



Städt. Krankenhaus München- Bogenhausen

Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München

**Abteilung für Plastische-, Wiederherstellende u. Handchirurgie
Zentrum für Schwerbrandverletzte**

(Chefarzt: apl.Prof. Dr. W. Mühlbauer)

Fronto- orbitale Mobilisation bei Kraniosynostosen im Säuglingsalter:

Postoperative Analyse und Entwicklung

Jennifer Jolin Fischer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl.Prof. Dr. W. Mühlbauer
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c.(UMF Temeschburg) H.-H. Horch

Die Dissertation wurde am 07.07.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 04.02.2004 angenommen.

Diese Arbeit widme ich allen erfolgreich operierten Kindern mit Kraniosynostosen, denen durch ihre frühzeitige Operation eine schwere Behinderung und ein Leben im „Schatten der Gesellschaft“ erspart geblieben ist und deren Operateuren, die dies auch weiterhin ermöglichen.



Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Problemstellung	8
3	Allgemeine Grundlagen.....	9
3.1	Historischer Überblick/ Ursachen	9
3.2	Pathophysiologie.....	11
3.3	Funktionelle Störungen.....	12
3.4	Ätiologie von Kraniosynostosen.....	13
3.5	Beschreibung der einzelnen Synostosen	16
3.5.1	Brachycephalus	16
3.5.2	Frontaler Plagiozephalus	21
3.5.3	Trigonozephalus.....	25
4	Die Operation von Kraniosynostosen	29
4.1	Historischer Überblick und Entwicklung der Operationstechniken.....	29
4.2	Die Fronto- orbitale Mobilisation	33
5	Material und Methode.....	39
6	Ergebnisse.....	41
6.1	Detaillierte Ergebnisse	41
6.1.1	Syndromische Kraniosynostosen	41
6.1.2	Nicht- syndromische Kraniosynostosen.....	46
6.1.3	Vergleich der postoperativen Ergebnisse bei syndromischen und nicht-syndromischen Kraniosynostosen.....	51
6.2	Verlaufsbeschreibung	52
6.3	Stadieneinteilung.....	56
6.4	Tabellarische Einteilung	61
7	Diskussion.....	62
7.1	Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	62
7.2	Diskussion im Zusammenhang mit den bekannten Ergebnissen früherer Autoren	66
8	Zusammenfassung	69
9	Anhang.....	71
9.1	Literaturverzeichnis	71



Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1 Skizze einer beidseitigen Koronarnahtsynostose.....	16
Abbildung 3-2 Verschluss der Koronarnähte und deren Folgezustand.....	17
Abbildung 3-3 Frontalansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT.....	17
Abbildung 3-4 Seitenansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT	18
Abbildung 3-5 kranio- kaudale Ansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT	18
Abbildung 3-6 kranio- kaudale Ansicht des Brachycephalus vor derOsteotomie	19
Abbildung 3-7 kranio- kaudale Ansicht eines operierten Brachycephalus	19
Abbildung 3-8 präoperative Ansicht eines Brachycephalus und postoperatives Ergebnis	20
Abbildung 3-9 Skizze einer einseitigen Koronarnahtsynostose.....	21
Abbildung 3-10 Verschluss einer Koronarnaht und deren Folgezustand	21
Abbildung 3-11 Frontalansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose im 3D CCT.....	22
Abbildung 3-12 kranio- kaudale Ansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose.....	22
Abbildung 3-13 Kaudo- kraniale Ansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose	23
Abbildung 3-14 kranio- kaudale Ansicht des frontalen Plagiozephalus vor derOsteotomie ...	23
Abbildung 3-15 präoperative Ansicht eines frontalen Plagiozephalus und postoperatives Ergebnis.....	24
Abbildung 3-16 Skizze einer Metopikanahhtsynostose	25
Abbildung 3-17 Verschluss der Metopicanahht und deren Folgezustand.....	25
Abbildung 3-18 Frontalansicht einer Metopicanahhtsynostose	26
Abbildung 3-19 Seitenansicht einer Metopikanahhtsynostose	26
Abbildung 3-20 kranio- kaudale Ansicht des Trigonozephalus vor der Osteotomie.....	27
Abbildung 3-21 kranio- kaudale Ansicht des Trigonozephalus.....	27
Abbildung 3-22 postoperatives 3D CCT nach FOM	28
Abbildung 3-23 präoperative Ansicht eines Trigonozephalus und postoperatives Ergebnis...	28
Abbildung 4-1 Schematische Darstellung der Fronto- orbitalen Mobilisation:.....	33
Abbildung 4-2 schematische Darstellung der Operationstechnik	34
Abbildung 4-3 Vorzeichnung der Inzisionslinien	34
Abbildung 4-4 Abpräparation des Stirnhautlappens	35
Abbildung 4-5 Auswahl des geeigneten Knochenbereiches von kranio-kaudal und linksseitig	35
Abbildung 4-6 Entnahme des Fronto-orbitalen Knochensegments	36
Abbildung 4-7 Stirnbein und Supraorbitalspange direkt nach der Entnahme.....	36



Abbildung 4-8 Neuformung des Stirnbeins und der Supraorbitalspange und Fixierung durch Miniplatten	37
Abbildung 4-9 Einsetzen der Supraorbitalspange und des Stirnbeins mit Fixierung	37
Abbildung 4-10 Kranio- kaudale Ansicht präoperativ und postoperativ zum Vergleich	38
Abbildung 6-1 Darstellung der Ergebnisse des Apert- Syndroms	42
Abbildung 6-2 Darstellung der Ergebnisse des Crouzon- Syndroms	43
Abbildung 6-3 Darstellung der Ergebnisse des Saethre- Chotzen- Syndroms.....	44
Abbildung 6-4 Darstellung der Ergebnisse syndromischer Kraniosynostosen gesamt.....	45
Abbildung 6-5 Darstellung der Ergebnisse der beidseitigen Koronarnahtsynostose.....	46
Abbildung 6-6 Darstellung der Ergebnisse der rechts einseitigen Koronarnahtsynostose	47
Abbildung 6-7 Darstellung der Ergebnisse der links einseitigen Koronarnahtsynostose	48
Abbildung 6-8 Darstellung der Ergebnisse der Metopicanahhtsynostose	49
Abbildung 6-9 Darstellung der Ergebnisse nicht- syndromischer Kraniosynostosen gesamt	50
Abbildung 6-10 Darstellung der Ergebnisse syndromischer und nicht- syndromischer Kraniosynostosen gesamt im Vergleich.....	51
Abbildung 6-11 Darstellung der durchgehenden Knochenlücke postoperativ seitlich und in Frontalansicht	52
Abbildung 6-12 Darstellung des medialen Lückenverschlusses.....	53
Abbildung 6-13 Darstellung des medial unzureichend verschlossenen Lücke.....	53
Abbildung 6-14 Darstellung der folgenden Verschlussentwicklung	54
Abbildung 6-15 Darstellung der fast vollständig verschlossenen Lücke.....	54
Abbildung 6-16 Darstellung der Zielvorstellung des vollständigen Verschlusses	55
Abbildung 6-17 Tabellarische Einteilung der postoperativen Entwicklung	61



1 Einleitung

Seit Jahrhunderten beschäftigt sich die Wissenschaft mit Unregelmäßigkeiten der menschlichen Schädelform. Uralte Zivilisationen verformten absichtlich den Schädel um Mitglieder ihres Stammes zu kennzeichnen und deren Status in der Gruppe herauszustellen. Eine Zeit lang galt die Theorie der Phrenologie, bei welcher von der Schädelform die Persönlichkeit, die geistigen Eigenschaften und der Charakter eines Menschen abgeleitet wird (Gall 1798). Psychologisch gesehen ruft das Charakteristikum der Schädelform einen bestimmten Affektausdruck hervor.

In unserer Gesellschaft gilt eine Verformung des Schädels jedoch als Stigma. So wird eine Schädeldeformität bzw. ein dysformes Gesicht allein schon aus psychosozialen und ästhetischen Gründen verändert. Ein oft andersartig, zum Teil abstoßende äußere Erscheinung macht es nicht nur der Umwelt, sondern im Extremfall sogar den leiblichen Eltern, bzw. ab einer gewissen Entwicklungsstufe den Kindern selbst, äußerst schwer, dieses Aussehen anzunehmen (Mühlbauer et al. 1984).

Bei genauer Untersuchung derartiger Schädelveränderungen wurde ein Teil als angeborene pathologische kraniofaziale Verformungen und Fehlbildungen erkannt. Ätiologisch klassifiziert stellen Kraniosynostosen wiederum einen Teil dieser Fehlbildungen dar (Tessier 1971b). Darunter versteht man prämatüre knöcherne Verschlüsse einzelner bis mehrerer Schädelnähte. Diese vorzeitigen Synostosierungen bedingen je nach Lokalisation des Nahtverschlusses durch den Expansionsdruck des noch wachsenden Gehirns eine bestimmte Schädeldeformität (Mühlbauer et al. 1984). Um Schädigungen des Gehirns zu vermeiden, Auswirkungen der Schädelverformungen auf das Gesicht entgegenzuwirken und um die Voraussetzung für eine normale Wachstumsentwicklung zu schaffen, sollte möglichst früh im Säuglingsalter eine operative Korrektur erfolgen.

Diese wird bei bestimmten Kraniosynostosenformen wie dem Brachycephalus, dem Akrocephalus, dem Turricephalus, dem vorderen Plagiocephalus und dem Trigonocephalus durch die Operationstechnik der fronto-orbitalen Mobilisation durchgeführt.

Bei diesen Korrekturen werden die betroffenen Schädelanteile herausgenommen, die verknöcherten Nähte reseziert und in remodelliertem Zustand als Monoblock mit anschließender Immobilisierung über eine Miniplattenosteosynthese (Mühlbauer 1983) wieder eingesetzt.



Dabei werden bei Säuglingen, die unter der Leitung von Prof. Dr. Wolfgang Mühlbauer in der Abteilung für Plastische- Wiederherstellungs- und Handchirurgie- Zentrum für Schwerbrandverletzte- am städtischen Krankenhaus München- Bogenhausen im Alter von sechs bis neun Monaten operiert werden, vor allem an der betroffenen Seite der Nahtsynostose Knochenlücken von bis zu 6 cm Breite belassen. Dies dient der Vorbeugung einer zu schnellen Verknöcherung und sich daraus ergebenden erneuten Wachstumshemmung des Schädels.

Bei ausschließlicher Nahtresektion oder Minimierung der Knochenlücken bei Fronto-orbitaler Mobilisation befürchtet man eine frühzeitige Resynostosierung.

Andererseits erhöht sich durch Belassen breiter Knochenlücken die Gefahr der inkompletten Reossifikation, die als Indikation einen operativen Verschluss bedingt.

Im städtischen Krankenhaus München- Bogenhausen wird zum Übergang ins schulfähige Alter, d.h. also bei einem Lebensalter von 6- 7 Jahren, eine Grenze gesetzt, innerhalb der Knochenlücken noch toleriert werden. Ab diesem Alter steigt vor allem bei Jungen die Gefahr für Verletzungen des ohne Knochenbedeckung ungeschützten Gehirns erheblich. Liegt zu diesem Zeitpunkt eine inkomplette Reossifikation vor, sollte die Knochenlücke verschlossen werden. Die Knochen spielen in diesem Alter als hirnwachstumsbegrenzende Faktoren nur noch eine untergeordnete Rolle, da das Gehirnwachstum mit 93% weitgehend abgeschlossen ist. Deshalb führt ein Verschluss jetzt nicht mehr zu durch ihn in früheren Jahren auftretenden funktionellen Störungen.

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Reossifikation nach Fronto-orbitaler Mobilisation dargestellt. Vorzeitige Resynostosierungen und das Auftreten klinisch relevanter Knochenlücken werden in ihrer Häufigkeit erfasst. Bei den untersuchten Kindern handelt es sich sowohl um syndromische als auch um nicht- syndromische Kraniosynostosen. Einbezogen werden die Ergebnisse nach einseitiger, asymmetrischer und nach beidseitiger, symmetrischer Fronto-orbitaler Mobilisation.



2 *Problemstellung*

Ziel der Arbeit ist es, Langzeitergebnisse nach fronto- orbitaler- Mobilisation darzustellen. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- 1) Bringt das Belassen von Knochenlücken mit einer Breite von bis zu 6 cm (seit 1990) eine signifikante Reduzierung von Resynostosierungen im Vergleich zu schmaler belassenen Lücken in früheren Operationstechniken und im Vergleich zur Literatur?
- 2) Verbleiben klinisch relevante Knochenlücken nach dem 6. Lebensjahr, die eine operative Korrektur im Sinne eines Verschlusses erfordern? Lassen sich dafür Gründe finden?
- 3) Gibt es vorzeitige Resynostosierungen, d.h. vorzeitige Verschlüsse vor dem 6. Lebensjahr der Kinder, die zu einem Wiederauftreten funktioneller Störungen führen und somit eine erneute Operation erforderlich machen?
- 4) Wie verhält sich die Reossifikation des Schädelknochens im Bereich der belassenen Knochenlücken bei nicht- syndromischen im Vergleich zu syndromischen Formen von Kraniosynostosen?
- 5) Lassen sich bestimmte Regelmäßigkeiten im Ablauf der Reossifikation erkennen, die eine systematische Stadieneinteilung ermöglichen?
- 6) Welche Strukturen sind für die Reossifikation von Bedeutung? Lassen sich für die zukünftige Planung und Durchführung der Operation von Kraniosynostosen Folgerungen ableiten?



3 Allgemeine Grundlagen

3.1 Historischer Überblick/ Ursachen

Eine der vier Gruppen kraniofazialer Fehlbildungen stellen Kraniosynostosen dar (Tessier 1971b). Diese Charakterisierung setzt sich über unterschiedliche Arten des Vererbungsmodus hinweg. Sie richtet sich anatomisch und topographisch nach den Sichtweisen eines Chirurgen.

Im Laufe der Medizingeschichte entwickelten sich viele Theorien zur Klassifizierung von Kraniosynostosen und ihren Syndromen. Dabei richteten sich die Unterteilungen vorzugsweise nach anatomischen Gesichtspunkten, nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Kraniosynostose, hinsichtlich der Art und Anzahl der betroffenen Schädelnähte oder nach begleitenden neurologischen Symptomen (Cohen 1986b). Weiterhin wurde das Ausmaß der klinischen Manifestation (Kraniosynostose- kraniofaziale Fehlbildung- zusätzliche extrakranielle Anomalien) in die Unterscheidung mit einbezogen (Laitinen 1956). Diese hat bis heute in abgewandelter Form noch ihre Gültigkeit (Tessier 1971a). Zusätzlich versuchte man, den genetischen Aspekt zu berücksichtigen (Cohen 1986b). Es wurden einfache (vorzeitiger Verschluss von einer Schädelnaht) von kombinierten Kraniosynostosen unterschieden, man grenzte eine primär entstandene Fehlbildung von einer durch eine andere vorherrschende Krankheit (z.B. Mukopolysaccharidosen, Schilddrüsenüberfunktion oder Rachitis) bedingte ab. Ferner wurden syndromische (mit kombinierten extrakraniellen Anomalien) von isolierten Kraniosynostosen differenziert (Cohen 1986b).

In dieser Zeit entwickelten sich aus verschiedenen Bereichen neben diesen Einteilungsversuchen unterschiedliche Theorien zur Entstehungsursache von Kraniosynostosen. Eine mögliche Ursache dieser vorzeitigen Verknöcherungsstörung in der früh-embryonalen Entwicklung liegt in einem vorzeitigen Schluss embryonaler Nahtstellen des Schädel- und Gesichtsskeletts (Mühlbauer 1984). So führen vorzeitige Nahtverknöcherungen am Schädel zu Missbildungen (s.u.) (Mühlbauer 1983/84).

Kraniosynostosen wurden mit anderen kongenital und metabolisch in Verbindung stehenden Kopfdeformitäten in einen Zusammenhang gebracht. Früher stellte man, wenn auch später als falsch erkannt, eine Verbindung von Kraniosynostosen zu Kretinismus her (Virchow 1851: „Über den Kretinismus namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen“): Eine



durch Malaria und Syphilis verursachte Entzündung und Hyperämie im Bereich der Schädelnähte mit nachfolgender Verklebung wurden für den vorzeitigen Verschluss verantwortlich gemacht.

Eine weitere mögliche Ursache der Kraniosynostose sah man in einer Fehlstellung der Schädelbasis mit konsekutivem Zug an der mit den Nähten verbundenen Dura (Moss 1959; Burkhardt, Fischer 1970).

Die Pathogenese ist bis heute unklar. Anzunehmen ist, dass die Entstehung von Kraniosynostosen das Resultat sehr unterschiedlicher Störungen und somit multifaktoriell ist. Dazu gehören sowohl genetische Defekte, wie z. B. Mutationen/ De-/ Aktivierung der FGFR 1- 3, MSX 2, und der TWIST Gene (Wilkie 1997) , metabolische Störungen und mangelhaftes Hirnwachstum (Cohen 1986).

Die Erkrankung ist ein dynamischer Prozess (Kreiborg 1986). Im Wachstumsverlauf entsteht ein Missverhältnis zwischen dem Volumen der Schädelkapsel und dem wachsenden Gehirn, also Schädelinhalt und Kapazität (Schüller 1929).

Die Wachstumshemmung bezieht sich sowohl auf das Neuro- wie auch auf das Viszerokranium. Dabei fällt auf, dass stärkere Fehlbildungen des Neurokraniums Entwicklungsstörungen des Viscerokraniums zur Folge haben sollen. In solchen Fällen, wo also sowohl Hirn- als auch Gesichtsschädel betroffen sind, wird vereinfacht von einer Pankraniofazialen Synostose gesprochen (Mühlbauer et al. 1994). Die Schädelbasis als verbindender Teil spielt hierbei eine wesentliche Rolle (Reinhart et al. 1996).

Diese Schädelanomalien können sich verschieden stark manifestieren. Hier lässt sich beobachten, dass Kraniosynostosen, die mit weiteren Erkrankungen, wie z. B. Syndaktylien bei den Akrozephalosyndaktyliesyndromen, einhergehen, also syndromgebunden sind, stärker ausgeprägt sind.



3.2 Pathophysiologie

Aus embryologischer Sicht geht man davon aus, dass alle kongenitalen Missbildungen in embryonalen oder fötalen Perioden entstehen. Kraniofaziale Missbildungen werden im pränatalen Stadium als Wanderungsdefekte von Zellen der Neuralleiste gesehen (Johnston 1966, 1975; Le Lievre/ Le Dourain 1975).

Betrachtet man die postnatale Phase erreicht das Großhirn bis zum Ende des 2. Lebensjahres achtzig Prozent seiner Endgröße (Mühlbauer et al. 1984). Besonders in den ersten Lebensmonaten findet ein enormes Hirnwachstum statt. Umgeben wird das Gehirn von fünf einzelnen Knochen, die normalerweise nur durch bindegewebige Nähte getrennt vorliegen. Die Nähte dienen u.a. als wichtige Wachstumszonen der Knochen (Mühlbauer et al. 1984) und ermöglichen so ein auf das Gehirnwachstum abgestimmtes Knochenwachstum.

Findet nun ein vorzeitig knöcherner Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte des Säuglings statt, so kommt es je nach Lokalisation des Nahtverschlusses zu einer umschriebenen oder generalisierten Wachstumshemmung des Schädels (Bertolotti 1914) und somit zu einer Schädelverformung mit teils groteskem Aussehen des gesamten Kopfes.

Diese vorzeitige Verknöcherung bedingt einen Verschluss der Schädelnaht und wird als Kraniosynostose oder Kraniosynostose bezeichnet. Durch diese Synostosierung wird die Entwicklung des Knochens senkrecht zur betroffenen Naht gehemmt. Gleichzeitig findet jedoch kompensatorisch eine verstärkte Wachstumsausdehnung in Richtung der betroffenen Naht statt. Durch diese Erkenntnis entsteht eine Gesetzmäßigkeit: Die Wachstumsanalyse lässt auf die betroffene Naht rückschließen und somit können je nach Lokalisation des vorzeitigen Verschlusses dafür typische Schädeldeformationen unterschieden werden (Virchow 1851). Aus einer isolierten Sagittalnahtsynostose resultiert ein Lang- oder Schiffsschädel (Dolicho- oder Scaphocephalus). Eine Verknöcherung beider Koronarnähte hat das entgegengesetzte Extrem, den Kurzschädel (Brachycephalus) zur Folge. Durch weiteres kompensatorisches Wachstum kann dieser zum Spitzschädel (Acro- oder Oxycephalus) oder sogar zum Turmschädel (Turriccephalus) werden. Ein Dreiecksschädel (Trigonocephalus) ergibt sich durch vorzeitigen Verschluss der Metopika- oder Interfrontalnaht. Einseitige Koronarnahtverschlüsse führen zum Schiefschädel (Plagiocephalus), während eine Totalverknöcherung aller Schädelnähte (Pansynostosis cranii) das groteske Bild des Kleeblattschädels ergibt (Mühlbauer 1989).



3.3 Funktionelle Störungen

Die durch die Kraniosynostose hervorgerufene Kopfdeformität führt zu einer ästhetischen Beeinträchtigung und sich daraus ergebenden psychosozialen Störungen. Neben dieser Komponenten ist aber vor allem auf die funktionellen Störungen als schwerwiegende Symptomatik hinzuweisen. Durch die Wachstumshemmung des Schädels, die dem erhöhten Expansionsdruck des Gehirns entgegensteht, kann es zu einem intrakraniellen Druckanstieg kommen (Behr 1911, Müke 1972, Renier et al 1982). Ist der Hirndruck chronisch erhöht, können Hirnatrophie mit zerebralen Funktionsstörungen und sich daraus ergebene irreversible Ausfälle die Folge sein (Shillito u. Matson 1968, Montaut u. Stricker 1977, Collmann 1988). Durch den Anstieg des intrakraniellen Druckes ist das Augenlicht einerseits durch Druckschädigung des Nervus opticus gefährdet, andererseits kann es durch Hervortreten der Augen zu einer Bulbus- und Hornhautgefährdung kommen. Dadurch sind Visusverminderung bis zur Erblindung möglich. (Friedenwald 1893, Bertelsen 1958).

Liegt eine isolierte Kraniosynostose vor, ist die Symptomatik des gesteigerten Hirndrucks nur geringgradig ausgeprägt. Durch PET Untersuchungen der Durchblutung und des Stoffwechsels konnte aber eine Beeinträchtigung der Gehirnfunktion nachgewiesen werden. (David et al. 1999).

Als weitere funktionelle Störung ist das pathologische verringerte Mittelgesichtsschädelwachstum zu nennen, das in seiner Entwicklung direkt (Mohr et al. 1978) oder indirekt (Tessier 1971) durch die Fehlbildung des Neurokraniums gehemmt wird. Dysgnathie kann zu Ernährungs- und Sprachschwierigkeiten führen. Durch die Einengung anatomischer Strukturen können Atem-, Kau- und Schluckstörungen hervorgerufen werden. In diesem Zusammenhang treten chronische Infekte und Gedeihstörungen auf. Körperliche und geistige Behinderung bis hin zum Tod können Folgen dieser funktionellen Störungen sein.

Daraus lässt sich erkennen, dass eine vorliegende Kraniosynostose eine frühzeitige Operation (Marchac 1978) indiziert. Bei einigen Formen von Kraniosynostosen ist dabei die Notwendigkeit eines Knochenvorschubs gegeben (Wall et al. 1994)

Eine Operation korrigiert allerdings nur die Wachstumsstörung, die eigentliche Ursache kann sie nicht aufheben.



3.4 Ätiologie von Kraniosynostosen

Kraniosynostosen und ihren Syndromen liegt eine umfassende Ätiologie zugrunde (Cohen 1986). In folgendem soll in Bezug darauf auf syndromische, d.h. also dass die Synostose von anderen Anomalien z.B. im Rahmen einer Akrozephalosyndaktylie begleitet wird, als auch auf nicht- syndromischen Formen von Kraniosynostosen eingegangen werden. Dazu muss gesagt werden, dass sich einige Manifestationsformen bis heute nicht einordnen lassen. Den Mendel'schen Erbgesetzen folgende vererbare Faktoren lassen sich bei beiden Formen erkennen. Ausschließlich die syndromischen Formen betreffen größere chromosomale Veränderungen. Desweiteren können bestimmte Teratogene diese Krankheitsbilder verursachen. Auch Systemerkrankungen wie eine Hyperthyreose, Mucopolysaccharidosen, Rachitis und verschiedene hämatologische Krankheitsbilder können Kraniosynostosen zugrunde liegen. Diese Genese (Cohen 1986, 1991) soll in folgender Tabelle noch einmal dargestellt werden. Patienten mit den fett gedruckten Kraniosynostosensyndromen wurden im Rahmen dieser Arbeit behandelt/untersucht.

<i>Mendel'scher Erbgang:</i>	<i>große chromosomale Veränderungen:</i>
-------------------------------------	---

<u>Autosomal dominant:</u>	
	Deletion des langen Armes von Chromosom 1 Deletion des langen Armes von Chromosom 2
Apert Syndrom	Duplikation des langen und kurzen Armes von Chromosom 3
Crouzon Syndrom	
Pfeiffer Syndrom	Duplikation des kurzen Armes von Chromosom 5
Saethre-Chatzen Syndrom	Deletion des langen Armes von Chromosom 6
Jackson-Weiss Syndrom	Duplikation des langen und kurzen Armes von Chromosom 6
Berant Syndrom	
Frydman trigonocephaly Syndrom	Duplikation des kurzen Armes von Chromosom 7
Greig Zephalopolysyndaktylie Syndrom	Deletion des kurzen Armes von Chromosom 7
Hunter Syndrom	Duplikation des langen Armes von Chromosom 8
Osteoglophonische Dysplasie	Deletion des kurzen und langen Armes von Chromosom 9
San Francisco Syndrom	
Tricho-dento-osseus Syndrom	Deletion des langen Armes von Chromosom 11
Ventruto Syndrom	Deletion des kurzen Armes von Chromosom 12 Deletion des langen Armes von Chromosom 13

<u>Autosomal rezessiv:</u>	
	Duplikation des langen Armes von Chromosom 13 Duplikation des langen Armes von Chromosom 15
Carpenter Syndrom	Deletion des langen Armes von Chromosom 15
Antley-Bixler Syndrom	
Baller-Gerold Syndrom	Triploidie
Baraitser Syndrom	
Christian Syndrom	Tetrasomie des langen Armes von Chromosom 14
Kranioektodermale Dysplasie	
Eljalde Syndrom	
Gorlin-Chaudhry-Moss-Syndrom	
Ives-Houston-Syndrom	



Lowry-Syndrom	
Michels Syndrom	
Opitz trigonocephaly Syndrom	
Seckel Syndrom	

X- Chromosomal
FG- Syndrom
Say- Meyer trigonocephaly Syndrom

Unklarer Vererbungsmodus
Armendares Syndrom
Kraniofrontonasale Dysplasie

Bestimmte Syndrome unbekannter Genese
COH Syndrom
Hall Syndrom
Herrmann Syndrom
Idaho Syndrom
Lopez- Hernandez Syndrom
Lowry- MacLean Syndrom
Sakati Syndrom
Thanos Syndrom
Wisconsin Syndrom

Die schnelle Entwicklung auf dem Gebiet der molekularen Nachweisteknik hat im Laufe der Zeit zu immer neuen Erkenntnissen geführt. Der genetische Ursprung ist mittlerweile von vielen syndromischen Formen von Kraniosynostosen bekannt. So wurden Mutationen in Genen, die für die **Fibroblasten- Wachstumsfaktor- Rezeptoren (FGFR)** kodieren bei einem Teil von kraniofazialen Missbildungssyndromen nachgewiesen. Der andere Teil ist möglicherweise auf Mutationen in Genen zurückzuführen, die über eine Fibroblasten- Wachstumsfaktor- Rezeptor Aktivierung reguliert werden. Bis jetzt konnte man 4 FGFRs beim Menschen identifizieren, welche z.T. jeder für sich mit bestimmten Varianten einhergehen. In Entwicklungs- und Regenerationsprozessen spielen Fibroblasten- Wachstumsfaktor- Rezeptoren (FGFR) u.a. bei der axialen Organisation in der embryonalen Entwicklung, Mesoderm differenzierung, Keratinozytenorganisation und Gehirnentwicklung eine wichtige Rolle. Dieser werden sie durch gewebsspezifische Isomerenbildung (alternatives Spleißen) und promiske gewebsspezifische Ligandenbildung gerecht. Für jedes Gewebe scheint es dabei ein fein abgestimmtes komplexes Netzwerk zu geben. Der Fibroblasten- Wachstumsfaktor- Rezeptor besteht aus einem extra- und intrazellulärem Anteil. Der extrazelluläre Anteil setzt sich aus drei Immunglobulin- ähnlichen Domänen zusammen, wobei die dritte Domäne hauptsächlich für die Ligandenbindung verantwortlich ist. Als Liganden kommen nicht nur die neun verschiedenen Fibroblasten-



Wachstumsfaktoren in Frage, sondern auch Heparansulfat- Proteoglykane und Adhäsionsmoleküle von Neuralzellen.

In 3 FGFRs wurden bisher genetische Veränderungen mit bestimmten kraniofazialen Missbildungssyndromen in Verbindung gebracht. So fand man bei Familien mit Crouzon Syndrom bereits über 25 Punktmutationen im FGFR 2 und 3, während bei Patienten mit einem Apert Syndrom bis jetzt nur zwei dicht beieinander liegende Mutationen in einer anderen Region auf dem FGFR 2 lokalisiert wurden. Das Pfeiffer Syndrom kann ausgelöst werden durch Mutationen auf dem FGFR 1,2 und 3. Auch andere Kraniosynostosensyndrome wie z.B. das Jackson- Weiss Syndrom entstehen durch FGFR- Mutationen (Muenke 1995, Wilkie 1997).

Veränderungen auf dem FGFR 3 können auch Syndrome hervorrufen, die nicht oben genannten Krankheitsbildern zuzuordnen sind:

- Achondroplasie bzw. Hypochondroplasie (Mutationen auf der Transmembranregion, bzw. auf der zytoplasmatischen Domäne des FGFR 3), die häufigste Formen von Zwergwuchs mit Auffälligkeiten wie Makrozephalus, Rhizomelie und ausgeprägte Lumballordose (die Hypochondroplasie stellt eine mildere Form dar) (Shiang 1994, Bellus 1995a/b)
- Zwei Formen der Thanatophorischen Dysplasie (Mutationen auf dem extrazellulären bzw. zytoplasmatischen Abschnitt des Rezeptors), Skelettdysplasien, welche in der Regel kurz nach der Geburt tödlich verlaufen und auch mit einem Kleeblattschädel assoziiert sein können (Tavormina 1995)

Abschließend stellen neben den oben genannten Mutationen, bzw. der De-/ Aktivierung der FGFR 1- 3 weiterhin Mutationen der MSX 2 (muscle segment homeobox 2) , FBN 1 (fibrillin) und der TWIST Gene Faktoren da, die mit kraniofazialen Missbildungssyndromen in Zusammenhang stehen (Wilkie 1997).



3.5 Beschreibung der einzelnen Synostosen

Nicht alle Kraniosynostosenformen werden auf gleiche Art und Weise operiert. Bei bestimmten Kraniosynostosen wie dem Brachycephalus, dem vorderen Plagiocephalus und dem Trigonocephalus wird die Operationstaktik der fronto-orbitalen Mobilisation angewandt. Diese Kraniosynostoseformen werden in folgendem kurz charakterisiert.

3.5.1 Brachycephalus

Der Brachycephalus ist die Folge einer beidseitigen Koronarnahtsynostose. Durch diese Synostosierung wird das Wachstum des Knochens in Längsrichtung gehemmt. Kompensatorisch findet jedoch eine Wachstumsausdehnung in Richtung der Koronarnahte statt. Dies zeichnet sich durch einen breiten Kopf aus. Es zeigt sich ein charakteristisch kurzer Längs- und ein langer Querdurchmesser. Die vordere Schädelgrube ist kurz, die mittlere vorverlagert. Die Metopicaht ist durch den Expansionsdruck des Gehirns oft kompensatorisch gesprengt. Die Orbitae sind verändert: Der Orbitalrand und die Stirn ist hoch, flach und wenig geformt. Das Orbitavolumen ist verkleinert. Oft kommt es zu Exorbitismus. Durch Proptosis kann es zu Kornealläsionen kommen. Durch Verengung des Tränenkanals zu Konjunktivitiden. Ein mögliche Visusminderung kann sich durch Optikusschädigung ergeben. Ein Hypertelorismus ist meist zu erkennen. Häufig assoziierte Missbildungen sind Choanalatresie, ein hoher Gaumen, eine Maxillahypoplasie mit prominentem Unterkiefer und schlechter Okklusion. Durch kompensatorisches Wachstum kann der Brachycephalus zum Spitzschädel (Akrozephalus) oder Turmschädel (Turricephalus) werden. Der Brachycephalus ist häufig mit Akrozephalosyndaktyliesyndromen assoziiert.

Skizze der Synostose:

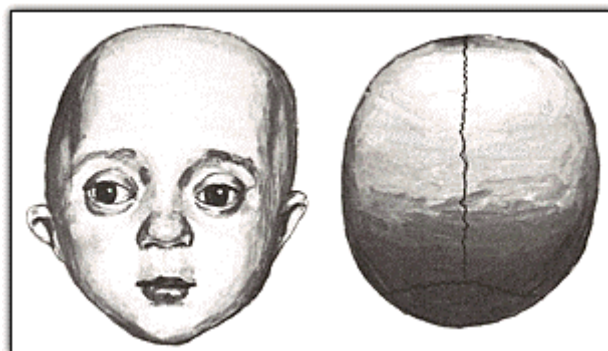


Abbildung 3-1 Skizze einer beidseitigen Koronarnahtsynostose



Die folgenden schematische Darstellungen zeigen links die in gelb dargestellten Koronarnähte, durch deren beidseitigen Verschluss es zur im rechten Bild dargestellten verbreiterten Kopfform kommt.

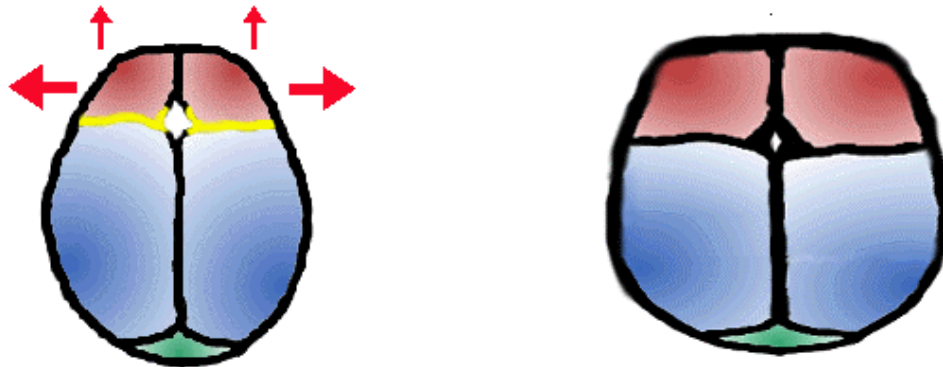


Abbildung 3-2 Verschluss der Koronarnähte und deren Folgezustand

Zur präoperativen Ansicht folgen nun dreidimensionale kraniale Computertomogramme. Sie bestätigen den Verschluss und dienen als wichtiges Diagnosekriterium:

1) a) *Frontalansicht:*



Abbildung 3-3 Frontalansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT



b) *Seitenansicht:*



Abbildung 3-4 Seitenansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT

c) *kranio-caudale Ansicht:*



Abbildung 3-5 kranio- kaudale Ansicht einer Koronarnahtsynostose im 3D CCT



- d) *von oben*: neben den 3D CCTs folgend links ein *präoperatives* Foto, rechts ein Foto nach Abpräparation des Galealappens vor der Osteotomie abgebildet. Deutlich zu sehen ist die Verbreiterung des Oberkopfes:

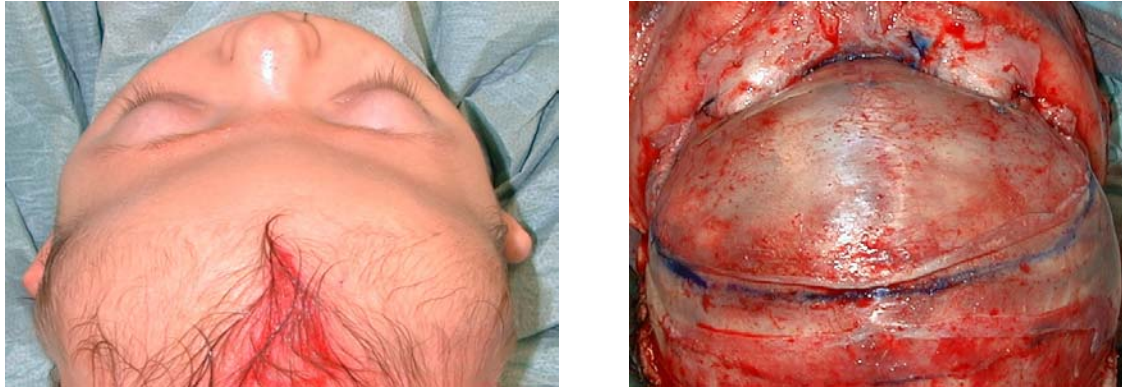


Abbildung 3-6 kranio- kaudale Ansicht des Brachycephalus vor der Osteotomie

- e) *von oben*: direkt *postoperatives* Foto: Deutlich zu sehen ist die Veränderung der vorher zurückgesunkenen Stirn und der Supraorbitalspange durch den Knochenvorschub.



Abbildung 3-7 kranio- kaudale Ansicht eines operierten Brachycephalus



Zur Veranschaulichung die Darstellung des *präoperativen* Bildes (links) im Vergleich zum Ergebnis 3 Jahre *postoperativ* (rechts).



Abbildung 3-8 präoperative Ansicht eines Brachzephalus und postoperatives Ergebnis



3.5.2 Frontaler Plagiozephalus

Der frontale Plagiozephalus ist Folge einer einseitigen Koronarnahtsynostose. Er zeichnet sich durch kraniofaziale Asymmetrie aus. Es zeigt sich eine unilaterale Abflachung der Stirn auf Seiten der Synostose verbunden mit einer kompensatorischen Vorwölbung kontralateral der Synostose. Weiterhin ein prominentes Ohr ipsilateral und eine Elevation der Augenbraue und der Orbita. Der Orbitalrand ist wenig geformt, es kommt zu Proptosis und zur Asymmetrie der Augenstellung. Ein einseitiger Hypertelorismus kann beobachtet werden.

Skizze der Synostose:

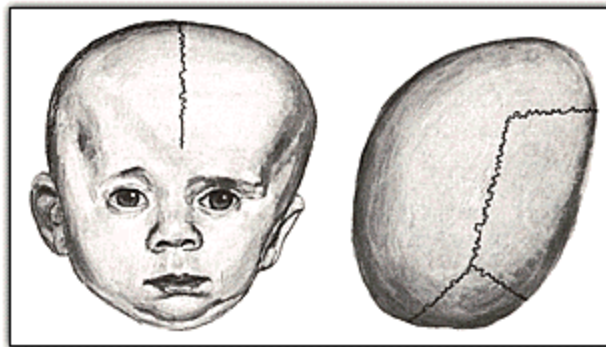


Abbildung 3-9 Skizze einer einseitigen Koronarnahtsynostose

Die folgenden schematische Darstellungen zeigen links die in gelb dargestellte Koronarnaht, durch deren einseitigen Verschluss es zur im rechten Bild dargestellten schiefen Kopfform kommt.



Abbildung 3-10 Verschluss einer Koronarnaht und deren Folgezustand



Zur *präoperativen* Ansicht folgen nun dreidimensionale kraniale Computertomogramme. Sie bestätigen den Verschluss und dienen als wichtiges Diagnosekriterium:

1) a) *Frontalansicht:*



Abbildung 3-11 Frontalansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose im 3D CCT

b) *kranio-kaudale Ansicht:* Besonders aus diesem Bild geht hervor, dass sich vor allem funktionelle Störungen u.a. durch Einengung des Gehirnes auf der rechten Seite als Folge der Synostose ergeben.

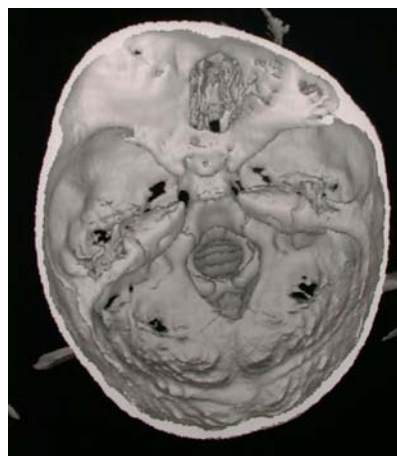


Abbildung 3-12 kranio- kaudale Ansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose



c) *kaudo- kraniale Ansicht:*

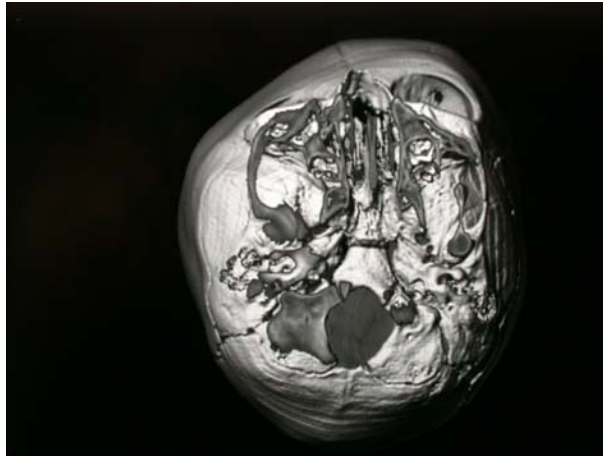


Abbildung 3-13 Kaudo- kraniale Ansicht einer einseitigen Koronarnahtsynostose

d) *von oben:* neben den 3D CCTs folgend links ein *präoperatives* Foto, rechts ein Foto nach Abpräparation des Galealappens vor der Osteotomie abgebildet. Deutlich zu sehen ist die Koronarnahtsynostose auf der rechten Seite:



Abbildung 3-14 kranio- kaudale Ansicht des frontalen Plagiozephalus vor der Osteotomie



Zur Veranschaulichung die Darstellung des *präoperativen* Bildes (links) im Vergleich zum Ergebnis 4 Monate *postoperativ* (rechts):



Abbildung 3-15 präoperative Ansicht eines frontalen Plagiozephalus und postoperatives Ergebnis



3.5.3 Trigonocephalus

Der Trigonocephalus ist die Folge einer Synostose der Sutura metopica oder Interfrontalnaht. Er zeichnet sich durch eine kielförmige Stirn aus, die Parietalbeine sind abgeflacht. Der Stirnknochen über der Metopicanahnt ist verdickt. Eine Deformität der Orbitae mit flachem Orbitalrand ist zu erkennen. Sie geht mit Hypotelorismus einher. Es kommt zu einer kompensatorischen Vorwölbung der hinteren Schädelanteile, durch die sich insgesamt die Form eines Dreiecks ergibt. Diese Kraniosynostose kann mit Entwicklungsstörungen des Frontalhirns einhergehen.

Skizze der Synostose:

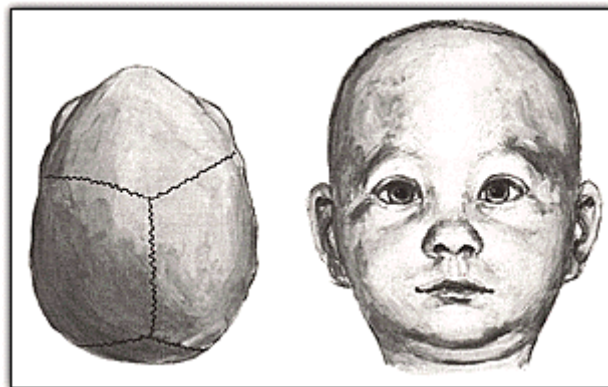


Abbildung 3-16 Skizze einer Metopikanahtsynostose

Die folgenden schematische Darstellungen zeigen links die in gelb dargestellte Metopicanahnt, durch deren Verschluss es zur im rechten Bild dargestellten kielförmigen Kopfform kommt.

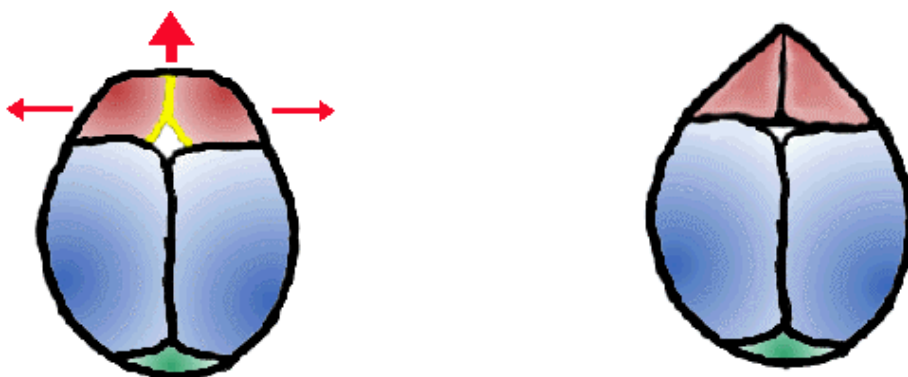


Abbildung 3-17 Verschluss der Metopicanahnt und deren Folgezustand



Zur *präoperativen* Ansicht folgen nun dreidimensionale kraniale Computertomogramme. Sie bestätigen den Verschluss und dienen als wichtiges Diagnosekriterium:

1) a) *Frontalansicht:*



Abbildung 3-18 Frontalansicht einer Metopikanahtsynostose

b) *Seitenansicht:*



Abbildung 3-19 Seitenansicht einer Metopikanahtsynostose



- c) *von oben*: zum Vergleich ist neben dem links abgebildeten 3D CCT in der Mitte ein präoperatives Foto, rechts ein Foto nach Abpräparation des Galealappens vor der Osteotomie abgebildet:

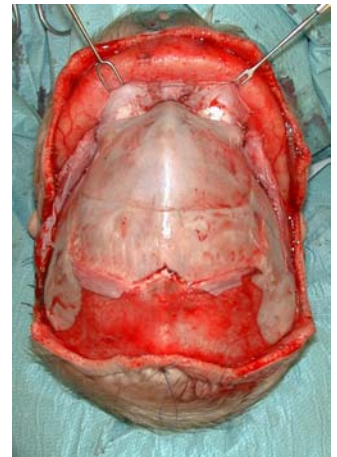


Abbildung 3-20 kranio- kaudale Ansicht des Trigonozephalus vor der Osteotomie

- d) *kranio- kaudale Ansicht*:



Abbildung 3-21 kranio- kaudale Ansicht des Trigonozephalus



- d) *postoperatives* 3D CCT *von oben*: Deutlich zu sehen ist das nach frontal mobilisierte Stirnbein, welches intraoperativ verändert wurde und das nun im remodelliertem Zustand keine kielförmige Form mehr aufweist. Desweiteren ist eine komplette Lücke zu erkennen, die darauf schließen lässt, dass es sich um ein frühes postoperatives Bild handelt (4 Monate postoperativ).

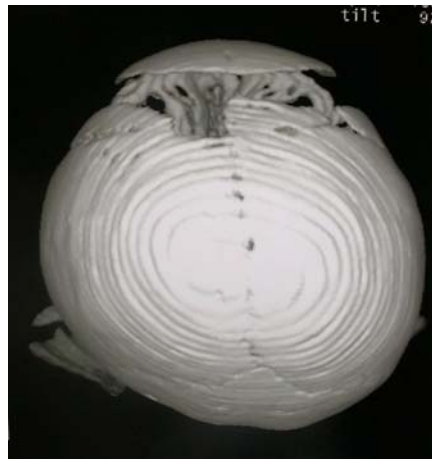


Abbildung 3-22 postoperatives 3D CCT nach FOM

Zur Veranschaulichung die Darstellung des *präoperativen* Bildes (links) im Vergleich zum Ergebnis 4 Monate *postoperativ* (rechts):



Abbildung 3-23 präoperative Ansicht eines Trigonozephalus und postoperatives Ergebnis



4 Die Operation von Kraniosynostosen

Ziele der operativen Eingriffe sind, die vorzeitig verschlossenen Schädelnähte zu öffnen und die verformten Knochenteile neu- bzw. so umzuformen, dass sie eine physiologische Schädelform ergeben. Auf diese Weise kann dem Knochen seine physiologische Wachstumsrichtung zurückgegeben werden. Neben diesen umformenden Osteotomien finden zusätzlich Weichteilkorrekturen statt. Man versucht somit alle Voraussetzungen zu schaffen, die dem wachsenden Gehirn ermöglichen bezüglich des Knochenwachstums sein „autoregulatives Potential“ zurückzugewinnen. Außerdem versucht man durch die Osteotomie der vorderen Schädelbasis den hemmenden Einfluss der Kraniosynostose auf das Wachstum des Mittelgesichts zu unterbrechen, weiterhin das disharmonische Verhältnis von Hirnvolumen und Schädelkapazität auszugleichen und den intrakraniellen Druck zu senken. Zur Zielsetzung gehört auch, ein ästhetisch gutes Ergebnis zu schaffen, dass den Kindern ermöglicht, ein normales Leben in ihrem psychosozialen Umfeld zu führen.

4.1 Historischer Überblick und Entwicklung der Operationstechniken

In der Literatur sind eine Vielzahl von operativen Techniken bezüglich Kraniosynostosen mit unterschiedlichen Nomenklaturen beschrieben:

Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurden unter dem Begriff der Kraniektomie Knochenstreifen im Bereich der Nähte exzidiert (Lannelongue 1890; Lane 1892). Allerdings blieb der postoperaiv zu erwartende Erfolg aus, weil die Technik beim Mikrozephalus angewandt wurde (Mühling; Zöller 1995).

Viele Operationen folgten, deren Erfolge jedoch aufgrund unausgereifter Operationsmethoden und/ oder Schwierigkeiten bei der Anästhesie gering waren (Mühling; Zöller 1995).

Erstmals erfolgreich wurde in den Zwanzigerer Jahren zur Prophylaxe gegen eine Erblindung eine frühe lineare Kraniektomie bei einem sechs Monate alten Säugling durchgeführt (Faber 1927).

In den späten Dreißiger Jahren findet man das Morcellement (King 1938). Dabei wurde die Kalotte bzw. Kalottenareale in kleine Knochenteile von etwa 5 cm zerstückelt.

Anfang der Vierziger Jahre wurden große bilaterale Knochendeckel bei der Operationstaktik der radikalen prophylaktischen Dekompression gebildet (Dandy 1943).



Die Synostose als Ausgangspunkt der Überlegungen und des operativen Eingriffs folgte. In jedem Fall wurde eine Exzision von Knochenstreifen im Bereich der verschlossenen Nähte mit Herstellung neuer Suturen durchgeführt (Ingraham et al. 1948a). Bei frühen Operationen ergab sich aber immer wieder das Problem der frühzeitigen Resynostosierung und somit eines Rezidives der Kraniosynostose. Daraufhin wurden verschiedene Methoden entwickelt, die eine Offenhaltung der Nähte über einen gewissen Zeitraum ermöglichen sollte. Zunächst einmal durch die Interposition von Tantalfolie um die Knochenkanten der neuen Suturen (Simmons u Peyton 1947), kurze Zeit später mit Polyäthylenfolie (Ingraham et al. 1948b), die in ihrer Funktion bestätigt wurde (Müke 1972).

Mit der Annahme, dass die Resynostosierung von der Dura ausgeht, folgten gezielte Eingriffe: Die chemische Läsion des äußeren Durablattes mit Zenker'scher Lösung (Anderson u Johnson 1956), was jedoch, wahrscheinlich durch die Penetration der Lösung durch die Dura auf das Gehirn, mit einer hohen Rate von Epilepsie (Pawl u Sugar 1972) einherging. Eine chemischen Läsion ohne die Nebenwirkung der Epilepsie ist mit 5%igem Phenol in Glycerin gegeben (Hemmer et al 1975). Eine weitere Möglichkeit der Verhinderung der vorzeitigen Resynostosierung war die Umlegung der Knochenränder mit lyophilisierter Dura (Jakoby 1969) oder autologem Periost (André et al 1972).

Ein anderes Vorgehen, das aber technisch aufgrund sehr dünner Dura oft nur schlecht möglich war, bestand darin, im Bereich der linearen Kraniektomie das äußere Durablatt abzupräparieren und um die Knochenränder zu schlagen (Brenner 1965; Werff 1966). Auch wurde eine komplette Exzision der Dura im Gebiet der linearen Kraniektomie durchgeführt. Sie wurde durch Faszie oder Periost ersetzt (Montaut u Stricker 1977).

Trotz erfolgreicher Druckentlastung des Gehirns kam es bei der linearen Kraniektomie selbst unter Fremdkörperinterposition und verschiedenartige Veränderungen der Dura besonders bei ausgeprägten Krankheitsbildern, wenn auch verzögert, zur Resynostosierung und somit zum Rezidiv. Außerdem bezog sich die lineare Kraniektomie nur auf das Neurokranium- am Viszerokranium wurde nichts verändert- sodass rein vom ästhetischen Aspekt noch deutliche Defizite zu verzeichnen waren (Shillito 1968).

Daraus lässt sich ersehen, dass ein entscheidender Fortschritt in der Behandlung von kraniofazialen Fehlbildungen in einer Kombination aus Veränderung des Neuro- wie auch des Viszerokraniums besteht (Seeger 1971).



Erstmals wurden nun bei älteren Crouzon- und Apertsyndrom Patienten ein intra-extrakranieller Eingriff, nämlich eine vollständige Vorverlagerung des Gehirn- und Gesichtsschädels (Stirn und Mittelgesicht) durchgeführt und die Tongue-in-groove Technik entwickelt (Tessier 1967, 1971b). Durch die Vorverlagerung der knöchernen Schädelanteile wird direkt operativ die Fehlbildung ausgeformt. Postoperativ kann eine intrakranielle Volumenvermehrung erfolgen, dem Gehirn wird in Bezug auf sein Wachstum nur noch wenig knöchernerde Einschränkung geboten. Darin besteht auch ein wesentlicher Unterschied zu den bisherigen, nur entlastenden Methoden. Auf dieser Grundidee, sowohl das Neuro- als auch das Viszerokranium zu verändern, basieren die heutigen Operationsverfahren.

Zur Therapie der Kraniosynostose im frühen Kindesalter wurde auch das Lateral- canthal Advancement entwickelt (Hoffmann u Mohr 1976). Dabei wurde eine Osteotomie und Ventralverlagerung der fronto- orbitalen Region durchgeführt, wobei die Glabella als fester knöcherner Steg stehen blieb. Postoperativ traten in besonders schweren Fällen jedoch beulenartige Auftreibungen in der frontolateralen Region durch Volumenvermehrung des Gehirns in den Knochendefekt und knöchernerde Einziehungen im Bereich der Stirnmitte auf (Mühling; Zöller 1995).

Neben den sich nun immer weiter entwickelnden Operationstechniken legte sich das Augenmerk auf den Operationszeitpunkt, der gerade und vor allem in schweren Fällen für eine ungestörte Entwicklung des Gehirns von entscheidender Bedeutung ist: Das bislang nur im Erwachsenenalter durchgeführte bilaterale Advancement (Tessier 1971b) wurde nun bereits im Kindesalter eingesetzt (Marchac 1978). In den folgenden Jahren erkannte man, dass das ideale Operationsalter bei einem Lebensalter von 6 Monaten liegt (Mühlbauer). Die Folgen sind eine erhebliche Verbesserung der funktionellen und ästhetischen Ergebnisse. Die Grundlage der enormen Verbesserung ist die frühzeitige vollständige Osteotomie der Schädelbasis mit Vorverlagerung des gesamten orbitalen Segmentes, wodurch ein größeres intrakranielles Volumen erzielt wird und eine Abschwächung der Hemmung des Wachstums auf das Mittelgesicht erfolgt (Mühling, Zöller 1995).

Man begann verschiedene Schädelformen mit unterschiedlichen Osteotomien zu behandeln, wie zum Beispiel der Brachycephalus durch die Operation des floating foreheads (Marchac u Renier 1979, 1982), um das postoperative Ergebnis im Gegensatz zum frontoorbitalen Advancement zu verbessern. Dabei wurde das osteotomierte frontoorbitale Segment im



Bereich der Sutura zygomaticofrontalis scharnierartig zunächst mit Drahtnähten fixiert, sodass das wachsende Gehirn das Segment nach ventral drücken kann. Zusätzlich wurde eine breite lineare Kraniektomie im Bereich der Kranznähte bis in die Temporobasis durchgeführt. Diese Technik führte zu einer weitgehenden Entlastung. Nach Rückverlagerung des Hautgalealappens konnte allerdings mit einem dorsalen Abkippen des frontoorbitalen Knochensegmentes gerechnet werden.

Um diesen Nachteil zu beseitigen und die Position der Knochensegmente auch unter dem Weichteildruck und dem postoperativem Ödem zu sichern, verwendete man anstelle der Drahtnähte Miniplatten (Mühlbauer 1983). Diese Osteosynthese war so form- und funktionsstabil, dass außerdem auf eine zusätzliche intermaxilläre Verschnürung mit ihren Nachteilen verzichtet werden konnte. Somit wurde das neugewonnene intrakranielle Volumen und die eingestellte Position erhalten und schnelle Resynostosierung verhindert (Mühlbauer 1983). Um das Wachstum jedoch nicht länger als 3-6 Monate zu beeinträchtigen, entfernte man die Miniplatten nach dieser Zeit wieder (Mühlbauer et al 1994).

Die operativen Techniken wurden im Laufe der Jahre immer wieder weiter verändert und modifiziert. Bis heute gilt die frühe **fronto-orbitale Mobilisation** im Säuglingsalter als sicherste Technik zur Behandlung von Kraniosynostosen (Mühlbauer 1983, Mühling, Zöller 1995).



4.2 Die Fronto- orbitale Mobilisation

Dabei handelt es sich im Säuglingsalter um die dynamische Methode der fronto- orbitalen Mobilisation: neben der Korrektur der Fehlbildung werden im Gegensatz zu der statischen Methode im Erwachsenenalter durch die Vorverlagerung des fronto- orbitalen Segmentes Knochenlücken gelassen, und die weitere Umformung autoregulativ durch das eigene Gehirn- und Schädelwachstum bestimmt. Dadurch wird sowohl eine intrakranielle Volumenzunahme und ein physiologisches Wachstum der Knochen ermöglicht (Mühlbauer 1994).

Das Operationsprinzip:

Bei der fronto-orbitalen Mobilisation (FOM) im Säuglingsalter beruht das Operationsprinzip auf drei wesentlichen Schritten:

1. Kraniotomie, bzw. Osteotomie des Stirnbeines, Resektion der synostotierten Schädelnähte und die Entnahme der verformten Knochen
2. einer individuellen, der physiologischen Form entsprechenden Ausformung der Fragmente und
3. ihrem Wiedereinbau mit Vorverlagerung der fronto-orbitalen Region und temporären Fixierung durch Miniplatten.

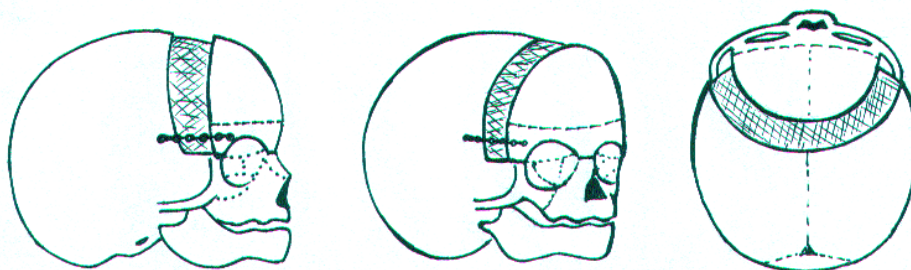


Abbildung 4-1 Schematische Darstellung der Fronto- orbitalen Mobilisation:



Die einzelnen Operationsschritte am Beispiel des Trigonocephalus:

Zunächst die schematische Darstellung:

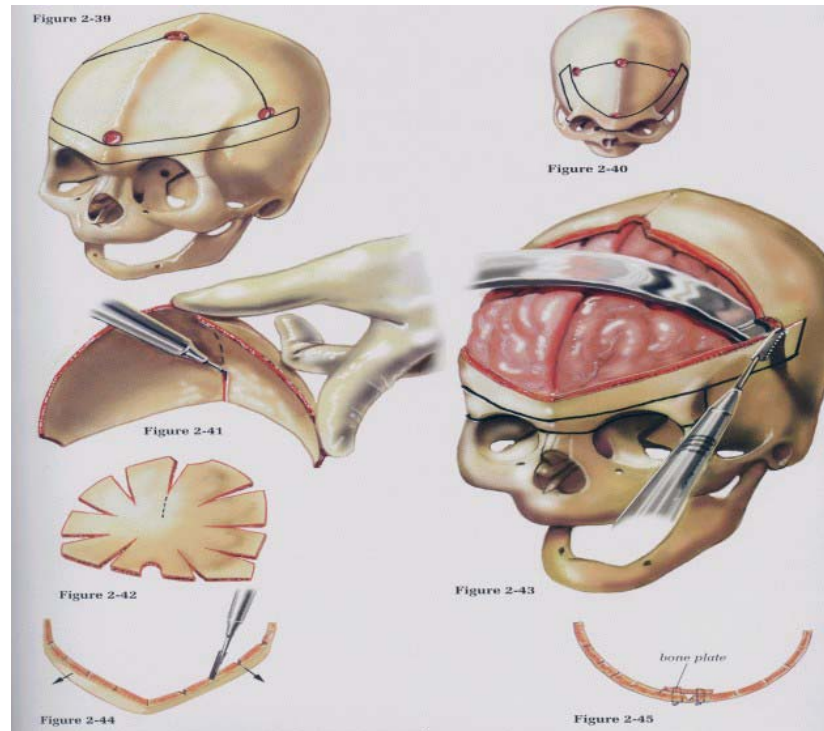


Abbildung 4-2 schematische Darstellung der Operationstechnik

Der operative Zugang erfolgt über einer bikoronare Hautinzision:



Abbildung 4-3 Vorzeichnung der Inzisionslinien



Dem folgt die Weichteilpräparation mit Abhebung des Stirnhautlappens bis oberhalb des Orbitadaches. Ab hier wird subperiostal die Supraorbitalspange dargestellt.

Es folgt eine Heraushülsung der Periorbitae beidseits lateral unter die Suturæ frontozygomaticae und medial unter die Suturæ frontonasales.

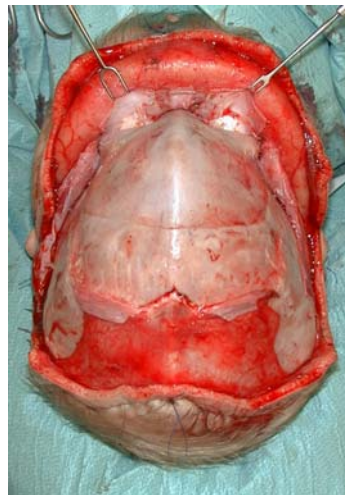


Abbildung 4-4 Abpräparation des Stirnhautlappens

Nun wird eine Drahtschablone in Form des gewünschten Stirnbeins in verschiedenen Positionen auf den freipräparierte Knochenbereich gelegt und so das Knochenareal bestimmt, das am besten zu der neu zu formenden Stirn passt und markiert.

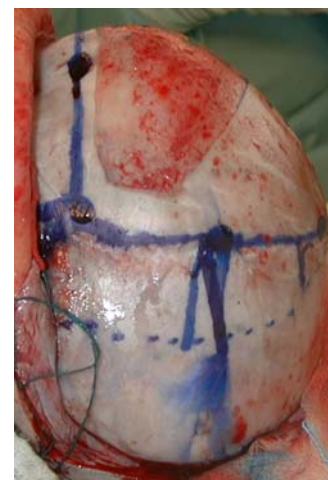
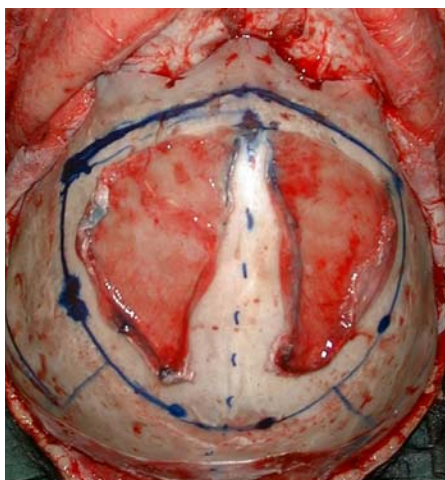


Abbildung 4-5 Auswahl des geeigneten Knochenbereiches von kranio-kaudal und linksseitig



1. ***Osteotomie des Stirnbeins, Resektion der synostotierten Schädelnähte und ihre Entnahme:***

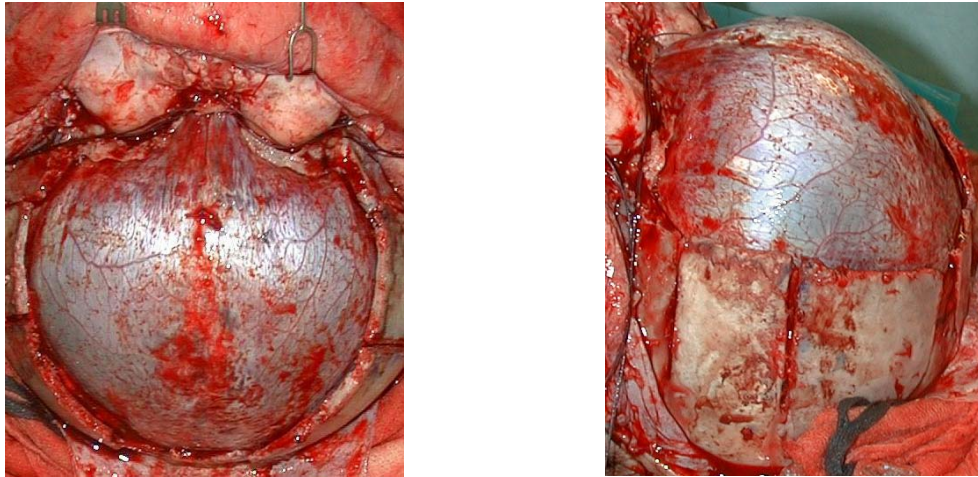


Abbildung 4-6 Entnahme des Fronto-orbitalen Knochensegments

Es erfolgt die Kraniotomie des Stirnbeins (bzw. der Stirnbeine bei offener Metopicanah).
Nach Erhalt des gewünschten Stirnbeines erfolgt anschließend die Nahtresektion der primär verschlossenen Naht (Nähte) und ihre Entnahme. Dem folgt die intrakranielle Freilegung der Orbitadächer und Orbitotomie unter dem vorderen Orbitarand und quer über die Nasenwurzel unter Schonung des Orbitainhaltes und des Gehirns.

Im Bereich der mittleren Schädelgrube wird die Resektion der synostotierten Nähte bis auf Höhe des unteren Orbitarandes fortgesetzt.

Der nächste Schritt ist die Herausnahme der Supraorbitalspange.

Der nächste Schritt ist die Herausnahme der Supraorbitalspange.

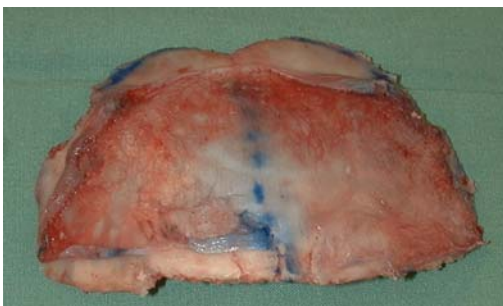


Abbildung 4-7 Stirnbein und Supraorbitalspange direkt nach der Entnahme



2. ***Remodellierung von Stirnbein und Supraorbitalspange ihrer individuellen, physiologischen Form entsprechend***



Abbildung 4-8 Neuformung des Stirnbeins und der Supraorbitalspange und Fixierung durch Miniplatten

Die Neuformung von Stirnbein und Supraorbitalspange wird mit Hilfe verschiedener Instrumente durchgeführt. Die Fixierung der Fragmente erfolgt durch Miniplattenosteosynthesen mit resorbierbarem Material.

3. ***Einsetzen der remodellierten Fragmente und Fixierung durch Miniplatten***

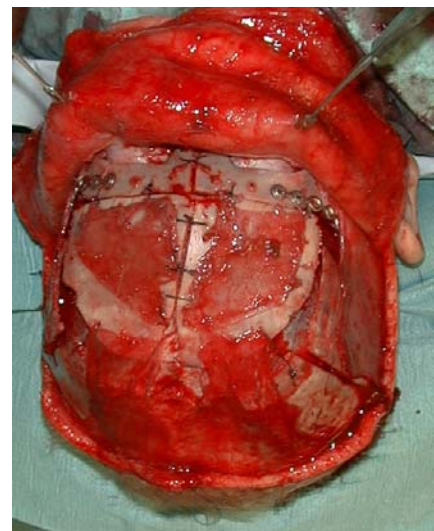
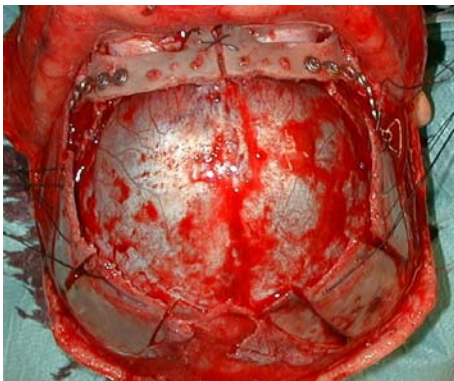


Abbildung 4-9 Einsetzen der Supraorbitalspange und des Stirnbeins mit Fixierung

Die remodellierte Supraorbitalspange wird bis zu 20 mm nach frontal verlagert eingesetzt und mit Hilfe von dynamischen Miniplatten am Schädel fixiert. Das remodellierte Stirnbein wird an die fixierte Supraorbitalspange befestigt.



Es resultieren Lücken zwischen dem neuen Stirnbein und den Ossa parietalia von bis zu 6 cm Breite. In diese Lücken werden je nach Operationszeitpunkt und Vorliegen eines nicht-/syndromischen Krankheitsbildes remodellierte dysplastische Knochenanteile im Sinne von Knocheninseln fixiert. Anschließend werden die Weichteile zurückgelegt und schichtweise verschlossen

Nach Verschluss ergibt sich folgendes postoperatives Bild (rechts). Um die Veränderung im Gegensatz zum präoperativen Zustand darzustellen zum Vergleich das Bild links.



Abbildung 4-10 Kranio- kaudale Ansicht präoperativ und postoperativ zum Vergleich



5 Material und Methode

Seit 1981 wurden in der Abteilung für plastische Chirurgie im städtischen Krankenhaus München- Bogenhausen 277 Kinder mit kraniofazialen Fehlbildungen operiert. Bei 84 Kindern aus dieser Gruppe, die seit 1990 mit der Fronto- orbitalen- Mobilisation mit Belassung breiter Knochenlücken bis zu 6 cm operiert worden sind, konnte der präoperative Zustand, sowie bei 37 Kindern der langzeitliche postoperative Verlauf durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen in einem Beobachtungszeitraum bis 10 Jahre aufgezeichnet werden.

Es werden sowohl Kinder mit syndromischen (Saethre- Chotzen-, Crouzon-, CFND-, Apert- und Pfeiffer- Syndrom) als auch mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen erfasst. Innerhalb dieser beider Gruppen werden noch die einzelnen Formen der Synostose (Koronarnaht ein- und beidseitig und Metopianaht) betrachtet.

Die Daten und Ergebnisse werden erhoben anhand:

- **klinischer Untersuchungen:** Darstellung des Befundes, prä- und postoperative Betrachtung von Schädelform, tastbaren Kalottendefekten/ Knochenlücken, Ausmaß der Kraniosynostose mit Auswirkungen auf das Viszerokranium, sich durch die Kraniosynostose ergebenden funktionellen Störungen
- der jeweiligen **Operationsprotokolle:** Darstellung und Durchführung der Operationstechnik, Angabe des Resektionsmaßes der synostosierten Nähte, Vorschub des fronto-orbitalen Segmentes und der sich daraus ergebender Lückenbreite, eventueller Interposition von Knochenfragmenten etc.
- einer **kraniofazialen Datenbank:** Auflistung von Name, Geburtsdatum, vorliegender Synostose, Syndromische/ nicht- syndromische Zuordnung, Operationsalter, durchgeführte Operationstechnik
- der Auswertung von **Röntgenaufnahmen** (Röntgenaufnahmen erfolgten in der kinderröntgenologischen Abteilung (unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. D. Färber) des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing) des Schädels in zwei Ebenen: in anterior- posteriorem Strahlengang und seitlich



- **(dreidimensionaler)** Darstellungen von **kranialen Computertomogrammen** in verschiedenen standardisierten Kopfpositionen: Frontal-, Seiten- und Occipitalansicht, kranio- kaudaler Aufsicht und Innensicht. (CCT-, bzw. 3D-CCT-Aufnahmen wurden im Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie (unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Th. Harder) ebenfalls im oben genannten Krankenhaus angefertigt).

Die Anzahl der Kinder mit syndromischen Kraniosynostosen beträgt 48 (5 mit Saethre-Chotzen, 6 mit Crouzon, 4 mit CFND, 32 mit Apert und 1 mit Pfeiffer- Syndrom. Alle zeigten das Bild einer beidseitigen Koronarnahtsynostose). Die Anzahl der Kinder mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen beträgt 36. (5 mit beidseitiger, 12 mit rechtsseitiger und 4 mit linksseitiger Koronarnahtsynostose, 15 mit Metopicanhtsynostose)



6 Ergebnisse

Insgesamt lassen sich die Ergebnisse anhand von 84 Kindern darstellen. Die Anzahl der Kinder mit syndromischen Kraniosynostosen betrug 48. Davon 32 Kinder mit Apert, 6 mit Crouzon, 5 mit Saethre- Chotzen, 4 mit CFND, und 1 Kind mit Pfeiffer- Syndrom. Alle zeigten das Bild einer beidseitigen Koronarnahtsynostose. Die Anzahl der Kinder mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen betrug 36. Davon 5 Kinder mit beidseitiger, 12 mit rechtsseitiger und 4 mit linksseitiger Koronarnahtsynostose. Weiterhin 15 Kinder mit Metopicanahntsynostose. Der Altersmeridian der ausgewerteten Patienten zum Zeitpunkt der Operation betrug 7,5 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 3, der älteste 139 Monate alt. Der durchschnittliche postoperative Beobachtungszeitraum (Mittelwert) umfasste 45 Monate (1-106 Monate).

6.1 Detaillierte Ergebnisse

6.1.1 Syndromische Kraniosynostosen

Apert-Syndrom:

Insgesamt 32 Kinder mit Apert Syndrom wurden mit der fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 6,5 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 5, der älteste 27 Monate alt. Die darin nicht einbezogene Ausnahme stellte eine Patientin dar, die erst im Alter von 10 Jahren operiert wurde. Bei 10 Fällen erfolgte zusätzlich eine en-bloc Vorverlagerung des Mittelgesichts (Le Fort III) und eine Kranio-orbito-Plastik. 1 Patient starb postoperativ an einer bekannten kardialen Missbildung. Von den 32 operierten Kindern konnten 17 über einen Zeitraum von durchschnittlich 46,8 Monaten (1-102 Monate) untersucht werden. Bei 8 Fällen (47%) zeigte sich zunächst eine fast vollständige Reossifikation mit nur wenigen Reossifikationslöchern in koronarer Ebene. Bei davon 5 Kindern konnte im Weiterverlauf eine vollständige Reossifikation beobachtet werden mit dem ästhetisch guten Ergebnis der Zielvorstellung einer physiologischen Kopfform. Hier war also weder ein operativer Verschluss noch eine Re-Operation aufgrund vorzeitiger Resynostosierung indiziert. Bei 5 Fällen (29%) wurde ein operativer Verschluss beidseitig nötig, da nur eine sehr unvollständige Reossifikation erfolgte:



Es sind Knochenlücken in koronarer Ebene vorhanden, die zwar eine Verknöcherung im medial- sagittalem Bereich aufweisen, jedoch im ganzen zu weniger als der Hälfte der postoperativ belassenen Knochenlücke verschlossen sind. Bei 3 Fällen (17%) wurde ein operativer Verschluss einseitig nötig, da einseitig sich das oben erläuterte Bild der unvollständigen Reossifikation zeigte. Bei 1 Fall (5%) zeigte sich, dass sich der medial- sagittale Bereich der Lücke nicht schloss, zu beiden Seiten aber eine ausreichende Reossifikation erfolgte. In keinem Fall trat eine vorzeitige Resynostosierung auf. Bei 23 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

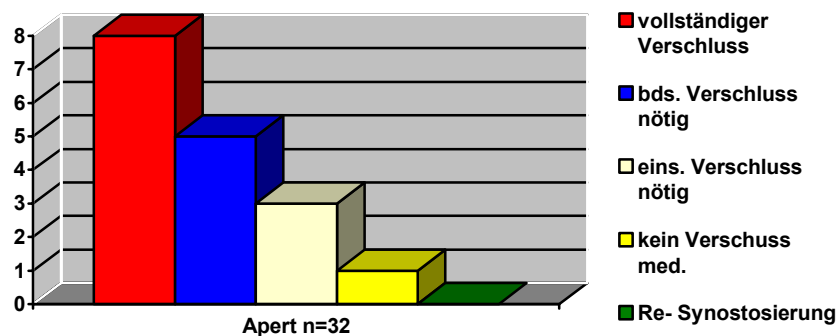


Abbildung 6-1 Darstellung der Ergebnisse des Apert- Syndroms



Crouzon-Syndrom:

Insgesamt 6 Kinder mit Crouzon Syndrom wurden mit der Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 5 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 3, der älteste 27 Monate alt. Die hier nicht einbezogene Ausnahme war ein Patient, der erst im Alter von 11 Jahren operiert wurde. Bei 2 Fällen erfolgte zusätzlich eine 2. Fronto-orbitale Mobilisation und eine Kranio-orbito-Plastik aufgrund eines unzureichenden ästhetischen Ergebnisses nach der ersten Operation. Von den 6 operierten Kinder konnten 3 über einen Zeitraum von durchschnittlich 54,6 Monaten untersucht werden. In einem Fall (33%) war eine vollständige Reossifikation der Lücke in Koronarebene zu beobachten. Hier war also weder ein operativer Verschluss noch eine Re-Operation aufgrund vorzeitiger Resynostosierung notwendig. Bei 2 Fällen (66%) wurde ein operativer Verschluss beidseitig nötig, da nur eine sehr unvollständige Reossifikation erfolgte: Es waren Knochenlücken in koronarer Ebene vorhanden, die zwar eine Verknöcherung im medial-sagittalem Bereich aufwiesen, jedoch im Ganzen weniger als der Hälfte der postoperativ belassenen Knochenlücke verschlossen war. In keinem Fall trat eine vorzeitige Resynostosierung auf. Bei 3 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

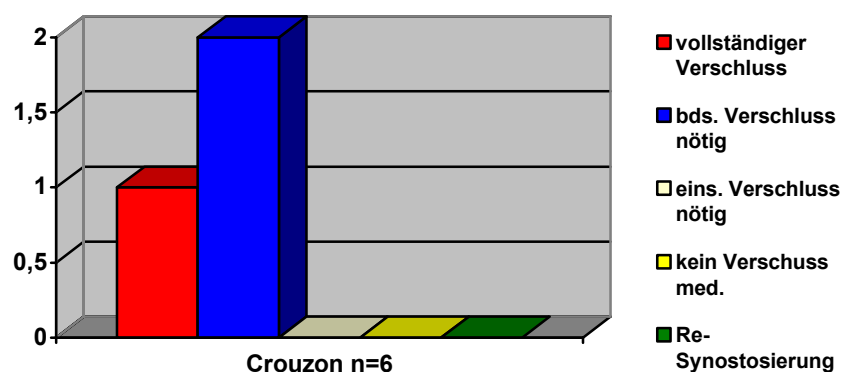


Abbildung 6-2 Darstellung der Ergebnisse des Crouzon- Syndroms



Pfeiffer-Syndrom:

Ein Patient wurde im Alter von 5 Monaten operiert. Sein postoperatives Ergebnis ist aufgrund des zu kurzen Nachuntersuchungszeitraumes nicht relevant.

Saethre-Chotzen-Syndrom:

Insgesamt 5 Kinder mit Saethre-Chotzen-Syndrom wurden mit der Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Operation betrug 7 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 3, der älteste 14 Monate alt. Bei 1 Fall wurde zusätzlich eine Kranio-orbito-Plastik durchgeführt. Von den 5 operierten Kindern konnten 2 über einen Zeitraum von durchschnittlich 64 Monaten untersucht werden. Bei beiden konnte eine vollständige Reossifikation beobachtet werden mit dem ästhetisch guten Ergebnis der Zielvorstellung einer physiologischen Kopfform. Hier ist also weder ein operativer Verschluss noch eine Re-Operation aufgrund vorzeitiger Resynostosierung notwendig. In keinem Fall ist eine vorzeitige Resynostosierung aufgetreten. Bei 4 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

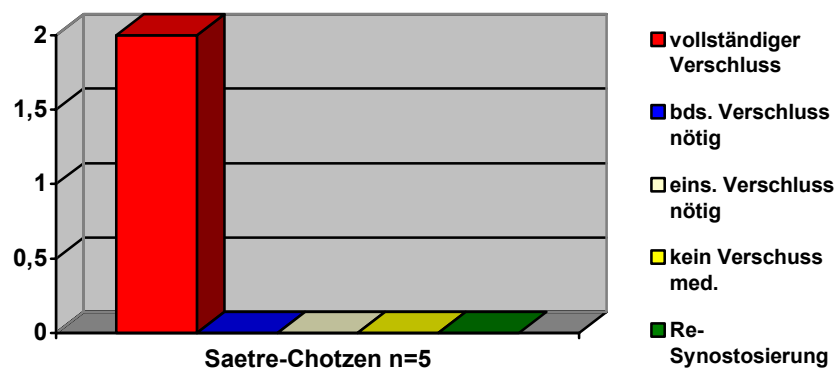


Abbildung 6-3 Darstellung der Ergebnisse des Saethre- Chotzen- Syndroms



Kranio-fronto-nasales-Dysplasie-(CFND) Syndrom:

Insgesamt 4 Kinder wurden mit der Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Insgesamt zeigen sich hier sehr späte erste Operationszeitpunkte, deren Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation 23 Monate betrug. In klinischen Nachuntersuchungen wurden unbefriedigende Ergebnisse wie ein pulsierender Stirnbeindefekt oder große Kalottendefekte beschrieben. In diesen Fällen multipler Defekte sind weitere Operationen zur Erreichung eines befriedigenden Ergebnisses indiziert.

Zusammenfassend lassen sich für die syndromischen Kraniosynostosen folgende Aussagen machen:

Insgesamt wurden 48 Patienten mit Fronto-orbitaler Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 6,5 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 3, der älteste 132 Monate alt. Der durchschnittliche Zeitraum der Nachuntersuchungen betrug für 22 Patienten (45%) 55,1 Monate. Bei 11 Patienten (50%) zeigte sich eine vollständige Reossifikation der postoperativ in koronarer Ebene belassenen Lücken. So konnte die Zielvorstellung des vollständigen koronaren Lückenverschlusses beobachtet werden. 7 Patienten (32%) sollten zur Verschließung der beidseitig bleibenden Lücken, 3 Patienten (14%) der einseitig bleibenden Lücken erneut operiert werden. Bei einem Patienten (5%) war zu beobachten, dass sich der medial-sagittale Bereich der Lücke nicht schloss, zu beiden Seiten aber eine ausreichende Reossifikation erfolgte. In keinem Fall war eine vorzeitige Resynostosierung aufgetreten, die eine erneute Re-Operation erforderlich machte.

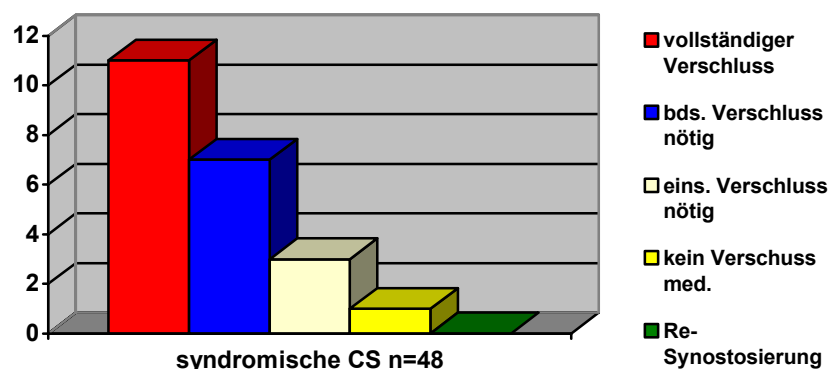


Abbildung 6-4 Darstellung der Ergebnisse syndromischer Kraniosynostosen gesamt



6.1.2 Nicht- syndromische Kraniosynostosen

Koronarnahtsynostose beidseitig:

Insgesamt 5 Kinder mit beidseitiger Koronarnahtsynostose wurden mit der fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 8 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 6, der älteste 9 Monate alt. Bei einem Patienten erfolgte zusätzlich eine Kranio-orbito-Plastik. Die 5 (100%) operierten Kinder konnten über einen Zeitraum von durchschnittlich 15,6 Monaten untersucht werden. Bei allen 5 (100%) war nach 10-12 Monaten postoperativ eine Reossifikation des medial- sagittalen Bereiches zu beobachten. Zu beiden Seiten waren zu diesem Zeitpunkt noch Lücken in koronarer Ebene zu beobachten. Bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten ließ sich weiteres Fortschreiten der Reossifikation verzeichnen. In keinem Fall trat eine vorzeitige Resynostosierung auf. Bei allen 5 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

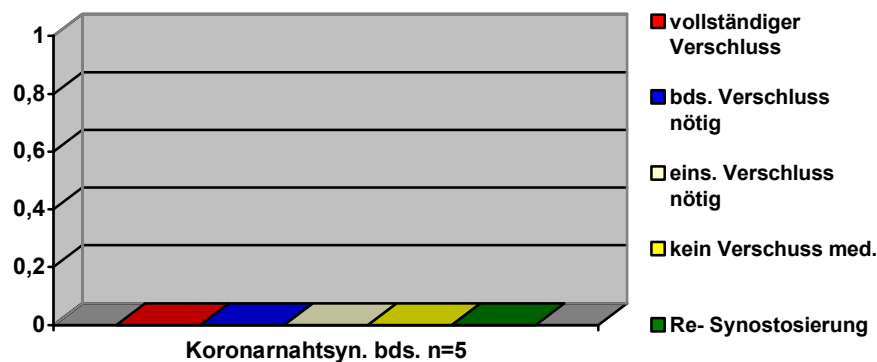


Abbildung 6-5 Darstellung der Ergebnisse der beidseitigen Koronarnahtsynostose



Koronarnahtsynostose einseitig rechts:

Von insgesamt 12 Kindern mit einseitiger Koronarnahtsynostose rechts wurden 6 mit einer einseitig auf Seite der Synostose durchgeführten, also asymmetrischen Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 9 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 6, der älteste 54 Monate alt. Bei 2 (33,3%) Fällen lag der durchschnittliche postoperative Untersuchungszeitraum bei 50,5 Monaten. Bei beiden konnte eine vollständige Reossifikation der operierten Seite beobachtet werden mit dem ästhetisch guten Ergebnis der Zielvorstellung- einer physiologischen Kopfform. Bei den anderen 4 Fällen war nach 10-12 Monaten postoperativ noch eine breite Lücke auf der operierten Seite zu beobachten. Bis zur letzten Nachuntersuchung nach 24 Monaten ist in keinem Fall ist eine vorzeitige Resynostosierung aufgetreten.

Die anderen 6 wurden mit einer beidseitigen, symmetrischen Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 8 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 7, der älteste 34 Monate alt. Die Ausnahme, die nicht mit berechnet wurde, stellte ein Patient dar, der erst im Alter von 90 Monaten operiert worden war. Von den 6 operierten Kindern konnten 5 (83%) über einen Zeitraum von durchschnittlich 62,2 Monaten untersucht werden. Bei diesen 5 Fällen konnte eine vollständige Reossifikation beobachtet werden (100%). Hier ist weder ein operativer Verschluss noch eine Re-Operation aufgrund vorzeitiger Resynostosierung notwendig. In keinem Fall ist eine vorzeitige Resynostosierung aufgetreten. Bei 5 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

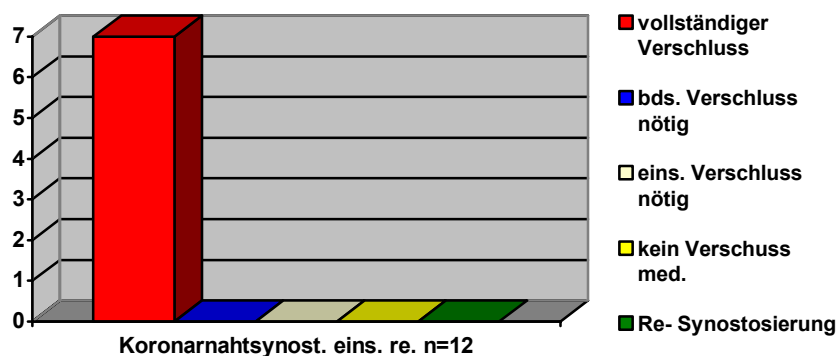


Abbildung 6-6 Darstellung der Ergebnisse der rechts einseitigen Koronarnahtsynostose



Koronarnahtsynostose einseitig links:

Insgesamt 4 Patienten wurden mit einer beidseitigen, symmetrischen Fronto-orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 15,5 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 7, der älteste 39 Monate alt. Von den 4 operierten Kindern konnten 3 (75%) über einen Zeitraum von durchschnittlich 13 Monaten untersucht werden. Bei 3 Fällen war nach 10-12 Monaten postoperativ eine Reossifikation des medial-sagittalen Bereiches zu beobachten. Bei einem Kind schloss der medial-sagittale Bereich der Lücke nur unvollständig, zu beiden Seiten aber erfolgte eine ausreichende Reossifikation. Bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten postoperativ ist es in keinem Fall zu einer vorzeitigen Resynostosierung gekommen. Bei 3 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

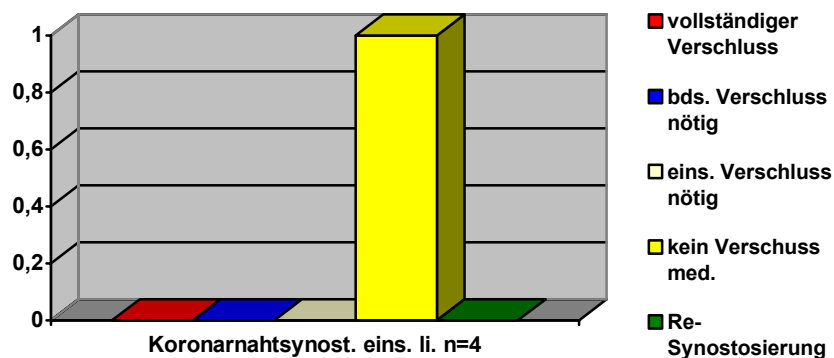


Abbildung 6-7 Darstellung der Ergebnisse der links einseitigen Koronarnahtsynostose



Metopicanahstsynostose:

Insgesamt 15 Kinder mit Metopicanahstsynostose wurden mit der Fronto- orbitalen Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 8 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 4, der älteste 26 Monate alt. Von den 15 operierten Kinder konnten 7 (46,6%) über einen Zeitraum von durchschnittlich 33,3 Monaten untersucht werden. Innerhalb dieser 7 Patienten traten 2 (28,6%) Fälle auf, bei denen der medial-sagittale Bereich der Lücke nicht schloss, zu beiden Seiten aber eine ausreichende Reossifikation erfolgte. Bei 2 (28,6%) Patienten zeigte sich eine fast vollständige Reossifikation mit nur wenigen Reossifikationslöchern in koronarer Ebene. Bei 2 (28,6%) Fällen konnte eine vollständige Reossifikation beobachtet werden mit dem ästhetisch guten Ergebnis der Zielvorstellung- einer physiologischen Kopfform. Bei den 4 (57,1%) Fällen ist also weder ein operativer Verschluss noch eine Re-Operation aufgrund vorzeitiger Resynostosierung notwendig. Bei den übrigen 8 Kindern war nach 10-12 Monaten postoperativ eine Reossifikation des medial- sagittalen Bereiches zu beobachten. Zu beiden Seiten waren zu diesem Zeitpunkt noch Lücken in koronarer Ebene zu verzeichnen. Bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt nach 24 Monaten ist in keinem Fall eine vorzeitige Resynostosierung aufgetreten. Bei 8 Kindern konnte zwar die Tendenz ihrer Entwicklung, jedoch nicht der endgültige Knochenverschluss beurteilt werden.

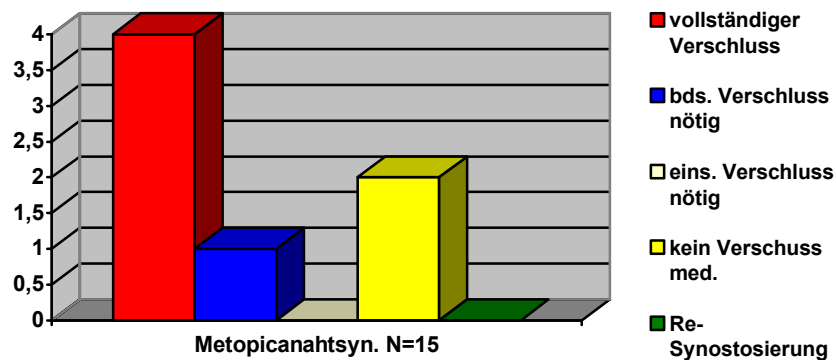


Abbildung 6-8 Darstellung der Ergebnisse der Metopicanahstsynostose



Zusammenfassend lassen sich für die nicht-syndromischen Kraniosynostosen folgende Aussagen machen:

Insgesamt wurden 36 Patienten mit Fronto-orbitaler Mobilisation operiert. Der Altersmeridian zum Zeitpunkt der Operation betrug 8 Monate. Der jüngste Patient war bei der Operation 4, der älteste 90 Monate alt. Das Durchschnittsalter lag bei 13,6 Monaten. Der durchschnittliche Zeitraum der Nachuntersuchungen betrug für 15 Patienten (41%) 35 Monate. Bei 11 Patienten (73%) zeigte sich eine vollständige Reossifikation der postoperativ in koronarer Ebene belassenen Lücken. So konnte die Zielvorstellung des vollständigen koronaren Lückenverschlusses beobachtet werden. Ein Patient (7%) musste zur Verschließung der beidseitig bleibenden Lücken erneut operiert werden. Bei drei Patienten (20%) zeigte sich, dass sich der medial- sagittale Bereich der Lücke nicht schließt, zu beiden Seiten aber eine ausreichende Reossifikation erfolgt. In keinem Fall trat eine vorzeitige Resynostosierung auf, die eine erneute Reoperation erforderlich machte.

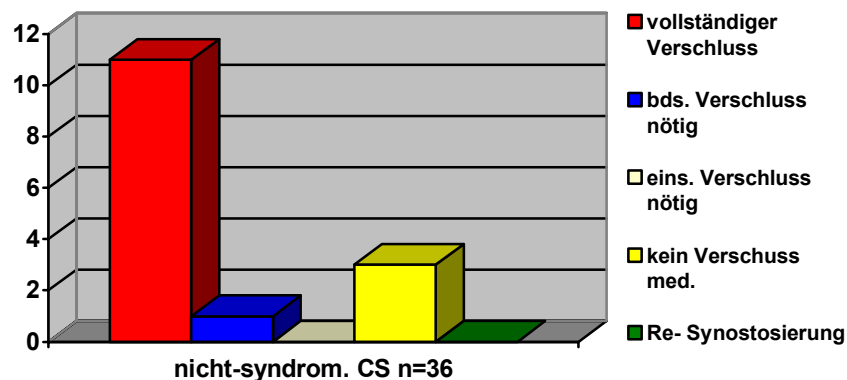


Abbildung 6-9 Darstellung der Ergebnisse nicht- syndromischer Kraniosynostosen gesamt



6.1.3 Vergleich der postoperativen Ergebnisse bei syndromischen und nicht-syndromischen Kraniosynostosen

Bei 11 Patienten (50%) mit syndromischen Kraniosynostosen wurde die Zielvorstellung des vollständig koronaren Verschlusses beobachtet. Dagegen zeigten 11 Patienten (73%) mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen dieses Ergebnis. 7 Patienten (32%) mit syndromischen Kraniosynostosen sollten zur Verschließung der beidseitig bleibenden Lücken, 3 Patienten (14%) der einseitig bleibenden Lücke erneut operiert werden. Insgesamt wäre also eine Verschlussoperation bei 10 Patienten mit syndromischen Kraniosynostosen (46%) erforderlich. Dagegen zeigte sich nur bei 1 Patienten (7%) mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen die Notwendigkeit einer Verschlussoperation. Ein Verschlussdefekt des medial- sagittalen Bereiches der Knochenlücke, mit allerdings zu beiden Seiten ausreichender Reossifikation war bei syndromischen Kraniosynostosen in einem Fall (5%), bei Patienten mit nicht-syndromischen Kraniosynostosen dagegen in 3 Fällen (20%) zu beobachten. Eine vorzeitige Resynostosierung, die eine erneute Re- Operation erforderlich machen würde, ist weder bei syndromischen noch bei nicht-syndromischen Kraniosynostosen zu beobachten.

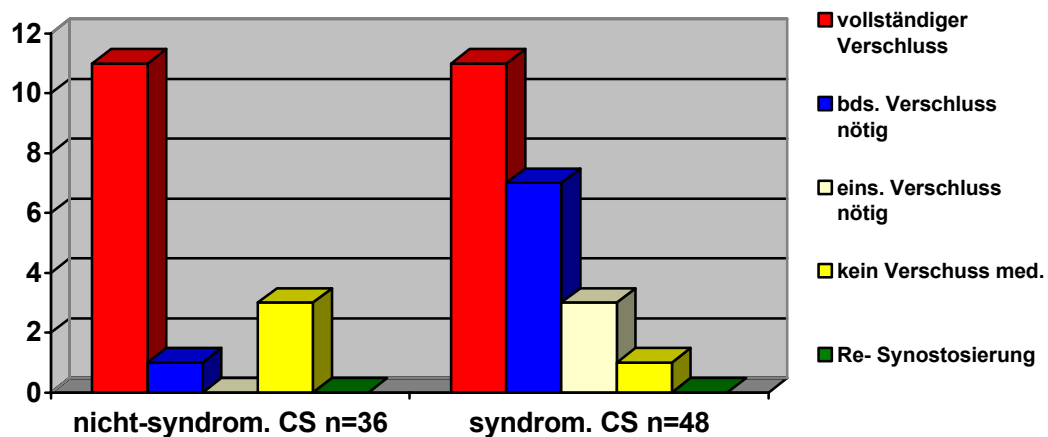


Abbildung 6-10 Darstellung der Ergebnisse syndromischer und nicht- syndromischer Kraniosynostosen gesamt im Vergleich



6.2 Verlaufsbeschreibung

Betrachtete man die postoperativ stattfindende Reossifikation der durch Fronto-orbitale Mobilisation belassenen Knochenlücken, so konnten in hohem Maße bestimmte Regelmäßigkeiten beobachtet werden, die sich folgendermaßen darstellten:

Anfangen bei direkt postoperativen, d.h. also 1 Tag bis 6 Wochen nach der Operation gemachten dreidimensionalen Computertomogrammen und Röntgenaufnahmen. Die Operationen wurden in standardisierter Weise durchgeführt und koronar (fronto-parietal) an gleicher Stelle eine durchgängig offene Lücke gelassen. Diese befand sich zwischen dem neuen Stirnbein und den Ossa parietalia und zog von einem Os zygomaticum zu dem der Gegenseite. Die Lücke war je nach frontaler Vorverlagerung bis zu 4- 6 cm breit. Dieses Bild war bis **ca. 10 Monate postoperativ** zu beobachten.



Abbildung 6-11 Darstellung der durchgehenden Knochenlücke postoperativ seitlich und in Frontalansicht



Nach **10 bis 14 Monaten postoperativ** verschließt sich in **91%** der Fälle zunächst der mediale Bereich (Coronar-sagittal; Bereich des Fonticulus anterior) dieser zuvor durchgängigen Lücke und teilt sie in zwei Hälften. Die zu beiden Seiten weiterhin bestehenden Lücken sind im Vergleich zum postoperativem Bild nur in geringfügigem Maße verkleinert. Diese Lücken reossifizieren in der nun folgenden Zeit, indem Knochen von allen Richtungen, meist inselartig in den noch bestehen Knochendefekt einwächst. Dieser weitere Verschluss sollte über einen Zeitraum von **weiteren 24 Monaten** stattfinden.



Abbildung 6-12 Darstellung des medialen Lückenverschlusses

Neben dem oben beschriebenen Wachstumsmuster lässt sich in **9%** der Fälle noch ein anderes beobachten: Der normalerweise anfänglich folgende mediale Verschluss findet **nicht** statt und dieser Bereich bleibt statt dessen frei. Die übrige Lücke verschließt sich jedoch in der o.g. Weise.



Abbildung 6-13 Darstellung des medial unzureichend verschlossenen Lücke



Vergleicht man Bilder, welche die weiter zunehmende Reossifikation der belassenen Knochenlücke darstellen mit direkt postoperativ gemachten, so lassen sich durch Abmessen Aussagen darüber machen, zu welchen Teilen ein Verschluss stattgefunden hat. Bei fortschreitender Reossifikation, wo nun **mehr als 50%** der Lücke mit Knochen aufgefüllt sind, hebt sich die koronare Lückenstruktur auf. Es sind nur noch kleine runde bis ovale Löcher sichtbar. Diese Defekte befinden sich meist in der gedachten Koronarebene. Seltener treten sie dagegen diffus fronto- parietal auf.



Abbildung 6-14 Darstellung der folgenden Verschlussentwicklung



Abbildung 6-15 Darstellung der fast vollständig verschlossenen Lücke



Hier zeigt sich, dass wenn **nach 36 Monaten postoperativ** diese Regelmäßigkeiten zu erkennen sind, die gewünschte Zielvorstellung des vollständig koronaren Verschlusses in einem Lebensalter von 6 Jahren ebenfalls erreicht wird. Liegt allerdings zu diesem Zeitpunkt immer noch eine breite koronare Lücke mit alleinigem Verschluss des medial (koronar-sagittalen) Bereichs vor, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Lücken zuwachsen, sehr gering. Ein operativer Verschluss nach 72 Monaten würde nötig werden.

Mit fortschreitendem Wachstum verkleinern sich nun die Löcher und es lässt sich ein vollständig koronarer Verschluss beobachten. Er geht zum Teil mit kleinsten Restdefekten einher, die sich meist in koronarer Ebene anordnen, der Verschluss ist jedoch deutlich zu sehen. Ist keinerlei Defekt mehr sichtbar, so wird das erwünschte Ziel der kompletten Reossifikation erreicht.

Diese Zielvorstellung sollte im Alter von **72 Lebensmonaten** erreicht sein.



Abbildung 6-16 Darstellung der Zielvorstellung des vollständigen Verschlusses

Nun kann es dazu kommen, dass weiterhin Knochensubstanz gebildet wird oder es von vorne herein zu schnell zu überschießender Knochenbildung kommt, die sich dann im Sinne einer Verdickung darstellt. Dieses Bild kann sich als Bild auch durch eine vorzeitige Resynostosierung ergeben.

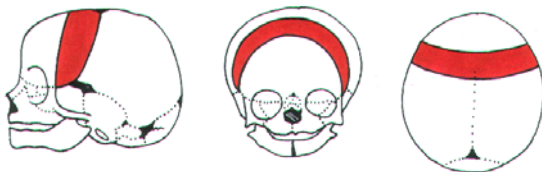


6.3 Stadieneinteilung

Aufgrund der in den Ergebnissen zu beobachtenden Regelmäßigkeiten der postoperativ stattfindenden Reossifikation ergibt sich eine Systematik. Diese lässt sich in folgenden Stadien einteilen:

Stadium I:

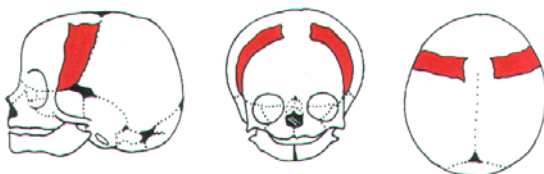
Direkt postoperatives Stadium: eine bis 6 cm breite koronar durchgängig offene Lücke, die sich zwischen dem neuen Stirnbein und den Ossa parietalia befindet und von einem Os zygomaticum zu dem der Gegenseite zieht. Dieses Stadium ist bis **ca. 10 Monate postoperativ** zu beobachten.



I Koronar durchgängig offene Lücken beidseitig

Stadium II:

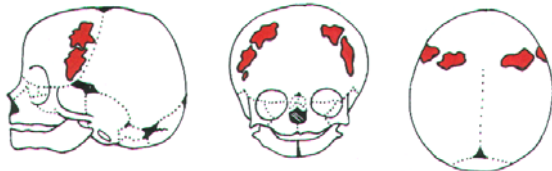
Nach **10 bis 14 Monaten postoperativ** verschließt sich in **91%** der Fälle zunächst der mediale Bereich (Coronar-sagittal; Bereich des Fonticulus anterior) dieser zuvor durchgängigen Lücke und teilt sie in zwei Hälften. Die hier weiterhin bestehenden Lücken sind nur in geringfügigem Maße verkleinert. Dieses Stadium erhält die Kennzeichnung **IIa**.



II a Medialer (Koronar-sagittaler) Bereich verschlossen, beidseitig davon offene Lücken

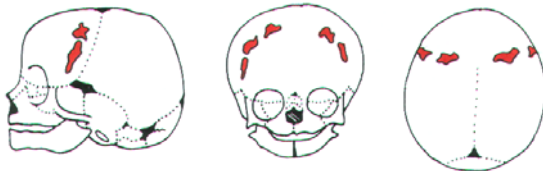


Diese Lücken verschließen sich in der nun folgenden Zeit, indem Knochen von allen Richtungen, meist inselartig in den noch bestehen Knochendefekt einwächst. Um auch hier noch differenzieren zu können, wird als Stadium **IIb** bezeichnet, dass sich zwar mehr Knochen als in Stadium **IIa** in der Lücke befindet, aber immer noch **weniger als 50%** des bei **IIa** noch bestehenden Defektes aufgefüllt ist.



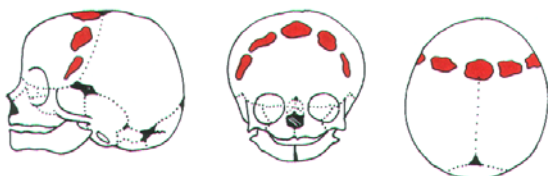
II b Weniger als die Hälfte der Lücke ist mit Knochen ausgefüllt, Lücke noch deutlich erkennbar

Wenn sich mit der Zeit nun **mehr als 50%** mit Knochen füllt, bezeichnet man diese Weiterentwicklung als **IIc**. Dieser weitere Verschluss sollte über einen Zeitraum von **weiteren 24 Monaten** stattfinden.



II c Mehr als die Hälfte der Lücke ist mit Knochen ausgefüllt, Lückenstruktur ist noch erkennbar

Neben dem oben beschriebenen Wachstumsmuster lässt sich in **9%** der Fälle noch ein anderes beobachten: Der normalerweise nach **Stadium I** folgende mediale Verschluss findet **nicht** statt und dieser Bereich bleibt stattdessen frei. Die übrige Lücke verschließt sich jedoch in der o.g. Weise. Dieser Sonderfall erhält die Bezeichnung **II d**.

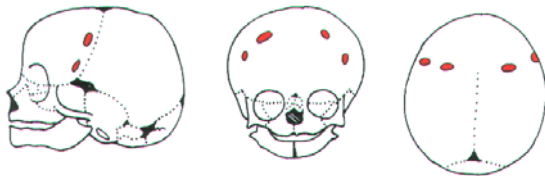


II d Sonderfall: a tritt nicht ein, medialer Bereich schließt sich nicht



Stadium III:

Bei fortschreitendem Knochenwachstum, das nun **mehr als 50%** der Lücke einnimmt, hebt sich die koronare Lückenstruktur auf und es sind nur noch kleine runde bis ovale Löcher sichtbar. Befinden sich diese Defekte in der gedachten Koronarebene wird das als **Stadium IIIa** klassifiziert.



III a keine einseitig durchgehenden Lücken mehr, sondern kleine ovale bis runde Löcher in koronarer Ebene

Treten sie dagegen diffus fronto-parietal auf, liegt das **Stadium IIIb** vor.



III b keine einseitig durchgehenden Lücken mehr, sondern kleine ovale bis runde Löcher diffus in Koronarebene

IIIa und **IIIb** stellen sich unabhängig voneinander dar und entwickelten sich beide aus **IIc**. Hier zeigt sich, dass, wenn **nach 36 Monaten postoperativ** diese Stadien bereits zu erkennen sind, die folgende Zielvorstellung für ein Lebensalter von 6 Jahren ebenfalls erreicht wird. Liegt allerdings zu diesem Zeitpunkt immer noch Stadium **IIa** vor, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Lücken zuwachsen sehr gering. Ein operativer Verschluss nach 72 Monaten würde nötig werden.



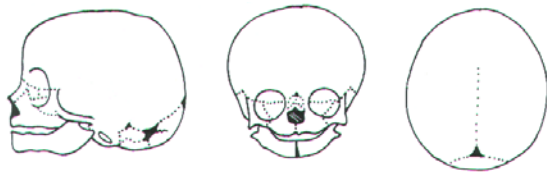
Stadium IV:

Mit fortschreitendem Wachstum verkleinern sich nun die Löcher von **Stadium III** und es lässt sich ein vollständig koronarer Verschluss beobachten. Geht er mit kleinsten Restdefekten einher, die sich meist in koronarer Ebene anordnen, der Verschluss jedoch deutlich zu sehen ist, wird dieses als **Stadium IVa** bezeichnet.



IV a vollständiger Verschluss, winzige Löcher koronar

Ist dagegen kein Defekt mehr sichtbar, so wird das erwünschte Ziel des kompletten Verschlusses erreicht, welches mit **IVb** beschrieben wird.



IV b Zielvorstellung: Keine Löcher mehr vorhanden

Diese Zielvorstellung der Reossifikation sollte im Alter von **72 Lebensmonaten** erreicht sein. Alle Stadien unter **III** zu diesem Zeitpunkt erfordern einen operativen Verschluss der Lücken.



Stadium V:

Nun kann es dazu kommen, dass weiterhin Knochensubstanz gebildet wird oder es von vorne herein schnell zu überschießender Knochenbildung kommt, die sich dann im Sinne einer Verdickung darstellt. Dieses Stadium kann auch durch eine vorzeitige Resynostosierung entstehen.



V

Überschießende Knochenbildung,
Verschluss im Sinne einer Verdickung
oder Re-Synostosierung



6.4 Tabellarische Einteilung

Stadium	Beschreibung	Zeitraum
I	Koronar durchgängig offene Lücken beidseitig	Direkt bis ca.10 Monate postoperativ
II	a Medialer (koronar- sagittaler) Bereich verschlossen, beidseitig davon offene Lücken	10-14 Monate postoperativ
	b Weniger als 50% der Lücke ist mit Knochen ausgefüllt, Lücke noch deutlich erkennbar	Nächsten 12 Monate, d.h. 24 Monate postoperativ
	c Mehr als 50% der Lücke ist mit Knochen ausgefüllt, Lückenstruktur ist noch erkennbar	Nächsten 12 Monate, d.h. 36 Monate postoperativ
	d Sonderfall: a) tritt nicht ein, medialer Bereich schließt sich nicht	
III	Koronare Lückenstruktur ist nur ansatzweise sichtbar, keine einseitig durchgehenden Lücken mehr, sondern kleine ovale bis runde Löcher	48 Monate postoperativ
	a In koronarer Ebene	
	b Diffus in Koronarebene	
IV	Vollständig koronarer Verschluss	72 Monate postoperativ
	a Winzige Löcher koronar	
	b Zielvorstellung: Keine Löcher mehr vorhanden.	
V	Überschießenden Knochenbildung, Verschluss im Sinne einer Verdickung oder Re-Synostosierung	

Abbildung 6-17 Tabellarische Einteilung der postoperativen Entwicklung



7 Diskussion

7.1 Diskussion der eigenen Ergebnisse

Ziel der Arbeit ist es, Langzeitergebnisse nach fronto-orbitaler Mobilisation darzustellen. Folgende in der Problemstellung dargestellte Fragen sollen beantwortet werden:

- 1) Bringt das Belassen von Knochenlücken mit einer Breite von bis zu 6 cm (seit 1990) eine signifikante Reduzierung von Resynostosierungen im Vergleich zu schmaler belassenen Lücken in früheren Operationstechniken und im Vergleich zur Literatur?**

Aus Operationsprotokollen bis 1993 geht hervor, dass postoperativ entweder keine Knochenlücken oder Knochenlücken mit geringer Breite von höchstens 1-2 cm belassen wurden. Aufgrund von frühen Resynostosierungen und entsprechenden Re-Operationen entschied man sich ab 1993 grundsätzlich die dynamische Methode der fronto-orbitalen Mobilisation in frühem Säuglingsalter durchzuführen. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ist dies ausnahmslos der Fall. Relativ breite Knochenlücken von 4-6 cm wurden postoperativ gelassen. Da es in keinem der Fälle zur vorzeitigen Resynostosierung kommt, ist die Breite zumindest nicht zu gering. Da jedoch bei breiten Lücken von 4-6 cm bei syndromischen Kraniosynostosen in 46% der Fälle ein- (14%) oder beid- (32%) seitig verschlusswürdige Lücken blieben, muss hier die Breite der primären postoperativ gelassenen Lücke schmaler belassen werden. Variationen dieser haben gezeigt, dass eine Breite von 2-4 cm bei syndromischen Kraniosynostosen zu optimalen Verschlüssen führt. Dagegen lässt sich beobachten, dass bei nicht-syndromischen Kraniosynostosen die Breite der Lücken mit 4-6 cm korrekt ist. Hier war in nur 7% der Fälle postoperativ eine Lücke zu verzeichnen.

- 2) Verbleiben klinisch relevante Knochenlücken nach dem 6. Lebensjahr, die eine operative Korrektur im Sinne eines Verschlusses erfordern?**

Teilweise verbleiben Knochenlücken und zwar bei syndromischen in viel größerem Maße (46%) als bei nicht-syndromischen Kraniosynostosen (7%). Diese Knochenlücken sind nicht tolerabel und müssen verschlossen werden.



Lassen sich dafür Gründe finden?

Bei syndromischen Kraniosynostosen wie dem Apert-, dem Pfeiffer- oder dem Crouzon-Syndrom liegen meist nachweisbare Mutationen bestimmter Chromosomen bzw. darauf befindliche Gene, die verschiedene Rezeptoren kodieren wie z.B. das des Fibroblasten- Wachstums- Faktor- Rezeptors 1-3 (Fibroblast-Growth-Factor-Receptor1-3; FGFR1-3) vor.

Neben diesen Mutationen, die vor allem die Fibroblasten und somit den gestörten Bindegewebsstoffwechsel und die Ausbildung der Suture betrifft, könnte es sich vor allem bei den syndromischen Kraniosynostosen um einen gestörten Knochenstoffwechsel handeln. Um später diese Pathologie zu verdeutlichen, soll zunächst einmal auf den Aufbau einer normalen, nicht krankhaft veränderten Suture und auf die Grundstörung bzw. -erkrankung der Kraniosynostose eingegangen werden: Die Suture wird an Schädeloberfläche und -innenseite von der bindegewebigen Periostschicht überbrückt. Die Sharpey Fasern, Bündel von kollagenen Fasern, überbrücken die Naht und dringen begleitet von Nervenfasern und einer Arteriole pro Bündel in die Knochenkanälchen des gegenüberliegenden Schädelknochens ein. Dadurch ergibt sich die Gewährleistung eines relativ festen und doch beweglichem Zusammenhaltes. Die Bündel sind außerdem von elastischem Bindegewebe überkreuzt. Die innere bindegewebige Periostlage zieht von Schädelinnen- und außenseite in das innere der Suture und bildet fibröse Kapseln der Ränder. Der Zwischenraum zwischen den beiden Kapseln ist mit retikulärem Bindegewebe gefüllt, was feine Bewegungen der Schädelknochen gegeneinander ermöglicht (Lomba 2001). Wie bereits beschrieben führen Mutationen der Fibroblasten zur mangelnden Ausbildung dieser bindegewebigen Verbindungen zwischen zwei Knochen, was zum Verschluss und somit zur Kraniosynostose führt. Ein weiterer Punkt sind pathologische Ablagerungen im suturalen Gewebe. Als Folge dessen tritt eine relative Unbeweglichkeit bzw. Starrheit auf.

Neben dieser Störung des Bindegewebes soll nun im folgenden auf die Störung im Knochenstoffwechsel eingegangen werden: Während das normale Wachstum des kindlichen Schädels aus einem sich ergänzenden Wechselspiel zwischen vor allem durch den Expansionsdruck des noch wachsenden Gehirns verursachten vermehrtem Wachstum und Wachstumshemmung des Knochens besteht, scheint genau dieses vor allem bei syndromischen Formen von Kraniosynostosen gestört zu sein. Hier überwiegt vor allem die Komponente der Wachstumshemmung. Das würde auch die Notwendigkeit erklären, dass postoperativ in vielen Fällen eine Re-Verschluss Operation nötig ist.



3) Gibt es vorzeitige Resynostosierungen, d. h. vorzeitige Verschlüsse vor dem 6. Lebensjahr der Kinder, die zu einem Wiederauftreten funktioneller Störungen führen und somit eine erneute Operation erforderlich machen?

Bei keinem der untersuchten Fälle kam es vor dem 6. Lebensjahr zu einer vorzeitigen Resynostosierung und somit zum Rezidiv der Kraniosynostose. Die Breite der Lücke nach Fronto-orbitaler Mobilisation ist zumindest nicht zu gering.

4) Wie verhält sich die Reossifikation des Schädelknochens im Bereich der belassenen Knochenlücken bei nicht- syndromischen im Vergleich zu syndromischen Formen von Kraniosynostosen?

Vergleicht man die nicht- syndromischen mit den syndromischen Formen von Kraniosynostosen, so lässt sich feststellen, dass die syndromischen Formen nur zu 50% im Vergleich zu nicht- syndromischen mit 73% die angestrebte Zielvorstellung (Stadium IV) des vollständig koronaren Verschlusses erreichen. Wie bereits beschrieben, ist das Wachstumspotential der syndromischen Kraniosynostosen geringer, was auch die Notwendigkeit des operativen Verschlusses der zurückbleibenden Lücke (46% der syndromischen im Vergleich zu 7% der nicht-syndromischen) zeigt.

5) Lassen sich bestimmte Regelmäßigkeiten im Ablauf der Reossifikation erkennen, die eine systematische Stadieneinteilung ermöglichen?

Postoperativ lassen sich bestimmte Regelmäßigkeiten der Reossifikation bzw. den Verschluss der Lücken betreffend beobachten. Diese Regelmäßigkeiten ermöglichen die in 6.3 aufgeführte systematische Einteilung in die Stadien I-IV. Die Stadien laufen in der dargestellten Reihenfolge in 91 % der Fälle ab. Durch die Einteilung wird eine Vergleichbarkeit der postoperativen Ergebnisse möglich. Neben klinischen Kontrollen kann anhand eines einzigen 24 Monate postoperativ gemachten 3D-CCTs und die sich darauf darstellende Reossifikation die weitere Wachstumsentwicklung und Prognose bezüglich der weiteren Vorgehensweise (operativ, konservativ etc.) vorhergesagt werden.



6) Welche Strukturen sind für die Reossifikation von Bedeutung? Lassen sich für die zukünftige Planung und Durchführung der Operation von Kraniosynosten Folgerungen ableiten?

Das Wachstum der Knochen geht von verschiedenen Strukturen aus: Neben beschriebenen Wachstumshöckern, den sogenannten Tubera frontalia und parietalia, die bestimmte Ossifikationspunkte, von denen die Ossifikation zentripetal fortschreitet, darstellen, scheint das Periost und davon die innere Schicht, das Stratum germinativum des Periosts, die dem Knochen direkt anliegt, die größte Rolle besonders in der Knochenneubildung zu spielen. Periost führt auf Knochen aufgebracht zu einer vierfachen Volumenvermehrung der Knochenneubildung im Vergleich zu Knochen ohne Periost (Würzler et al. 2000). Als Periostlappen untersucht, führt es zu stärkerer Knochenbildung am Rand mit definierter Defektbegrenzung (Vögelein et al. 2000) Es bietet ein großes Reservoir an induzierbaren Vorläuferzellen und zudem eine gute Vaskularisation (Würzler et al. 2000) Hier findet eine direkte Differenzierung von Osteoblasten statt. Außer dem Periost sind folgende Faktoren für eine optimale Knochenneubildung notwendig: eine Vaskularisation, Osteoprogenitorzellen, eine strukturelle Matrix und das bone morphogenetic protein (BMP; rh-BMP-2) (Vögelein et al. 2000). Dieser hohe Einfluss des Periost auf das Knochenwachstum kann sich vor allem bei syndromischen Kraniosynostosen zur Vorbeugung einer Re-Verschlussoperation bei bleibenden Lücken zunutze gemacht werden. Periosterhaltend operiert wird nach fronto-orbitaler Mobilisation Periost über die Lücke gespannt.

Auch Zellen des Endost können sich zu Osteoblasten differenzieren und somit den Knochen neu bilden. Der Reiz zur Knochenneubildung geht von den verletzten Stellen und den damit verbundenen Blutungen der Volkmann'schen und Havers'schen Gefäße aus, bei der fronto-orbitalen Mobilisation also von den resezierten Nähten bzw. des Knochens. Beim Kleinkind ist das Stratum periostale der Dura mater encephali noch fest mit dem Schädeldach verwachsen. Diese äußere bindegewebige Lage enthält ebenfalls noch knochenbildendes Potential.



7.2 Diskussion im Zusammenhang mit den bekannten Ergebnissen früherer Autoren

Die Zielsetzung vieler Arbeiten ist es, die Ergebnisse in bestimmte Kategorien einzuteilen, um eine Vergleichbarkeit zu schaffen. Whitaker hat 1987 eine Klassifizierung veröffentlicht, die auf die Notwendigkeit und Größe postoperativer Nachoperationen eingeht. Dabei teilte er in vier Kategorien ein:

- Kategorie I:** Keine Verfeinerungen oder chirurgischen Korrekturen ratsam oder notwendig
- Kategorie II:** Gewebe oder geringe Knochenkontur-Revision wären ratsam, ambulant oder mit geringem Krankenhausaufenthalt.
- Kategorie III:** größere Knochenveränderungen oder Transplantationen ratsam, i.S. orbitale Repositionierung, Le Fort (I,II,III); nicht so aufwendig wie die Originaloperation.
- Kategorie IV:** Größeres kraniofaziales Vorgehen ratsam, entspricht Originaleingriff.

Worauf Whitaker allerdings nicht eingeht ist, wie groß der postoperative Defekt sein muss, dass er eine der aufgeführten Kategorien der Nachoperation bedingt. Eine Möglichkeit stellt hier die Kombination mit der von uns beschriebenen Einteilung dar. Allerdings sollte nach Fronto-orbitaler Mobilisation bis zur Re-Operationsentscheidung, ausgenommen vorzeitige Resynostosierungen, bis zum 72. Lebensmonat gewartet werden. Kategorie I betrifft dann alle Zielvorstellungen, d.h. also alle vollständigen koronaren Verschlüsse (Stadium IV). Kategorie II trifft vor allem auf spät operierte (ab 3. Lebensjahr) und/ oder syndromische Formen von Kraniosynostosen zu, deren Knochenwachstumspotential gering ist. In die Kategorie III nach Whitaker lassen sich alle postoperativ bestehenden Lücken einteilen, die operativ verschlossen werden müssen (Stadium I-II). Kategorie IV entsprechen überschießende Knochenneubildungen bzw. vorzeitige Resynostosierungen (Stadium V), die mit funktioneller Symptomatik einhergehen.



In der Vielzahl der Literatur wird immer darauf hingewiesen, dass das pathologische Wachstumsmuster vor allem bei syndromischen Kraniosynostosen nur begrenzt beeinflusst werden kann (Reinhart et al. 1996).

Vor allem zeigt sich ein begrenztes Wachstum im Bereich der vorderen Schädelbasis und des Mittelgesichts bei Syndromen mit zunehmendem Schweregrad in der Reihenfolge Saethre-Chatzen>Crouzon>Apert>Pfeiffer (Reinhart et al. 1998). Da kann mit zunehmendem Schweregrad die fronto-orbitale Mobilisation nur limitiert Abhilfe schaffen (Reinhart et al. 1998). Hier wird eine zusätzliche Mittelgesichtsvorverlagerung Le Fort III nötig. Sie verzeichnen trotzdem eine hohe Rezidivrate der Mittelgesichtshypoplasie.

Eine signifikant höhere Re-Operationsrate ist auch das Ergebnis der Arbeit von Wall et al. 1994. McCarthy stellte 1995 dar, dass bei einem operierten Patientenkollektiv von 76 syndromischen Kraniosynostosen in 36,8% der Fälle ein 2. Mal operiert werden musste. In 6,5% der Fälle sogar ein 3. Mal. Bei 35 Patienten zusätzlich mit einer Le Fort III Mittelgesichtsvorverlagerung. Außerdem vergleicht er syndromische mit nicht-syndromischen Formen von Kraniosynostosen hinsichtlich peri- und postoperativ aufgetretener Komplikationen. Die Komplikationsrate ist bezüglich Re-operationsrate, Hydrozephalus und Shuntplatzierung und hirnerkranklicher Anfälle bei syndromischen Kraniosynostosen deutlich höher als bei nicht-syndromischen.

Diese Feststellungen decken sich mit unseren. Das pathologische Wachstumsmuster von syndromischen Kraniosynostosen wird postoperativ im Wachstumspotential der Knochen bezüglich geringerer Verschlussneigung der Knochenlücken deutlich. Deshalb haben wir die Konsequenz daraus gezogen und belassen postoperativ Lücken nur bis zu 4 cm.

Dem widerspricht die Aussage der Arbeit von Grätz et al 1998, der das postoperative Schädelwachstum anhand von Einteilungen in Perzentilenkurven und deren Verlaufsbeobachtung darstellte. Seinen Ergebnissen zur Folge kommt es nach der Korrektur von Kraniosynostosen zu keinem signifikanten Unterschied im Wachstumsverhalten von syndromischen und nicht-syndromischen Kraniosynostosen.

Bei isolierten, nicht-syndromischen Kraniosynostosen wie z. B. dem Trigono- und dem Plagiozephalus lassen sich gute bis sehr gute Ergebnisse nach Fronto-orbitaler Mobilisation beobachten (Reinhart et al. 1998). Auch in anderen Arbeiten wird bei nicht-syndromischen



Kraniosynostosen postoperativ von vielen guten bis sehr guten Ergebnissen in 87,5% der Kategorie I-II nach Whitaker (McCarthy et al. 1995) und in 94% der Fälle (Cohen et al. 1991) berichtet.

Ähnlich wie in der Arbeit von Cohen 1991 (keine feststellbaren Resynostosierungen) konnten vorzeitige Resynostosierung mit Wiederauftreten von funktionellen Störungen als Indikation zur Re-Operation bei uns in keinem Fall verzeichnet werden. Dagegen zeigt sich in anderen Arbeiten eine höhere Re-Operationsrate wegen vorzeitiger Resynostosierung (Reinhard et al 1996: 8,4% (11 Kinder von 131); Reinhard et al 1998 und 8,2% (24 Kinder von 293) operationspflichtige Rezidive und McCarthy 1995 (s.o.). Eine Ursache der erneuten Resynostosierung liegt in der postoperativ gelassenen Lückenbreite. Wird diese klein (1-2 cm) gewählt, so ist das Risiko des Rezidivs hoch. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei einer Lückenbreite von 2-4 cm bei syndromischen und 4-6 cm bei nicht-syndromischen Formen der Kraniosynostose zu optimalen postoperativen Ergebnissen kommt.

Anders als die Re-Operation aufgrund des Rezidivs der Kraniosynostose ist eine erneute Operation aufgrund von Verschlussdefekten bzw. bestehenden Lücken. Da zeigt sich, dass in 13% (14 von 104) der Fälle in der Arbeit von McCarthy et al. von 1995 zur Korrektur von residualen Defekten der Kopfform nachoperiert werden musste. Auch bei uns treten durch Operation verschlusswürdige Lücken auf (s.o.). Ansonsten nicht in der Literatur nachvollziehbar gibt Wall et al. 1994 bei unilateraler Koronarnahtsynostose eine signifikant höhere Re-operationsrate an.

Ein anderer Ansatz zur Erklärung von postoperativen Verknöcherungsstörungen wird bei 75% der Patienten mit postoperativ aufgetretener lokaler Entzündung und bei 12% der Patienten mit Stirnvorschub, v.a. wenn resorbierbares Osteosynthesematerial verwendet wird, beobachtet (Prevot et al. 1993).



8 Zusammenfassung

Postoperative Analyse und Entwicklung des Schädelwachstums nach frühzeitig dynamischer Fronto-orbitaler Mobilisation bei Kraniosynostosen.

Diese Arbeit liefert durch Auswertung von dreidimensionalen kranialen Computertomogrammen, zusätzlich gemachten Fernröntgenbildern und detaillierten klinischen Untersuchungen von 84 Kindern die Antwort auf diese Frage und bietet darüber hinaus eine systematische Einteilung in vier Entwicklungsstadien, die das Schädelwachstum postoperativ in 91% der Fälle durchläuft.

Angefangen mit direkt postoperativ fronto- parietal vorhandenen breiten Lücken von bis zu 6 cm (Stadium I) über einen zunächst medialen koronar- sagittalen knöchernen Verschluss dieser (IIa) und sich weiterentwickelnden Zwischenformen (Stadium IIb- IIIb) zum Verschluss dieser Lücken (Stadium IVb) beim Eintritt ins schulpflichtige Alter. Diese Einteilung macht eine Vergleichbarkeit der postoperativen Ergebnisse möglich. Neben klinischen Kontrollen kann anhand eines einzigen 24 Monate postoperativ gemachten 3D-CCTs und die sich darauf darstellende Reossifikation die weitere Wachstumsentwicklung und Prognose bezüglich der weiteren Vorgehensweise (operativ, konservativ etc.) vorhergesagt werden.

Bei der Auswertung der Ergebnisse lässt sich weiterhin erkennen, dass sowohl Kinder mit syndromischen (48) als auch nicht-syndromischen (36) Formen von Kraniosynostosen diese Entwicklung zeigen.

Aufgrund des pathologischen Wachstumsmusters bei syndromischen Kraniosynostosen, das mit Wachstumshemmung einhergeht, kommt es bei Belassen breiter Knochenlücken von 4-6 cm postoperativ in 46% der Fälle zu bleibenden Lücken im Sinne von Reossifikationsstörungen. Eine geringere, postoperative Lückenbreite von 2-4 cm trägt dagegen zur besseren Reossifikation bei ohne zu Resynostosierung im Sinne eines Rezidivs der Kraniosynostose zu führen. Dadurch lassen sich optimale Ergebnisse erzielen.

Im Gegensatz dazu konnte bei nicht- syndromischen Kraniosynostosen bei einer postoperativen Lückenbreite von 4-6 cm aufgrund des physiologischeren Wachstumsmusters eine optimale Reossifikation beobachtet werden.



Sowohl bei syndromischen als auch bei nicht-syndromischen Kraniosynostosen kam es in keinem der untersuchten Fälle zur vorzeitigen Resynostosierung. Gerade dieses Ergebnis macht die Notwendigkeit deutlich, als Vorbeugung gegenüber einer vorzeitigen Resynostosierung postoperativ eine gewisse Mindestlückenbreite zu belassen.

Abschließend soll noch kurz auf die Bedeutung des Periost hingewiesen werden. Es hat sich gezeigt, dass es einen großen Effekt auf die Knochenneubildung hat. Gezielt für die Operation bedeutet dies, dass die durch fronto-orbitale Mobilisation gelassene Lücke in jedem Fall mit erhaltenem Periostlappen überbrückt werden sollte, um ein konstanteres Reossifikationsergebnis zu bekommen.



9 Anhang

9.1 Literaturverzeichnis

- Anderson, F. M., Johnson, F. L.: *Craniosynostosis. A modification in surgical treatment.* Surgery 40 (1956) 961- 970
- André, L., Lapras, C., Monnet, P.: *Prognostic et résultats éloignés des interventions sur craniosynostoses prématurées.* Lyon med. 227 (1972) 1081- 1093
- Behr, C.: *Sehnervenveränderung bei Turmschädel.* Neurol. Zbl. 30 (1911) 66- 79
- Bellus, G.A., McIntosh, I., Smith, E.A., Aylsworth, A.S., Kaitila, I., Horton, W.A., Greenhaw, G.A., Hecht, J.T., Francomano, C.A.: *A recurrent mutation in the tyrosine kinase domain of fibroblast growth factor receptor 3 causes hypochondroplasia.* Nat. Genet.; Vol. 10; 1995a; 357-359
- Bellus, G.A., Hefferon, T.W., Ortiz de Luna, R.I., Hecht, J.T., Horton, W.A., Machado, M., Kaitila, I., McIntosh, I., Francomano, C.A.: *Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3.* Am. J. Hum. Genet.; 56; 1995b; 368-373
- Bertelsen, T. I.: *The premature synostosis of the cranial sutures.* Acta ophthalmol. 51 (1958) 1- 176
- Bertolotti, M.: *Le syndrome oxycephalique ou syndrome de cranio- synostose pathologique.* Presse méd. 18 (1914) 946- 951
- Brenner, H.: *Die Duraschichtresektion- ein modifiziertes Operationsverfahren zur Behandlung der prämaturen Kraniosynostosis.* Med. Wschr. 115 (1965) 474- 476
- Burghardt, L., Fischer, H. : *Pathologische Anatomie des Schädels.* In: „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, Uehlinger E (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1970, Vol. IX/7, 7- 10
- Cohen, M. M.: *Syndromes with craniosynostosis.* In: “Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management”, Raven Press, New York, 1986a, 59- 80
- Cohen, M.M.: „*History, Terminology, and Classification of Craniosynostosis*“ In: “Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management”, Raven Press; New York; 1986b; 7-15
- Cohen, M.M.: *Etiopathogenesis of Craniosynostosis;* Neurosurg. Clin. North Am.; Vol 2; 1991; 507-513
- Cohen, S.R., Kawamoto, H.K., Burstein, F., Peacock, W.J.: *“Advancement-onlay: an improved technique of fronto-orbital remodelling in craniosynostosis”* Childs nerv Syst Sep 7 (5) (1991) 264-271



Collmann, H.: *Diagnostik der Craniostenose. Untersuchung über die Auswirkung prämaturer Nahtsynostosen auf das Neurokranium und den intracraniellen Raum.* Med. Habilschr.; Würzburg (1988)

Dandy, W.E.: *An operation for scaphocephaly.* Arch. Surg. 47 (1943) 247- 249

David, L.R.; Genecov, D.G.; Camastra, A.A.: *Positron Emission Tomography Studies confirm the Need for Early Surgical Intervention in Patients With Single-Suture Craniosynostosis.* J. Craniofac. Surg. Vol 10, No.1 (1999) 38-42

Faber, H.K.; Towne, E.B.: *Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions.* Amer. J. med. Sci. 173 (1927) 701-711

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

Gall, F.J.: *Schreiben über seinen bereits geendigten Prodromus über die Verrichtung des Gehirns der Menschen und Thiere an Herrn Jis. Fr. von Retzer`.* Der neue Teutsche Merkur, 3, Dez. (1798) 311-332

Grätz, K.W., Locher, M.C., Carls, F.R., Haers, P.E., Sailer, H.F.: *Wachstumsverhalten nach Schädelkorrekturen bei Kraniosynostosen.* Mund Kiefer Gesichtschir. 2 (7) (1998) 49-51

Hemmer, R., Mohadjer, M., Ascgayeri, H., Schneider, H., Heffungs, W., Haberl, I., Nissen, K. D.: *Über Craniostenosen- Tierexperimentelle Untersuchungen zur Duraverödung- geistige Entwicklung operierter Craniostenose- Kinder.* Z. Kinderchir. Grenzgeb. 16 (1975) 343- 357

Herz, D.: www.drherz.com: *Skizzen zu den einzelnen Synostosen*

Hoffmann, H. J., Mohr, G.: *Lateral canthal advancement of the supra- orbital margin. A new corrective technique in the treatment of coronal synostosis.* J. Neurosurg. 45 (1976) 376- 381

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

Ingraham, F.D.; Matson, D.D., Alexander, E.: *Experimental observations in the treatment of craniosynostosis.* Surgery 23 (1948b) 252-268

Jacoby, W.: *Die Verwendung von lyophilisierter Dura bei der chirurgischen Behandlung der Craniostenose.* Melsunger Med. Mitteilungen 43 (1969) 63- 77

Johnston, M.C.: *A radioautographic study of the migration and fate of the cranial neural crest cells in the chick embryo.* Anat. Rec. 156 (1966) 143-155. In: Mühlbauer, W., Anderl, H.: *Kraniofaziale Fehlbildungen und ihre operative Behandlung,* Thieme, Stuttgart, New York, 1983, 26-33.

King, J.E.J.: *Oxycephaly. A new operation and its results (a preliminary report).* Arch. Neurol. 40 (1938) 1205-1219



Kreiborg, S.: *Postnatal growth and development of the craniofacial complex in premature synostosis*. In: Cohen, M. M.: "Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management", Raven Press, New York, 1986, 157- 189

Kress, W., Meng, G., Collmann, H., Seemanova, E., Lieb, G., Zeitler, P., Grimm, T.: *Evidence for further locus heterogeneity in craniosynostosis syndromes*; (in der Abstraktsammlung zur 9. Jahrestagung der Gesellschaft für Human-genetik in Innsbruck, April 1997); Medizinische Genetik; 1; 9. Jahrgang, 1997; S. 42

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

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

Le Lievre, C.S., Le Douarin, N.M.: *Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick embryos*. J. Embryol exp. Morph. 34 (1975) 125-154. In: Mühlbauer, W., Anderl, H.: *Kraniofaziale Fehlbildungen und ihre operative Behandlung*, Thieme, Stuttgart, New York, 1983, 26-33

Liebaltd, G.: *Das Kleeblattschädelsyndrom als Beitrag zur formalen Genese der Entwicklungsstörungen des Schädeldaches*. In: „Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie“, Cohrs, P., Giese, W.; Meesen, H. (Hrsg.), Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964, Vol. 45, 23- 38.

Marchac, D.: *Radical forehead remodeling for craniostenosis*. Plast. Reconstr. Surg. 61 (1978) 823- 835.

Marchac, D., Renier, D.: *Le front flottant. Traitement précoce des faciocraniostenoses*. Ann. Chir. Plast. 24 (1979) 121

Marchac, D., Renier, D.: *Craniofacial surgery for craniosynostosis*. Little, Brown. Boston 1982.

McCarthy, J.G., Glasberg, S.B., Cutting, C.B., Epstein, F.J., Grayson B.H., Ruff, G., Thorne, C.H., Wisoff, J., Zide, B.M. : "Twenty- Year Experience with Early Surgery for Craniosynostosis: I. Isolated Craniofacial Synostosis-Results and Unsolved Problems". Plastic Reconstr. Surg., Aug 96 (1) (1995) 272- 283

McCarthy, J.G., Glasberg, S.B., Cutting, C.B., Epstein, F.J., Grayson B.H., Ruff, G., Thorne, C.H., Wisoff, J., Zide, B.M. : "Twenty- Year Experience with Early Surgery for Craniosynostosis: II. The Craniofacial Synostosis Syndromes and Pansynostosis- Results and Unsolved Problems". Plastic Reconstr. Surg., Aug 96 (1) (1995) 284-298

Michel, C., Mühling, J., Reinhart, E.; Collmann, H., Kübler, N., Meier, J., Reuther, J.: *Langzeitergebnisse nach Le-Fort-III-Osteotomie bei syndromgebundenen Kraniostenosen*. In: „Plastische und Wiederherstellungschirurgie“, Schmelzle, R., Bschorer, R. (Hrsg.), Uni-med, Lorch, 1996, 695-701

Mohr, G., Hoffmann, H. J., Munro, I. R., Hendrik, E. B.; Humphreys, R. B.: *Surgical management of unilateral and bilateral coronaral cranio- synostosis: 21 years of experience*. Neurosurgery 2 (1978) 83- 92



- Montaut, J., Stricker, M.: *Les dysmorphies craniofaciales. Les synostoses prématurées craniosténoses et faciosténoses*. Neurochir. 23, Suppl. 2 (1977)
- Moss, M. L. : *The Pathogenesis of Premature Cranial Synostosis in Man*. Acta Anat. Basel 37 (1959) 351- 370
- Mühlbauer, W., Anderl, H.: *Miniplattenosteosynthese in der kraniofazialen Chirurgie*. Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 15 (1983a) 77-82
- Mühlbauer, W., Anderl, H.; Marchac, D.: *Kraniofaziale Chirurgie bei komplexen Gesichts- und Schädelmissbildungen*. Dtsch. Ärztebl. 80 (1983b) 25- 33
- Mühlbauer, W., Anderl, H.; Marchac, D.; Trappe, A.: *Plastische Chirurgie komplexer Gesichts- und Schädelmissbildungen*. Chir. praxis 32 (1983/84) 89-110
- Mühlbauer, W., Anderl, H.; Marchac, D.: *Kraniofaziale Chirurgie bei komplexen Gesichts- und Schädelmissbildungen*. Munch. Med. Wochenschr. 126 Nr.14 (1984) 405-409
- Mühlbauer, W., Heeckt, P.; Anderl, H.: *Plastische Korrektur komplexer Schädel- Gesichtsmißbildungen. Eine Übersicht für den Geburtshelfer*. Geburtshilfe Frauenheilkd. 11 (1989) 931-1024
- Mühlbauer, W., Anderl, H.; Twerdy, K., Zanon, E.; Öhler, K.: *Craniofaciale Chirurgie (Erfahrungen der Arbeitsgemeinschaft Innsbruck- München seit 1978)*. Acta Chir. Austriaca 4 (1994) 179-182
- Mühlbauer, W.; Heeckt, P., Fairley, J., Anderl, H., Höpner, F.: *Pankraniofaziale Synostose-Indikation zu frühzeitig kraniofazialer Operation*. Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 26 (1994) 60-67
- Mühling, J., Reuther, J, Sörensen, N.: *Operative Behandlung cranio- facialer Fehlbildungen*. Kinderarzt 15 (1984) 1022- 1023
- Mühling, J., Zöllner, J.: *Die Chirurgie kraniofazialer Fehlbildungen*. Fortschr. Kiefer. Gesichtschir. 40 (1995) 72-77
- Mücke, R.: *Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie der Kraniosynostose*. Acta neurochir. 26 (1972) 191- 250, 293- 326
- Muenke, M., Schell, U.: *Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders*; Trends Genet.; Vol. 11; 1995; 308-313
- Pawl, R. P., Sugar, O.: *Zenker's solution in the surgical treatment of craniosynostosis*. J. Neurosurg. 36 (1972) 604- 607
- Prevot, M., Renier, D., Marchac, D.: *Lack of ossification after cranioplasty for craniosynostosis: a review of relevant factors in 592 consecutive patients*. Craniofac Surg 1993 Oct; 4 (4): 247-254
- Reinhart, E., Mühling, J., Michel, C., Collman, H., Pistner, H., Reuther, J.: *“Craniofacial growth characteristics after bilateral fronto- orbital advancement in children with premature craniosynostosis”*. Childs Nerv Syst. Nov, 12 (11) (1996) 690-694; oder die deutsche



Fassung: *Das Kraniofaziale Wachstumsverhalten nach bilateralem frontoorbitalem Advancement bei Kindern mit prämaternen Kraniosynostosen.* In: Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Schmelzle, R., Bschorer, R. (Hrsg.), Uni-med, Lorch 1996, 718-723

Reinhart, E., Reuther, J., Mühling, J., Collman, H., Michel, C.: *Spätresultate nach bilateralem frontoorbitalem Advancement und Le-Fort-III-Osteotomie bei Patienten mit prämaternen Kraniosynostosen.* Mund Kiefer Gesichtschir. 20 (1996) 190-194

Reinhart, E., Reuther, J., Mühling, J., Collman, H., Pistner, H. : *“Long- term outcome after corrective surgery of the neuro- and viscerocranium of the patients with simple and syndrome-related premature craniosynostosis”.* Mund Kiefer Gesichtschir May, 2 Suppl 1 (1998) 44-48

Renier, D.; Saintre- Rose, C., Marchac, D., Hirsch, J. F.: *Intracranial pressure in craniostenoses.* J. Neurosurg. 57 (1982) 370- 377

Seeger, J.F.; Gabrielsen, T.O.: *Premature closure of the frontosphenoidal suture in synostosis of the coronal suture.* Radiology 101 (1971) 631-635

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

Shiang, R., Thompson, L.M., Zhu, Y.-Z., Church, D.M., Fielder, T.J., Bocian, M., Winokur, S.T., Wasmuth, J.J.: *Mutations in the Transmembrane Domain of FGFR3 Cause the Most Common Genetic Form of Dwarfism, Achondroplasia;* Cell; Vol. 78; 1994; 335-342.

Shillito, J., Matson, D.: *Craniostenosis. A review of 519 surgical patients.* Pediatrics 41 (1968) 829- 853

Simmons, D. R.; Peyton, W. T.: *Premature closure of the cranial sutures.* J. Pediatr. 31 (1947) 528- 547

Tavormina, P.L., Shiang, R., Thompson, L.M., Zhu, Y.-Z., Wilkin, D.J., Lachman, R.S., Wilcox, W.R., Rimoin, D.L., Cohn, D.H., Wasmuth, J.J.: *Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3;* Nat. Genet.; Vol. 9; 1995; 321-328

Tessier, P.: *Osteotomies totale de la face: syndrome de Crouzon, syndrome d’ Apert; oxycephalies, scaphocephalies, turricéphalies.* Ann. Chir. Plast. 12 (1967) 273- 279

Tessier, P.: *Relationships of craniostenosis to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses. (A study with therapeutic implications).* Plast Reconstr. Surg. 48 (1971a) 224- 234

Tessier, P.: *The definitive plastic surgery treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis.* Plast. Reconstr. Surg. 48 (1971b) 419- 442

Virchow, R. : *Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen,* Verh. Phys. Med. Gesellsch. Würzburg 2 (1851) 230- 271



Vögelin, E., Brekke, J.H., Jones, N.F.: *Heterotope und orthotope Knochenbildung mit einem vaskularisierten Periostlappen, einer Matrix und rh-BMP-2 (bone morphogenetic protein) im Rattenmodell.* Mund Kiefer Gesichtschir. Sep. 4 Suppl 2 (2000) 454-458

Wall, S.A., Goldin, J.H., Hockley, A.D., Wake, M.J., Poole, M.D., Briggs, M.: *Fronto-orbital re-operation in craniosynostosis.* Br. J. Plast. Surg. Apr 47 (3) (1994) 180-184

Werff van der, M.: *Role de la dur- mère dans la réossification des brèches de la voute crânienne.* Neurochirurgie 12 (1966) 524- 527

Whitaker, L.A., Bartlett, S.P., Schut, L., Bruce, D.: *Craniosynostosis: An analysis of the timing, treatment and complications in 164 consecutive patients.* Plast. Reconstr. Surg. 73 (1987) 195-206

Wilkie, A. O. M.: *Craniosynostosis: genes and mechanisms.* Hum Mol Genet, Vol. 6, No. 10 Review (1997) 1647- 1656.

Würzler, K.K., Kübler, N.R.; Reuther J.F.: *Einfluss des Periosts auf die induzierte Knochenneubildung durch autolytierten, antigenextrahierten, allogenen Knochen.* Mund Kiefer Gesichtschir Sep. 4 Suppl 2 (2000) 459-464



Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Fischer
Vorname: Jennifer Jolin
Geburtsdatum/ -ort: 02.11.1976, Paderborn
Anschrift: Turnerstr. 76, 51545 Waldbröl
Email: jolinfischer@web.de
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Hans-Gerd und Carola Fischer, Waldbröl

Schulbildung:

1983 - 1987 Grundsschule Isengarten in Waldbröl
1987 - 1996 Hollenberg- Gymnasium in Waldbröl
12.06.1996 Abitur

Ausbildung:

Sommer 1996 Ausbildung zur Rettungssanitäterin in Bonn und Waldbröl

Hochschulbildung:

ab WS 1996/ 97

Frühjahr 1999

Frühjahr 2000

ab SS 2000

Frühjahr 2002

ab SS 2002

Frühjahr 2003

Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Ärztliche Vorprüfung

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Medizinstudium an der TU München/

Klinikum rechts der Isar

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität Bonn

Praktisches Jahr: **KKH Waldbröl**

(Wahlfach: Pädiatrie)

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung



Danksagung:

Bedanken möchte ich mich in besonderem Maße bei Herrn Professor Dr. Wolfgang Mühlbauer, dass er mir gerade diese Thematik der Doktorarbeit überlassen und mir die Möglichkeit zur Bearbeitung gegeben hat. Desweiteren für die Famulaturen in seiner Abteilung für plastische- Wiederherstellungs- und Handchirurgie am städtischen Krankenhaus München-Bogenhausen. Außerdem Dr. Hans-Hermann Wörl, der mich in dieser Zeit besonders durch seine fachliche Beratung begleitete. Außerdem möchte ich meinem Vater Hans-Gerd Fischer danken, der konstruktiv und kritisch viele einzelnen Schritte beurteilte und durch den ich immer wieder zur Fertigstellung angetrieben wurde.