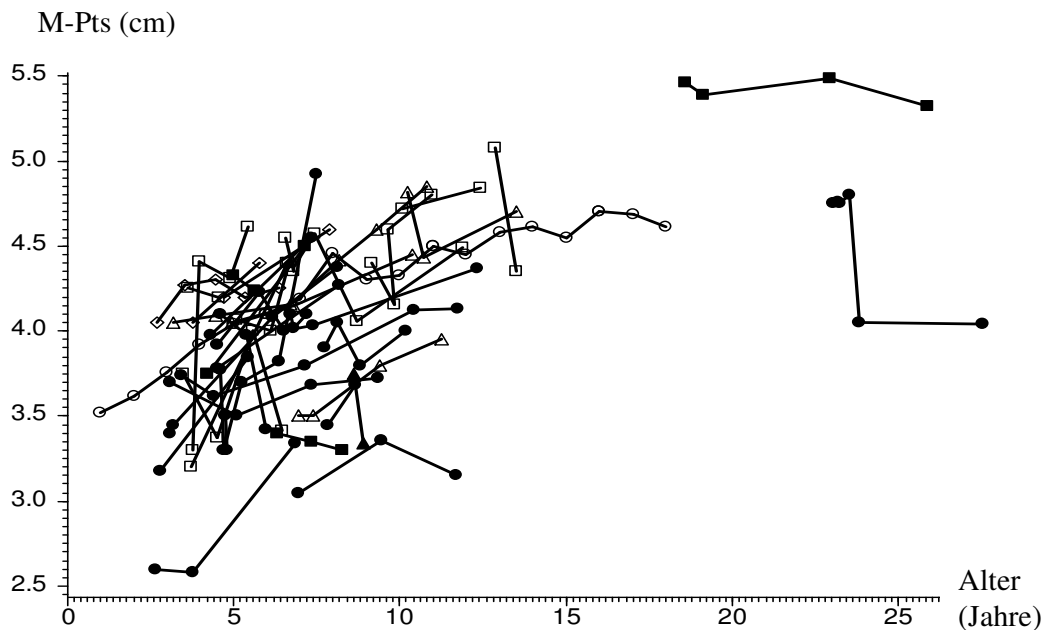


Abb. 21: Verlauf der Teilstrecke M-Pts bei den untersuchten Patienten
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
◻ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.4 Pts-CP

Für die Strecke Pts-CP wird ebenfalls ein postoperativer Vergleich unter den verschiedenen Syndromen durchgeführt.

Syndrome	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	3,01	0,43	0,77
Crouzon	20	3,07	0,61	
Apert	12	3,01	0,45	
Gesamt	61			

Tab. 21: Untersuchung der Teilstrecke Pts-CP und Vergleich der postoperativen Werte
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Zwischen den Teilstrecken Pts-CP, die für jedes Syndrom untersucht wurden, konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Das Saethre-Chotzen-Syndrom unterscheidet sich weder im anterioren (M-Pts) noch im mittleren Abschnitt (Pts-CP) der Strecke C1 von den anderen aufgeführten Syndromgruppen.

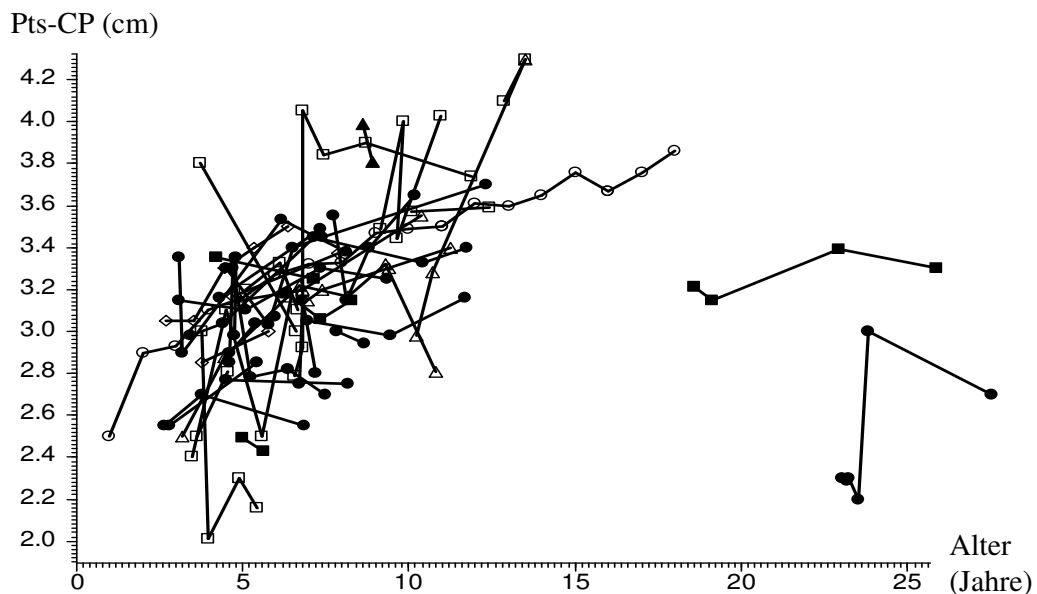


Abb. 22: Darstellung der gemessenen Pts-CP-Werte
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
€ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.5 CP-OI

Die Teilstrecke CP-OI wird in der folgenden Tabelle für die Syndrome Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert untersucht.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	5,95	1,16	0,00081***
Crouzon	20	7,25	1,02	
Apert	12	6,92	1,14	
Gesamt	61			

Tab. 22: Analyse der Teilstrecke von C1 bei den angeführten Syndromen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Teilstrecke CP-OI unterscheidet sich signifikant: Beim Saethre-Chotzen-Syndrom ist sie kürzer. CP-OI ist die einzige Teilstrecke von C1, die für deren kürzere Länge verantwortlich ist.

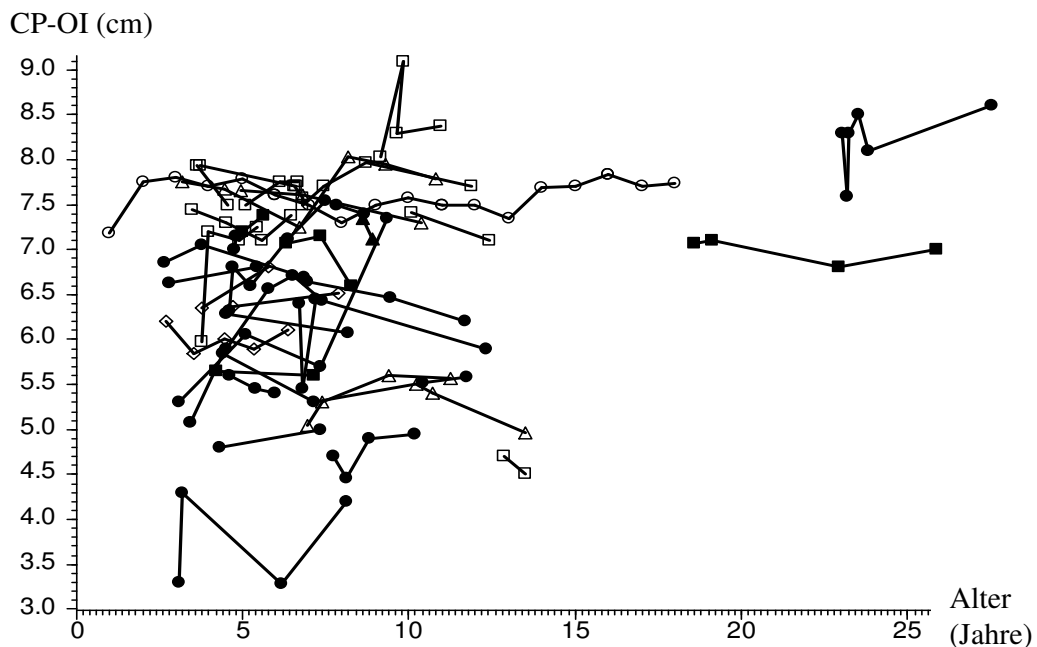


Abb. 23: Verlauf der Teilstrecke CP-OI bei den einzelnen Syndromarten
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
■ = Crouzon-Syndrom, □ = Pfeiffer-Syndrom, △ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.6 C2

Die Strecke C2, die „kraniale Höhe“ (Delaire 1978), wird anhand der postoperativen Röntgenaufnahmen für Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert vermessen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	13,24	0,79	0,00005***
Crouzon	20	13,45	0,78	
Apert	12	15,00	1,13	
Gesamt	61			

Tab. 22: Die Strecke C2 im Vergleich bei den 3 aussagekräftigen Syndromarten
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Strecke C2, die „kraniale Höhe“ (Delaire 1978), weist beim Apert-Syndrom einen signifikant größeren Wert auf als bei den anderen beiden Syndromen. Während die beiden anderen Syndrome bei einem Durchschnitt von etwa 13,34 cm liegen, erreichen die Apert-Patienten einen Mittelwert von 15,00 cm.

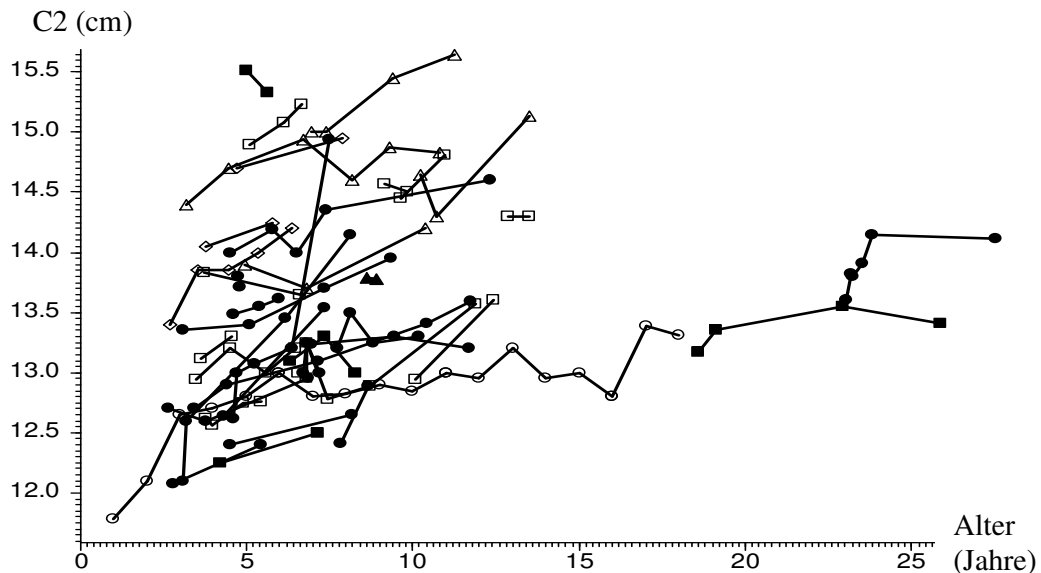


Abb. 24: Verlauf der Strecke C2 bei den untersuchten Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
€ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.7 C3

Die „superiore Linie der kranialen Basis“ C3 (Delaire 1978) wird analysiert. Die verschiedenen Ergebnisse der Syndromgruppen sollen verglichen werden.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	14,09	1,18	0,00008***
Crouzon	20	15,58	0,91	
Apert	12	15,49	1,51	
Gesamt	61			

Tab. 23: C3 bei den 61 Patienten mit nach Delaire auswertbaren postoperativen Fernröntgenaufnahmen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianz-analyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Das Saethre-Chatzen-Patienten-Kollektiv zeigt hinsichtlich der Strecke C3 eine signifikante Abweichung im Vergleich zu den Crouzon- und Apert-Patienten. Die obere Linie der Schädelbasis ist beim Saethre-Chatzen-Syndrom kürzer ausgeprägt.

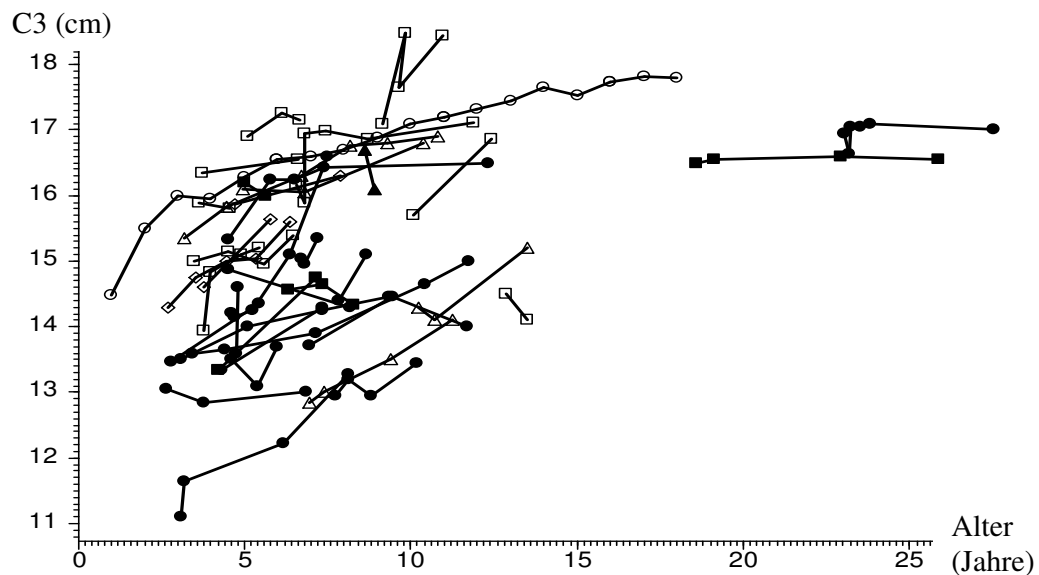


Abb. 25: Verlauf der „oberen Linie der kranialen Basis“ C3 bei den analysierten Syndrom-Kindern
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chatzen-Syndrom,
◌ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.8 C4

Die Strecke C4, auch als „Basilarlinie“ (Delaire 1978) bezeichnet, wird bei den drei Syndromen vermessen und verglichen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	4,54	0,52	0,21
Crouzon	20	4,72	0,49	
Apert	12	4,77	0,35	
Gesamt	61			

Tab. 24: Vergleich der Werte von C4 bei den aussagekräftigen Syndromen
 MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

C4 ist bei den 3 Syndromarten nicht signifikant verschieden. Dieser basillare Abstand, die Strecke vom Processus clinoideus posterior zum posteroinferioren Anteil des Apex des Dens axis zeigt bei den untersuchten Syndromgruppen kaum einen Unterschied. Für C4 konnten wegen fehlender Sollwertmessungen keine Normalvergleichswerte aufgeführt werden. Dieser Meßwert wird in den aufgefundenen kephalometrischen Analysemethoden nur von Delaire untersucht.

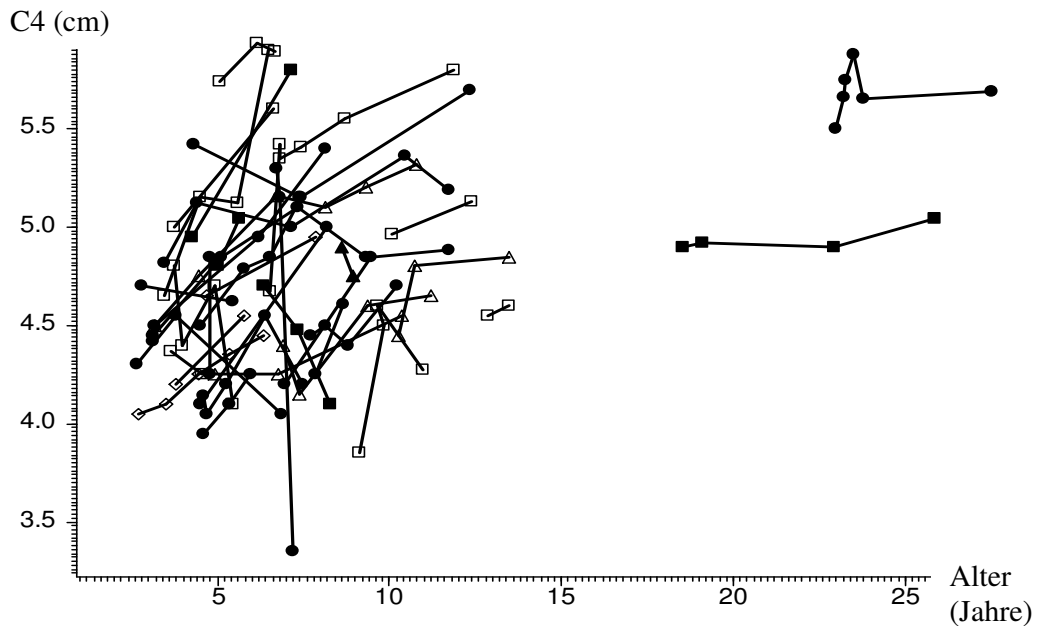


Abb. 26: Verteilung der C4-Werte bei den untersuchten Syndrompatienten
 o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 ◐ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.9 CF1

Die vordere Linie der kraniofazialen Balance CF1 im postoperativen Vergleich:

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	17,38	2,24	0,034*
Crouzon	20	17,01	1,76	
Apert	12	18,39	2,57	
Gesamt	61			

Tab. 25: Vergleich der in den postoperativen Röntgenaufnahmen gemessenen CF1-Werte
 MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Strecke CF1 ist beim Apert-Syndrom länger als bei den beiden anderen Syndromarten. CF1 steht senkrecht auf C3 und der Lamina cribrosa ossis ethmoidalis und verläuft normalerweise durch die obere Apertur des Canalis nasopalatinus.

CF1, CF2 und CF3 werden verwendet, um das antero-posteriore Gleichgewicht der fazialen Strukturen in Relation zum anterioren Schädel zu untersuchen. Beim Apert-Syndrom besteht demnach ein signifikanter Unterschied in der anterioren Schädelhöhe.

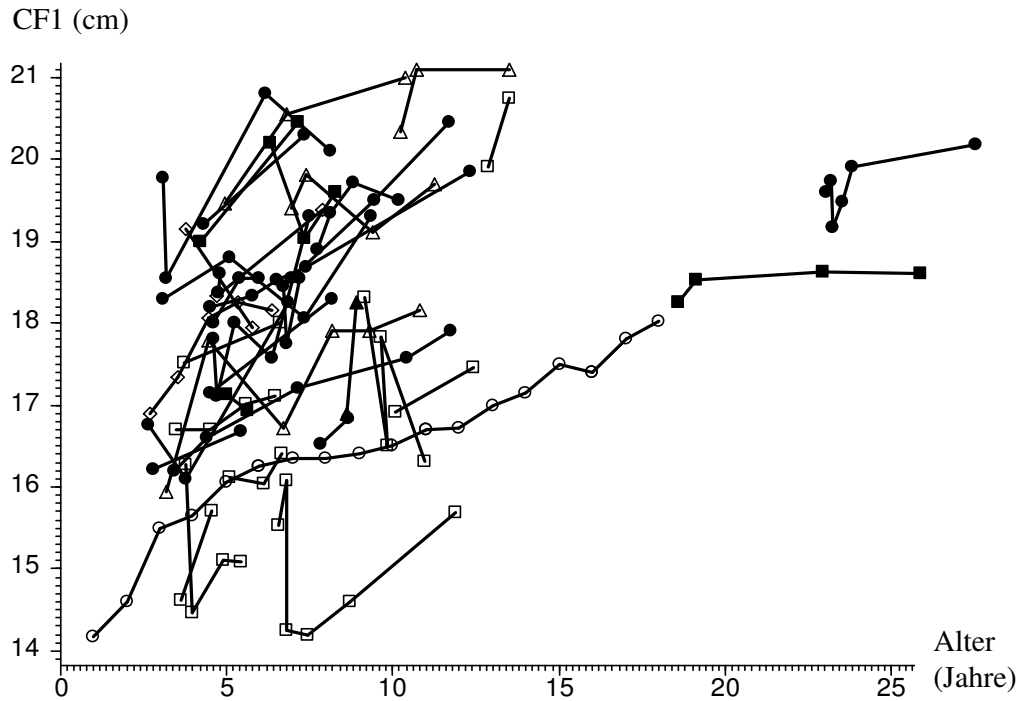


Abb. 27: CF1-Werte der analysierten postoperativen Syndrombilder im Vergleich untereinander und zu den Bolton-Standard-Werten

o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 € = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

Es fällt auf, daß im Vergleich zum Altersdurchschnittswert nach Bolton fast alle Syndrom-Werte außer einigen Crouzon-Werten wesentlich erhöht sind. Die Apert-Messungen sind dabei am deutlichsten länger und unterscheiden sich auch von den anderen untersuchten Syndromen signifikant.

7.2.1.10 CF2

CF2 stellt nach Delaire (1978) die „mittlere Linie der kraniofazialen Balance“ dar. Nach der Analyse der postoperativen Röntgenbilder werden die CF2-Meßwerte der angeführten Syndrome untersucht.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	18,85	1,70	0,017*
Crouzon	20	18,64	1,69	
Apert	12	20,35	1,44	
Gesamt	61			

Tab. 26: Auswertung der Strecke CF2 in den postoperativen Fernröntgenaufnahmen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Beim Apert-Syndrom ist die Strecke CF2 signifikant länger als bei Saethre-Chotzen oder Crouzon. Wie die Strecke CF1 ist auch CF2 ein Meßwert des anterioren Schädels und beim Apert-Syndrom länger als bei Saethre-Chotzen- oder Crouzon-Patienten.

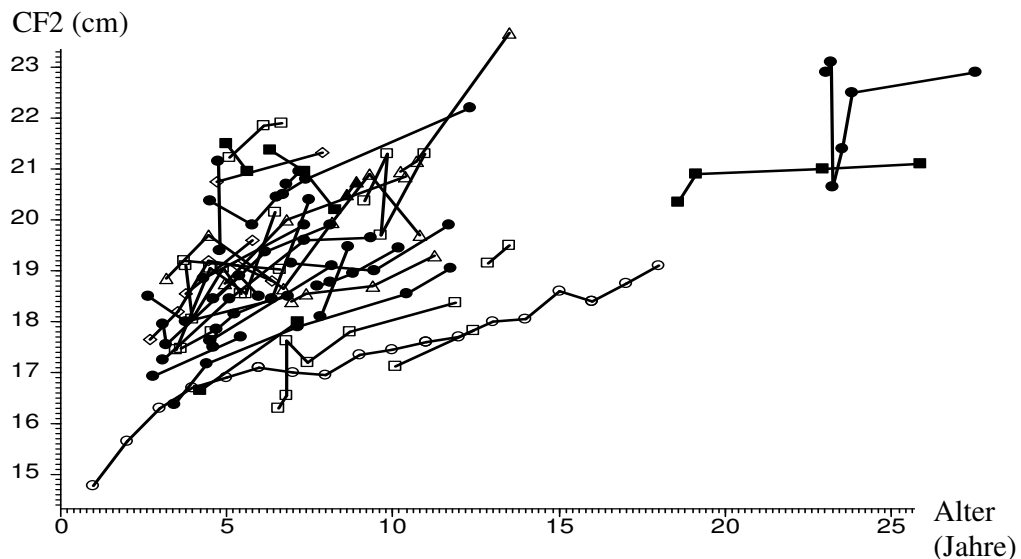


Abb. 28: Verlauf der „mittleren Linie der kraniofazialen Balance“ CF2 für die syndromalen Kraniosynostosen im Diagramm

o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
○ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.11 CF3

CF3 stellt nach Delaire 1978 die „posteriore Linie der kraniofazialen Balance“ dar. Aus den postoperativen Röntgenbildern wurden die folgenden Meßwerte entnommen:

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	17,47	1,31	0,00011***
Crouzon	20	17,60	0,83	
Apert	12	19,29	1,01	
Gesamt	61			

Tab. 27: Betrachtung der CF3-Werte bei den Syndromen Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Es ist eine signifikant längere Strecke CF3 beim Apert-Syndrom zu erkennen. CF1, CF2 und CF3 zeigen beim Apert-Syndrom eine signifikant größere Länge. Das Gleichgewicht der fazialen Strukturen in Relation zum anterioren Kranium ist hier in Richtung anteriores Kranium verschoben.

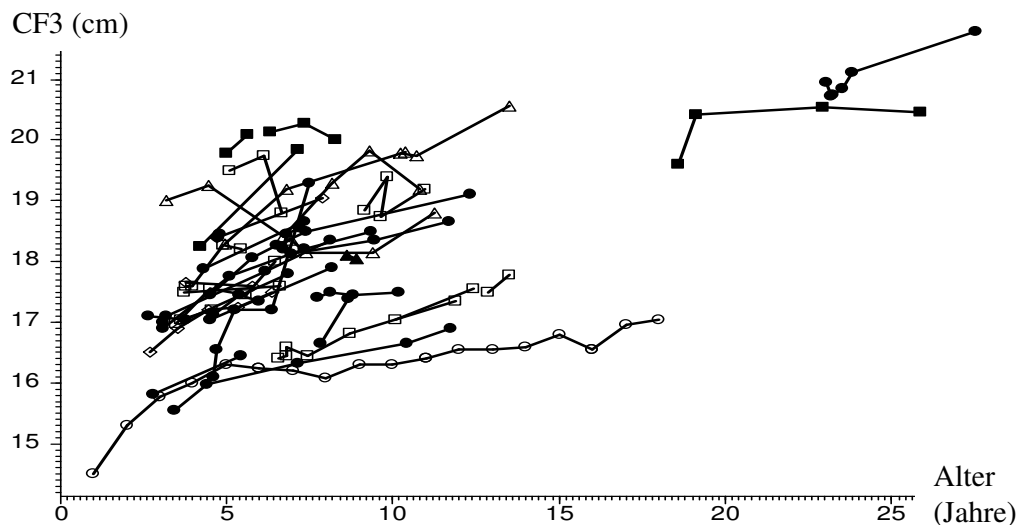


Abb. 29: Verteilungsbild der Analyse-Werte der Saethre-Chotzen-, Crouzon- und Apert-Kinder im Vergleich mit dem Altersdurchschnittswert nach Bolton
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
◐ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.12 CF4

Die Linie CF4 wurde anhand der Fernröntgenaufnahmen vermessen und nun werden die Ergebnisse der Syndrome Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert verglichen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	12,34	1,03	0,0011**
Crouzon	20	13,68	1,20	
Apert	12	13,40	1,49	
Gesamt	61			

Tab. 28: CF4 aus den postoperativen Fernröntgenanalysen nach Delaire
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Strecke CF4 stellt sich beim Saethre-Chotzen-Syndrom signifikant kürzer dar als bei den anderen aufgeführten Syndromen.

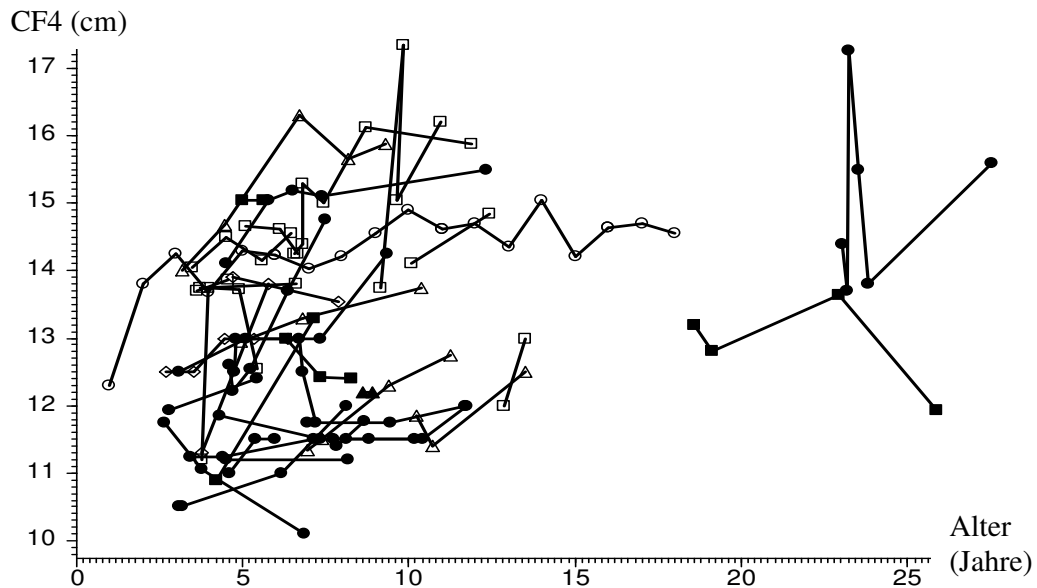


Abb. 30: Die CF4-Werte der Patienten mit prämaternen Kraniosynostosen im Vergleich
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
◐ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.13 CF5

CF5, nach Delaire (1978) auch als „theoretische Gesichtshöhe“ bezeichnet, wird im Folgenden untersucht und für die angeführten Syndrome verglichen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	9,44	1,51	0,082
Crouzon	20	9,29	0,79	
Apert	12	9,85	0,51	
Gesamt	61			

Tab. 29: CF5, die theoretische Gesichtshöhe im Vergleich der untersuchten Syndrome
MW=Mittelwert und ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

7.2.1.14 ANS-Na`

ANS-Na`, die Teilstrecke von CF5 wird bei den Patienten mit Saethre-Chatzen-, Crouzon- und Apert-Syndrom untersucht.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	3,98	0,44	0,041*
Crouzon	20	3,85	0,41	
Apert	12	3,65	0,32	
Gesamt	61			

Tab. 30: Vergleich der ANS-Na`-Werte zwischen den vorgestellten Syndromen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Die Teilstrecke ANS-Na` ist im Gegensatz zur Gesamtstrecke CF5 beim Apert-Syndrom signifikant verkürzt. Dies spricht für die auffällige Mittelgesichtshypoplasie, die beim Apert-Patienten besonders ausgeprägt ist.

7.2.1.15 ANS-Me`

ANS-Me` als zweite Teilstrecke von CF5 wurde bei den analysierten Syndromtypen ausgemessen und verglichen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	5,46	0,88	0,0014**
Crouzon	20	5,45	0,59	
Apert	12	6,24	0,56	
Gesamt	61			

Tab. 31: Untersuchung der zweiten Teilstrecke ANS-Me` bei den angeführten Syndromtypen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Der Mittelwert von ANS-Me` ist beim Apert-Syndrom signifikant erhöht. Während die Kinder mit Saethre-Chotzen- und Crouzon-Syndrom einen Mittelwert von etwa 5,45 cm aufweisen, sind es beim Apert-Syndrom im Mittel 6,24 cm.

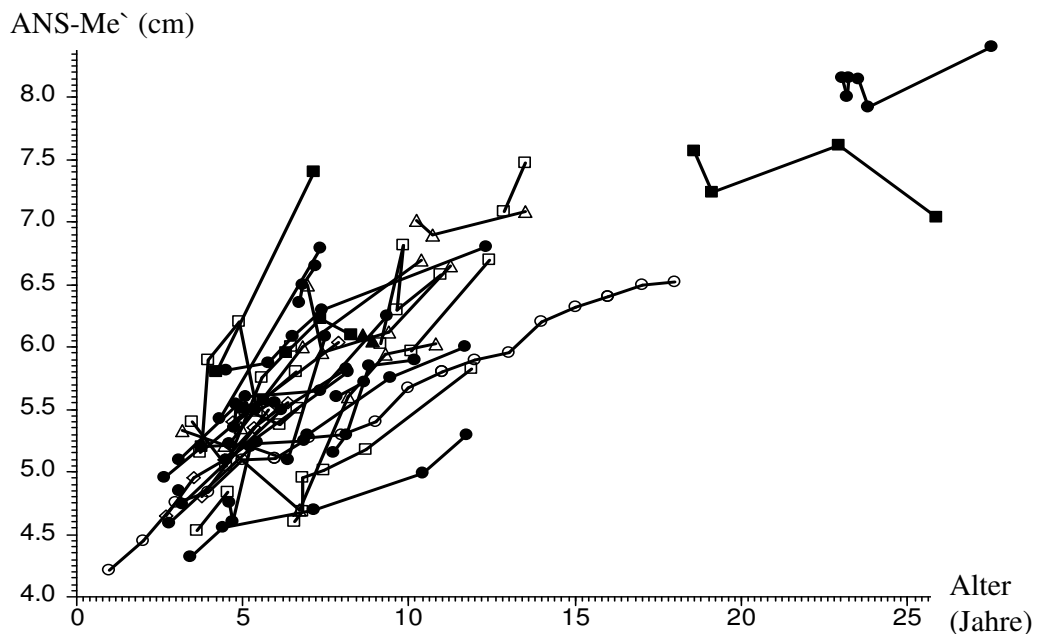


Abb. 31: Verteilung der ANS-Me`-Werte bei den untersuchten Syndrom-Patienten
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
€ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.16 ANS-IP

Die Teilstrecke ANS-IP, die die Strecke ANS-Me` halbiert, wurde nach Delaire 1978 vermessen und wird in Tabelle 32 verglichen.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	2,73	0,44	0,0015**
Crouzon	20	2,72	0,30	
Apert	12	3,12	0,28	
Gesamt	61			

Tab. 32: Vergleich der ANS-IP-Werte bei den untersuchten Syndromgruppen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

ANS-IP, die Teilstrecke der Strecke ANS-Me`, und somit auch der theoretischen Gesichtshöhe CF5, ist beim Apert-Syndrom signifikant größer als bei den beiden anderen aufgeführten Syndromen.

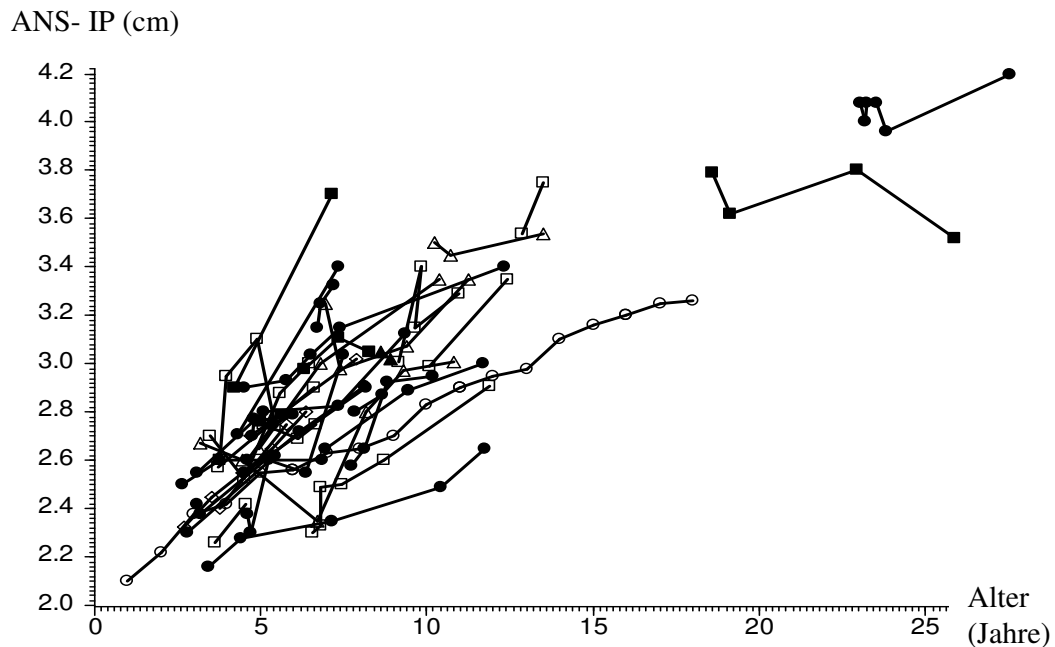


Abb. 32: Darstellung der ANS-IP-Werte für die verschiedenen Syndromgruppen
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
€ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.17 IP-Me`

Die Teilstrecke IP-Me`, die die zweite Hälfte von ANS-Me´ bildet, wird in der folgenden Tabelle untersucht.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	2,73	0,44	0,0015**
Crouzon	20	2,72	0,30	
Apert	12	3,12	0,28	
Gesamt	61			

Tab. 33: Vergleich von IP-Me` als Teilstrecke von CF5 unter den nach Delaire ausgewerteten Syndromen

IP-Me` ist beim Apert-Syndrom ebenfalls signifikant vergrößert. Als Teilstrecke von ANS-Me´ und CF5 zeigt sie gemeinsam mit der Strecke ANS-IP, daß Apert-Patienten, im Vergleich zu den Saethre-Chotzen- oder Crouzon-Patienten ein längeres Unter- gesicht besitzen.

IP- Me` (cm)

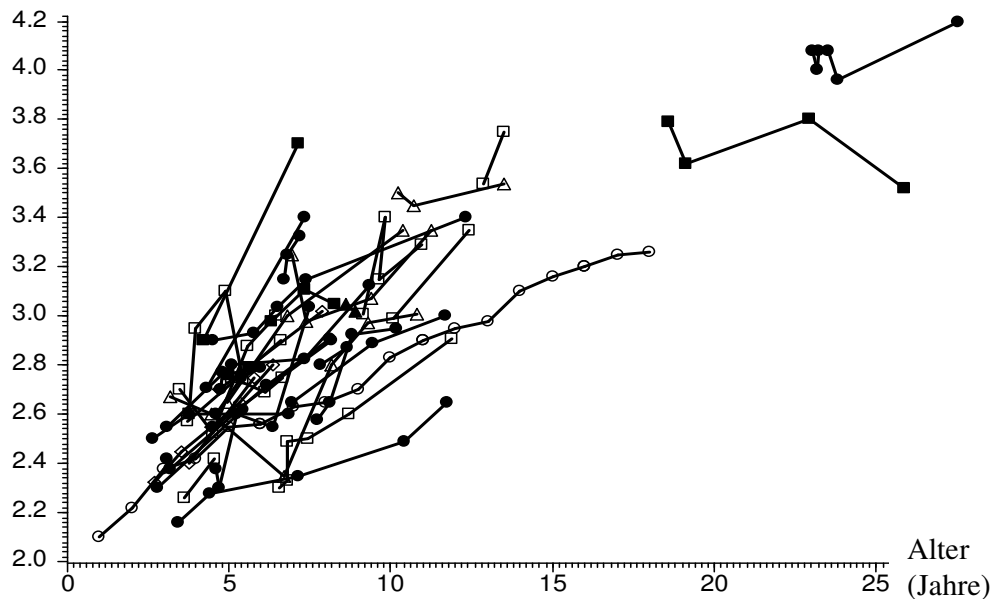


Abb. 33: Verlauf der IP-Me´-Meßwerte bei den Kindern mit syndromalen Kraniosynostosen

o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 ◐ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.18 CF6

Die Strecke CF6 wurde in den postoperativen Fernröntgenbildern nach Delaire (1978) gemessen. Die folgende Tabelle zeigt die Werte für die Syndrome Saethre-Chatzen, Crouzon und Apert.

Syndrome	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	12,05	1,47	0,083
Crouzon	20	11,63	1,26	
Apert	12	12,46	0,95	
Gesamt	61			

Tab. 34: Vergleich der Strecke CF6 bei den untersuchten Syndrom-Kindern
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

CF6 ist bei den ausgewerteten Syndromgruppen Saethre-Chatzen, Crouzon und Apert postoperativ nicht signifikant verschieden.

7.2.1.19 CF7

Die Meßwerte von CF 7, der „kranio-okklusalen Linie“ (Delaire 1978) wurden in den postoperativen Fernröntgenaufnahmen vermessen und werden hier verglichen.

Syndrome	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chatzen	29	13,08	0,25	0,54
Crouzon	20	12,75	0,30	
Apert	12	12,63	0,25	
Gesamt	61			

Tab. 35: Aufstellung der einzelnen CF7-Werte für die Syndrome Saethre-Chatzen, Crouzon und Apert
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

CF7 weist beim Vergleich der verschiedenen Meßwerte der Syndrom-Kinder keine signifikanten Unterschiede auf. Das Apert-Syndrom weist mit einem Mittelwert von 12,63 cm die kürzeste Länge auf, gefolgt vom Crouzon-Syndrom mit 12,75 cm und dem Saethre-Chotzen-Syndrom mit 13,08 cm.

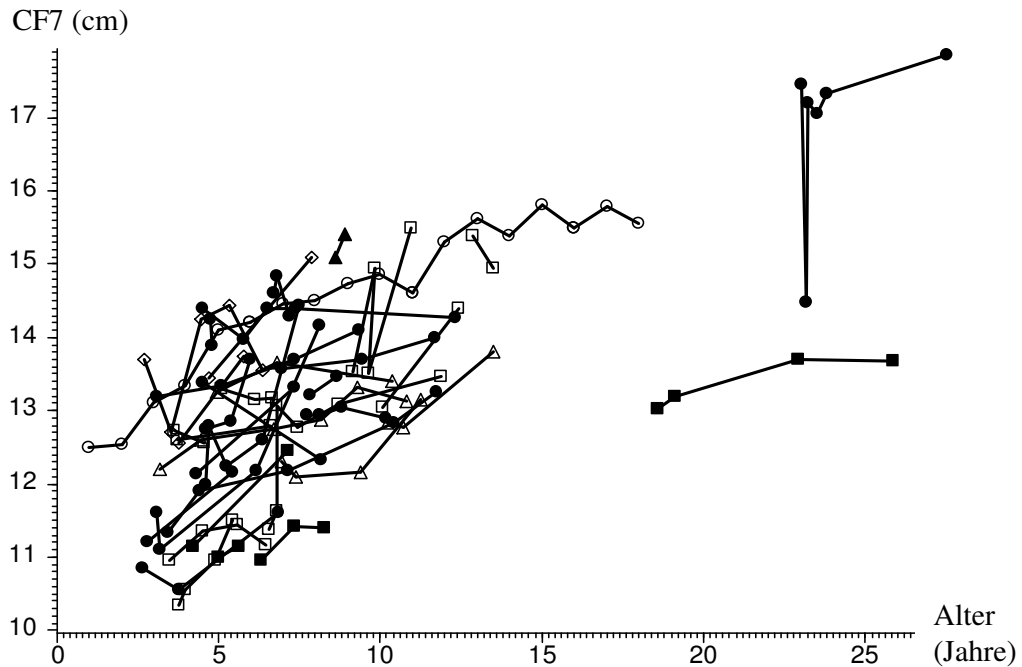


Abb. 34: Das Diagramm stellt die CF7-Werte der untersuchten Syndrom-Gruppen dar und ermöglicht einen Vergleich mit dem Altersdurchschnittswert nach Bolton.

o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 ◻ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.20 CF8

Die Strecke CF8 wird anhand der postoperativen Röntgenbilder vermessen und in Tabelle 36 untersucht.

Syndrom	n	MW (cm)	ST (cm)	p
Saethre-Chotzen	29	6,81	0,79	0,53
Crouzon	20	6,67	0,83	
Apert	12	6,99	0,83	
Gesamt	61			

Tab. 36: Die postoperativen CF8-Meßwerte im Vergleich bei Saethre-Chotzen-, Crouzon- und Apert-Syndrom
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Im Vergleich der Strecke CF8 ergibt sich bei den untersuchten Syndromen keine signifikante Abweichung. Die gefundenen Mittelwerte liegen alle in einem relativ engen Bereich.

CF8 (cm)

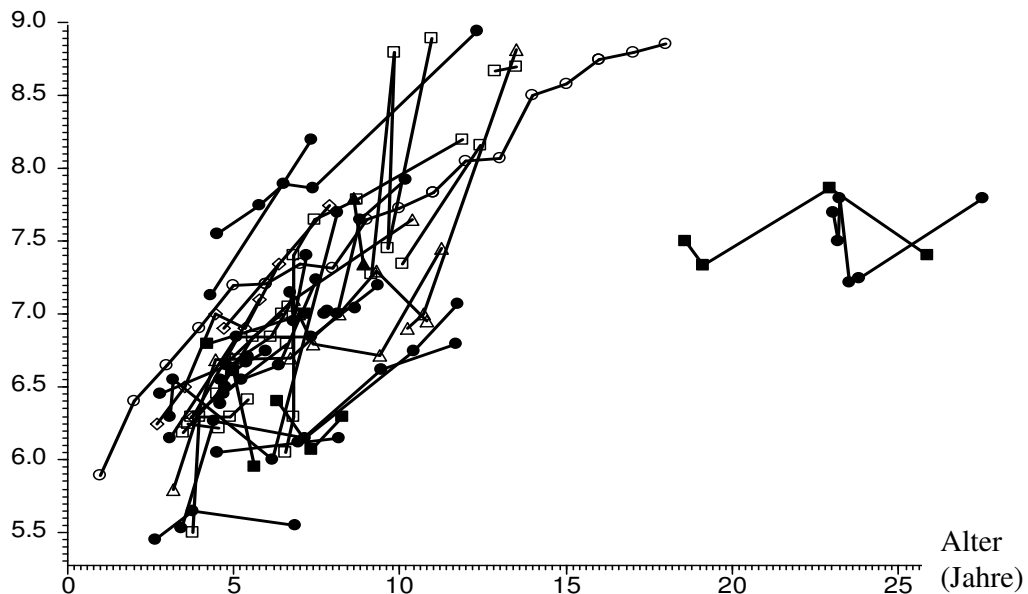


Abb. 35: Darstellung der CF8-Meßwerte bei den analysierten Syndrom-Patienten
o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
◐ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.21 I/CF4

Der Winkel I/CF4 zwischen den oberen Inzisivi und der Linie CF4 wurde bei den verschiedenen Syndromen vermessen und wird unter den Syndromen Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert verglichen.

Syndrome	n	MW (°)	ST (°)	p
Saethre-Chotzen	29	104,35°	8,95°	0,044*
Crouzon	20	104,11°	7,01°	
Apert	12	110,80°	8,13°	
Gesamt	61			

Tab. 27: Untersuchung des Winkels I/CF4 bei den angeführten Syndromen
 MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Der Winkel I/CF4 ist beim Apert-Syndrom (110,80°) signifikant stärker ausgeprägt, als bei den anderen untersuchten Syndromen (ca. 104,20°). Der Winkel wird vor allem wegen der weit dorsal liegenden Spina nasalis anterior und der oft vorherrschenden Spitzfront im Oberkiefer wesentlich ausgeprägter dargestellt, als bei den übrigen Syndromen.

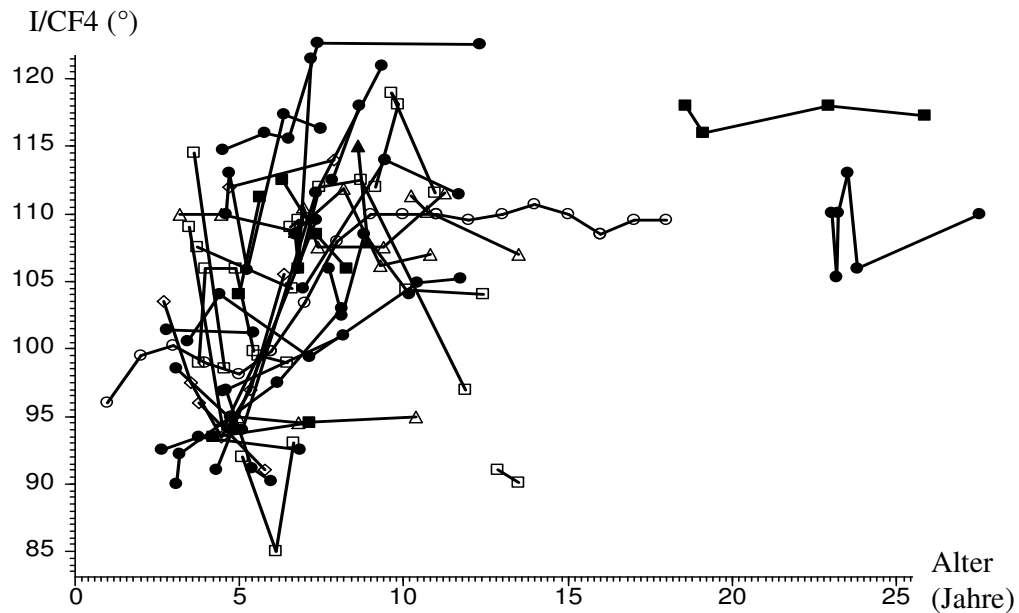


Abb. 36: Darstellung des Winkels I/CF4 im Diagramm
 o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 ○ = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.22 i/CF6

Der Winkel i/CF6 zwischen den unteren Inzisivi und der Linie CF6 wird unter den analysierten Syndromen verglichen.

Syndrom	n	MW (°)	ST (°)	p
Saethre-Chotzen	29	89,22°	6,86°	0,0018**
Crouzon	20	97,03°	7,45°	
Apert	12	88,27°	8,28°	
Gesamt	61			

Tab. 38: Vergleich des Winkels i/CF6 bei den nach Delaire vermessenen Syndromgruppen Saethre-Chotzen, Crouzon und Apert
 MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Der Winkel $i/CF6$ stellt sich beim Crouzon-Syndrom als signifikant größer heraus. Während Saethre-Chotzen- und Apert-Syndrom-Werte unter 90° aufweisen, liegt der Mittelwert des Crouzon-Syndroms bei $97,03^\circ$.

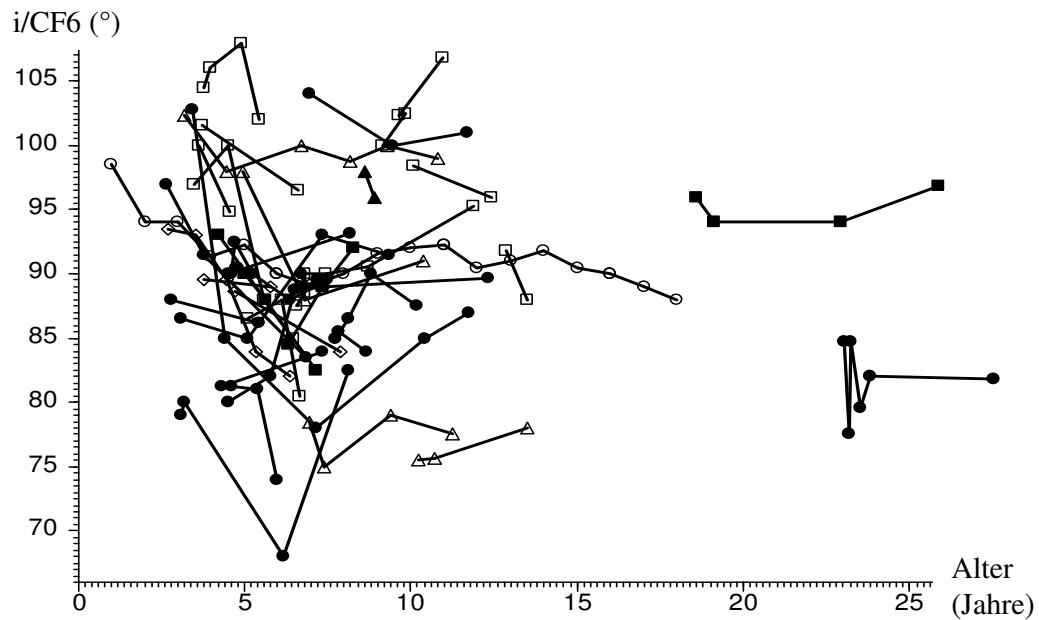


Abb. 37: Die bei den untersuchten Syndrom-Patienten gemessenen Winkel $i/CF6$ im Vergleich zueinander und zum Bolton-Standard-Wert

o = Altersdurchschnittswert nach Bolton, ● = Saethre-Chotzen-Syndrom,
 € = Crouzon-Syndrom, ■ = Pfeiffer-Syndrom, Δ = Apert-Syndrom,
 ▲ = Cohen-Syndrom, ◇ = Muenke-Syndrom

7.2.1.23 I/i

I/i, der Inzisivenwinkel wurde nach Delaire 1978 ausgemessen und für die Syndrome Saethre-Chatzen, Crouzon und Apert analysiert:

Syndrom	n	MW (°)	ST (°)	p
Saethre-Chatzen	29	136,10°	11,57°	0,66
Crouzon	20	136,00°	10,23°	
Apert	12	138,54°	5,67°	
Gesamt	61			

Tab. 39: Vergleich der Meßwerte des Winkels I/i bei den drei angeführten Syndromgruppen
MW=Mittelwert, ST=Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal-Wallis-H-Test

Beim Inzisivenwinkel I/i liegt bei den analysierten Syndromtypen kein bzw. ein relativ geringer Unterschied vor.

7.2.2 Vergleich der präoperativen zu den postoperativen Werten

7.2.2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wird das gesamte Patientenkollektiv in einen prä-postoperativen Vergleich gesetzt und untersucht, ob eine Änderung der Analysewerte durch die Operation entstanden ist. Deshalb wird ein Vergleich der präoperativen Röntgenbilder zum 1. postoperativen Röntgenbild vorgenommen.

Variable	n	präoperativ		postoperativ		p	Verlauf: Anzahl der Patienten		pk
		MW	ST	MW	ST		Ab- / Zu- nahme		
	15								
C1/C3		24,51°	3,53°	24,87°	3,61°	0,57	-7	+8	0,67
C1		13,28	1,40	13,53	1,18	0,14	-6	+9	0,51
C2		13,51	0,80	13,92	0,68	0,0098**	-4	+11	0,0098**
C3		14,52	1,36	14,76	1,19	0,060	-7	+8	0,41
C4		4,59	0,31	4,63	0,37	0,73	-7	+8	
CF1		17,97	2,62	18,57	1,44	0,39	-8	+7	0,67
CF2		19,77	2,03	19,80	1,16	0,023*	-8	+7	0,75
CF3		18,12	1,28	18,40	1,03	0,13	-5	+10	0,27
CF4		12,67	1,31	12,77	0,90	0,55	-7	+8	0,63
CF5		10,11	1,07	9,92	0,84	0,24	-11	+4	0,011*
CF6		12,10	1,23	12,35	1,33	0,26	-8	+7	0,98
CF7		13,15	1,11	13,33	1,22	0,13	-7	+8	0,89
CF8		7,16	0,95	7,16	0,88	0,91	-10	+5	0,11

M-Pts		4,04	0,50	4,02	0,55	0,95	-8	+7	0,67
Pts-CP		3,11	0,46	3,27	0,57	0,14	-6	+9	0,20
CP-OI		6,13	1,49	6,24	1,40	0,48	-5	+10	0,44
ANS-Na`		4,15	0,48	3,93	0,33	0,057	-13	+2	0,0034**
ANS-IP		2,96	0,44	2,99	0,40	0,46	-7	+8	0,71
IP-Me`		2,96	0,44	2,99	0,40	0,46	-7	+8	0,71
ANS-Me`		5,92	0,88	5,99	0,80	0,44	-7	+8	0,80
I/CF4		105,1°	10,11°	107,8°	7,95°	0,053	-4	+11	0,074
I/CF6		91,0°	9,57°	91,47°	9,69°	0,59	-5	+10	0,32
I/i		131,6°	10,67°	130,2°	8,93°	0,38	-7	+8	0,55

Tab. 40: Die in den präoperativen Fernröntgenaufnahmen nach Delaire (1978) vermessenen Strecken im Vergleich zum 1. postoperativen Röntgenbild und die zugehörigen Entwicklungsverläufe bei allen Kindern ohne Syndromunterscheidung

Wenn p signifikant ist, dann besteht ein Unterschied zwischen prä- und post-operativen Werten. pk stellt die Signifikanz des Verlaufs dar, bzw. die Signifikanz in der Anzahl der Patienten bei denen eine Abnahme der Werte oder aber eine Zunahme auftritt.

Hierbei wird die Anzahl der Patienten betrachtet, die von prä- nach post-operativ eine Zunahme oder eine Abnahme der jeweiligen Variablen aufweisen.

Die Standardabweichung ST ist hierbei der bestimmende Faktor. Wenn ST zu groß ist, dann kann auch bei einer großen Diskrepanz im Verlauf keine Signifikanz vorliegen.

Wenn jedoch eine (relativ zum Mittelwert MW) niedrige Standardabweichung vorliegt, dann kann auch nur im Verlauf ein signifikanter Unterschied auftreten.

Der Wilcoxon Test zeigt, daß durch die Operation insgesamt nur wenige Werte signifikant verändert werden.

So ist C2 sowohl im prä-post-operativen Vergleich, als auch im Verlauf signifikant vergrößert. Bei nur 4 Patienten nimmt C2 von präoperativ nach postoperativ ab, während bei 11 Patienten eine Verlängerung der Strecke zu verzeichnen ist. Diese Entwicklung von C2 ist dem postoperativ weiter nach anterior verlagerten Punkt M (Ausgangspunkt für die Konstruktion von C1)

zuzuschreiben. Durch das bilaterale fronto-orbitale Advancement wird M in eine weiter anterior liegende Position gebracht. C2 steht im Mittelpunkt senkrecht auf C1 und wird somit postoperativ ebenfalls weiter anterior liegen, wo der Schädel bei den meisten untersuchten Patienten höher ist. So erklärt sich die Anzahl von 4 Abnahmen von C2 im Gegensatz zu 11 Zunahmen.

CF2, die „mittlere Linie der kraniofazialen Balance“, ist im Vergleich der präoperativen Röntgenaufnahmen zu den postoperativen signifikant verlängert. Die Anzahl der Längenzunahmen von CF2 bei 8 Patienten bzw. Längenabnahmen bei 7 Patienten ist hingegen relativ ausgeglichen.

Bei der Strecke CF5 fällt eine hohe Anzahl an Patienten auf, bei denen durch die Operation eine Verkürzung dieser Strecke bewirkt wurde, wohingegen nur bei weniger als einem Drittel eine Verlängerung postoperativ gemessen wurde.

Speziell die Teilstrecke ANS-Na´ von CF5 fällt hierbei auf. Postoperativ zeigte sich bei 13 Patienten eine Abnahme in der Länge und nur bei 2 der Syndrompatienten eine Zunahme. Durch die Operation kommt es also meist zu einer leichten Verkleinerung der Mittelgesichtshöhe.

7.2.2.2 Prä-post-operativer Vergleich bei den Syndromen Saethre-Chatzen und Crouzon

7.2.2.2.1 Vergleich der präoperativen zu den 1. postoperativen Schädelmaßen beim Saethre-Chatzen-Syndrom und beim Crouzon-Syndrom

Die Meßwerte der präoperativen Saethre-Chatzen-Patienten werden in der folgenden Tabelle mit den Werten des 1. postoperativen Fernröntgenbildes verglichen.

Syndrom	Saethre-Chatzen n=6				
	präoperativ		postoperativ		p
	MW (cm)	ST (cm)	MW (cm)	ST (cm)	
<C1/C3	25,200°	4,781°	26,117°	4,652°	0,67
C1	12,443	0,967	12,510	0,839	0,29
C2	13,698	0,869	13,918	0,769	0,29
C3	13,620	0,694	13,827	0,744	0,14
C4	4,618	0,385	4,635	0,398	1,00
CF1	19,000	2,128	18,803	1,586	0,53
CF2	19,520	2,766	19,928	1,434	1,00
CF3	17,992	1,467	18,452	1,082	0,21
CF4	12,000	0,707	12,150	0,592	0,25
CF5	10,253	1,325	9,960	1,225	0,40
CF6	12,637	1,080	12,700	1,058	0,83
CF7	13,435	0,946	13,553	0,918	0,53
CF8	7,218	1,181	7,287	1,086	0,29

M-Pts	3,962	0,547	3,860	0,426	0,34
Pts-CP	3,098	0,563	3,293	0,635	0,11
CP-OI	5,378	1,527	5,368	1,428	1,00
ANS-Na`	4,207	0,435	4,002	0,284	0,29
ANS-IP	2,968	0,544	2,982	0,527	1,00
IP-Me`	2,968	0,544	2,982	0,527	1,00
ANS-Me`	5,935	1,092	5,960	1,052	1,00
I/CF4	106,083°	13,097°	110,583°	9,372°	0,045*
i/CF6	87,733°	10,214°	87,483°	9,172°	0,67
I/i	128,583°	12,326°	128,167°	11,686°	1,00

Tab. 41: Gegenüberstellung der in den präoperativen Fernröntgenaufnahmen der Saethre-Chatzen-Kinder gemessenen Strecken und Winkel zu den Analyse-Werten aus dem 1. postoperativen Röntgenbild

Die präoperativen Röntgenbilder, die nach Delaire (1978) vermessen wurden, zeigen eine signifikante Vergrößerung des Winkels I/CF4 um 4,50° im Vergleich zum 1. postoperativen Fernröntgenbild. Die Strecke C3 nimmt durchschnittlich um 0,21 cm zu und CF3 wird im Mittel um ca. 0,46 cm größer. Diese Änderungen sind jedoch nicht signifikant.

Für die Crouzon-Syndrom-Kinder werden die präoperativen Analysewerte mit denen des 1. postoperativen Fernröntgenbildes verglichen.

Syndrom	Crouzon n=6				
	präoperativ		postoperativ		p
	MW (cm)	ST (cm)	MW (cm)	ST (cm)	
<C1/C3	23,067°	2,215°	23,533°	2,821°	0,67
C1	14,493	1,129	14,513	0,864	0,084
C2	13,443	0,755	13,888	0,671	0,14
C3	15,707	1,164	15,725	1,083	0,92
C4	4,625	0,303	4,670	0,468	0,83
CF1	16,030	2,248	17,915	1,167	0,045*
CF2	19,393	1,599	19,255	0,750	0,83
CF3	17,617	1,027	17,795	0,587	0,53
CF4	13,717	1,295	13,250	0,766	0,25
CF5	9,850	1,145	9,803	0,655	1,00
CF6	11,897	1,425	12,478	1,528	0,14
CF7	13,283	1,235	13,607	1,411	0,14
CF8	7,317	0,916	7,172	0,921	0,17
M-Pts	4,297	0,367	4,172	0,630	0,67
Pts-CP	3,142	0,482	3,338	0,678	0,40
CP-OI	7,052	1,353	6,993	1,222	0,67
ANS-Na`	4,017	0,320	3,883	0,227	0,67

ANS-IP	2,937	0,448	2,960	0,324	0,92
IP-Me`	2,937	0,448	2,960	0,324	0,92
ANS-Me`	5,867	0,898	5,920	0,648	0,83
I/CF4	102,583°	10,036°	104,433°	7,342°	0,40
i/CF6	96,783°	4,966°	96,800°	4,589°	1,00
I/i	134,583°	11,191°	130,750°	7,041°	0,21

Tab. 42: Vergleich der Delaire-Meßwerte aus den präoperativen Fernröntgenaufnahmen des Crouzon-Patienten-kollektivs zu den Analyse-Werten aus dem 1. postoperativen Röntgenbild

Durch die Operation wird bei den Crouzon-Syndrom-Kindern eine Ausformung der Stirnpartie vorgenommen. Postoperativ erscheint die Strecke CF1 im Durchschnitt um 1,89 cm verlängert. Die Ausformung der Stirnpartie hat hier eine signifikante Verlängerung von CF1 bewirkt.

Die Differenz der präoperativen und postoperativen Meßwerte der beiden Syndromgruppen Saethre-Chatzen und Crouzon werden gegenübergestellt.

Syndrom	Saethre-Chatzen n = 6		Crouzon n = 6		p
	MW (cm)	ST (cm)	MW (cm)	ST (cm)	
<C1/C3	0,92°	3,01°	0,47°	2,82°	1,00
C1	0,07	0,27	0,02	0,42	0,81
C2	0,22	0,43	0,45	0,54	0,47
C3	0,21	0,26	0,02	0,31	0,38
C4	0,02	0,13	0,05	0,48	0,58
CF1	-0,20	0,83	1,89	1,65	0,031*
CF2	0,41	1,88	-0,14	1,41	0,69
CF3	0,46	0,83	0,18	0,68	0,69

CF4	0,15	0,20	-0,47	0,93	0,10
CF5	-0,29	0,53	-0,05	0,55	0,69
CF6	0,063	0,48	0,58	0,87	0,23
CF7	0,12	0,37	0,32	0,56	0,47
CF8	0,07	0,15	-0,15	0,23	0,17
M-Pts	-0,10	0,24	-0,13	0,63	0,94
Pts-CP	0,20	0,17	0,20	0,62	0,94
CP-OI	-0,01	0,17	-0,06	0,31	1,00
ANS-Na`	-0,21	0,38	-0,13	0,39	0,94
ANS-IP	0,01	0,17	0,02	0,15	0,94
IP-Me`	0,01	0,17	0,02	0,15	0,94
ANS-Me`	0,03	0,35	0,05	0,31	0,94
I/CF4	4,50°	4,93°	1,85°	4,58°	0,52
I/CF6	-0,25°	1,26°	0,02°	4,35°	0,81
I/i	-0,42°	4,55°	-3,83°	6,17°	0,26

Tab. 43: Die Veränderung der Schädelmaße von präoperativ nach postoperativ (negative Werte bedeuten eine Abnahme) im Vergleich der Diagnosen Saethre-Chatzen und Crouzon (Diese Tabelle stellt die Differenz der präoperativen Meßwerte von den postoperativen Werten dar und zeigt so die Wirkung der Operation)

Der Vergleich der präoperativen Meßwerte mit den Analysewerten aus dem 1. postoperativen Röntgenbild zeigt, daß sich die Syndrome Saethre-Chatzen und Crouzon im Wert CF1 signifikant unterscheiden. Beim Saethre-Chatzen-Syndrom wird durch die Operation eine Abflachung der hohen Stirn erreicht. Dadurch verkürzt sich CF1 im Mittel um 0,2 cm. Beim Crouzon-Syndrom hingegen wird durch die Operation eher eine Vorverlagerung der unteren Stirnregion bewirkt. Deshalb ist der 1. postoperative Meßwert hier um durchschnittlich 1,89 cm länger.

7.2.2.2.2 Alterskorrigierter Vergleich zwischen prä- und post-operativen Meßwerten bei Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom

Das altersgemäße Wachstum, in dem sich der Patient entwickeln würde, wurde in dieser Untersuchung abgezogen. Hierfür wurden die oben ermittelten Bolton-Standard-Werte verwendet. Es zeigt sich der wahre Vergleich zwischen prä- und post-operativer Situation. In Tab. 44 werden die operativ bedingten Veränderungen der untersuchten Variablen wiedergegeben.

	Saethre-Chatzen n = 6		Crouzon n = 6		p
	MW	ST	MW	ST	
<C1/C3	0,80°	2,87°	0,39°	2,76°	0,94
C1	-0,06	0,42	-0,06	0,47	0,94
C2	0,16	0,36	0,41	0,50	0,47
C3	0,05	0,23	-0,08	0,32	0,81
C4					
CF1	-0,36	0,67	1,78	1,61	0,013*
CF2	0,24	1,66	-0,25	1,40	0,58
CF3	0,36	0,68	0,113	0,62	0,69
CF4	0,06	0,29	-0,53	0,88	0,23
CF5	-0,50	0,40	-0,18	0,43	0,38
CF6	-0,18	0,28	0,43	0,86	0,13
CF7	-0,06	0,22	0,21	0,56	0,58

CF8	-0,05	0,08	-0,22	0,29	0,17
M-Pts	-0,17	0,22	-0,17	0,63	0,94
Pts-CP	0,14	0,24	0,16	0,63	0,94
CP-OI	-0,004	0,16	-0,05	0,31	0,69
ANS-Na`	-0,31	0,25	-0,20	0,35	0,69
ANS-IP	-0,04	0,13	-0,01	0,13	0,58
IP-Me`	-0,04	0,13	-0,01	0,13	0,58
ANS-Me`	-0,07	0,26	-0,01	0,26	0,58
I/CF4	3,71°	4,05°	1,35°	4,33°	0,58
i/CF6	0,10°	1,58°	0,25°	4,30°	0,064
I/i	0,32°	4,98°	-3,37°	6,39°	0,23

Tab. 44: Veränderung der Schädelmaße von präoperativ nach postoperativ (negative Werte bedeuten eine Abnahme) im Vergleich der Diagnosen Saethre-Chatzen und Crouzon (Der natürliche Altersanstieg der Werte wurde herauskorrigiert, d.h. es wurde der Wert abgezogen, den das normale Kind wachsen würde. p nach Alterskorrektur bedeutet, daß das natürliche Wachstum nicht mehr einbezogen ist und die Tabelle rein auf die Operation bezogen ist. Für C4 konnte kein Bolton-Standard-Wert ermittelt werden, somit war auch keine Alterskorrektur möglich)

Im alterskorrigierten Vergleich der präoperativen mit dem 1. postoperativen Schädelmaß wurde der natürliche Altersanstieg herauskorrigiert. Das bei einem normal entwickelten Kind auftretende Wachstum wurde abgezogen. Somit entsteht die Vergleichsmöglichkeit der reinen Veränderung durch die Operation.

CF1 ist bei diesem Vergleich der einzige Wert, in dem sich Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom-Patienten nach der Operation signifikant unterscheiden. Dies bestätigt auch die unter 7.2.2.2.1 gezeigten Veränderungen beim Saethre-Chatzen bzw. beim Crouzon-Syndrom. Auch hier liegt postoperativ beim Saethre-Chatzen-Syndrom eine verkürzte Strecke CF1 (-0,36 cm) und beim Crouzon-Syndrom eine verlängerte Strecke CF1 (+1,78 cm) vor.

8 Diskussion

8.1 Methodik der Schädelanalyse

Delaire analysiert in seiner Methode die Architektur und die strukturelle Form des Schädels (Delaire 1978).

In der Delaire-Analyse werden die vertikalen und sagittalen kraniofazialen Proportionen eines Individuums komplett sichtbar gemacht. Diese kephalometrische Untersuchung des Neuro- und Viszerokraniums wird mit Hilfe von sechs anatomischen Orientierungspunkten und der anschließenden Konstruktion von 12 räumlichen Ebenen (vier kraniale: C1-C4 und acht kraniofaziale: CF1-CF8) durchgeführt (Haynes und Chau 1993).

Die kraniofaziale Balance nimmt in der Delaire-Analyse eine fundamentale Position ein. Diese Balance der kranialen und der fazialen knöchernen Strukturen soll anhand der Vermessung der verschiedenen Strecken und Winkel dargestellt und untersucht werden. Die Schädelbasis, die Schädelkalotte und das Gesicht werden zum Schädel und zum kranio-spinalen Gelenk in Relation gesetzt. Statistische Durchschnittswerte werden vermieden. Man bezieht sich auf die individuellen Proportionen des Patienten, die durch die einzigartigen Merkmale des Skeletts beeinflusst werden (Delaire et al. 1981).

„Alle Strukturen des Kopfes, harte und weiche (Häute, Muskeln und Skelett) entstehen, wachsen und formieren sich in einem wechselseitigen Gleichgewicht. Daher reflektiert das kraniofaziale Skelett kontinuierlich diese Einflüsse und deren zugehörige Funktionszustände“ (Delaire et al. 1981).

Die von Delaire entwickelte kephalometrische Analyse beruht auf dem Konzept der Sichtbarmachung der Strukturen des Neuro- und des Viszerokraniums. Die auf der kranio-fazialen und zervikalen Balance beruhende Positionsverteilung der Orientierungspunkte ist mit der inneren Stützstruktur des Schädels, der Falx cerebri, der Falx cerebelli und dem Tentorium cerebelli unmittelbar verbunden. Sie dienen als Leitstruktur der Kräfte die am Schädel wirken, und liefern einen Anhalt auf deren Ursprung und Richtung. Somit sind sie bei der Analyse der Balance unentbehrlich.

Diese Stützstrukturen zeigen auf der einen Seite die Fortleitung der Aufhängungskräfte des Neurokraniums, speziell des Os occipitale und auf der anderen Seite die Schwerkraft des Viszerokraniums.

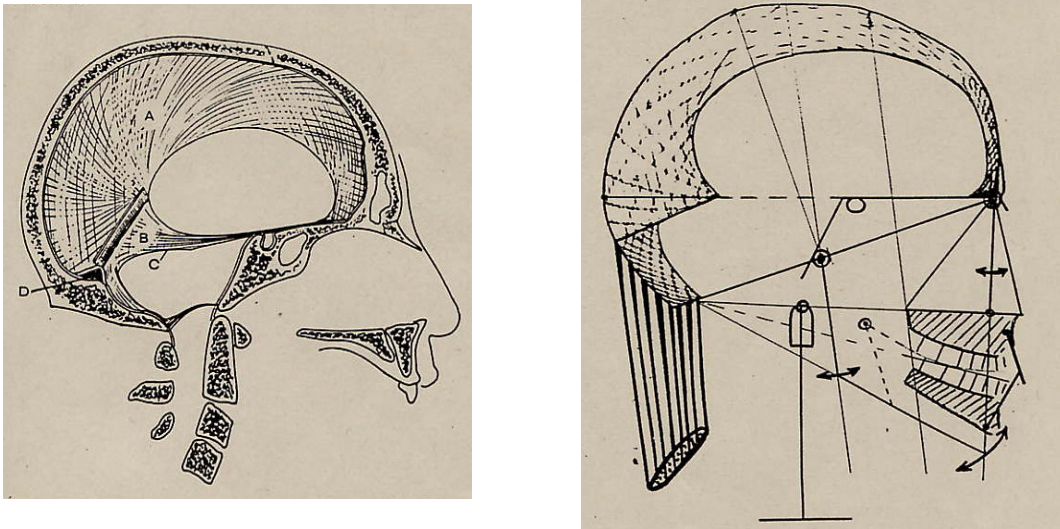


Abb. 38: Die Stützstrukturen des Schädels sind Leitstruktur für Delaires kranio-faziale und zervikale Balance

Eine solche laterale architekturelle und strukturelle kraniofaziale Analyse fordert ein qualitativ hochwertiges kephalometrisches Fernröntgenbild, das sowohl alle knöchernen, als auch alle Weichteil-Komponenten darstellt. Dabei muß eine gleichbleibende Aufnahmequalität gewährleistet sein, um eine detaillierte, einheitliche und reproduzierbare Vermessung vornehmen zu können.

Im Vergleich zu anderen kephalometrischen Analyse-Methoden ist die architekturelle und strukturelle kraniofaziale Analyse nach Delaire nicht rein auf mathematische, statistische bzw. röntgenologische Werte gestützt. Bei dieser Analyse wird auf einen statistischen Durchschnittswert verzichtet und statt dessen das architektonische Gleichgewicht, welches durch die individuellen Merkmale eines Skeletts beeinflusst wird, mit einbezogen.

Die weitaus meisten kephalometrischen Analyse-Verfahren sind primär auf das vor allem kieferorthopädisch interessante Viszerokranium konzentriert und untersuchen die dorsalen Schädelanteile weniger genau. Das Viszerokranium spielt auch bei Delaire

eine wichtige Rolle, doch wird es in der Analyse als Gegengewicht zum Neurokranium betrachtet.

In der Delaire-Analyse werden alle kraniellen und fazialen Strukturen berücksichtigt. Auf die in der Vermessung nicht-berücksichtigten Strukturen wird Bezug genommen, indem sie zu anderen Meßwerten in Relation gesetzt werden wird. So ist es möglich, die Form zu finden, die die abnormalen Strukturen eigentlich haben sollten. Dies erleichtert eine Therapieplanung erheblich.

Da während der ersten 3 Lebensjahre die Proportionen zwischen Kranium und Gesichtsschädel nicht dieselben sind wie diejenigen eines Erwachsenen, kann diese Analyse-Methode erst ab einem Lebensalter von 3 Jahren angewendet werden. Erst ab dem Alter von 3 Jahren wächst der Gesichtsschädel in gleichem Maße wie das Neurokranium und erst dadurch wird die kraniofaziale Analyse nach Delaire aussagekräftig (Delaire et al. 1981). Das in dieser Arbeit verwendete Patientenkollektiv wurde deshalb nach dem Alter über 3 Jahren ausgewählt.

Bei gravierenden Malformationen, die sowohl das Kranium als auch das Gesicht betreffen, wie z.B. bei Kraniosynostosen, sind die Probleme für eine kephalometrische Untersuchung enorm, da einige Referenzpunkte wie z.B. das Bregma, die Sutura fronto-maxillaris oder die pterygo-maxilläre Fissur häufig röntgenologisch nur schwer zu erkennen sind. Darüber hinaus gibt es bei den meisten syndromalen Kraniosynostosen kaum einen unversehrten Bereich, der als ein Referenzbereich verwendet werden könnte, um ein ausgewogenes Gesicht für den Patienten zu formen, da bei syndromalen Kraniosynostosen alle Strukturen mit in die Malformation einbezogen sind (Delaire et al. 1981).

Hofrath aus Düsseldorf und Broadbent in Cleveland legten bereits 1931 den Grundstein für die systematische röntgenologische Kephalmetrie (Schopf 1994). Ihre Erkenntnisse wurden zur Entwicklung zahlreicher verschiedener Analysemethoden verwendet. Kephalmetrische Analysen nach Downs, Tweed, A. M. Schwarz, Steiner, Ricketts, Jarabak und viele andere Analysemethoden, deren Zahl inzwischen bei über 100 liegt, wurden inzwischen entwickelt und finden in unterschiedlichem Maße Anwendung. In

einer Standardanalyse, die von der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt entwickelt wurde, sind einige Werte verschiedener Autoren (Steiner, Hasund, Jarabak, Ricketts und A. M. Schwarz) vereinigt worden, um eine exakte, klinisch durchführbare Standardanalyse zu erhalten (Schopf 1994).

Die architekturelle und strukturelle kraniofaziale Analyse nach Delaire stimmt in lediglich drei kephalometrischen Punkten mit der hauptsächlich das Viszerokranium untersuchenden Frankfurter Standardanalyse überein: Nasion, Spina nasalis anterior, und Menton sind auch hier kephalometrische Referenzpunkte, die bei der Konstruktion der Referenzlinien eine wichtige Rolle spielen. Die in der Frankfurter Standardanalyse so wichtigen SNA-, SNB-, und ANB-Winkel werden bei Delaire nicht untersucht.

Die Besonderheit der Delaire-Analyse ist jedoch, daß hier nicht nur Strecken und Winkel gemessen werden, sondern daß sich hier eine Möglichkeit der Untersuchung der Ausgewogenheit der Proportionen bietet. Die individuelle kraniofaziale Balance des einzelnen Schädels steht bei Delaire im Mittelpunkt.

8.2 Standardwerte

Die in dieser Arbeit zum Vergleich ausgewählten „Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth“ (Broadbent et al. 1975) wurden von Alters-Schablonen gemäß der Delaire-Analyse vermessen und ausgewertet. Die so gewonnenen Sollwerte wurden mit den aus der Patientenvermessung erhaltenen Werten verglichen.

Die verwendeten Standardwerte zeigten sich als am Besten geeignet für die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Vermessungen, da die Messungen für die Bolton-Standards an kaukasischen Schädeln durchgeführt wurden. Dies bedeutet, daß ein „europäischer Schädeltyp“ als Grundlage herangezogen wurde, was von Vorteil ist, denn die überragende Mehrheit der untersuchten Patienten ist europäischer Abstammung.

Ein weiterer Vorteil dieser Bolton-Standard-Werte ist, daß eine Folienschablone für jedes Lebensjahr vorliegt, die somit auch für jedes Lebensjahr vom 1. bis zum 18. Lebensjahr eigene Standardwerte erlaubte.

Da jedoch an den veröffentlichten Schablonen das Neurokranium nicht vollständig eingezeichnet war, mußte dieses aus einer anderen Quelle, aus den „Tables of Cranial and Orbital Measurements, Cranial Volume, and Derived Indexes in Males and Females from 7 days to 20 Years of Age“ von Dekaban (1977), ergänzt werden. Diese Untersuchungen wurden ebenfalls an kaukasischen Schädeln durchgeführt.

Fehlerquellen und -möglichkeiten wurden durch mehrmalige Prüfung der Fernröntgenbild-Durchzeichnungen, der übertragenen Meßdaten und durch Prüfung der Auswertungsdaten minimiert. Die nach Dekaban ergänzten Neurokranium-Werte wurden auf 10tel Millimeter genau übertragen und ausgewertet.

8.3 Diskussion der Ergebnisse

In der hier vorliegenden Arbeit bildete das Saethre-Chatzen-Syndrom mit 37,0% (n=30) der Patienten den Hauptanteil, gefolgt von Crouzon-Syndrom mit 30,0% (n=24), Apert-Syndrom mit 16,0% (n=13), Pfeiffer-Syndrom mit 7% (n=6), Muenke-Syndrom mit 6% (n=5) sowie dem Cohen-Syndrom mit nur 4% (n=3).

Bei der Untersuchung der Geschlechtsverteilung zeigte sich, daß das Saethre-Chatzen-Syndrom eine Verteilung von 40% männlichen und deutlich höheren 60% weiblichen Patienten aufwies. Das Crouzon-Syndrom wies 54,2% männliche und nur 45,8% weibliche Patienten auf, das Apert-Syndrom zeigte sich zu 46,2% männlich und 53,8% weiblich.

Beim Pfeiffer-Syndrom war die Anzahl mit 50% männlichen und 50% weiblichen Patienten ausgeglichen (n=6), das Muenke-Syndrom wurde bei 2 männlichen und 3 weiblichen Patienten festgestellt (n=5). Das Cohen-Syndrom (n=3) wiesen 2 männliche Patienten und 1 weibliche Patientin auf.

Es ist zu erkennen, daß im hier untersuchten Würzburger Patientengut beim Saethre-Chatzen-Syndrom und beim Apert-Syndrom deutlich mehr weibliche Patienten auftreten, während beim Crouzon-Syndrom mehr männliche Patienten gefunden wurden.

8.3.1 Diskussion der präoperativen Ergebnisse

Das Alter bei den präoperativen Fernröntgenaufnahmen liegt für das Saethre-Chatzen-Syndrom im Durchschnitt bei etwa 10,4 Jahren und für das Crouzon-Syndrom bei etwa 11,8 Jahren. Hierbei muß jedoch beachtet werden, daß beim Saethre-Chatzen-Patienten-Kollektiv 2 Patienten im Alter von 15 Jahren und von 25 Jahren mit einbezogen wurden und bei den Crouzon-Syndrom-Kindern 2 Patienten im Alter von 29 Jahren und 40 Jahren mit eingerechnet wurden. Wenn diese älteren Patienten außen vor gelassen werden, dann liegt das Alter bei den präoperativen Fernröntgenaufnahmen für die Saethre-Chatzen-Patienten im Durchschnitt bei 5,5 Jahren und für die Crouzon-Patienten bei 6,1 Jahren.

Das normale Operationsalter der Kinder mit syndromalen Kraniosynostosen liegt üblicherweise bei 9-18 Monaten (Reinhart 2001). Da die Analyse nach Delaire (1978) jedoch erst ab dem 3. Lebensjahr anwendbar ist, konnten in dieser Arbeit nur relativ wenige Patienten in einem prä-post-operativen Vergleich untersucht werden. Nur bei den Syndromgruppen Saethre-Chatzen und Crouzon war eine genügend hohe Anzahl von präoperativen Fernröntgenbildern auswertbar, daß ein aussagekräftiger Vergleich möglich war.

Im Folgenden soll der jeweils dem Syndrom-Wert entsprechende Bolton-Standard-Wert für (10,4 Jahre) und 5,5 Jahre beim Saethre-Chatzen-Syndrom und für (11,8 Jahre) und 6,1 Jahre beim Crouzon-Syndrom zusätzlich verglichen werden.

Der tabellarische Vergleich der signifikant verschiedenen präoperativen Meßwerte von Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom aus Tabelle 16 zu deren jeweiligen Bolton-Standard-Werten im Altersdurchschnitt stellt die zum Teil großen Diskrepanzen zwischen diesen beiden Syndromen deutlich heraus.

	Saethre-Chatzen MW (cm)	Bolton-Standard- Wert (cm)		Crouzon MW (cm)	Bolton-Standard- Wert (cm)	
		(10,4 J.)	(5,5 J.)		(11,8 J.)	(6,1 J.)
C1	12,60	(15,45)	15,00	14,90	(15,55)	15,00
CP-OI	5,60	(7,50)	7,70	7,30	(7,50)	7,59
C3	13,90	(17,15)	16,42	16,00	(17,30)	16,56
CF1	18,90	(16,60)	16,10	16,10	(16,70)	16,26
CF4	12,40	(14,60)	14,27	14,10	(14,68)	14,20

Tab. 45: Vergleich zwischen den signifikant verschiedenen Meßwerten aus den präoperativen Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom-Röntgenbildern (Tab. 16) und ihren zugehörigen Altersdurchschnittswerten aus den Bolton-Standards. Da beim Mittelwert der Saethre-Chatzen-Patienten und auch bei dem der Crouzon-Patienten jeweils 2 ältere Patienten miteingeflossen sind, die die normalen präoperativen Meßwerte leicht verfälschen würden, wurden sie in der 2. Standardwert-Berechnung nicht miteinbezogen (5,5 J.) und (6,1 J.)

Bei der Analyse der präoperativen Meßwerte ergaben sich sehr interessante, zum Teil hoch signifikante Unterschiede zwischen Saethre-Chatzen-Syndrom und Crouzon-Syndrom.

Die Vermessung der Strecke C1, der „kraniofazialen Basislinie“ (M-CT-OI), ergab bei den Saethre-Chatzen-Patienten einen Mittelwert von 12,60 cm und bei den Crouzon-Patienten einen Mittelwert von 14,90 cm, wobei sich für die Teilstrecke CP-OI beim Saethre-Chatzen-Syndrom ein Mittelwert von 5,60 cm und beim Crouzon-Syndrom ein Mittelwert von 7,30 cm herausstellte. Der altersgemäße Bolton-Standard-Wert liegt für C1 bei 15,00 cm (Saethre-Chatzen-Syndrom) bzw. bei 15,00 cm (Crouzon-Syndrom) und für CP-OI bei 7,70 cm (Saethre-Chatzen-Syndrom) bzw. bei 7,59 cm (Crouzon-Syndrom).

Die Strecke C1, und somit die anterior-posteriore Schädellänge ist somit schon präoperativ bei beiden hier betrachteten Syndromen verkürzt, wobei beim Saethre-Chatzen-Syndrom eine deutlich größere Diskrepanz zum betreffenden Bolton-Standard-Wert zu sehen ist. Besonders bei der Teilstrecke CP-OI läßt sich ein signifikant kürzerer Wert der Saethre-Chatzen-Patienten feststellen. Dies bedeutet, daß in erster Linie die Okzipitalregion beim Saethre-Chatzen-Syndrom für die geringe sagittale Ausdehnung des Schädels verantwortlich ist. Das Crouzon-Syndrom weist im Bereich CP-OI ebenfalls eine leichte Diskrepanz auf (0,29 cm). Der Längenunterschied liegt ebenfalls hauptsächlich im okzipitalen Anteil von C1.

Bei der Strecke C3, der „superioren Linie der kranialen Basis (M-Clp-OP)“ lag der Mittelwert für die Saethre-Chatzen-Patienten bei 13,90 cm und für die Crouzon-Patienten bei 16,00 cm. Die Bolton-Standard-Werte von 16,42 cm für den Altersdurchschnitt des Saethre-Chatzen-Syndrom bzw. von 16,56 cm für den des Crouzon-Syndroms deuten auf eine Unterentwicklung dieser Strecke bei beiden Syndromen hin, wobei die im Verhältnis wesentlich kürzere Strecke C3 beim Saethre-Chatzen-Syndrom zu beachten ist.

Wie schon C1 anzeigt und wie nun durch C3 bestätigt wird, liegt beim Saethre-Chatzen-Syndrom durch das mangelhaft ausgeformte Hinterhaupt eine verkürzte sagittale Schädellänge vor. Der 0,56 cm kürzere C3-Durchschnitt beim Crouzon-Syndrom ist ebenfalls Folge der Koronarnahtsynostose, vor allem im Bereich der Lambdanaht.

Die brachycephale, plagiocephale oder oxycephale Schädelform, um die es sich meist beim Saethre-Chotzen-Syndrom handelt (Cohen und MacLean 2000), weist ein Phänomen auf, das bei allen dreien gemeinsam vorhanden ist. Das abgeflachte Hinterhaupt mit dem insgesamt relativ hohen Schädel wird durch die frühzeitige Koronarnahtsynostose und die häufig kombinierte Lambdanahtsynostose hervorgerufen. Die Delaire-Referenzlinien C1 und C3 belegen die so verkürzte sagittale Ausdehnung des Schädels.

Der Durchschnitt der Crouzon-Patienten wich ebenfalls recht stark vom Bolton-Wert ab und zeigte auch hier die Verkürzung der anterior-posterioren Schädelausdehnung, die ebenfalls durch Cohen und MacLean (2000) bestätigt wurde.

Vor allem die Signifikanz in der Kürze der Strecke CP-OI macht die enorme Beteiligung der Okzipitalregion beim Saethre-Chotzen-Syndrom deutlich.

Die Strecke CF1, die „anteriore Linie der kraniofazialen Balance“ zeigte zwischen dem Saethre-Chotzen-Syndrom (mit dem Mittelwert von 18,90 cm), und dem Crouzon-Syndrom (mit dem Mittelwert von 16,10 cm) ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Im Alter von 5,5 Jahren hat die Strecke CF1 in den Bolton-Standards den Wert von 16,10 cm, ist also signifikant kürzer als der Saethre-Chotzen-Mittelwert. Dies veranschaulicht die hohe Stirn und die generell vergrößerte anteriore Schädelhöhe der Saethre-Chotzen-Patienten.

Der Bolton-Standard für den Altersdurchschnitt des Crouzon-Syndrom-Patienten von 6,1 Jahren beträgt für diese Strecke 16,26 cm. Die bei den Crouzon-Kindern gemessene Strecke CF1 liegt 0,16 cm über diesem Wert. Diese leicht längere Referenzlinie CF1 entspricht der Tendenz zu dem allgemeinen klinischen Bild, da beim Crouzon-Syndrom durch die frühzeitige Koronarnahtsynostose, die oft mit einer Sagittalnaht-, Lambdanaht- oder einer Pansynostose kombiniert sein kann (Kreiborg 1981), meist eine hohe, eher fliehende Stirn zu beobachten ist.

CF1, die bei Saethre-Chotzen-Patienten überlang ausfällt, belegt die große anteriore Schädelhöhe, die für eine brachy- und oxycephale Schädelform typisch ist (Collmann 1999).

Auch bei der „kranio-palatinalen Linie“ CF4 waren signifikante Unterschiede feststellbar. Die Saethre-Chotzen-Patienten wiesen einen Mittelwert von 12,40 cm auf,

wohingegen die Crouzon-Patienten einen Mittelwert von 14,10 cm erreichten. Die altersbezogenen Bolton-Standard-Werte zeigten für das Saethre-Chatzen-Syndrom 14,27 cm und für das Crouzon-Syndrom 14,20 cm.

CF4 war also präoperativ wesentlich verkürzt, wobei der Mittelwert beim Crouzon-Syndrom näher an den Standard-Wert herankam als der des Saethre-Chatzen-Syndroms. Diese verkürzte kranio-palatinale Linie ist Ausdruck der vorherrschenden Mittelgesichtshypoplasie, die je nach Syndromart in einer unterschiedlichen Ausprägung vorliegt. Der weit zurückliegende Oberkiefer ruft den Eindruck eines klassischen „dish-face“ hervor.

Die verkürzte kranio-palatinale Linie CF4 erklärt die vor allem bei Saethre-Chatzen-Patienten, aber auch bei Crouzon-Patienten vorherrschende Mittelgesichtshypoplasie. Der unterentwickelte Oberkiefer bewirkt gemeinsam mit der Orbitastenose den vorliegenden Exophthalmus (Reinhart 1993).

Solch signifikante Unterschiede in einzelnen, speziellen Streckenabschnitten wie bei den beschriebenen C1, CP-OI, C3, CF1 und CF4 bergen die Möglichkeit in sich, eine diagnostische Zusatzmöglichkeit zu werden. Durch Vermessung dieser speziellen Strecken und anschließenden Vergleich mit „Syndrom-Standard-Werten“ könnte man einen ersten Anhaltspunkt für die genaue Zuordnung zu einer Syndromgruppe erreichen. Außerdem wäre dies mit einem relativ geringen Aufwand verbunden.

Ein laterales Fernröntgenbild wird generell zur eingehenderen Diagnostik hergestellt werden und die einzelnen Strecken der Analyse nach Delaire sind schnell und einfach, sowie bei entsprechender Bildqualität, eindeutig zu ermitteln. Ein anschließender Vergleich der ermittelten Werte mit Durchschnittswerten der verschiedenen Syndromgruppen könnte als erste Diagnosehilfe vor einer genetischen Sicherung dienen. Zuvor bräuchte man jedoch größere Datenmengen um eine ausreichend relevante Aussage treffen zu können und um „Syndrom-Standard-Werte“, vergleichbar mit den Bolton-Standard-Werten zu erstellen.

8.3.1.1 Altersabhängigkeit der präoperativen Schädelmaße

Hierbei wurden die Schädelmaße des Saethre-Chatzen und des Crouzon-Syndromes betrachtet, die vor der Erstoperation festgestellt wurden. Bei den Längen von C1, C3 und CF4, sowie den Winkeln I/i und I/CF4 liegt eine Altersunabhängigkeit vor. Sie werden sich folglich während des untersuchten Lebenszeitraums von 3 Jahren bis zum höchsten präoperativen Wert nicht signifikant ändern (Delaire et al. 1981). Das bedeutet, daß die anterior-posteriore Schädellänge schon mit 3 Jahren in ihrem Wachstum fast abgeschlossen ist.

(Nur Saethre-Chatzen- und Crouzon-Patienten wurden in Tab. 17 untersucht, da für die anderen Syndromarten nicht genügend präoperative Daten zur Verfügung gestellt werden konnten.)

Die Altersabhängigkeiten von C2 und CP-OI waren bei den Syndromen Saethre-Chatzen und Crouzon nicht signifikant. C2, die „kraniale Höhe“ erwies sich durch die Synostose in ihrer Entwicklung stark eingeschränkt, so daß sich hier kein altersabhängiges Wachstum zeigte.

CP-OI, die Teilstrecke der Referenzlinie C1 erschien nicht entscheidend verändert, da der dorsale Punkt OI durch eine Tangente an das Os occipitale definiert ist. Durch die Lambdanaht-Synostose und das daraus resultierende flache Hinterhaupt kommt ein relativ weit anterior liegender Punkt OI zustande, der eine Verkürzung der Strecke OI-CP bewirkt.

Alle anderen Abstände und Winkel nahmen mit dem Alter zu, insbesondere CF2, CF5, ANS-IP, IP-Me`, ANS-Me`. Hier war eine besonders hohe Signifikanz und somit eine hohe Alters- und Wachstumskorrelation festzustellen.

An der präoperativen Schädelbasis änderten sich vor allem der Wert C4 (die Strecke Od-Clp), sowie der Winkel $\angle C1/C3$ signifikant. Dies beruhte auf dem Wachstum der articulatio atlanto-occipitalis. Der Dens axis entfernt sich immer weiter vom Processus clinoideus posterior. So weichen auch die Strecken C1 und C3 immer weiter auseinander und es kommt zur Vergrößerung des Winkels (Delaire et al. 1981).

Die Strecken C1 (M-OI), C3 (M-Clp-posteriore Schädelkalotte) und C2 (Senkrechte auf dem Mittelpunkt von C1-Schädelkalotte) veränderten sich im betrachteten Altersabschnitt nicht signifikant. Das Wachstum mußte schon vor dem hier

untersuchten Altersspektrum, also vor dem Abschluß des 3. Lebensjahres, sehr verstärkt stattgefunden haben.

Alle Werte, die in der Analyse nach Delaire nicht signifikant mit dem Alter korrelierten, mußten demnach schon vor dem Untersuchungszeitraum so stark entwickelt sein, daß anschließend nur noch ein eher geringes Wachstum auftrat.

Im fazialen Schädel stehen die Strecken CF2, CF5, CF8, CF7, CF6, CF3 und CF1 in direkter Abhängigkeit zum Alter. Das Viszerokranium korreliert folglich im Wachstum sehr stark mit dem Alter, während das Neurokranium schon vor Beendigung des 3. Lebensjahres relativ weit entwickelt ist und danach nur noch im Verhältnis gering wächst (Delaire et al. 1981).

8.3.2 Diskussion der postoperativen Ergebnisse

8.3.2.1 Das Saethre-Chotzen-Syndrom

1931 und 1932 beschrieben Saethre und Chotzen unabhängig voneinander diese syndromale Fehlbildung, die später nach ihnen benannt wurde. Die genaue Ursache des Saethre-Chotzen-Syndroms wurde jedoch erst später durch Brueton et al. (1992), Patznekas et al. (1998) und Gripp et al. (2000), gefunden. Es wird durch unterschiedliche Mutationen des Twist-Gens auf Chromosom 7p21 verursacht, wobei bisher über 40 verschiedene Mutationen beschrieben wurden. Typische Merkmale dieses Syndroms sind die brachyzephe Schädeldeformation und das „frontal bossing“ (Collmann et al. 1999), die Mittelgesichtshypoplasie, mit der ein Hypertelorismus und der antimongoloide Lidachsenverlauf einhergehen, und die schnabelförmige Nase (Reardon und Winter 1994).

Die kurze anterior-posteriore Schädellänge zeigte sich besonders bei der Auswertung der Linie C1. Bei den Saethre-Chotzen-Patienten lag ein signifikant kürzerer Wert vor als bei Crouzon- oder Apert-Patienten. Diese kraniofaziale Basallinie repräsentiert die Schädelbasis (Delaire et al. 1981). Es stellte sich die Frage, ob die mit den Syndromen vergesellschaftete Mittelgesichtshypoplasie, oder die unterschiedlich gewölbte Ausformung des Okziputs hierbei die größere Rolle spielt.

Die anteriore Teilstrecke M-Pts wies in der Auswertung keinen signifikanten Unterschied zu den übrigen Syndrompatienten auf, die Gesamtstrecke C1 war hingegen bei Saethre-Chotzen-Patienten signifikant verkürzt ($p=0,00003^{***}$). Das bedeutete, daß bei den untersuchten Kraniosynostose-Syndromen der Unterschied nicht im anterioren Teil der Schädelbasis zu suchen war, sondern weiter im dorsalen Verlauf liegen mußte. Zwischen den syndromspezifischen Teilstrecken Pts-CP herrschte ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Dies zeigte wiederum, daß sich das Saethre-Chotzen-Syndrom weder im anterioren, noch im mittleren Abschnitt von C1 von den anderen aufgeführten Syndromgruppen unterschied, sondern daß die dorsal gelegene Teilstrecke CP-OI für den Längenunterschied verantwortlich sein mußte. Die dorsale Teilstrecke CP-OI unterschied sich signifikant ($p=0,00081^{***}$). Beim Saethre-Chotzen-Syndrom war sie verkürzt. Wie in den vorangegangenen präoperativen Tabellen und Grafiken dargestellt, ist CP-OI die einzige Teilstrecke von C1, die für deren kürzere Länge verantwortlich ist. Die Länge von C1 ist also primär aufgrund der unterschiedlichen Ausformung des Os occipitale von den anderen Syndromen verschieden und nicht etwa durch die Mittelgesichtshypoplasie bedingt, die allen untersuchten Syndromen gemein ist. Auch Cohen und MacLean (2000) bestätigten das abgeflachte Okziput als häufiges Merkmal wie auch das „parietale und frontale bossing“ bei Saethre-Chotzen-Patienten.

Weiterhin zeigte sich beim Saethre-Chotzen-Syndrom, daß die Länge der Strecke C3 signifikant ($p=0,00008^{***}$) von den Ergebnissen beim Crouzon- und Apert-Syndrom abwich. Die obere Schädelbasis war, wie auch C1, beim Saethre-Chotzen-Syndrom kürzer als bei Crouzon- oder Apert-Patienten. Dies liegt an dem durch die Synostose mangelhaft ausgeformten Hinterhaupt. Es entsteht eine verkürzte anterior-posteriore Schädellänge.

Die kraniopalatinale Linie CF4 erschien beim Saethre-Chotzen-Syndrom signifikant kürzer ($p=0,0011^{**}$) als bei den anderen Syndromen. Ähnlich wie die Linie C1 war auch CF4 als kraniopalatinale Linie speziell beim Saethre-Chotzen-Syndrom verkürzt. Dies sprach dafür, daß dieser zentrale Bereich bei Saethre-Chotzen-Patienten im Vergleich zu den übrigen untersuchten Syndromen deutlich weniger entwickelt wird.

Wie schon oben gezeigt, liegt die Ursache dieser Verkürzung der Schädelbasis und somit der antero-posterioren Meßwerte beim Saethre-Chatzen-Syndrom in der sehr geringen dorso-kaudalen Ausdehnung des Os occipitale (Kreiborg und Pruzansky 1981). Zusätzlich läßt sich außerdem die zum Teil ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie bei Saethre-Chatzen-Patienten anführen, die bewirkte, daß der Referenzpunkt ANS weiter dorsal lag und so eine kürzere Strecke CF4 zur Folge hatte.

Die auf das Viszerokranium konzentrierten Kephalmetriemethoden schildern jedoch eher eine geringer ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie als man bei klinischer Betrachtung erwartet.

8.3.2.2 Das Apert-Syndrom

Das Apert-Syndrom weist neben Synostosen der Schädelkalotte auch vorzeitige Synostosen sowie Synchondrosen im Bereich der Schädelbasis auf. Hieraus resultiert eine Verkürzung der Schädelbasis (Kreiborg et al. 1976, Blechschmidt 1976, Kreiborg und Pruzansky 1981).

Es entsteht das klassische Bild der Turribrachyzehalie mit der erhöhten Stirnpartie und dem beim Apert-Syndrom typischen "frontal bossing" (Park und Powers 1920, Greig 1926, Marchac 1978, Kreiborg und Pruzansky 1981). Außerdem fallen die schmale eingedrückte, schnabelförmige Nase, die Mittelgesichtshypoplasie, die Proptose der Augen und der Hypertelorismus mit antimongoloider Lidachsenstellung auf (David et al. 1982, Tessier 1986).

Die kraniale Höhe C2 aus der Analyse nach Delaire 1978 wies beim Apert-Syndrom einen signifikant größeren Wert auf als bei den anderen beiden Syndromen ($p=0,00005^{***}$). Es zeigte sich, daß beim Apert-Syndrom im Vergleich zu Saethre-Chatzen- und Crouzon-Patienten eine wesentlich höhere Schädelhöhe zu verzeichnen ist, wie in der Literatur bestätigt wird (Cohen und MacLean 2000).

Neben der großen Schädelhöhe spielte jedoch auch die Operation eine erst auf den zweiten Blick erkennbare Rolle. Durch das bilaterale frontoorbitale Advancement wurde der Referenzpunkt M, der zur Konstruktion der Linie C1 nötig ist, weiter nach anterior verlagert. C2 steht im Mittelpunkt auf C1 senkrecht. Deshalb wurde auch C2

weiter nach anterior verlagert, wo der Schädel jedoch höher ist. Somit wurde C2 verlängert.

Die im fazialen Schädel konstruierten Strecken CF1, CF2 und CF3 werden bei Delaire verwendet, um das antero-posteriore Gleichgewicht der fazialen Strukturen in Relation zum anterioren Schädel zu untersuchen.

Als kraniofaziale Strecke war CF1 beim Apert-Syndrom signifikant ($p=0,034^*$) länger als bei den anderen beiden Syndromarten. Die Apert-Kinder wiesen also einen signifikanten Unterschied in der anterioren Schädelhöhe auf, was dem meist zu beobachtenden Bild der Turrizephalie entspricht (Cohen und MacLean 2000).

Der Wert der Strecke CF2 stellte sich ebenfalls als signifikant ($p=0,017^*$) größer als beim Saethre-Chatzen- oder Crouzon-Syndrom heraus. Auch dieser zweite Meßwert des anterioren Schädels fiel beim Apert-Syndrom länger aus. Auch CF3 ($p=0,00011^{***}$) bestätigte die signifikant größere Höhe des fazialen Schädels beim Apert-Syndrom.

CF1, CF2 und CF3 zeigten also beim Apert-Syndrom eine, in Relation zu den anderen Syndromen betrachtet, signifikant größere Länge. Das antero-posteriore Gleichgewicht der fazialen Strukturen zum anterioren Kraniaum erschien hier in Richtung anteriores Kraniaum verschoben. Man kann also schließen, daß das Apert-Syndrom durch einen, im Vergleich zu den anderen Syndromen, hohen anterioren Schädel ausgezeichnet ist (Park und Powers 1920, Greig 1926, Marchac 1978, Kreiborg und Pruzansky 1981).

Bei CF5 bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Länge. Diese „theoretische Gesichtshöhe“ wird senkrecht zu CF4 konstruiert und läuft durch die spina nasalis anterior (Delaire et al. 1981). Bei den untersuchten Syndromen lag die Gesichtshöhe in einem engen Bereich. Beim Apert-Syndrom traten jedoch insbesondere unter den Teilstrecken von CF5 sehr wohl signifikante Unterschiede auf. Diese hoben sich aber insgesamt wieder auf, da das Apert-Syndrom einmal kürzere Werte und einmal längere Werte aufwies.

Die Teilstrecke ANS-Na` war im Gegensatz zur Gesamtstrecke CF5 beim Apert-Syndrom signifikant ($p=0,041^*$) verkürzt: Im Durchschnitt um 0,265 cm. Dies sprach für die Mittelgesichtshypoplasie, die beim Apert-Patienten besonders ausgeprägt ist. Der Mittelwert von ANS-Me` zeigte sich beim Apert-Syndrom signifikant ($p=0,0014^{**}$) erhöht: Im Durchschnitt um 0,785 cm. Dieses Ergebnis wies auf das

längere Untergesicht und den anterior offenen Biß hin, der bei 73% der Apert-Patienten vorliegt (Cohen und MacLean 2000).

Die durchschnittliche Verkürzung von ANS-Na` und die durchschnittliche Verlängerung von ANS-Me` hoben sich somit beinahe auf. Die noch verbleibende Diskrepanz von 0,52 cm war jedoch zu gering um noch einen signifikanten Unterschied darzustellen. So würde, wenn man nur die Gesamtstrecke CF5 betrachtet, ein Unterschied zwischen den untersuchten Syndromen nicht auffallen. Die Teilstrecken von ANS-Me´, ANS-IP und IP-Me´ waren folglich bei den Apert-Kindern ebenfalls signifikant größer ($p=0,0015^{**}$). Sie zeigten gemeinsam, daß Apert-Patienten, im Vergleich zu den Saethre-Chatzen- oder Crouzon- Patienten, ein längeres Untergesicht besitzen.

Der Winkel I/CF4 fiel beim Apert-Syndrom signifikant stärker ausgeprägt auf ($p=0,044^*$), als in den anderen untersuchten Syndromen. Der Winkel wurde vor allem wegen der weit dorsal liegenden Spina nasalis anterior und der oft vorherrschenden Spitzfront im Oberkiefer wesentlich ausgeprägter dargestellt, als bei den übrigen Syndromen. Der offene Biß der hieraus resultierte, ist ein häufig beobachtetes Merkmal des Apert-Syndroms (Kreiborg und Cohen 1992).

8.3.2.3 Das Crouzon-Syndrom

Das Crouzon-Syndrom ist nach Bertelsen (1958) durch eine vorzeitige Kraniosynostose unterschiedlicher Lokalisation und Ausprägung sowie durch eine Mittelgesichtshypoplasie und Protrusio bulborum charakterisiert.

Neben den unterschiedlich lokalisierten Synostosen der Schädelkalotte kommt es beim Crouzon-Syndrom jedoch auch zu Synostosen an Suturen der Schädelbasis und des Viszerokraniums. Desweiteren besteht die Möglichkeit, daß zusätzlich die Synchronosen im Bereich des Felsenbeins frühzeitig verknöchern (Kreiborg 1981). Bisher wurden beim Crouzon-Syndrom neben der häufigen Brachycephalie auch seltener skaphozepale und trigonozepale Schädelformen sowie Kleeblattschädel beobachtet (Goodrich 1999).

Aufgrund der von anderen kephalometrischen Vermessungsmethoden abweichenden Referenzpunkte bei der Delaire-Analyse war ein direkter Vergleich der Meßergebnisse

nur in sehr eingeschränktem Umfang möglich. Auch in der Delaire-Analyse unterschied sich die Schädelbasis von derjenigen gesunder Probanden. Die S-N-Strecke, die bei Castronovo 1931, Baldwin 1968, Brenner und Krauss 1971, Ebel und Weidmann 1971, Firmin et al. 1974, Matras et al. 1977, Stewart et al. 1977 und Reinhart 2001 besonders in ihrem anterioren Anteil beim Crouzon-Syndrom als verkürzt beschrieben wird, repräsentiert die anteriore Schädelbasis. Bei Delaire zeigte die anteriore Schädelbasis-Strecke M-Pts präoperativ eine identische sagittale Länge (3,50 cm) für das Crouzon-Syndrom und den zugehörigen Bolton-Standard-Wert. Die mittlere Strecke Pts-CP der Schädelbasis (3,10 cm) hingegen stellte sich gegenüber dem altersgemäßen Bolton-Wert (3,58 cm) als um 0,48 cm verkürzt dar. Man konnte daher eine genauere Aussage hinsichtlich des Ortes der Längeneinbuße von C1 treffen. Nämlich, daß diese in der Region um die Sella turcica liegen mußte.

Der Winkel i/CF6 stellte sich beim Crouzon-Syndrom im Vergleich mit den anderen Syndromarten als signifikant größer heraus ($p=0,0018^{**}$). Verantwortlich hierfür ist unter anderem das hypoplastische Mittelgesicht, das häufig einen offenen Biß begünstigt. Dieser hat zur Folge, daß die Zunge die Unterkieferfrontzähne ohne Hinderung protrudieren kann, bis eine Progenie oder Pseudo-Progenie vorliegt (Posnick 1994). Uni- bzw. bilateraler Kreuzbiß liegt bei zwei Dritteln aller Crouzon-Patienten vor (Cohen und MacLean 2000). Bei den Crouzon-Syndrom-Kindern erstreckte sich das Hinterhaupt im Vergleich zu den Patienten der beiden anderen Syndromen relativ weit nach kaudal herab, so daß die dorsal tiefer ansetzende Linie CF6 den Winkel größer werden ließ.

Zusätzlich kann ebenfalls eine Makroglossie vorliegen, die eine Protrusion der Unterkieferfront bewirkt. Der in seiner Entwicklung zurückliegende Unterkiefer in Kombination mit den nach anterior gekippten Unterkieferfrontzähnen hat diesen vergrößerten Winkel i/CF6 zur Folge. Diese Feststellung stimmt mit den Ergebnissen von Hermann et al. (1969), Tessier (1971), Matras et al. (1977) und Reinhart (2001) überein, die über Wachstumsstörungen des Unterkiefers bei syndromalen Kranio-synostosen berichteten.

8.4 Diskussion der allgemeinen Ergebnisse

Die Darstellung des Winkels C1/C3 zeigte bei den 3 auswertbaren Syndromarten postoperativ keine signifikante Diskrepanz, jedoch war dieser Winkel generell gegenüber dem altersunabhängigen Sollwert von $22,0^\circ$ (Delaire et al. 1981) auf $24,84^\circ$ (MW) erhöht. Man kann einen direkten Zusammenhang zur Mittelgesichtshypoplasie bzw. zum konkaven Profil des Viszerokranium ableiten. Es erfolgt eine generelle Entwicklung der gesamten Mittel- und Untergesichts-Anteile nach ventro-kaudal. Außerdem wird das normalerweise nach kaudal gerichtete Wachstum der Maxilla nach ventro-kaudal umgeleitet, was ein erhöhtes und überdurchschnittliches appositionelles Knochenwachstum im Bereich des Alveolarkammes zur Folge hat (Reinhart 2001). Dadurch entsteht die Tendenz zu dem für das Apert-Syndrom typischen offenen Biß (Kreiborg und Cohen 1992).

Der Inzisivenwinkel I/i war bei den analysierten Syndromtypen Saethre-Chatzen, Crouzon und Apert nicht signifikant verschieden.

Die in den Bolton-Standards gemessenen Richtwerte für diesen Altersbereich lagen bei normal entwickelten Patienten zwischen $143,00^\circ$ und $151,00^\circ$. Somit lag bei den Syndromen (Saethre-Chatzen: $136,10^\circ$, Crouzon: $136,00^\circ$, Apert: $138,54^\circ$) insgesamt ein zu kleiner Interinzisalwinkel vor.

Ursächlich hierfür kann man generell die Mittelgesichtshypoplasie anführen, die häufig mit einem offenen Biß und einer Spitzfront des Oberkiefers verbunden ist (Cohen und MacLean 2000). Resultierende adenoide Vegetation und Mundatmung führen zur mangelnden Entwicklung des Oberkiefers und zur Protrusion der Unterkieferfrontzähne. Die speziell von Delaire vermessene Strecke C4, die den Abstand vom Processus clinoides posterior zum posteroinferioren Anteil des Apex des Dens axis (Delaire et al. 1981) wiedergibt, zeigte bei den 3 Syndromarten keine signifikanten Unterschiede. Auch konnten für C4 aufgrund fehlender Sollwertmessungen keine Normvergleichswerte aufgeführt werden. Dieser Meßwert wird in den aufgefundenen kephalometrischen Analysemethoden nur von Delaire untersucht.

Beim Wilcoxon-Test stellte sich heraus, daß durch die erfolgte Operation insgesamt nur wenige Referenzstrecken der Delaire-Analyse verändert wurden.

So war z.B. C2 postoperativ signifikant vergrößert, was dem weiter nach anterior verlagerten Punkt M (Ausgangspunkt für die Konstruktion von C1) zuzuschreiben ist.

Die Strecke C2, die im Mittelpunkt senkrecht auf C1 steht, lag somit postoperativ weiter anterior, wo die Schädelhöhe bei den meisten analysierten Syndromkindern höher war.

Die „theoretische faziale Höhe“ CF5 fiel als postoperativ verkleinert auf, wobei speziell ihre Teilstrecke ANS-Na´ postoperativ verkleinert erschien.

Die Ursache hierfür liegt in der Anteriorverlagerung des Mittelgesichts, speziell der Nasiongegend. Durch die Vorverlagerung der Nasenwurzel kommt es auch zu einer geringen Kaudalverlagerung des Nasions, und die CF5-Werte werden verkleinert.

Die präoperativen Röntgenbilder der Saethre-Chotzen-Patienten, die nach Delaire (1978) vermessen wurden, zeigten im Vergleich zum 1. postoperativen Fernröntgenbild eine signifikante Vergrößerung des Winkels I/CF4 um durchschnittlich 4,50°. Die Strecke C3 nahm durchschnittlich um 0,21 cm zu, und CF3 wurde im Mittel um ca. 0,46 cm größer. Diese Änderungen waren jedoch nicht signifikant. Wie Kreiborg und Pruzansky (1981) und Cohen und MacLean (2000) beschreiben, wird bei den Saethre-Chotzen-Kindern durch die Operation eine Abflachung der hohen Stirn und eine Vorverlagerung der Nasionregion erreicht. Die Linie CF3, die dorsal des Bregma die Schädelkalotte trifft (Delaire et al. 1978), wird durch die Operation normalerweise nicht verändert, während C3 von einer Anterior-Verlagerung der Nasionregion unmittelbar betroffen ist.

Bei den Crouzon-Syndrom-Kindern war auf den verglichenen prä- und postoperativen Fernröntgenaufnahmen ebenfalls nur eine relativ geringe Veränderung meßbar. Postoperativ wies die Strecke CF1 im Durchschnitt eine signifikante Verlängerung um 1,89 cm auf. Dies deutet ebenfalls auf eine Ausformung der Stirnpartie hin, die mit dem bilateralen fronto-orbitalen Advancement beim Crouzon-Syndrom automatisch verbunden ist (Mühling 1986, Cohen und MacLean 2000, Reinhart 2001).

Der untersuchte Vergleich der präoperativen Meßwerte aller Syndromgruppen gemeinsam mit den postoperativen Meßwerten aus der Delaire-Analyse ließ erkennen,

daß sich als OP-Effekt der Wert CF1 signifikant änderte. Durch das bei allen Patienten angewendete bilaterale fronto-orbitale Advancement wurde die anteriore Schädelkalotte verlagert, um eine, sowohl den medizinisch-funktionellen, als auch den ästhetischen Gesichtspunkten entsprechende Lage der Stirn zu finden. Während beim Saethre-Chatzen-Syndrom eher eine Abmilderung der hohen Stirn und des oft vorliegenden „frontal bossing“ indiziert war, was den postoperativen CF1-Wert geringfügig verkleinerte, wollte man beim Crouzon-Syndrom eine Ausformung der hohen, leicht fliehenden Stirn erreichen.

Der alterskorrigierte Vergleich der präoperativen zu den postoperativen Schädelmaßen sollte ein eindeutigeres Bild über die tatsächliche, operativ bedingte „Schädelentwicklung“ ohne das natürliche Wachstum liefern. Der natürliche Altersanstieg wurde herauskorrigiert. (Es wurde abgezogen, wie das Normalkind wachsen würde.)

CF1 war bei diesem Vergleich der einzige Wert, der sich beim Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom nach der Operation signifikant änderte.

Beim Saethre-Chatzen-Syndrom kam es durch die Operation zu einer mittleren Verminderung von CF1 um 0,36 cm, während sich beim Crouzon-Syndrom eine mittlere Erhöhung des CF1-Wertes um 1,78 cm ergab.

Bei Crouzon-Patienten wurde durch ein bilaterales frontoorbitales Advancement versucht, die hohe, leicht fliehende Stirn auszuformen, während beim Saethre-Chatzen-Patienten meist die ausgeprägte hohe Stirn und das „frontal bossing“ ausgeformt und eher nach dorsal verlagert werden mußten (Cohen und MacLean 2000).

Die geringfügige Verminderung von CF1 beim Saethre-Chatzen-Syndrom erklärte sich somit durch die flachere, abmildernde Modellation der Stirn, während die Erhöhung des CF1-Wertes bei Crouzon-Patienten durch die Frontalverlagerung des anterioren Schädels erreicht wurde.

Die kephalometrische Analyse nach Delaire zeigte bei einzelnen Streckenabschnitten signifikante Unterschiede, die eine Möglichkeit bieten, eine zusätzliche Anwendung im diagnostischen Bereich zu finden. Bei der oft relativ aufwendigen Diagnostik und schwierigen Zuordnung zu den Syndromgruppen könnte man durch Vermessung dieser

einzelnen, gruppenspezifischen Strecken wenigstens ein grobes Diagnoseraster vor einer genetischen Sicherstellung erstellen.

Diese Methode wäre schnell durchführbar und mit einem relativ geringen Aufwand verbunden.

9 Zusammenfassung

Delaire (1978) stellt in seiner kraniofazialen Analysemethode die Balance des neuro- und viszerokraniellen Schädels in den Mittelpunkt. Er mißt der Ausgewogenheit der Proportionen eine zentrale Bedeutung bei der Beurteilung viszero- und neurokranieller Strukturen zu.

In dieser Arbeit konnte ein Kollektiv von 81 Patienten mit prämaternen Kraniosynostosen nach der Delaire-Analyse untersucht werden. Von diesen 81 erfaßten Patienten (30 Saethre-Chotzen-, 24 Crouzon-, 13 Apert-, 6 Pfeiffer-, 3 Cohen- und 5 Muenke-Syndrom-Patienten) lagen insgesamt 183 auswertbare hochqualitative Fernröntgenbilder vor.

Bedingung für die Aufnahme in diese Arbeit war das Mindestalter der Patienten von 3 Jahren, da während der ersten 3 Lebensjahre die Proportionen zwischen Kraniaum und Gesichtsschädel nicht mit denjenigen eines Erwachsenen vergleichbar sind. Erst ab dem Alter von 3 Jahren wächst der Gesichtsschädel in gleichem Maße wie das Neurokranium und erst dadurch wird die kraniofaziale Analyse nach Delaire aussagekräftig (Delaire et al. 1981).

Um eine Vergleichsmöglichkeit der Meßwerte der Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen zu erhalten, wurden die modifizierten Bolton-Standard-Werte herangezogen, die für die Delaire-Analyse mit einem Kalottendach versehen werden mußten. In dieser Arbeit wurden die Bolton-Standards von Broadbent et al. (1975) mit Werten von Dekaban (1977) ergänzt und ein Schädeldach hinzugefügt. Das Ergebnis wurde nach der Delaire-Analyse für den Zeitraum 1-18 Jahre ausgemessen und in einer Tabelle aufgeführt.

Bei den Kindern mit Saethre-Chotzen-Syndrom zeigte sich, daß die anterior-posteriore Schädelausdehnung (C1, C3 und CF4) signifikant kürzer und „brachyzephaler“ war als bei den Crouzon- und Apert-Syndrom-Patienten. Besonders stellte sich heraus, daß dieser Längenunterschied primär Aufgrund der mangelhaften Ausformung des Os occipitale (CP-OI) und nicht etwa durch die Mittelgesichtshypoplasie bedingt ist.

Weiterhin konnte festgestellt werden, daß die anteriore Schädelhöhe (CF1) der Saethre-Chotzen-Patienten durch das „frontal bossing“ signifikant größer ausgeprägt war als bei den Kindern mit Crouzon-Syndrom.

Die Crouzon-Syndrom-Patienten waren vor allem durch die fliehende Stirn (CF1) und die verkürzte anteriore Schädelbasis (C1, M-Pts bzw. Pts-CP) charakterisiert. Hier konnte im Vergleich zu den Bolton-Standard-Werten hinsichtlich der Längeneinbuße der S-N-Strecke eine wesentlich genauere Aussage getroffen werden. Die Längeneinbuße liegt im zentralen Anteil der Schädelbasis in der Region um die Sella turcica.

Alle untersuchten Apert-Syndrom-Patienten wiesen eine deutliche Turrizephalie auf. Die kraniale Höhe (C2) sowie die kraniofazialen Linien CF1, CF2 und CF3 zeigten eine in Relation zu den übrigen Syndromen signifikant größere Länge.

Die Teilstrecke ANS-Na´ der „theoretischen Gesichtshöhe“ CF5 war bei den Kindern mit Apert-Syndrom signifikant verkürzt, übereinstimmend mit der vorliegenden Mittelgesichtshypoplasie.

Die Untersuchung der Teilstrecke ANS-Me´ von CF5 ergab eine im Vergleich zu den Saethre-Chatzen- und Crouzon-Syndrom-Patienten längere Strecke. Dies bestätigt das längere Untergesicht und den häufig anterior offenen Biß bei Apert-Patienten.

Die kephalometrische Analyse nach Delaire ermöglicht es, mit relativ einfachen Mitteln eine signifikante Aussage hinsichtlich der Unterschiede zwischen den einzelnen syndromalen Kraniosynostosen zu treffen. Dies beinhaltet die Möglichkeit, die folgende Diagnostik zu erleichtern. Das erforderliche laterale Fernröntgenbild wird generell zur eingehenderen Untersuchung erstellt und die spezifischen Strecken der Analyse nach Delaire sind schnell und bei entsprechender Bildqualität, eindeutig zu ermitteln.

Die präoperativ spezifisch zuzuordnenden Strecken sind:

C1 und insbesondere die Teilstrecke CP-OI, die beim Saethre-Chatzen-Syndrom signifikant kürzer als beim Crouzon- und beim Apert-Syndrom gemessen wurde;

C3, die ebenfalls beim Saethre-Chatzen-Syndrom signifikant kürzer ist;

CF1, CF2 und CF3, die v.a. beim Apert-Syndrom verlängert auftreten;

CF4, die beim Saethre-Chatzen-Syndrom kürzer ist als bei Crouzon;

Die präoperative Vermessung der Strecke C1 ergab bei den Saethre-Chatzen-Patienten einen Mittelwert MW von 12,60 cm, bei den Crouzon-Patienten einen Mittelwert MW von 14,90 cm ($p=0,0032^{**}$), wobei sich für die Teilstrecke CP-OI beim Saethre-Chatzen-Syndrom ein MW von 5,60 cm und beim Crouzon-Syndrom ein MW von 7,30 cm ($p=0,0038^{**}$) herausstellte.

Bei der präoperativen Strecke C3 lag MW für die Saethre-Chatzen-Patienten bei 13,90 cm und für die Crouzon-Patienten bei 16,00 cm ($p=0,0016^{**}$).

Die Strecke CF1 zeigte präoperativ zwischen dem Saethre-Chatzen-Syndrom (mit dem MW von 18,90 cm), und dem Crouzon-Syndrom (mit dem MW von 16,10 cm) einen signifikanten Unterschied ($p=0,020^*$).

Auch bei CF4 waren präoperativ signifikante Unterschiede feststellbar. Die Saethre-Chatzen-Patienten wiesen einen MW von 12,40 cm auf, wohingegen die Crouzon-Patienten einen MW von 14,10 cm erreichten ($p=0,030^*$).

Die „Architekturelle und Strukturelle Kraniofaziale Analyse“ nach Delaire sollte als eine echte Alternative im Vergleich zur herkömmlichen Kephalemetrie gesehen werden. Die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen und Messungen bestätigen das, was Delaire 1981 postulierte:

„Die architekturelle und strukturelle kraniofaziale Analyse stellt die Balance zwischen Neuro- und Viszerokranium dar und birgt so die Möglichkeit die Schädelbasis und das Schädeldach, und dann auch das Gesicht mit dem gesamten Schädel und der kraniospinalen Artikulation in Relation zu setzen. Unabhängig von statistischen Durchschnitten werden die individuellen Merkmale und Proportionen des Skelettes untersucht. Diese Analyse-Methode ist besonders für den Chirurgen interessant, da sie alle maxillofazialen Deformitäten und pathologischen Balancen die korrigiert werden müssen, klar darstellt. Gerade bei gravierenden kraniofazialen Malformationen bietet sie eine bessere Möglichkeit die verschiedenen kranialen und fazialen Anomalien aufzuzeigen, die gerade diese Situation charakterisieren“ (Delaire et al. 1981).

10 Literaturverzeichnis

Anderson, F. M., Johnson, F. L.:

Craniosynostosis. A modification in surgical treatment.
Surgery 40, 961-970 (1956)

Anderson, F. M., Gwinn, J. L., Todt, J. C.:

Trigonocephaly. Identity and surgical treatment.
J Neurosurg 19, 723-730 (1962)

Baer, M. J.:

Patterns of growth of the skull as revealed by vital staining.
Hum Biol 26, 80-126 (1954)

Basilico, C., Moscatelli, D.:

The FGF family of growth factors and oncogenes.
Adv Cancer Res 59, 115-165 (1992)

Behr, C.:

Sehnervenveränderungen bei Turmschädeln.
Neurol Zbl 30, 66-79 (1911)

Bennett, K. A.:

Craniostenosis: A review of the etiology and a report of new cases.
Am J Phys Anthropol 27, 1-10 (1967)

Blank, C. E.:

Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)-observations on a British series of thirty-nine cases.
Ann Hum Genet 24, 151-164 (1960)

Blehschmidt, M.:

The biokinetics of the basiscranium.
In: Bosma, J. F. (ed): Development of the Basiscranium.
DHEW Publ No (NIH) 76-989 Bethesda, MD. (1976)

Boyd, E.:

Organ weights from birth to maturity: man, North America.
In: Altmann, P. L., Dittmer, D. S.(eds): Growth including reproduction and morphological development.
Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington (1962)

Broadbent, B. Holly Sr., Broadbent, B. Holly Jr., Golden, William H.:

Bolton Standards of Dentofacial Developmental Growth.
Mosby, St. Louis (1975)

- Brueton, L. A., Herwerden L. van, Chotai, K. A., Winter; R. M.:
The mapping of a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p.
J Med Genet 29, 681-685 (1992)
- Camfield, P. R., Camfield, C. S.:
Neurologic aspects of craniosynostosis.
In: Cohen, M. M. (ed) Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 215-226 (1986)
- Chotzen, F.:
Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung. Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus.
Monatsschr Kinderheilkd 55, 97-122 (1932)
- Christiansen, Evans:
In: Mühlbauer, Anderl, Marchac (eds):
Kraniofaciale Chirurgie bei komplexen Gesichts- und Schädelmißbildungen.
Dt Ärzteblatt 80, 27-35 (1977)
- Cohen, M. M.:
An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes.
Birth Defects 15, 13 (1979)
- Cohen, M. M., Jr.:
Transforming growth factor beta s and fibroblast growth factors and their receptors: role in sutural biology and craniosynostosis.
J Bone Miner Res 12, 322-331 (1997a)
- Cohen, M. M., Jr.:
Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability and new syndrome updating.
Birth Defects 15, 13 (1979)
- Cohen, M. M., Jr.:
The etiology of craniosynostosis.
In: Cohen M. M. (ed) Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 59-80 (1986a)
- Cohen, M. M., Jr.:
Syndromes with Craniosynostosis.
In: Cohen M. M. (ed): Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 413-590 (1986b)
- Cohen, M. M. Jr., Kreiborg, S.:
Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods.
Clin Genet 41, 12-15 (1992)

- Cohen, M. M. Jr., Kreiborg, S., Lammer, E. J., Cordero, J. F., Mastroiacovo, P., Erickson, J. D., Roeper, P., Martinez-Frias, M. L.:
Birth prevalence study of the Apert syndrome.
Am J Med Genet 42, 655-659 (1992)
- Cohen, M. M. Jr., MacLean, R. E.:
Craniosynostosis. Diagnosis, Evaluation and Management.
Oxford University Press, 112-118, New York (2000)
- Collmann, H., Sörensen, N., Krauss, J.:
Craniosynostosis. Treatment, results and complications.
In: Choux, M., Di Rocco, C., Hockley, A. D., Walter, M.(eds): Pediatric Neurosurgery.
Churchill Livingstone, 291-322, London (1999)
- Crouzon, O.:
Dysostose cranio-faciale hereditaire.
Bull Soc Med Hop Paris 33, 545-555 (1912a)
- David, J. D., Poswillo, D., Simpson, D.:
The Craniosynostoses. Causes, natural history and management.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1982)
- De Moerlooze, L., Dickson, C.:
Skeletal disorders associated with fibroblast growth factor receptor mutations.
Curr Opin Genet Dev 7, 378-385 (1997)
- Dekaban, A.S.:
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 (1977)
- Dekaban, A. S., Lieberman, J. E.:
Calculation of cranial capacity from linear dimensions.
Anat Rec 150, 215-220 (1964)
- Delaire, J.:
L'Analyse Architecturale et Structurale Craniofaciale (de Profil); Principes Theoriques;
Quelques Exemples d'Emploi en Chirurgie maxillo-faciale.
Rev Stomatol 79, 1-33, (1978)
- Delaire, J.:
L'Articulation Fronto-maxillaire: Bases Theoriques et Principes Generaux
d'Application des Forces Extraorales Postero-anterieures sur Masque Orthopedique.
Rev Stomatol 77, 921-930 (1976)
- Delaire, J.:
Recidives de Prognathies Mandibularies par Troubles de la Statique Cervicale.
Rev Stomatol 78, 183-185 (1977)

- Delaire, J., Schendel, S. A., Tulasne, J.-F.:
An architectural and structural craniofacial analysis: A new lateral cephalometric analysis.
In: Shira, R. (ed): Oral Surgery.
Mosby (1981)
- Delaire, J., Tessier, P., Tulasne, J.-F., Resche, F.:
Aspects Cliniques et Radiographiques de la Dysostose Maxillo-nasale: Syndrome Naso-Maxillo-Vertebral.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 80, 68-82 (1979)
- Dentaurum Acetatfolie: 18 x 24, Order-No.: 075-100-00
- Dufresne, C., Carson, B. S., Zinreich, S. J.:
Complex craniofacial problems: a Guide to analysis and treatment.
Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne (1992)
- El Ghouzzi, V., Le Merrer, M., Perrin-Schmitt, F., Lajeunie, E., Benit, P., Renier, D., Bourgeois, P., Bolcato-Bellemin, A. L., Munnich, A., Bonaventure, J.:
Mutations of the Twist-Gene in the Saethre-Chotzen syndrome.
Nat Genet 15, 42-46 (1997)
- Enlow, D. H.:
Handbook of Facial Growth.
W. B. Saunders Company, Philadelphia (1975)
- Escobar, V., Bixler, D.:
Are the acrocephalosyndactyly syndromes variable expressions of a single gene defect?
Birth Defects 13, 139-154 (1977)
- Fehlow, P.:
Turmschädel und Kriminalität.
Psychiatr Neurol Med Psychol Leipz 40, 683-687 (1988)
- Fehlow, P., Fröhlich, B., Miosge, W., Otto, W., Walther, F.:
Neuropsychiatrische Begleitsymptome bei Saethre-Chotzen-Syndrom.
Fortschr Neurol Psychiatr 60, 66-73 (1992)
- Fernbach, S. K., Naidich, T. P.:
Radiological evaluation of craniosynostosis.
In: Cohen, M. M. (ed): Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 191-214 (1986)
- Goldberg, J. S., Enlow, D. H., Withaker, L. A., Zius, J. E., Kurihara, S.:
Some anatomical characteristics in several craniofacial syndromes.
J Oral Surg 93, 489-498 (1981)

- Goodrich, J. T., Hall, C. D.:
Craniofacial anomalies: growth and development from a surgical perspective.
Thieme (1995)
- Goodrich, J. T.:
Craniofacial Syndromes.
In: Albright, A. L., Pollack, I. F., Adelson, P. D.: Principles and Practice of Pediatric
Neurosurgery.
Thieme, 243-259, New York-Stuttgart (1999)
- Greig, D. M.:
Oxycephaly.
Edinburgh Med J 33, 198-376 (1926)
- Grimm, T., Kress, W.:
Zur Genetik der Kraniosynostosen.
Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir 20, 174-177 (1996)
- Gripp, K. W., Zackai, E. H., Stolle, C. A.:
Mutations in the human Twist-Gene.
Hum Mutat 15, 150-155 (2000)
- Hamosh, A., Scott, A. F., Amberger, J., Valle, D., McKusick, V. A.:
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).
Hum Mutat 15, 57-61 (2000)
- Haynes, S., Chau, M. N. Y.:
Area orthodontic Service, Edinburgh, Scotland:
Inter- and intra-observer identification of landmarks used in the Delaire-Analysis.
Europ J Orthodont 15, 79-84 (1993)
- Hermann, J., Pallister, P. D., Opitz, J. M.:
Craniosynostosis and craniosynostosis syndromes.
Rocky Mtn Med J 66, 45-57 (1969)
- Jabs, E. W., Li, X., Scott, A.F., Meyers, G., Chen, W., Eccles, M., Mao, J., Charnas, L.
R., Jackson, C. E., Jaye, M.:
Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in the fibroblast
growth factor receptor 2.
Nature Genet 8, 275 (1994)
- Jackson, C. E., Weiss, L., Reynolds, W. A., Foreman, T. E., Peterson, J. A.:
Craniosynostosis, mid-facial hypoplasia and foot abnormalities: An autosomal-
dominant phenotype in a large amish kindred.
J Pediatr 88, 963-968 (1976)

- Jane, J., Persing, J. A.:
Neurosurgical treatment of craniosynostosis.
In: Cohen, M. M. (ed): Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 249-320 (1986)
- Johnson, D. E., Williams, L. T.:
Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family.
Adv Cancer Res 60, 1-41 (1993)
- Jones, K. L., Smith, D. W.:
The Williams elfin facies syndrome.
J Pediatr 86, 718-723 (1975)
- Kokich, V. G.:
The biology of the sutures.
In: Cohen, M. M. (ed): Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 81-103 (1986)
- Koskinen-Moffett, K., Moffett, B. C.:
Sutures and intra-uterine deformation.
In: Persing, J. A., Edgerton, M. T., Jane, J. A. (eds): Scientific foundations and surgical treatment of craniosynostosis.
Williams & Wilkins Baltimore, 96-106 (1989)
- Kreiborg, S.:
Crouzon syndrome, a clinical and roentgeno-cephalometric study.
Scand J Plast Reconstr Surg 18, 1-198 (1981)
- Kreiborg, S.:
Postnatal growth and development of the craniofacial complex in premature synostosis.
In: Cohen, M. M. (ed): Craniosynostosis: Diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York, 157-189 (1986)
- Kreiborg, S., Pruzansky, S.:
Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis.
Scand J Plast Reconstr Surg 15, 171-186 (1981)
- Kreiborg, S., Cohen, M. M. Jr.:
Characteristics of the infant Apert skull and it's subsequent development.
J Craniofac Genet Dev Biol 10, 399-410 (1990)
- Kreiborg, S., Cohen, M. M. Jr.:
The oral manifestations of Apert syndrome.
J Craniofac Genet Dev Biol 12, 41-48 (1992)

- Lajeunie, E., Ma, H. W., Bonaventure, J., Munnich, A., Le Merrer, M., Renier, D.:
FGFR2 mutation in Pfeiffer syndrome. (Letter)
Nature Genet 9, 108 (1995)
- Leiber, B., Olbrich, G.:
Die klinischen Syndrome.
Urban und Schwarzenberg (1990)
- Linß, G.:
Hautklinik.
Der Hautarzt Nr.9, 685-687, Springer-Verlag Heidelberg (2000)
In: Medical Tribune 36, 24 (2001)
- Ma, H. W., Lajeune, E., LeMerrer, M., de Parseval, N., Serville, F., Weissenbach, J., Munnich, A., Renier, D.:
No evidence of genetic heterogeneity in Crouzon craniofacial dysostosis.
Hum Genet 96, 731-735 (1995)
- Marchac, D.:
Radical forehead remodeling for craniostenosis.
Plast Reconstr Surg 61, 823-835 (1978)
- Mason, I. J.:
The ins and outs of fibroblast growth factors.
Cell 78, 547-552 (1994)
- Matras, H., Watzek, G., Pernecky, A.:
Cephalometric observations in premature craniosynostosis.
J Maxillofac Surg 5, 298-303 (1977)
- Mattei, M.-G., Moreau, A., Gesnel, M.-C., Houssaint, E., Breathnach, R.:
Assignment by in situ hybridisation of a fibroblast growth factor receptor gene to human chromosome band 10q26.
Hum Genet 87, 84 (1991)
- McCarthy, J. G., Coccaro, P. J., Epstein, F., Converse, J. M.:
Early skeletal release in the infant with craniofacial dysostosis. The role of the sphenozygomatic suture.
Plast Reconstr Surg 62 (3), 335-346 (1978)
- McCarthy, J. G., Epstein, F. J., Wood-Smith, D.:
Craniosynostosis.
In: McCarthy, J. G. (ed): Plastic surgery.
W. B. Saunders, 3013-3053 (1990)

- McWhirter, J. R., Goulding, M., Weiner, J. A., Chun, J., Murre, C.:
A novel fibroblast growth factor gene expressed in the developing nervous system is a downstream target of the chimeric homeodomain oncoprotein E2A-Pbx1.
Development 124, 3221-3232 (1997)
- Meyers, G. A., Orlow, S. J., Munro, I. R., Przylepa, K. A., Jabs, E. W.:
Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans.
Nat Genet 11, 462-464 (1995)
- Moss, M. L.:
Experimental alteration of the sutural area morphology.
Anat Rec 127, 569-600 (1957)
- Moss, M. L.:
The pathogenesis of premature kranial synostosis in man.
Acta Anat 37, 351-370 (1959)
- Moss M. L.:
New studies of craniofacial growth.
Birth Defects 11, 283-295 (1975)
- Mühling, J., Reuther, J., Sörensen, N.:
Operative Behandlung craniofacialer Fehlbildungen.
Der Kinderarzt 15, 1022-1023 (1984)
- Mühling, J.:
Zur operativen Behandlung der prämaternen Schädelnahtsynostosen.
Med Habil, Würzburg (1986)
- Mühling, J., Zöller, J, E.:
Kraniofaziale Fehlbildungen.
PdZ, Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie II.
Urban & Schwarzenberg (1998)
- Müke, R., Meyer-Glaumer, M.:
Duraspannung und Schädelwachstum.
Acta neurochirurg 37, 281-291 (1977)
- Muenke, M., Schell, U., Hehr, A., Robin, N. H., Losken, H. W., Schinzel, A., Pulley, L. J., Rutland, P., Reardon, W., Malcolm, S., Winter, R. M.:
A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome.
Nature Genet 8, 269 (1994)
- Muenke, M., Schell, U.:
Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders.
Trends Genet 11, 308-313 (1995)

Muenke, M., Gripp, K. W., McDonald-McGinn, D. M., Gaudenz, K., Whitaker, L. A., Bartlett, S. P., Markowitz, R. I., Robin, N. H., Nwokoro, N., Mulvihill, J. J., Losken, H. W., Mulliken, J. B., Guttmacher, A. E., Wilroy, R. S., Clarke, L. A., Hollway, G., Ades, L. C., Haan, E. A., Mulley, J. C., Cohen, M. M. Jr., Bellus, G. A., Francomano, C. A., Moloney, D. M., Wall, S. A., Wilkie, A. O.:

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 (1997a)

Oldridge, M., Wilkie, A. O., Slaney, S. F., Poole, M. D., Pulleyn, L. J., Rutland, P., Hockley, A. D., Wake, M. J., Goldin, J. H., Winter, R. M., et al.:

Mutations in the third immunoglobulin domain of the fibroblast growth factor receptor-2 gene in Crouzon syndrome.

Hum Mol Genet 4, 1077-1082 (1995)

Orr, D. J., Slaney, S., Ashworth, G. J., Poole, M. D.:

Craniofrontonasal dysplasia.

Br J Plast Surg 50, 153-161 (1997)

Ousterhout, D. K., Melsen, B.:

Cranial base deformity in Apert's syndrome.

Plast Reconstr Surg 69, 254-263 (1982)

Pantke, O. A., Cohen M. M. Jr., Witkop, C. J. Jr., Feingold, M.,

Schaumann, B., Pantke, H., Gorlin, R. J.:

The Saethre-Chotzen syndrome.

Birth Defects 11, 190-225 (1975)

Park, E., Powers, C.:

Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities.

Amer J Dis Child 20, 235-315 (1920)

Patznekas, W. A., Cunningham, M. L., Howard, T. D., Korf, B. R., Lipson, M. H., Grix, A. W., Feingold, M., Goldberg, R., Borochowitz, Z., Aleck, K., Mulliken, J., Yin, M., Jabs, E. W.:

Genetic heterogeneity of Saethre-Chotzen syndrome, due to Twist and FGFR mutations.

Am J Hum Genet 62, 1370-1380 (1998)

Persing, J. A., Jane, J. A., Shaffrey, M.:

Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work.

Plast Reconstr Surg 83, 738-742 (1989)

Posnick, J. C.:

The craniofacial dysostosis syndromes. Current reconstructive strategies.

Clin Plast Surg 4, 585-598 (1994)

- Price, J. C., Zinreich, S. J.:
Computer fabricated custom mandibular replacement protheses.
Laryngoscope 99, 222 (1989)
- Reardon, W., Temple, I. K., Jones, B., Baraitser, M.:
Frontonasal dysplasia or craniofrontonasal dysplasia and the Poland anomaly.
Clin Genet 38, 233-236 (1990)
- Reardon, W., Winter, R. M., Rutland, P., Pulleyn, L. J., Jones, B. M.,
Malcolm, S.:
Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome.
Nature Genet 8, 98 (1994)
- Reinhart, E.:
Craniofaziales Wachstumsverhalten nach bilateralem frontoorbitalen Advancement bei
Kindern mit prämaturnen Craniosynostosen.
Med Diss, Würzburg (1993)
- Reinhart, E.:
Differenzierte Analyse des kraniofazialen Wachstums bei isolierten und syndromalen
prämaturnen Craniosynostosen.
Med Habil, Würzburg (2001)
- Robin, N. H.:
Molecular genetic advances in understanding craniosynostosis.
Plast Reconstr Surg 193, 1060-1070 (1999)
- Rutland, P., Pulleyn, L. J., Reardon, W., Baraitser, M., Hayward, R., Jones, B.,
Malcolm, S., Winter, R. M., Oldridge, M., Slaney, S. F., Poole, M. D., Wilkie, A. O.
M.:
Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome
phenotypes.
Nat Genet 9, 173-176 (1995)
- Schell, U., Hehr, A., Feldman, G. J., Robin, N. H., Zackai, E. H., Dedie-Smulders, C.,
Viskochil, D. H., Stewart, J. M., Wolff, G., Ohashi, H.:
Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome.
Hum Mol Genet 4, 323-328 (1995)
- Schinzl, A., Woodly, M., Burck, U.:
Acrocephalosyndactyly: How many different syndromes?
Proc Greenwood Genetic Center 3, 102 (1984)
- Schömig-Springler, M., Schmid, M., Brosi, W., Grimm, T.:
Chromosome 7 short arm deletion, 7p21-pter.
Hum Genet 74, 323 (1986)

Saethre, H.:

Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erblichkeit und Symptomologie)
Dtsch Z Nervenheilkd 117, 533-555 (1931)

Smith, D. W., Töndury, G.:

Origin of the calvaria and its sutures.
Am J Dis Child 132, 662-666 (1978)

Smith, A. C. M., Manchester, D. K., McBogg, P.:

Craniofrontonasal dysplasia (CFND): continuing evidence for Johnson's metabolic interference hypothesis for an X-linked locus.
Am J Hum Genet 45, A65 (1989)

Stewart, R. E., Dixon, G., Cohen, A.:

The pathogenesis of craniosynostosis in acrocephalosyndaktyly (Apert's syndrome). A reconsideration.
Plast Reconstr Surg 59, 699-707 (1977)

Switschuk, L. E.:

Radiology of the Newborn and Young Infant.
Williams & Wilkins, Baltimore (1973)

Tentamy, S. A., McKusick, V. A.:

Synopsis of hand Malformations with particular emphasis on genetic factors.
Birth Defects 5, 125-184 (1969)

Tessier, P.:

Osteotomies totales de la face: syndrome de Crouzon, syndrome d'Apert, oxycéphalies, scaphocéphalies, turricephalies.
Ann Chir Plast 12, 273 (1967)

Tessier, P.:

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

Tessier, P.:

The craniofaciostenoses: the Crouzon and Apert diseases: the plagiocephalies.
In: Tessier, P., Rougier, J., Hervouet, F. (Hrsg.) Plastic surgery of the Orbit and the Eyelids.
Masson, New York (1981)

Tünte, W., Lenz, W.:

Zur Häufigkeit und Mutationsrate des Apert-Syndroms.
Humangenetik 4, 104-111 (1967)

Tulasne, J. F., Tessier, P.:

Analysis and late treatment of plagiocephaly. Unilateral coronal synostosis.
Scand J Plast Reconstr Surg 15, 257-263 (1981)

Virchow, R.:

Über den Kretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen.
Verh Phys Med Ges Würzburg 2, 230-271 (1851)

Virchow, R.:

Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.
Von Meidinger Sohn und Comp., Frankfurt am Main (1856)

Wilkie, A. O. M., Slaney, S. F., Oldridge, M., Poole, M. D., Ashworth, G. J., Hockley, A. D., Hayward, R. D., David, D. J., Pulleyn, L. J., Rutland, P., Malcolm, S., Winter, R. M., Reardon, W.:

Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome.
Nature Genet 9, 165 (1995)

Wilkie, A. O.:

Craniosynostosis: genes and mechanisms.
Hum Mol Genet 6, 1647-1656 (1997)

Young, R. W.:

The influence of cranial contents on postnatal growth of the skull in the rat.
Am J Anat 105: 383-415 (1959)

Zöller, J., Mühling, J.:

Klinik der kraniofazialen Synostosen.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 20, 184-189 (1996)

Danksagung

Frau Priv.-Doz. Dr. Dr. Edeltraud Reinhart möchte ich sehr für dieses ansprechende Thema danken. Es war hochinteressant und hat viel Spaß gemacht. Vielen Dank für das unermüdliche Engagement, die nette Betreuung und für das entgegengebrachte Vertrauen.

Herrn Prof. Dr. Dr. Jürgen Reuther danke ich für die Übernahme des Korreferates und sein wohlwollendes Interesse an der Vervollkommnung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. A. Renk danke ich für die freundliche Durchführung meiner mündlichen Prüfung.

Meinen Dank möchte ich Frau Dr. Imme Haubitz aussprechen, die hartnäckig versuchte mir das Wunderwerk Statistik näherzubringen.

Bei Herrn Thorsten Johnson möchte ich mich für die liebe Hilfe am Computer und Drucker, an Hardware und Software bedanken. Auch wenn er es nicht immer schaffte, die vielen Dateien zurückzuholen - es hat mir doch recht viel Spaß gemacht.

Herrn Björn Johnson möchte ich für die vielen Botengänge nach Lohr und zurück danken, und für die lieben Aufmunterungen zwischendurch.

Frau ZÄ. Carron Johnson danke ich für Ihre Anfragen „Na wie steht's mit Deiner Dr. Arbeit?“

Meiner Verlobten, Frau Alexandra Weigand möchte ich danken, weil sie immer für eine liebevolle Ermunterung da war und die Höhen und Tiefen dieser Arbeit ertrug. Danke.

Meinen Eltern Frau Dr. Morven E. L. Johnson und Herrn Dr. Gerd-Uwe Johnson möchte ich ganz besonders danken.

Danke für Eure lebenslange Hilfe und Unterstützung - ohne Euch hätte ich dies alles nie geschafft. Danke.

Curriculum vitae

Errick Glen Martin Johnson

Geb.: 03.02.1975 in Würzburg

Vater: Dr. med. Gerd-Uwe Johnson, Facharzt für Allgemeinmedizin in
Lohr am Main

Mutter: Dr. phil. Morven E. L. Johnson, geb. Strachan

Geschwister: Björn *17.07.76, Student der Humanmedizin

Thorsten *17.07.76, Student der Humanmedizin

Carron * 07.12.78, Studentin der Zahnmedizin

1981-1985: Grundschule in Lohr-Sendelbach

1986-1994 Franz-Ludwig-von-Erthal-Gymnasium in Lohr am Main

ab 1992: Ersatzdienst beim Technischen Hilfswerk in Lohr am Main

07/1994 Abitur

10/1994 Beginn des Zahnmedizinstudiums an der Universität Würzburg

1995/96 Vorphysikum

1996/97 Physikum

04/1998 Beginn meiner Dissertationsarbeit:
„Röntgenologische Analyse des Viscero- und Neurokraniums von
Kindern mit prämaternen Kraniosynostosen“

1999 Zahnmedizinisches Staatsexamen nach dem 10. Fachsemester
(Note 1,61)

04/2000-04/2002 Tätigkeit in einer Zahnarztpraxis in Schweinfurt

Seit 04/2002 Tätigkeit in einer Zahnarztpraxis in Aschaffenburg