Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

Katamnesen nach chirurgischer Versorgung prämaturer Nahtsynostosen: Eine retrospektive Analyse

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Thomas Bottler
aus Albstadt

2007

Dekan:	Professor Dr. I.B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. B.E. Will
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. S. Reinert

Meiner Frau Ann-Katrin und meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung……..……..…9-27

1.1. Definition kraniofaziale Fehlbildungen, Kraniosynostosen und Kraniostenosen…….....9

1.2. Geschichtlicher Hintergrund……... 9

1.3. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren……..11

1.4. Klassifikation…… 16

1.4.1. Nicht syndromale Kraniosynostosen…….....17

1.4.1.1. Skaphozephalus…….....18

1.4.1.2. Trigonozephalus……19

1.4.1.3. Plagiozephalus……19

1.4.1.4. Brachyzephalus……...20

1.4.2. Syndromale Kraniosynostosen……... 20

1.4.2.1. Crouzon-Syndrom…….. 20

1.4.2.2. Apert-Syndrom….....21

1.4.2.3. Pfeiffer-Syndrom…….....21

1.5. Symptomatik und Diagnostik……21

1.6. Kraniofaziale Chirurgie…… 23

1.6.1. Kraniektomie, osteoklastische Trepanation……....25

1.6.2. Osteoplastische Trepanation……...25

1.6.3. Frontoorbitales Advancement…….25

1.7. Fragestellung……26

Seite

II. Patienten und Methodik..... 28-35

2.1. Patientenkollektive……28

2.2. Messung und Dokumentation……... 29

2.3. Datenverarbeitung……32

2.4. Statistik…… 33

III. Ergebnisse.....36-65

3.1. Demografische Daten……36

3.2. Untersuchung des Patientenkollektivs…….. 37

3.2.1. Geschlechtsverteilung……37

3.2.2. Häufigkeitsverteilung der betroffenen Suturen…….. 38

3.3. Zeitpunkt der Diagnosestellung…… 39

3.4. Präoperative Funktionsstörungen…… 40

3.5. Zeitpunkt der Operation…… 42

3.6. Operationsarten……44

3.7. Operationsdauer…… 45

3.8. Blutverlust……47

3.9. Transfusionsmenge……... 50

3.10. Komplikationen…… 51

3.10.1. Intraoperative Komplikationen…….. 51

3.10.2. Postoperative Komplikationen……... 51

3.11. Postoperative Körpertemperatur…….. 52

3.12. Der zeitliche Ablauf der Behandlung…….. 53

3.13. Asymmetrien……55

3.14. Vergleich der subjektiven Beurteilung der Ästhetik Eltern/Ärzte…… 56

3.15. Aufteilung der Ergebnisse bezüglich des Operationszeitpunktes..... 57

3.15.1. Vergleich intraoperativer Blutverlust und Transfusionsmenge…..58

Seite

3.15.2. Vergleich Operationsdauer……59
3.15.3. Vergleich Komplikationen……. 61
3.15.4. Vergleich von Asymmetrien und Ästhetik……62
3.16. Aufteilung der Ergebnisse nach Art der Operation……...63

IV. Diskussion……66-93

4.1. Studiendesign……66
4.2. Patientenkollektive……66
4.3. Symptomatik und Operationsindikation……... 67
4.4. Erhöhter Hirndruck……... 69
4.5. Operationstechniken……..72
4.5.1. Totale Kraniektomie……... 72
4.5.2. Frontoorbitales Advancement…….72
4.5.3. Okzipitales Advancement…….. 73
4.6. Schädelwachstum……. 74
4.7. Komplikationen…… 75
4.8. Therapiepflichtige Rezidive……. 80
4.9. Mortalität……...81
4.10. Blutverlust…….81
4.11. Motorische und sprachliche Entwicklung…… 82
4.12. Ästhetisches Resultat…… 85
4.13. Standardisierte Dokumentation…… 89
4.14. Resorbierbares Osteosynthesematerial……. 90
4.15. Untersuchungen bezüglich des Operationszeitpunktes…….91
4.16. Schlussfolgerungen – Ausblick…….92

Seite

V. Zusammenfassung.....94-95

VI. Abkürzungsverzeichnis.....96

VII. Literaturverzeichnis.....97-110

VIII. Anhang..... 111-112

IX. Danksagung.....113

X. Lebenslauf.....114-115

I. Einleitung

1.1. Definition kraniofaziale Fehlbildungen, Kraniosynostosen und Kraniostenosen

Unter *kraniofazialen Fehlbildungen* sind Fehlbildungen zu verstehen, die sich nicht nur auf das Viszerokranium beschränken, sondern auch das Neurokranium einbeziehen. Die *Kraniosynostosen* nehmen hier neben den Spaltbildungen einen breiten Raum ein. Als *Kraniosynostosen* werden Krankheitsbilder mit vorzeitiger Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte bezeichnet. Von einer *Kraniostenose* spricht man, wenn der im Wachstum zurückbleibende Schädel den Raum für die Gehirnentwicklung einengt.

Im klinischen Sprachgebrauch werden die beiden Begriffe Synostose und Stenose oftmals synonym verwendet, auch in vielen Studien ist eine Differenzierung nicht erkennbar. BERG ET AL. fordern jedoch eine Trennung der Begriffe Kraniosynostose und Kraniostenose, da nicht jede Synostose der Schädelnähte zu einer Stenose derselben führen muss *(Berg et al. 1997).*

1.2. Geschichtlicher Hintergrund

HIPPOKRATES (460 v.Chr. bis 377 v.Chr.) beschrieb erstmals das Krankheitsbild einer Kraniostenose *(Fairman und Horrax 1949).* Er bemerkte die Variationsbreite der Schädelformen und ordnete sie den Suturen des Kraniums zu *(Montaut und Sticker 1977).* CELSUS (25 v.Chr. bis 50 n.Chr.) schrieb über einige Schädel ohne Suturen, es wurden allerdings keine Details der Krankheitsbilder übermittelt *(Laitinen 1956).* Ein griechischer Arzt namens ORIBAISOS berichtete über das gleichzeitige Auftreten von Schädeldeformitäten und Kieferfehlstellungen (*Bussemaker und Daremberg 1858).* LYCOSTENE *(McCarthy et al. 1995)* beschrieb 1557 ein Kind mit Deformitäten an Skelett und Gliedmassen, dem Vollbild der später von APERT

beschriebenen Akrozephalosyndaktylie *(Apert 1906)*. Die moderne wissenschaftliche Beschreibung von Schädelmissbildungen begann um 1800 mit SÖMMERING, der bereits einen Zusammenhang zwischen Schädelnähten und Schädelwachstum vermutete *(Sömmering 1800)*.

RUDOLF VIRCHOW befasste sich ausführlich mit dem Krankheitsbild der Kraniosynostosen und postulierte 1851 das, was als Virchowsches Gesetz bekannt wurde und auch heute noch gilt:
„Verschmelzen frühzeitig benachbarte Schädelknochen durch totale Ossifikation der zwischengelagerten Naht durch Synostose, so ist damit ihrem weiteren Wachstum an dieser Stelle eine unübersteigliche Grenze gesetzt. Geschieht dies an vielen Nähten zur gleichen Zeit, so entsteht ein mikrocephaler Schädel. Geschieht es aber nur an einer Naht, so wird der Schädel difform, indem ein Teil zurückbleibt, während die anderen sich vergrössern: partielle Microcephalie, Kraniostenose“ (Virchow 1851).
Das Wachstum wird demnach im rechten Winkel zur betroffenen Schädelnaht behindert und findet kompensatorisch entlang dieser Naht und an den nicht betroffenen Schädelnähten statt. Zusätzlich definierte VIRCHOW damals bereits die verschiedenen Schädelformen durch die Lokalisation der erkrankten Naht. Diese Begriffe werden noch heute verwendet (siehe Kapitel 1.4.1.).

In den Folgejahren des neunzehnten Jahrhunderts erschienen mehrere Veröffentlichungen über Schädelmissbildungen, so 1856 von MINCHIN, einem schottischen Arzt, der zwei Fälle von sagittaler Synostose beschrieb *(Minchin 1856)*. VON GRAEFE beschrieb 1866 einen Turrizephalus *(von Graefe 1866)*, LANNELONGUE veröffentlichte 1890 bereits eine Operationsbeschreibung *(Lannelongue 1890)*. Er schnitt Kanäle entlang den Kanten der verschlossenen Schädelnaht in die Schädelknochen. Ähnlich verfuhr LANE 1892 *(Lane 1892)*.

Die meisten der häufigeren kraniofazialen Syndrome wie das Crouzon-Syndrom wurden erstmals um die Wende zum 20. Jahrhundert beschrieben *(Crouzon 1912).*

Der Begriff Kraniostenose wurde 1914 von BERTOLOTTI neu definiert. Demnach ist die Kraniostenose als Folge der Kraniosynostose anzusehen und äussert sich als intrakranielle Drucksteigerung aufgrund des verminderten Schädelvolumens *(Bertolotti 1914).*

Die wohl berühmteste Persönlichkeit, die an einer Kraniosynostose litt, war Wolfgang Amadeus Mozart. Durch Untersuchungen des Schädels und verschiedener anderer Parameter konnten PÜCH ET AL. diese Diagnose stellen. Sie stellten unter anderem Verknöcherungen der Koronarnähte und der Frontalnaht fest *(Püch et al. 1982).*

1.3. Ätiologie, Pathogenese und Risikofaktoren

Die flexible Verbindung zwischen den einzelnen Schädelknochen erfüllt wichtige Aufgaben: Während des Geburtsvorgangs erlauben die Nähte eine Kompression des Schädels mit zum Teil Überlappen der einzelnen Komponenten des Schädeldaches im Geburtskanal. Diese Kompression und die übereinander geschobenen Knochen normalisieren sich wieder in den ersten Lebenswochen. Im weiteren Verlauf des Wachstums passt sich das Schädeldach dem steigenden Platzbedarf des wachsenden Gehirns an, in den Suturen wird neuer Knochen durch Anlagerung gebildet, der Schädel wächst. Dabei kommt es zur ständigen Umformung auch der äusseren Form durch Anpassung der Krümmung einzelner Knochenteile. Die Flexibilität des Schädeldaches wird als Schutz vor ernsteren Verletzungen des Schädels durch Nachgeben und dadurch Kompensieren der Kräfte angesehen *(Langman 1989, Friede 1981, Moss 1954).*

Nach SMITH und TÖNDURY spielt die Dura eine grosse Rolle bei der Formierung der Schädelnähte. So resultiert eine Verknöcherung an Stellen, wo die Dura gewisse Eigenschaften nicht aufweist *(Smith und Töndury 1978)*. Im Gesicht, wo sich das Skelett aus den Kiemenbögen entwickelt, verhält sich die Situation anders: Die einzelnen Knochen sind von bindegewebigem Periost umgeben, das sich in der 17. Schwangerschaftswoche vollständig ausgebildet hat. Diese Periostumhüllung gilt als effektiver Schutz vor frühzeitiger Verknöcherung der Suturen. Im Gegensatz dazu bilden die Knochen des Schädeldaches ihren Periostmantel erst nach der Geburt aus *(Koskinen-Moffett et al. 1982)*.

Eine andere Theorie macht Veränderungen an der Schädelbasis für die Ausbildung einer Kraniosynostose verantwortlich. So kommt es zur Verlagerung von Duraverstrebungen, wodurch das Gehirn eine anormale Wachstumsrichtung bekommen kann. Die Nahtverknöcherung entsteht also sekundär aus diesen Veränderungen der Schädelbasis (*Moss 1975, Stewart et al. 1977*). Auch GELLAD ET AL. vermuten eine Druckdifferenz im Schädelinneren als verursachenden Faktor. Diese reduzierte Spannung der Schädelkapsel ist bedingt durch eine primär veränderte Schädelbasis (*Gellad et al. 1985*).

Heutzutage werden die Schädelnähte nicht mehr als primäre Wachstumszentren des Knochenwachstums angesehen. Die heute gültige Auffassung sieht in den Suturen jedoch sekundäre Wachstumszentren. Der Unterschied besteht darin, dass ein sekundäres Wachstumszentrum hauptsächlich funktionellen Einflüssen unterliegt, welchen sich die knöchernen Strukturen anpassen *(Brodie 1941, Delaire 1961, Delaire 1971, Enlow 1975)*. Die Beweglichkeit der Suturen ist deshalb von entscheidender Bedeutung für das Wachstum. Es gibt auch Hinweise dafür, dass die Nahtsynostosen nur eine sekundäre Manifestation einer bestehenden Deformität der Schädelbasis darstellen *(Moss 1954, Moss 1959)*.

Die exakte Pathogenese der kraniofazialen Fehlbildungen ist allerdings bis heute ungeklärt. Es besteht allgemein die Auffassung, dass das Schädelwachstum ein multifaktoriell beeinflusstes Geschehen ist, das sowohl einer endogenen Steuerung unterliegt als auch von äusseren Faktoren beeinflusst wird. Es ist anzunehmen, dass die prämaturen Nahtsynostosen aus genetischen Defekten oder Spontanmutationen, Umwelteinflüssen, metabolischen Störungen und mangelhaftem Hirnwachstum ausgehen können *(Cohen 1975, Cohen 1986, Jabs 1998).*

Als mögliche Ursachen werden Entzündungen, die zu einer frühzeitigen Verklebung und dann Verknöcherung der Schädelnähte führen, diskutiert (*Virchow 1851).* Schädigungen durch äussere Einflüsse wie Strahlen *(Cohen 1986 a, Cohen 1986 b),* Infektionen, Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft werden ebenfalls als Entstehungsursachen beschrieben. Das Vorliegen einer Rachitis ist ein bekannter Risikofaktor für die Kraniosynostose (*Reilly et al.1964, Ströder et al. 1968*).

Genetische Veränderungen	**Hydrozephalus occlusus**
Ionisierende Strahlen	**Mucopolysaccharidosen**
Gestörte Spermatogenese	**β-Glucuronidase-Mangel**
Alkoholismus	**Mucolipidosen**
Hyperthyreoidismus	**Sichelzellanämie**
Hämatologische Erkrankungen	**Polyzythämia vera**
Thalassämie	**Diphenylhydantoin**
Angeborener hämolytischer Ikterus	**Valproinsäure**
Teratogene	**Enzephalozele**
Aminopterin	**Mikrozephalie**

Abb.1: Bekannte Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung von Kraniosynostosen *(Cohen 1986, Langman 1985, Wilkie et al. 1995)*

CARLSEN ET AL. berichten von einem an Rachitis erkrankten Jungen, bei dem sich eine sekundäre Synostose der Sagittalnaht unter Vitamin-D-Intoxikation entwickelte. Die Autoren gehen daher von der Möglichkeit aus, dass eine solche Intoxikation ebenfalls für die Kraniosynostose verantwortlich sein kann (*Carlsen et al. 1984*).

Kraniosynostosen scheinen auch mit der Mucolipidosis II vergesellschaftet zu sein. Diese Krankheit, auch I-cell disease genannt, ist durch eine genetische Störung des lysosomalen Metabolismus bedingt (*Taber et al. 1973, Patriquin et al. 1977, Yamada et al. 1987*).

Die Einnahme bestimmter Medikamente während der Schwangerschaft steht ebenfalls im Verdacht, eine Nahtsynostose zu verursachen. Hierbei handelt es sich unter anderem um die Nitrokörper Chlordiazepoxid und Pheniramin (*Gardner et al. 1998*). Zusätzlich wird ein fortgeschrittenes Alter des Vaters mit entsprechenden Veränderungen in der Spermatogenese als Risikofaktor für die Entstehung einer Kraniosynostose verantwortlich gemacht *(Wilkie et al. 1995)*.

Bislang konnten 5 Gene identifiziert werden, die bei autosomal-dominant vererbten Kraniosynostosen eine Rolle spielen *(Mulliken und Warman 1996)*. Zu diesen Genen gehört MSX2 auf Chromosom 5 (5q35.1), die FGF-Rezeptorgene 1 bis 3 auf Chromosom 10 (q26) und ein TWIST-Gen auf Chromosom 7 (7p21-p22.1). Ein Grossteil der Kraniosynostosen scheinen auf autosomal-dominante Mutationen in den FGF-Rezeptorgenen 1 bis 3 zurückzuführen zu sein. Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) kontrollieren und beeinflussen die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellmigration in verschiedensten Geweben. Es handelt sich hierbei um eine Gruppe Heparin bindender Polypeptide. Bis heute konnten neun verschiedene FGF unterschieden werden. FGF sind z.B. für die Angiogenese, die Wundheilung, die embryonale Entwicklung oder für eine maligne Entartung verantwortlich.

Bei der Erkrankung handelt es sich um einen dynamischen Prozess. Im Verlauf des Wachstums entsteht ein Missverhältnis zwischen dem Volumen der Schädelkapsel und dem wachsenden Gehirn, wodurch der intrakranielle Druck steigt *(Renier et al. 1982)*. Die Wachstumshemmung infolge der vorzeitigen Synostose bleibt jedoch nicht auf das Neurokranium beschränkt, sondern beeinflusst auch die Entwicklung des Viszerokraniums.

Die Schädelnahtsynostosen gehen mit typischen Veränderungen der Schädelbasis, der Kalotte und der Basiswinkel einher. In der Folge kommt es zur Rücklage und Unterentwicklung des Mittelgesichts mit möglichem skelettal

offenem Biss *(Horch und Joos 1997)*. Diese Veränderungen konnten auch tierexperimentell nachvollzogen werden, hierbei wurde durch die Verklebung der Sagittalnaht die Entwicklung von Kahnschädeln bei Kaninchen hervorgerufen *(Hoevels 1988)*. Dabei ist die Entwicklung des Langschädels auf ein verstärktes Wachstum des Gesichtsschädels zurückzuführen, wogegen das Neurokranium an Wachstum zurückbleibt. Das grösste Wachstum erfolgt an den Suturen im Viszeralschädel.

Kraniofaziale Fehlbildungen treten in einer Häufigkeit von ungefähr zwischen 1:1000 und 4:1000 bei Menschen aller ethnischen Gruppen auf *(Oakes 1984)*. Es wurden auch familiäre Häufungen beobachtet. Ungefähr 8% der Koronarnahtsynostosen und 2% der Sagittalnahtsynostosen entstehen durch familiäre Disposition. Der Vererbungsweg geschieht sowohl autosomal rezessiv als auch autosomal dominant, wobei der autosomal dominante Vererbungsweg häufiger ist *(Cohen 1986)*.

1.4. Klassifikation

Die physiologische Form des Hirn- und Gesichtsschädels ist durch eine breite individuelle Varianz gekennzeichnet. Von dieser Variationsbreite lassen sich jedoch extreme Abweichungen als krankhaft abgrenzen. VIRCHOW differenzierte 9 Schädelformen, wo er jeweils als Ursache einen vorzeitigen Verschluss von Schädelnähten erkennen konnte *(Virchow 1851)*. Die Einteilung hat sich bis heute entsprechend der Zuordnung zu den betroffenen Nähten durchgesetzt (siehe Abb.2 und 3, Kapitel 1.4.1.). Der Ausprägungsgrad kann dabei unterschiedlich stark sein, auch können verschiedene Schädelfehlformen miteinander kombiniert sein.

Von den Kraniosynostosen abzugrenzen sind Schädeldeformitäten bei der Geburt, die keine synostotische Ursache aufweisen und durch eine abnorme

fetale Kopfposition oder ein Geburtstrauma verursacht sind. Hierzu gehört der posteriore nicht-synostotische Plagiozephalus. Er kann sich einstellen, wenn der Säugling immer an derselben Stelle des Hinterhauptes liegt.

Allgemein können die Kraniosynostosen zusätzlich in syndromale und nicht-syndromale Formen unterteilt werden.

1.4.1. Nicht syndromale Kraniosynostosen

Das kindliche Gehirnvolumen nimmt normalerweise in den ersten beiden Lebensjahren um das Zweieinhalbfache bis Dreifache seines Geburtsgewichts zu. Diese Volumenzunahme führt zum Schädelwachstum, welches an den Suturen erfolgt. Kommt es zum frühzeitigen Verschluss einer Sutur, so wird das Schädelwachstum im rechten Winkel dazu gestört. Die noch offenen Suturen bewirken aufgrund des gesteigerten intrakraniellen Drucks ein verstärktes Wachstum senkrecht zu diesen.

Schädelform	Betroffene Suturen
Skaphozephalus	Sutura sagittalis
Trigonozephalus	Sutura metopica = Sutura frontalis
Brachyzephalus	Sutura coronalis beidseits
Plagiozephalus	Sutura coronalis einseitig
Akrozephalus/ Turrizephalus	Multiple Suturen
Oxyzephalus	Multiple Suturen

Abb.2: Die unterschiedlichen Schädelformen mit betroffenen Schädelnähten

Eine Kraniosynostose führt daher im Verlauf des Wachstums zu einer zunehmenden Verstärkung der Schädeldeformierung. Die Deformierung verhält sich somit vorhersehbar entsprechend der betroffenen Naht. Sind mehrere Nähte gleichzeitig betroffen, so resultiert eine Deformierung, welche aus der Summation der einzelnen Wachstumsstörungen ableitbar ist. Jede der einzelnen Schädelnähte kann betroffen sein. Klinisch kann bei einer vorliegenden Nahtsynostose häufig auch eine Knochenleiste über der betroffenen Region getastet werden.

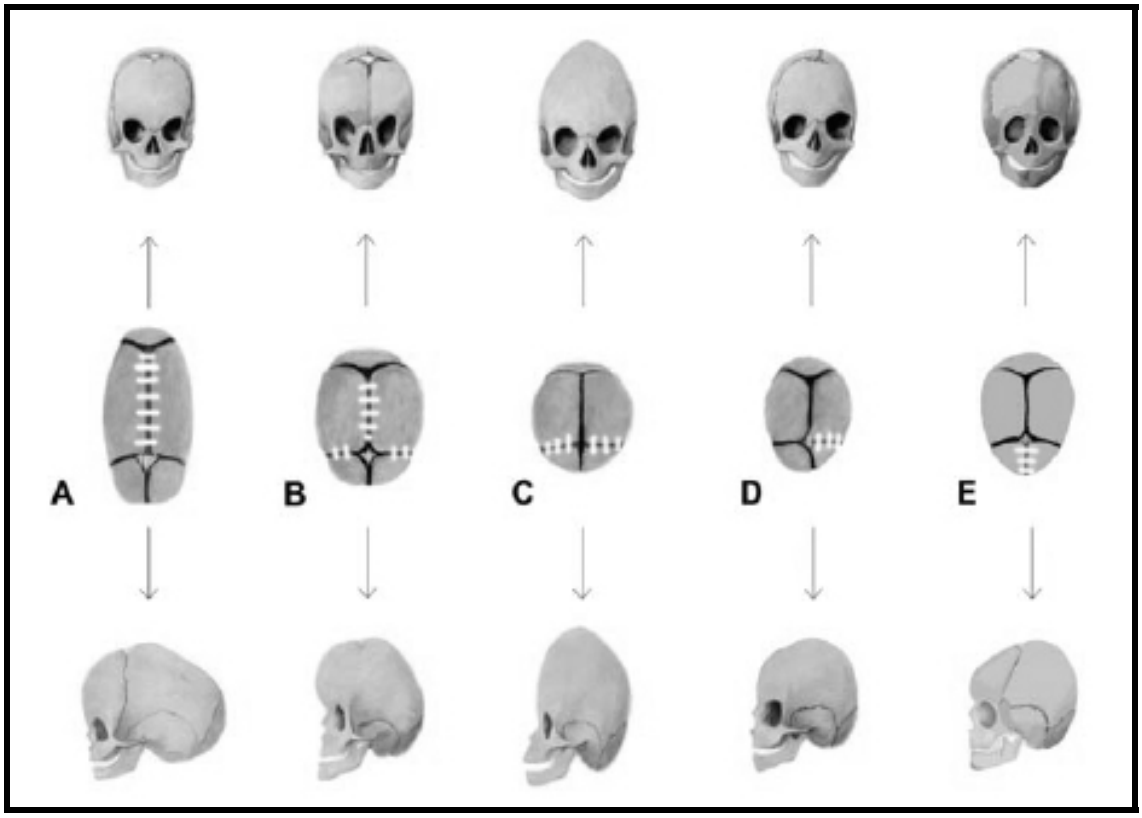


Abb.3: Einfache Schädeldeformitäten: A= Skaphozephalus, B= Brachyzephalus, C= Oxyzephalus, D= Plagiozephalus, E= Trigonozephalus (*David 1982*)

1.4.1.1. Skaphozephalus

Bei einem frühzeitigen Verschluss der Sutura sagittalis entwickelt sich ein enger, verlängerter Hirnschädel mit schmaler bitemporaler Distanz. Das transversale

Schädelwachstum ist blockiert und kompensatorisch das sagittale Wachstum verstärkt. Diese Form der schiffartigen Schädelmissbildung wird als Skaphozephalus oder Kahnschädel bezeichnet. Es sind 3,5-mal mehr Knaben als Mädchen betroffen (*Lajeunie et al. 1996*). Der Skaphozephalus ist die häufigste Monosynostose und betrifft ungefähr 50-60% aller Patienten mit Kraniostenosen *(Schwenzer und Ehrenfeld 2002)*.

1.4.1.2. Trigonozephalus

Im Falle eines frühzeitigen Verschlusses der Sutura frontalis (= Sutura metopica) entsteht eine dreieckige Schädelform, welche als Trigonozephalus oder Dreiecksschädel bezeichnet wird. Dieser ist oft charakterisiert durch einen Hypertelorismus mit kielförmiger Deformierung des Stirnbeines. Der Trigonozephalus betrifft ungefähr 5-10% aller prämaturen Kraniostenosen (*Hopf und Perneczky 1999*).

1.4.1.3. Plagiozephalus

Kommt es zur einseitigen prämaturen Synostose der Sutura coronalis, so entsteht auf der Seite des frühzeitigen Suturenverschlusses eine verminderte Ausdehnung des Stirnbeines. Damit entsteht eine Deformität, welche man als Plagiozephalus oder Schiefkopf bezeichnet. Die Deformierungen können über Stirn, Orbitae, Nase bis zum Torticollis führen. Man spricht hierbei von der Plagiozephalie-Torticollis-Sequenz. Ein Plagiozephalus kann auch durch die Synostose jeder beliebigen einzelnen Schädelnaht entstehen, am häufigsten ist jedoch die einseitige Koronarnaht betroffen *(Neuhäuser 1995)*. Die Häufigkeit der unilateralen koronaren Synostose beträgt 10-20% aller Patienten mit Kraniosynostosen.

1.4.1.4. Brachyzephalus

Bilaterale prämature Synostosen der Koronarnaht führen zu einer Abflachung der Stirn und zu einer kompensatorischen Ausdehnung der bitemporalen Distanz. Eine milde Form eines Exophthalmus kann festgestellt werden, das Orbitadach ist zurückgesetzt. Diese Schädelmissbildung wird Brachyzephalus genannt. Die Inzidenz der beidseitigen koronaren Synostose liegt zwischen 10 und 20% aller Patienten mit Kraniosynostosen (*Hopf und Perneczky 1999*), das Verhältnis von Mädchen zu Knaben beträgt hier 2:1 (*Lajeunie et al. 1996*).

1.4.2. Syndromale Kraniosynostosen

Die Kombination verschiedener prämaturer Synostosen mit weiteren Fehlbildungen, wie beispielsweise einer Syndaktylie oder einer Mittelgesichtshypoplasie, wurde von verschiedenen Autoren in definitive kraniofaziale Synostosensyndrome eingeteilt *(Apert 1906, Chozen 1932, Crouzon 1912, Pfeiffer 1964, Saethre 1931)*. COHEN summierte 37 verschiedene Formen kraniofazialer Fehlbildungen *(Cohen 1975)*. Die häufigsten sind das Crouzon-Syndrom, das Apert-Syndrom und das Pfeiffer-Syndrom.

1.4.2.1. Crouzon-Syndrom

Das auch als Dysostosis craniofacialis bekannte Syndrom wurde erstmals 1912 vom französischen Neurologen L.E. OCTAVE CROUZON beschrieben *(Crouzon 1912)*. Es bestehen typische kraniale und faziale Symptome ohne Fehlbildungen an den Extremitäten. Die von Crouzon beschriebenen 4 essenziellen Symptome sind Exorbitismus, Retromaxilie, Inframaxilie und paradoxe Retrogenie. Die prämature Nahtsynostose betrifft vorwiegend die Sutura coronalis. Dies führt zu einer brachyzephalen oder oxyzephalen Schädelkonfiguration. Die Lambdanaht sowie die Sagittalnaht können ebenfalls betroffen sein.

Ursächlich ist eine Mutation im FGF-Rezeptor-2-Gen. Die Vererbung ist autosomal dominant, es kommt allerdings in 25 Prozent zu Neumutationen.

1.4.2.2. Apert-Syndrom

Dieses Syndrom wurde erstmals 1906 vom französischen Pädiater EUGÈNE APERT beschrieben *(Apert 1906)*. Die Gesichtsmorphologie ist ähnlich dem des Crouzon-Syndroms. Es besteht eine Brachyturrizephalie mit verbreitertem biparietalem und verkürztem sagittalem Schädeldurchmesser. Zusätzlich besteht wie beim Crouzon-Syndrom eine ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie und verkleinerte Orbitae. Ein Hypertelorismus mit antimongoloider Lidachsenstellung und Strabismus ist häufiger als beim Crouzon-Syndrom, kann aber bei beiden Syndromen auftreten. Zusätzlich sind jedoch beim Apert-Syndrom Syndaktylien an Händen und Füssen obligat.

1.4.2.3. Pfeiffer-Syndrom

Ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, welches erstmals 1964 von R.A. PFEIFFER beschrieben wurde *(Pfeiffer 1964)*. Hierbei besteht eine prämature Synostose der Sutura coronalis und eventuell der Sutura sagittalis mit Brachyturrizephalie. Diese Deformität ist durch einen abnorm kurzen und hohen Schädel gekennzeichnet. Gesichtsasymmetrien sind meist gering ausgebildet. Die Morphologie des Gesichtes ist ähnlich der des Apert-Syndroms. An den Extremitäten bestehen unregelmässige kutane Syndaktylien und breite, nach tibial bzw. radial abweichende Endphalangen der ersten Strahlen.

1.5. Symptomatik und Diagnostik

Die Vielschichtigkeit der Symptomatik der Kraniosynostosen erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit in Diagnostik und Therapie. Die Symptomatik ist oft nur diskret zu sehen, die Diagnose einer Kraniosynostose wird daher oft erst spät diagnostiziert. Die frühe Diagnosestellung ist jedoch zur Vermeidung

irreparabler Schäden und zur Einleitung der Therapie zu einem günstigen Zeitpunkt wichtig. Bei positiver Familienanamnese und Verdacht auf eine Kraniosynostose sollte gezielt nach hirndruckverdächtigen Symptomen gesucht werden. Gleichzeitig hilft das Erkennen assoziierter Fehlbildungen bei der Zuordnung der Schädelfehlbildung zu bekannten klinischen Syndromen.

Beim Säugling äussert sich der erhöhte Hirndruck mit eher unspezifischen Symptomen. Die kleinen Patienten sind unruhig, können schreien oder auch apathisch bis somnolent sein. Sie erbrechen unabhängig von der Nahrungsaufnahme und gedeihen schlecht. Auch symptomatische epileptische Anfälle können auftreten. Eventuell ist die grosse Fontanelle prallelastisch vorgewölbt. Besteht der erhöhte Hirndruck über längere Zeit, so kann die mentale Entwicklung der Kinder beeinträchtigt werden, da zerebrale Strukturen irreversibel geschädigt werden (*Renier et al. 1982*).

An Diagnostik sind obligat die ophthalmologische Untersuchung, die HNO-ärztliche- und MKG-chirurgische Untersuchung sowie die neurologisch-pädiatrische bzw. neurochirurgische Untersuchung und eine standardisierte radiologische Bildgebung:

Wesentlich ist die Funduskopie zur Erkennung eines Papillenödems, ein Frühzeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks. Visus und Gesichtsfeld geben Aufschluss über das Ausmass bereits eingetretener Schädigungen. STAVROU ET AL. beschrieben unilaterale und bilaterale Papillenödeme sowie die Atrophie des Nervus opticus (*Stavrou et al. 1997*). Kinder, die klinisch unauffällig sind, können jedoch bis zu 25% pathologische VEP, also visuell evozierte Potentiale, aufweisen. Daher scheinen die VEP ideal zu sein, um frühzeitig eine Beteiligung der Sehbahn zu diagnostizieren (*Mursch et al. 1998*).

Störungen des binokularen Sehens durch einen Hypertelorismus sollten ebenso wie Hornhautschäden infolge eines insuffizienten Lidschlusses bei Protrusio bulbi rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Bei der HNO-ärztlichen Untersuchung können Atemwegsbehinderungen sowie Paukenbelüftungsstörungen diagnostiziert werden.

Der Mund-Kiefer-Gesichtschirurg beurteilt die Faziostenose, das stomatognathe System und begleitende Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

Von neurologisch-pädiatrischer bzw. neurochirurgischer Seite kann der intrakranielle Druck indirekt durch Fontanometrie beim Kleinkind sowie auch direkt durch epidurale oder intraparenchymatöse Druckmessung festgestellt werden.

Im nativen Röntgenbild fallen neben den pathologischen Verknöcherungen und Dysmorphien auch je nach Ausmass der Kraniostenose hirndruckbedingte Verstärkungen der physiologischen Wolkenzeichnungen der Schädelkalotte, Impressiones digitatae, und erweiterte Foraminae von Emissarien auf. Die 3-D Computertomografie ist bei Vorliegen von Pansynostosen oder Fehlbildungssyndromen hilfreich und kann zur Planung der Operation dienen (*Hopf und Perneczy 1999*). Die Magnetresonanztomografie ermöglicht darüber hinaus Aussagen über Liquorzirkulationsstörungen und Parenchymläsionen infolge hirndruckbedingter ischämischer Ereignisse.

1.6. Kraniofaziale Chirurgie

Die moderne kraniofaziale Chirurgie wurde von TESSIER in Zusammenarbeit mit einem neurochirurgischen Team um 1960 ins Leben gerufen *(Tessier 1967 und 1970)*. Im Jahre 1973 wurde von MARCHAC, RENIER und COPHIGNAN

die Methode des *„floating forehead“* (schwimmendes Stirnbein) ausgearbeitet, die das erste Mal eine Kombination aus fester und beweglicher Fixierung darstellte *(Marchac et al. 1974)*. Die Prinzipien der Korrektur des okzipitalen Skaphozephalus und des okzipitalen Plagiozephalus wurden später von SAILER und LANDOLT beschrieben *(Sailer und Landolt 1991)*.

Unter dem Begriff der kraniofazialen Chirurgie versteht man die operative Korrektur angeborener oder posttraumatischer Deformitäten des Gesichtes und des Hirnschädels mit kombiniertem extra- und intrakraniellem Zugang. Die kraniofaziale Chirurgie sollte aufgrund der Komplexität durch ein Team von Neurochirurgen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Neuropädiatern sowie Ophthalmologen und Pädiatern durchgeführt werden.

Ziel und Aufgabe der kraniofazialen Chirurgie ist es, dem deformierten Schädel durch ein umfangreiches Rehabilitationskonzept in Grösse und Form zu rekonstruieren. Hierbei spielt die rekonstruktive Chirurgie die wesentliche Rolle.

Der optimale Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs wird kontrovers diskutiert. Die meisten Chirurgen bevorzugen ein frühzeitiges chirurgisches Vorgehen in den ersten 6 Lebensmonaten aufgrund des schnellen Schädelwachstums im ersten Lebensjahr *(Anderson und Geiger 1965, Whitaker et al. 1987, Bernardy et al. 1994, Denis et al. 1996, Mursch et al. 1998)*. Kompensatorische Veränderungen des Gesichtsschädels können so minimiert werden. Das Neurokranium kann sich ungehindert ausdehnen und beeinflusst dadurch das Wachstum des Gesichtsschädels positiv. Eine Operation zwischen dem 9. und 12. Lebensmonat hat allerdings den Vorteil, dass die Schädelkalotte bereits besser ausgebildet ist und sich somit leichter stabilisieren lässt *(Fonseca 1991)*. Ist das Kind grösser und kräftiger, übersteht es ausserdem den Eingriff leichter. Andererseits ist mit zunehmendem Alter und dem Beginn des Laufens eine höhere postoperative Verletzungsgefahr bei Stürzen gegeben.

1.6.1. Kraniektomie, osteoklastische Trepanation

POWIRTOWSKI und MATLOSZ haben erstmals die totale Kraniektomie zur Behandlung der Kraniostenosen beschrieben *(Powirtowski 1974)*. Hierbei werden grosse Knochenareale bzw. die gesamte Schädelkalotte entfernt und der Reossifikation überlassen. Diese Technik wird heute vor allem bei Pansynostosen, welche ein sehr frühes operatives Vorgehen erfordern, eingesetzt. Falls es die Knochenstabilität zulässt, kann diese mit einem frontoorbitalen Advancement (siehe Kapitel 1.6.3.) kombiniert werden.

1.6.2. Osteoplastische Trepanation

Die osteoplastische Trepanation besteht aus Osteotomie, Entnahme, Ausformung und Verlagerung der synostosierten Kalottenbereiche. Durch die Verlagerung der Schädelkalotte kann die pathologische Schädelform korrigiert und das intrakranielle Volumen aktiv vermehrt werden. Gleichzeitig wird die Wachstumshemmung bis zur Reossifikation unterbrochen, sodass die Schädelentwicklung in eine günstigere Richtung gesteuert werden kann.

1.6.3. Frontoorbitales Advancement

Das Frontoorbitale Advancement beruht auf Verlagerung der frontoorbitalen Region durch Osteoplastik und anschliessender Osteosynthese. Der operative Eingriff geht auf die Arbeiten von TESSIER, MARCHAC und COPHIGNAN zurück *(Marchac et al. 1974)*. TESSIER nannte die Art der Operation *„avancement horizontale du front“* (Frontorbitales Advancement) und führte sie erstmals 1971 bei einem Patienten mit M.Crouzon durch *(Tessier 1971)*.

Die Osteoplastik kann je nach Positionierung der entnommenen Knochensegmente individualisiert werden. Durch die nahtorientierte Osteotomie wird eine Vielzahl von Suturen eröffnet. Die Osteotomielinie verläuft beim standardisierten frontoorbitalen Advancement nach MÜHLING von der Sutura

naso-frontalis in den Orbitatrichter und von dort über das Orbitadach zur Sutura zygomatico-frontalis *(Mühling 1986)*. Ab dieser Stelle erstreckt sich die Osteotomie unter Bildung einer „Tongue in Groove-Technik“ (Verlagerungs-Osteoplastik) im parietalen Bereich. Entlang der Kranznaht wird die Gegenseite erreicht, wo sich die Schnittführung analog fortsetzt.

Die frontoorbitale Mobilisation des wachsenden Schädels hat zum Ziel, den beengten Raum für das Gehirn zu vergrössern und dem Gehirn Platz zu schaffen, sich auszudehnen. Dadurch soll die Möglichkeit geschaffen werden, den wachsenden Schädel autoregulativen Kräften zu überlassen und so das Schädelwachstum zu normalisieren. Zusätzlich soll eine Formverbesserung, damit ein verbessertes Aussehen, und auch eine Funktionsverbesserung geschaffen werden.

1.7. Fragestellung

Zur Therapie der Kraniosynostosen sind je nach Alter, betroffenen Schädelnähten und Symptomatik verschiedene operative Eingriffe indiziert.

In Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurochirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und der Pädiatrie der Universität Tübingen werden bei entsprechender Symptomatik alle oben beschrieben Operationstechniken angewandt.

Zur Beurteilung der vor allem für die Eltern der kleinen Patienten relevanten Daten wie Dauer des stationären Aufenthaltes, ästhetisches und funktionelles Ergebnis und Komplikationshäufigkeit auf diesem speziellen Fachgebiet gibt es keine vergleichbare Studie. Es sollen im Rahmen der internen Qualitätssicherung die Daten des eigenen Krankenguts erhoben und analysiert werden.

Zur Auswertung der durchgeführten kraniofazialen Eingriffe am Universitätsklinikum Tübingen und um das perioperative Management, die Operationsindikationsstellung sowie die aufgetretene Komplikationen zu untersuchen, wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Hierzu wurden die Krankenakten für den Zeitraum von Februar 1984 bis Oktober 2000 ausgewertet.

Durch die Dokumentation objektiver Zielgrössen sollten die folgenden Fragestellungen erarbeitet, und damit eine exakte Wiedergabe des Tübinger Patientenkollektivs der letzten 20 Jahre und Bewertung der Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf der Patienten ermöglicht werden:

1. Wie häufig sind die einzelnen Kraniosynostosen?
2. In welchem Alter wird operiert?
3. Welche Komplikationen treten wie oft auf?
4. Wie hoch ist der mittlere Blutverlust?
5. Wie hoch ist die mittlere Transfusionsmenge?
6. Wie wird das kosmetische Ergebnis am Ende des Beobachtungszeitraumes von Arzt und Eltern getrennt beurteilt?
7. Unterscheiden sich de Fragen 2 bis 6 für die verschiedenen Untergruppen?
8. Unterscheiden sich Untergruppen, die nach dem Alter beim Operationszeitpunkt gebildet werden, in Verlauf, Komplikationen und Ergebnis?

In dieser Arbeit sollen die oben gestellten Fragen beantwortet werden. Es werden die Erfahrungen aus unserem Patientengut den Ergebnissen der Literatur gegenübergestellt und mit diesen verglichen.

II. Material und Methodik

2.1. Patientenkollektive

Die Untersuchungen stützen sich auf das Krankengut der Universitätskliniken Tübingen. Hierzu wurden die Originalkrankenakten der Kliniken für Neurochirurgie, Pädiatrie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie durchgesehen und ausgewertet.

Anhand des OP-Buches der Klinik für Neurochirurgie wurden im Zeitraum vom 07.02.1984 bis 28.10.2000 am Universitätsklinikum Tübingen 133 Patienten ermittelt, die wegen einer Kraniosynostose operiert wurden.

Zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Studie wurden die Krankenakten der Patienten retrospektiv analysiert und die unten angegebenen Parameter gewonnen.

An untersuchten Operationsarten kamen vor:

1. Osteoklastische Trepanation (Craniektomie)
2. Osteoplastische Trepanation mit Rekonstruktion des Schädels durch resorbierbares oder nicht resorbierbares Osteosynthesematerial
3. Frontoorbitales Advancement als standardisierter Sonderfall von 2.

Folgende Ausschlusskriterien wurden in der Studienplanung festgelegt:

Alle Syndrome: Crouzon (n=3), Saethre-Chozen (n=2), Apert (n=2), Turner (n=2), Hypertelorismus (n=1) und seltene Diagnosen wie eine Pansynostose aller Schädelnähte (n=1) und eine Synostose der Schädelbasisnähte (n=1). Insgesamt wurden 12 Patienten von der Studie ausgeschlossen. Eine statistische

Auswertbarkeit war bei den genannten, seltenen Syndromen nicht möglich. Daher wurden die Daten von 121 der insgesamt 133 Patienten in die Auswertung der Studie aufgenommen.

2.2. Messung und Dokumentation

Die aus den Krankenakten und Röntgenbildern gewonnenen Daten wurden auf einem standardisierten Erhebungsbogen dokumentiert und später in eine Datenbank (Microsoft Excel 2003®) übertragen.

Von besonderem Interesse waren unter anderem das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Operation, etwaige bereits feststellbare kognitive oder motorische Beeinträchtigungen sowie intraoperativer Blutverlust, Transfusionsmenge, Verweildauer auf der Intensivstation und die stationäre Liegedauer.

Die präoperativ diagnostizierten Funktionsstörungen, welche durch den erhöhten Hirndruck resultieren, und die postoperativ beobachteten Entwicklungsstörungen wurden entsprechend des Schweregrades unterteilt:

0 = Keine Funktionsstörung
1 = Muskelhypotonie oder diskrete motorische oder geistige Retardierung
2 = Manifeste motorische Retardierung / Entwicklungsstörung
3 = Manifeste kognitive Retardierung / Entwicklungsstörung
4 = Sowohl motorische als auch kognitive Retardierung, deutliche Entwicklungsverzögerung
5 = Schwerste Funktionsstörungen, geistige Behinderung

Diese Arbeit analysiert zusätzlich Art, Ausmass und Häufigkeit von Komplikationen im Zusammenhang mit den standardisierten operativen

Eingriffen bei Kraniostenosen. Durch die aufgetretenen Komplikationen notwendig gewordene Revisionen und Nachoperationen werden ebenfalls untersucht. Zusätzlich wurde bei Verwendung nicht resorbierbarer Osteosynthesematerialien der Eingriff der Osteosynthesematerialentfernung ausgewertet.

Mögliche Konsequenzen für die weitere klinische Behandlung werden dargestellt. Ein ausführlicher und optimierter Datenerfassungsbogen für die zukünftige ambulante und stationäre Betreuung der Kinder wird im Folgenden vorgestellt.

Die beobachteten Komplikationen wurden entsprechend des Schweregrades wie folgend eingeteilt:

1 = Leichte Komplikation wie z.B. lokale Wundheilungsstörung oder leichte Gastroenteritis
2 = Mässige Komplikation wie z.B. postoperative Pneumonie oder kreislaufrelevanter Hämoglobin-Abfall unter 9,5g/dl
3 = Schwere Komplikation wie z.B. Sepsis oder Auftreten von mehreren Komplikationen

Zusätzlich wurde das peri- und das postoperative Schädelwachstum durch das Analysieren der Veränderungen des Schädelumfangs untersucht. Hierbei wurde der Kopfumfang bei Geburt und mit 6, 12, 18 und 24 Monaten anhand der dokumentierten Werte bestimmt und in ein Somatogramm eingetragen. Das Schädelwachstum verläuft bei der Normpopulation konform und parallel entsprechend der im Klinikalltag zur Dokumentation benutzter Perzentilkurven in Somatogrammen (*Brandt 1979*, siehe Abb.4). Die Dokumentation in diesen Kurven stellt die wichtigste Vergleichsskala zur Beurteilung des normalen oder anormalen Gedeihens dar. Für Jungen und Mädchen wurden getrennt die

entsprechenden Normblätter verwendet. Etwaige postoperative Sprünge im Patientengut von einer Perzentilkurve in eine höhere oder niedrigere wurden statistisch ausgewertet.

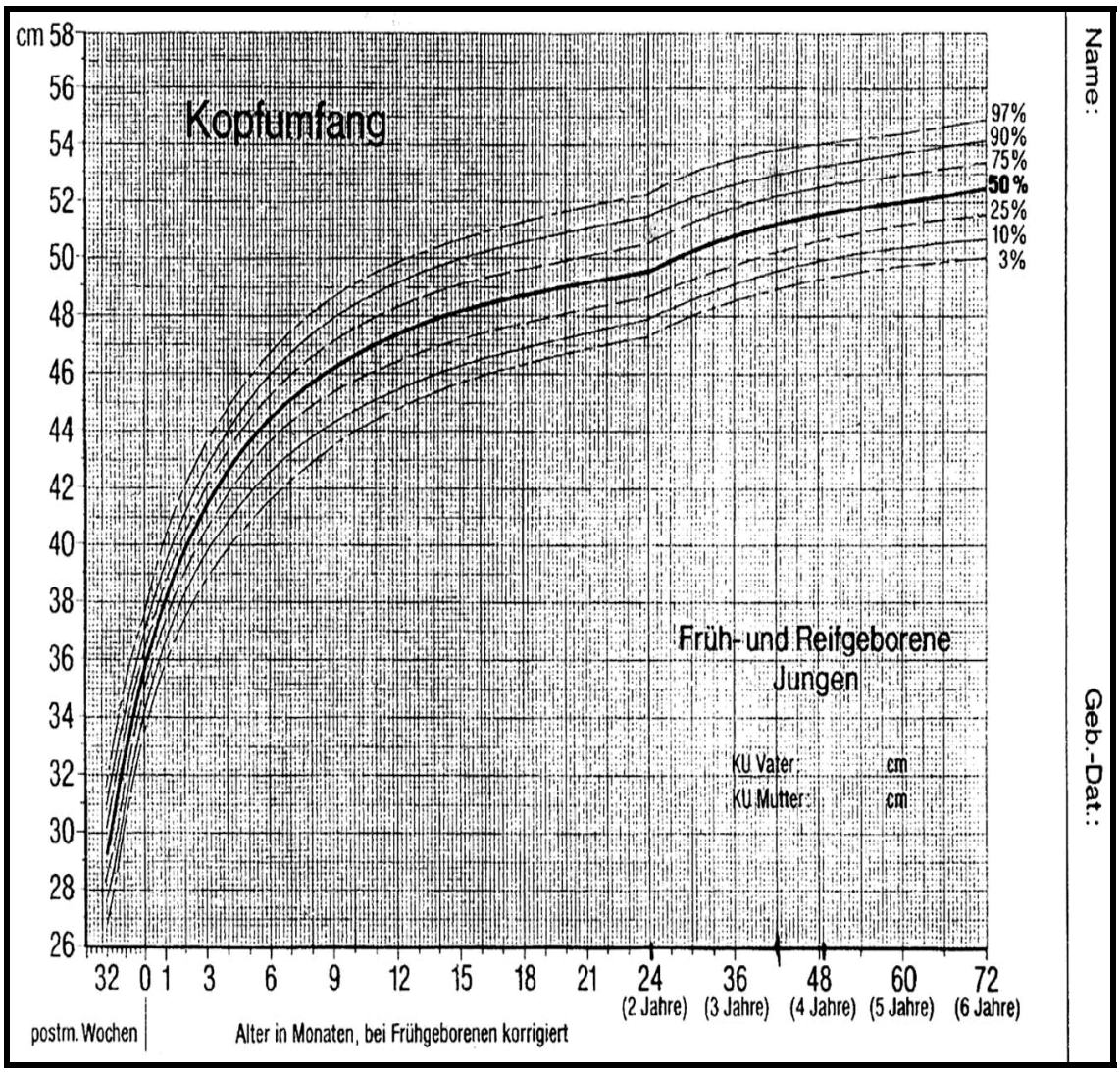


Abb.4: Somatogramm Kopfumfang bei Jungen nach BRANDT *(Brandt 1979)*.

Darüber hinaus wurden Daten zum ästhetischen Ergebnis gewonnen und ausgewertet. Die subjektive Zufriedenheit mit dem operativen Ergebnis wurde 1 Jahr postoperativ getrennt vonseiten der Eltern der Kinder und der behandelten Ärzte erfasst.

Für die Beurteilung des ästhetischen Resultates wurden Noten von 1 bis 5 vergeben:

1 = Harmonische Schädelform, optimales ästhetisches Ergebnis
2 = Kleinere Unebenheiten der Schädeloberfläche, zufriedene Ärzte oder Eltern, gutes ästhetisches Ergebnis
3 = Kleinere Asymmetrien, ästhetisch befriedigendes Ergebnis
4 = Grössere Asymmetrien, teilweiser Wunsch oder Diskussion um operative Revision bzw. Korrekturen
5 = Mangelhaftes ästhetisches Ergebnis

Die dokumentieren Schädelasymmetrien wurden separat und ordinal eingeteilt. Die Daten wurden entsprechend der Schweregrade wie folgt eingeteilt:

0 = keine Schädelasymmetrie
1 = leichte Unebenheit der Schädeloberfläche
2 = diskrete Persistenz der Schädelfehlbildung
3 = deutliche Asymmetrie oder Rezidiv der Schädelfehlbildung
4 = Sehr starke Asymmetrie oder korrekturbedürftiges Rezidiv

2.3. Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden in eine elektronische Datenbank übertragen. Bei der Eingabe erfolgte eine visuelle Plausibilitätsprüfung der Daten. Für die Datenverarbeitung wurde die Software Microsoft Excel 2003® verwendet.

2.4. Statistik

Die statistische Bearbeitung wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. K. Dietz vom Institut für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen durchgeführt.

Für die vorliegende Arbeit wurden deskriptive und analytische Statistiken (logistische Regression, Wilcoxon-Test, Log-Rank, Likelihood-Ratio-Test) verwendet. An statistisch beschreibbaren Grössen wurde für jeden Messparameter Mittelwert, Median, Quantile und Streuungsbereich der ermittelten Werte beschrieben.

Die Daten wurden in anonymisierter Form computergestützt (JMP Software, SAS institute inc.) ausgewertet. Die verwendeten statistischen Begriffe definieren sich wie folgt:

Bartlett-Test: Zur Überprüfung, ob sich die Korrelationen der Variablen nicht nur zufällig durch die Zusammensetzung der Stichprobe ergaben, in der Grundgesamtheit aber kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht, wurde teilweise der Bartlett-Test auf Sphärizität durchgeführt.

Konfidenzintervall: Ein Konfidenzintervall ist ein geschätztes Intervall, welches den wahren Wert eines unbekannten Parameters mit vorgegebener Wahrscheinlichkeit, z.B. 95%, überdeckt.

Korrelation: Die Korrelation misst den Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen. Eine Masszahl für die Stärke der Korrelation ist der Korrelationskoeffizient.

Korrelationskoeffizient nach Pearson: Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist eine Masszahl für den linearen Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen. Er liegt zwischen -1 und +1 und ist positiv, wenn den hohen (bzw. niedrigen) Werten eines Merkmals jeweils hohe (bzw. niedrige) Werte des anderen Merkmals entsprechen; er ist negativ im umgekehrten Falle. Der Wert liegt umso näher bei ±1, je enger die Beziehung ist. Ein Wert bei 0 lässt auf das Fehlen einer linearen Beziehung schliessen.

Median: Der Median eines quantitativen Merkmals ist der Wert des mittleren Elementes bei ungeradem Stichprobenumfang bzw. das arithmetische Mittel der beiden mittleren Elemente bei geradem Stichprobenumfang, wenn die Daten der Grösse nach geordnet sind.

Mittelwert: Die Summe der Einzelwerte geteilt durch die Anzahl der Werte ergibt den arithmetischen Mittelwert.

Mosaic-Plot: repräsentiert eine zwei-dimensionale Häufigkeitsfigur, wobei die Flächen der Rechtecke proportional der Häufigkeit sind.

Nullhypothese: Die Nullhypothese *H0* beim statistischen Test besagt, dass die beobachtete Streuung dem Zufall zugeschrieben wird.

p-Wert: Wahrscheinlichkeit, unter Gültigkeit der Nullhypothese Ergebnisse zu erhalten, die mindestens so extrem sind wie das beobachtete Resultat.

Standardabweichung: Die Quadratwurzel aus der Varianz, d.h. der Summe der quadratischen Abweichungen vom arithmetischen Mittelwert nach Division durch deren um eins verminderte Anzahl.

Welch-Test: Approximativer Student-t-Test zum Vergleich der Erwartungswerte zweier Normalverteilungen bei unbekannten unterschiedlichen Varianzen.

III. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten

In der Studie wurden 121 Patienten retrospektiv untersucht, die vom 1. Januar 1984 bis einschliesslich 31. Dezember 2000 an den Kliniken für Neurochirurgie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Tübingen aufgrund einer Schädelnahtsynostose operativ behandelt wurden.

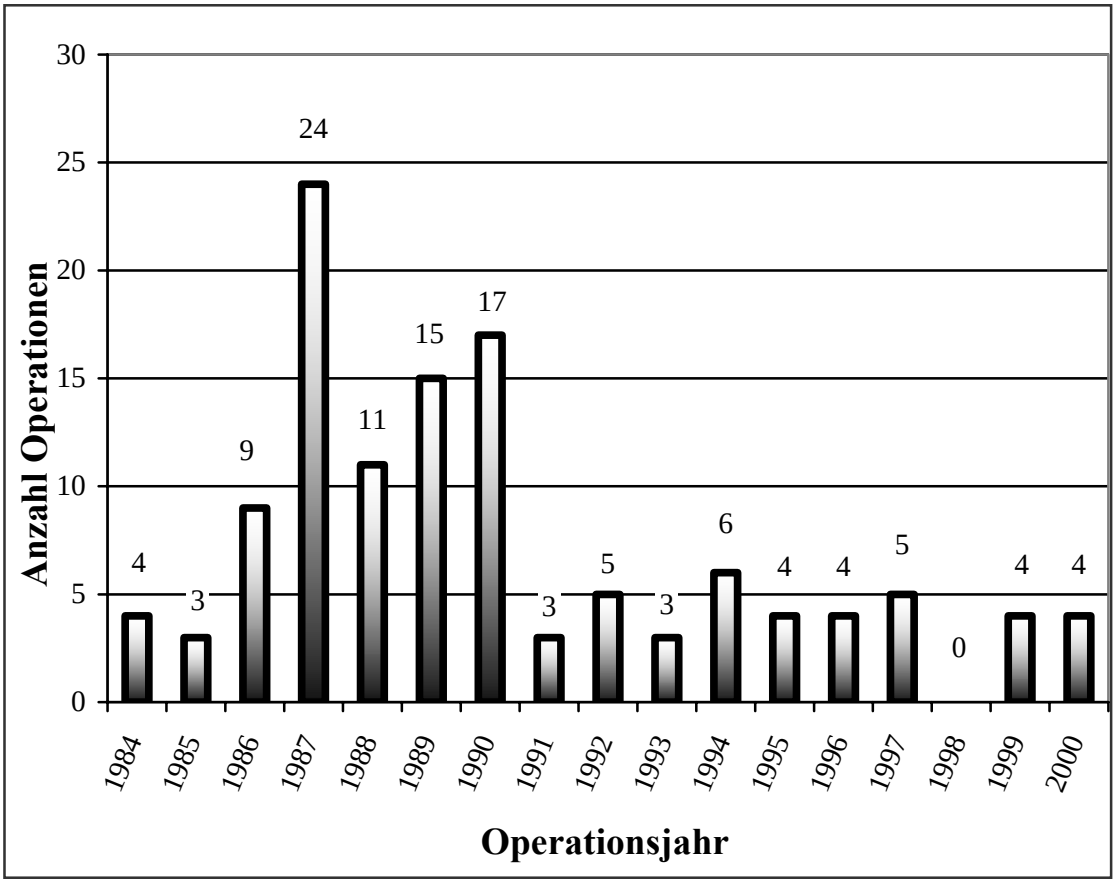


Abb.5: Anzahl der Operationen pro Jahr im Zeitraum 1984 bis 2000

Die Anzahl der Behandlungsfälle der einzelnen Jahre schwankte stark bei einer Häufung der Operationen in den Jahren 1986 bis 1990. Seither stagnieren die

Behandlungszahlen bei durchschnittlich ca. 4 Operationen pro Jahr (siehe Abb.5).

3.2. Untersuchung des Patientenkollektivs

Die teilweise unterschiedlichen Fallzahlen kommen durch unvollständige Angaben in der Krankenakte zustande.

3.2.1 Geschlechtsverteilung

Im Patientenkollektiv waren die Jungen mit deutlicher Mehrheit (77%) vertreten. Die behandelten Mädchen waren dementsprechend mit 23% in der Minderheit, das Verhältnis Jungen zu Mädchen beträgt 3.3:1 (siehe Abb.6).

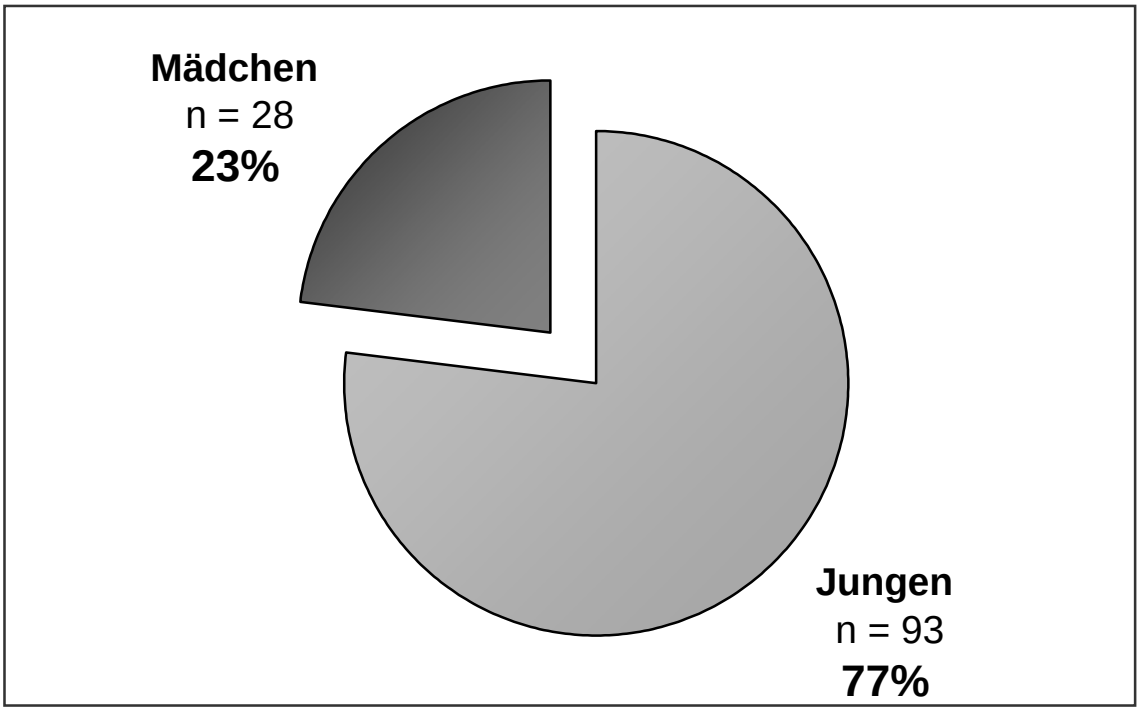


Abb.6: Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenkollektivs

3.2.2. Häufigkeitsverteilung der betroffenen Suturen

Die Sagittalnaht war erwartungsgemäss am häufigsten durch eine Synostose verschlossen. 69 Prozent der untersuchten Kinder wiesen diese Art der Schädelnahtsynostose auf. Die Sagittalnahtsynostose zeigte mit 79% eine deutliche Knabenwendigkeit. Auf ein betroffenes Mädchen kamen 3,7 Buben. Diese Häufigkeitsverteilung entspricht Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (siehe Kapitel 4.2.). Die Metopica-Schädelnaht war bei 17 Prozent der Patienten frühzeitig verknöchert, die Coronarnaht (10%) sowie die Lambdanaht (4%) waren erwartungsgemäss seltener betroffen (siehe Tab.1).

Nahtlokalisation	Anteil (%)	Anzahl (n)		Ratio w/m
		gesamt	w/m	
Sagittal	69	84	18 / 66	1 : 3,7
Frontal (Metopica)	17	20	4 / 16	1 : 4,0
Coronar	10	12	5 / 7	1 : 1,4
Lambda	4	5	1 / 4	1 : 4,0
TOTAL	100	121	28/93	1 : 3.3

Tab.1: Verteilung der vorzeitig verknöcherten Schädelnähte

Bei den meisten Patienten war lediglich eine einzelne Schädelnaht frühzeitig verknöchert. Gleichzeitiges Auftreten multipler Synostosen im Bereich des Schädels waren bei 10 Prozent unseres Patientenkollektivs festzustellen (siehe Abb.7). Synostosen im Rahmen von Syndromen wurden in 12 der insgesamt 133 Patienten (9%) diagnostiziert. Im Einzelnen waren dies: Crouzon (n=3), Saethre-Chozen (n=2), Apert (n=2), Turner (n=2), Hypertelorismus (n=1), Pansynostose aller Schädelnähte (n=1) und eine Synostose der Schädelbasisnähte (n=1). Diese

12 Patienten wurden für die weitere statistische Auswertung gemäss den Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt (siehe Kapitel 2.1.).

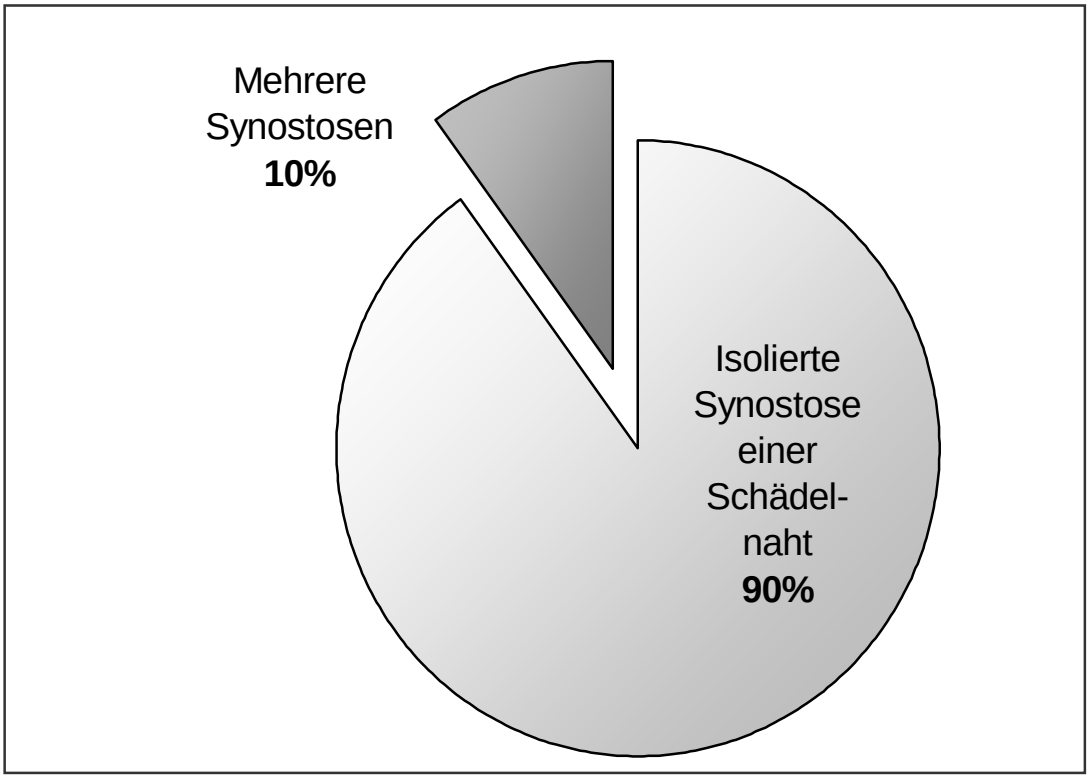


Abb.7: Häufigkeit von gleichzeitigem Auftreten von Nahtsynostosen (n=121)

3.3. Zeitpunkt der Diagnosestellung

In den meisten Fällen würde die Diagnose erwartungsgemäss im Rahmen der Geburt oder bei der ersten frühkindlichen Untersuchung während des Klinikaufenthaltes gestellt (63%). Die Pränataldiagnostik kann selbst mit den heutzutage üblichen routinemässigen regelmässigen Ultraschalluntersuchungen nur bei ausgeprägten Hirndruckzeichen Aufschluss über eine mögliche Nahtsynostose geben. Bei lediglich 4 Kindern (4%) konnte die Diagnose vor der Geburt gestellt werden (siehe Abb.8).

Bei 33 Patienten wurde die vorliegende Nahtsynostose erst im Rahmen der kinderärztlichen Untersuchungen beim niedergelassenen Facharzt in den ersten Lebensmonaten erkannt. 22 Patienten konnten aufgrund lückenhafter Dokumentation in der Krankengeschichte nicht zugeordnet werden.

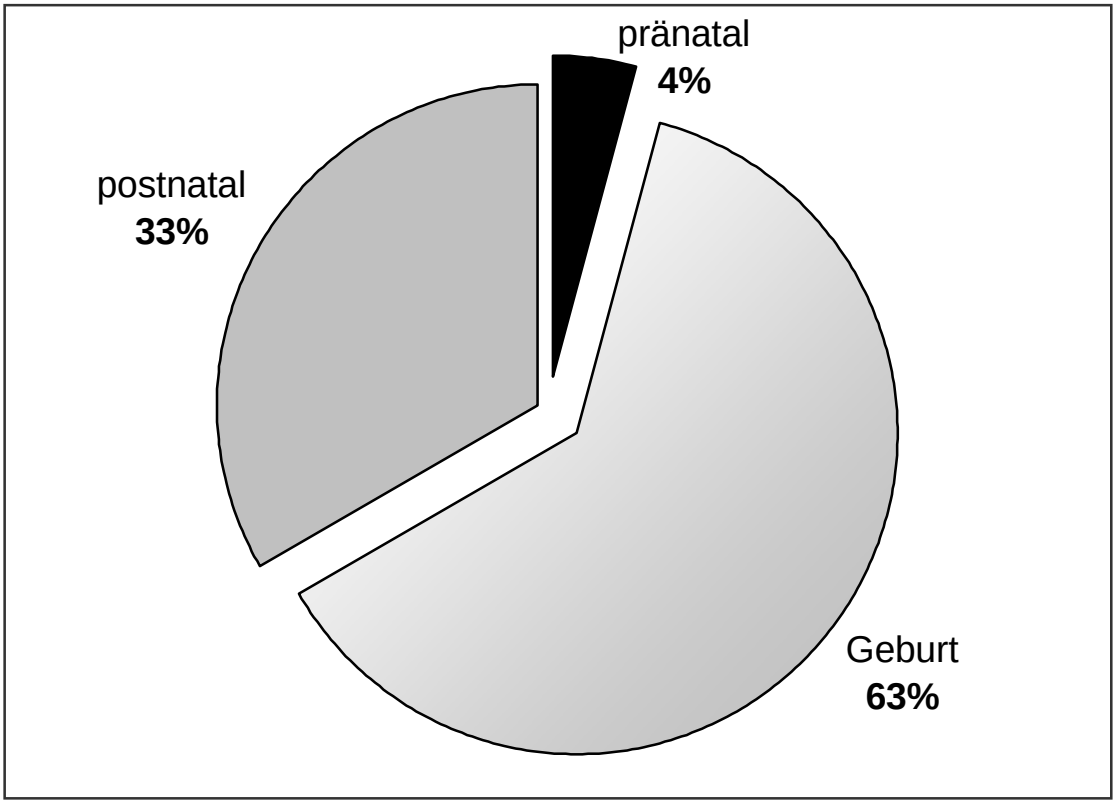


Abb.8: Lebensalter bei Diagnosestellung.

3.4. Präoperative Funktionsstörungen

Wird die Diagnose einer prämaturen Nahtsynostose nicht an Hand des typischen Aspektes gestellt, kann es zu Hirndruckzeichen oder neurologischen Defiziten kommen. Diese können sich durch motorische Funktionsstörungen oder kognitive Beeinträchtigung manifestieren. Zusätzlich können auch Erbrechen, Kopfschmerzen, vermehrtes Schreien und Stauungspapillen als Hirndruckzeichen auftreten. Es wurden retrospektiv die Befunde der Krankenakten der Patienten in diesem Zusammenhang ausgewertet.

Bei nur insgesamt 18 der untersuchten 121 Patienten (15%) war präoperativ eine solche Funktionsstörung diagnostiziert worden. Dies deutet auf die eher geringe Relevanz der klinisch-neurologischen Diagnostik im Hinblick auf die Operationsindikationsstellung hin. Die Indikation zur Operation wird weitgehend auf Grund des typischen Aussehens, des Röntgen- oder CT-Befundes und der in der Zukunft erwarteten Probleme auf Grund des erhöhten intrakraniellen Druckes gestellt.

Eine durch die vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte bedingte Hirndrucksteigerung sollte anhand der Röntgendiagnostik schon vor Auftreten von funktionellen Ausfällen bemerkt werden.

Bei 6 Kindern (5%) wurde eine abnorme Muskelhypotonie bemerkt (siehe Abb.9). Gröbere Entwicklungsdefizite oder schwere Funktionsstörungen waren selten vorhanden (n=2) und eventuell von der Nahtsynostose unabhängig.

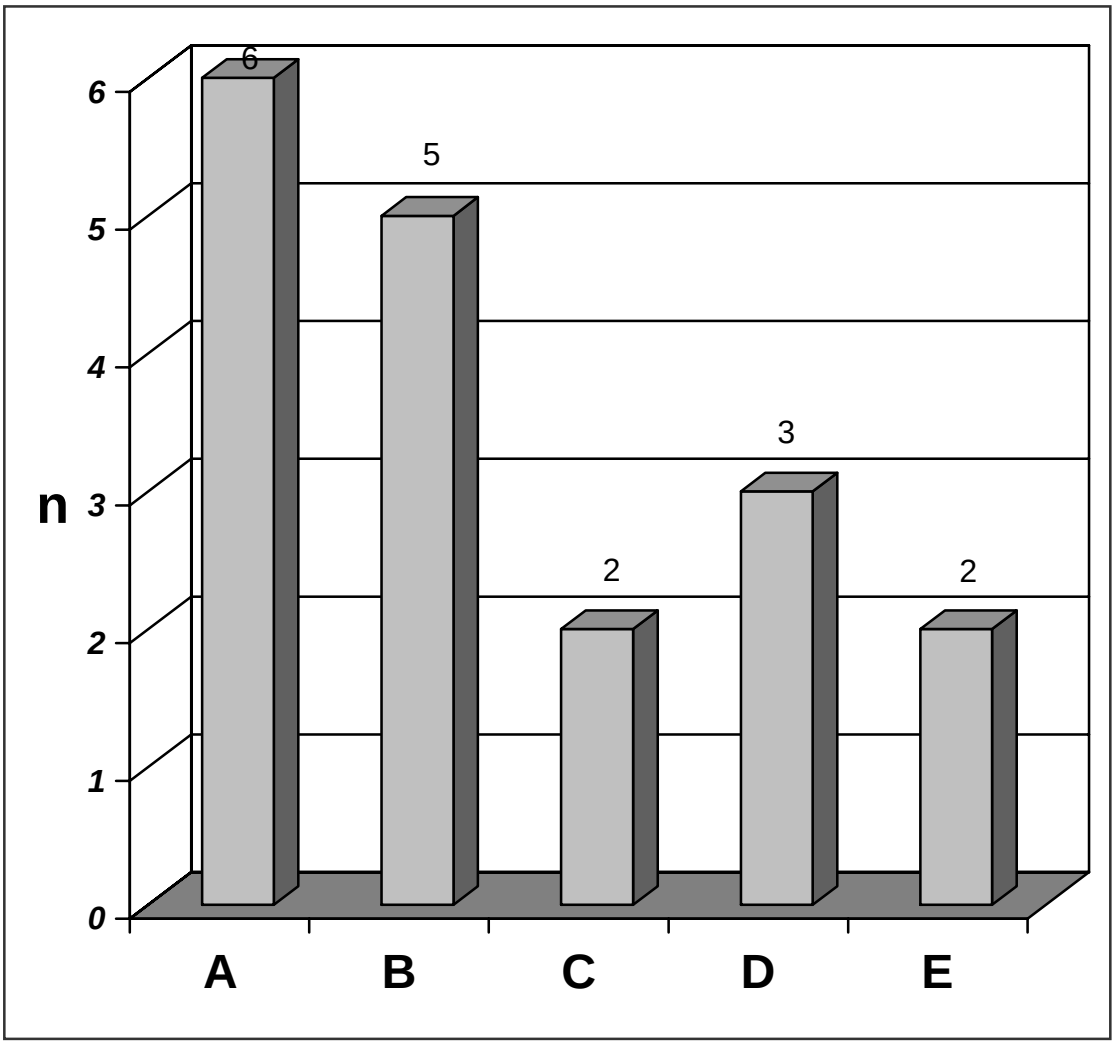


Abb.9: Aufgetretene präoperative Funktionsstörungen (n=121):
A=Muskelhypotonie, B=motorisch retardiert, C=kognitiv retardiert,
D=motorisch & kognitiv retardiert, E=schwerste funktionelle Störungen

3.5. Zeitpunkt der Operation

Zusätzlich wurde das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Operation untersucht. Da die Diagnosestellung bei fast allen Kindern spätestens im ersten Lebensmonat erfolgte, war die Planung der Operation vom weiteren klinischen Verlauf sowie vom Schweregrad der Befunde abhängig. Die Diagnose und die Art der betroffenen Sutur waren für den Zeitpunkt der Operation meist unerheblich. Bei der Pfeilnahtsynostose allerdings kann die Operation aufgrund des kleineren Eingriffs früher stattfinden, wohingegen bei allen anderen Operationen mit

Osteosynthese ein etwas höheres Alter wünschenswert ist. Mit zunehmendem Alter ist hier der Knochen stabiler und das Kind verkraftet den höheren Blutverlust besser.

In den ersten 5 Lebensmonaten wurden 83 der 121 Patienten (entspricht 69 Prozent) operiert. Die meisten Kinder wurden im Alter von 2 bis 5 Monaten operiert (siehe Abb.10). Der Durchschnitt aller Operationen beträgt 4,94 Monate.

Die relative Dringlichkeit der Operation im frühen Lebensalter macht die möglichst frühe Diagnosestellung sowie schnelle Überweisung der Kinder an eine entsprechende Klinik wichtig.

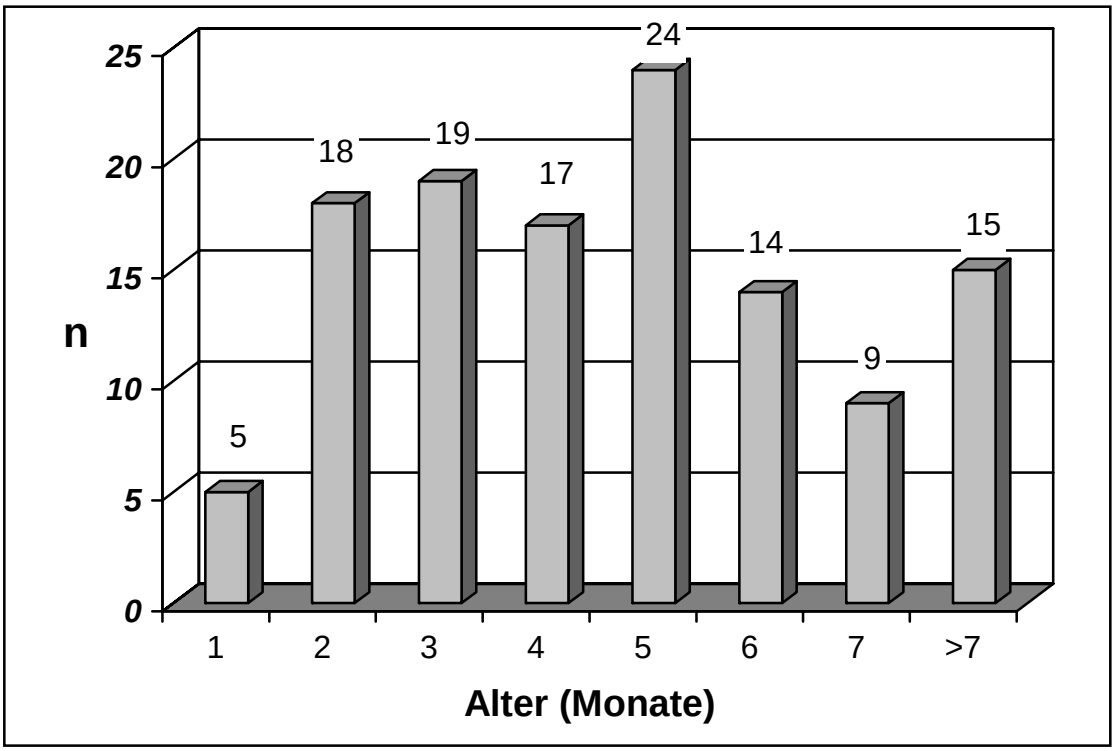


Abb.10: Lebensalter zum Operationszeitpunkt (n=121)

Beim Vergleich der Zeiträume 1984 bis 1990 und von 1991 bis 2000 lässt sich erkennen, dass die Kinder ab 1991 später operiert wurden. Das

Durchschnittsalter (Median) der Kinder im Zeitraum von 1991 bis 2000 war um 41 Tage höher als im früheren Zeitraum von 1984-1990. Der Altersunterschied (Median) betrug demnach knapp 6 Wochen.

Der statistische Test ergibt ein signifikantes Ergebnis für den Vergleich der beiden Behandlungszeiträume (siehe Abb.11).

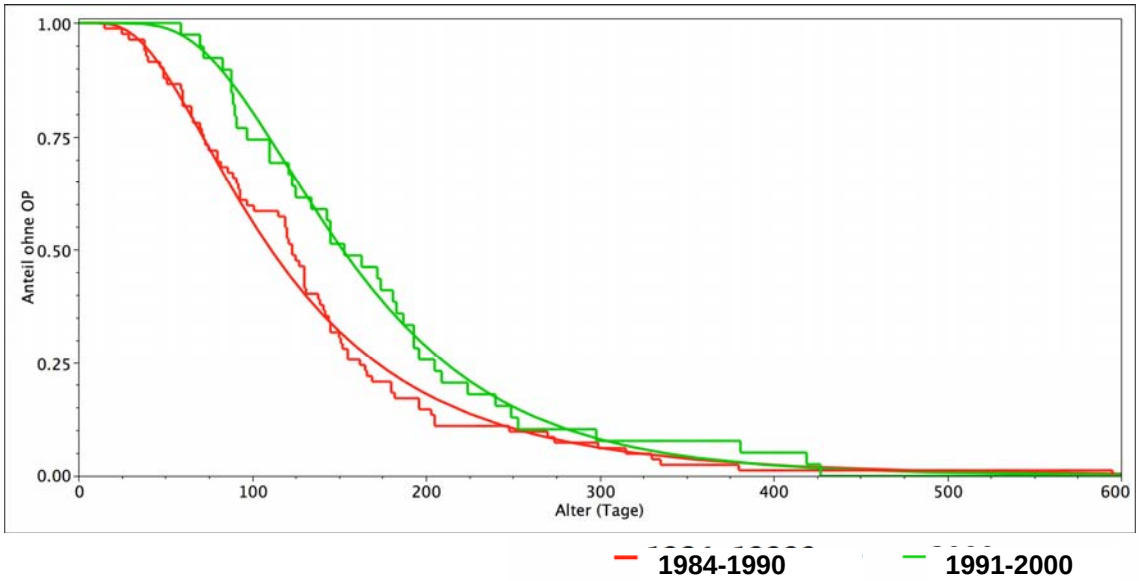


Abb. 11: Lebensalter zum Operationszeitpunkt (2 Kaplan-Meier Kurven der Beobachtungszeiträume 1984-1990 und 1991-2000)

Die Streuung der Daten vom Zeitraum 1991-2000 war zusätzlich signifikant kleiner (Variationskoeffizient=65%) als die Daten des Zeitraumes 1984-1990 (Variationskoeffizient=49%). Zum Vergleich der beiden Varianzen wurde der Likelihoodquotienten-Test verwendet.

3.6. Operationsarten

Wie erwartet war der Eingriff der osteoklastischen Trepanation (Craniektomie) ohne plastische Rekonstruktion am häufigsten vertreten (74%, n=90). Diese Operation ist bei der am häufigsten vorkommenden isolierten Synostose der

Sagittalnaht indiziert. Die osteoplastischen Techniken mit Osteosynthese (Osteoplastische Trepanation und Frontoorbitales Advancement) waren seltener angewendet worden.

Drei Patienten wurden durch ein modifiziertes Kalotten-Enhancement operiert, ein Kind erhielt eine Synostektomie mit sagittaler Schnittführung. Diese vier Eingriffe wurden unter separat aufgeführt (siehe Abb.12, „andere“).

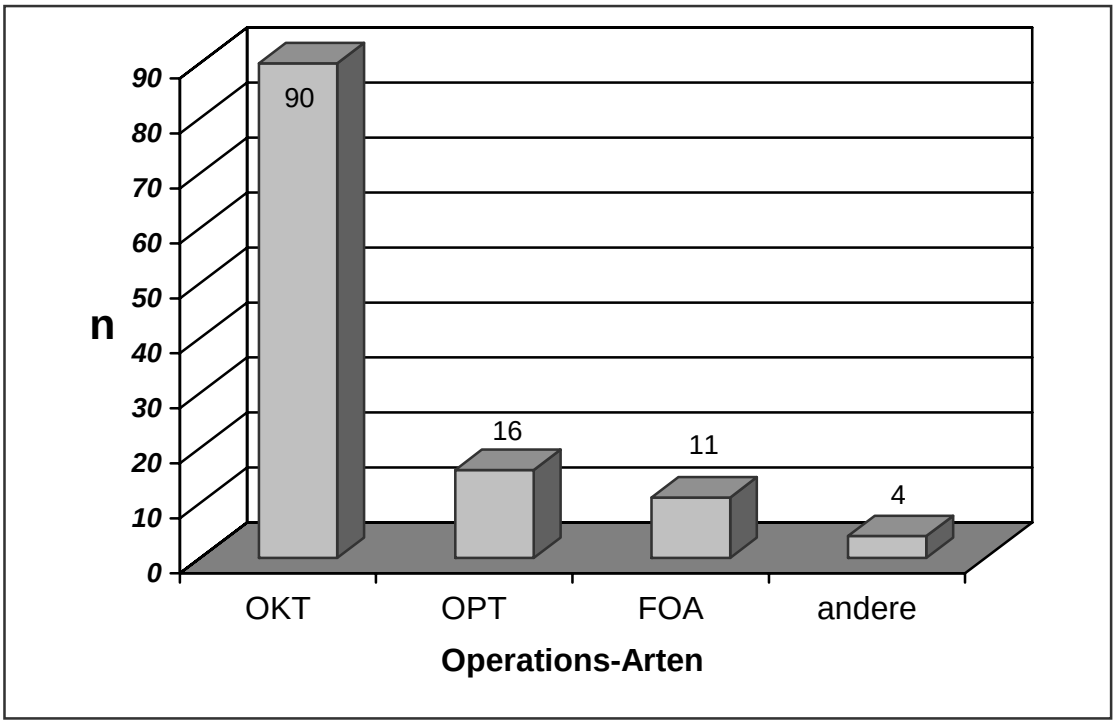


Abb.12: Häufigkeitsverteilung der einzelnen Operationsarten (n=121): OKT=Osteoklastische Craniektomie, OPT=Osteoplastische Trepanation, FOA=Frontoorbitales Advancement

3.7. Operationsdauer

Die Operationsdauer der Patienten wurde aus den Anästhesieprotokollen ermittelt. Massgeblich zur Berechnung war die Schnitt-Naht-Zeit.

Wie erwartet, zeigt sich ein heterogenes Bild aufgrund der unterschiedlich aufwendigen Operationsarten (siehe Abb.14).

Zusätzlich wurde die durchschnittliche Operationszeit der 3 verschiedenen Operationsarten (Osteoklastische und Osteoplastische Trepanation, Frontoorbitales Advancement) untersucht (siehe Abb.15).

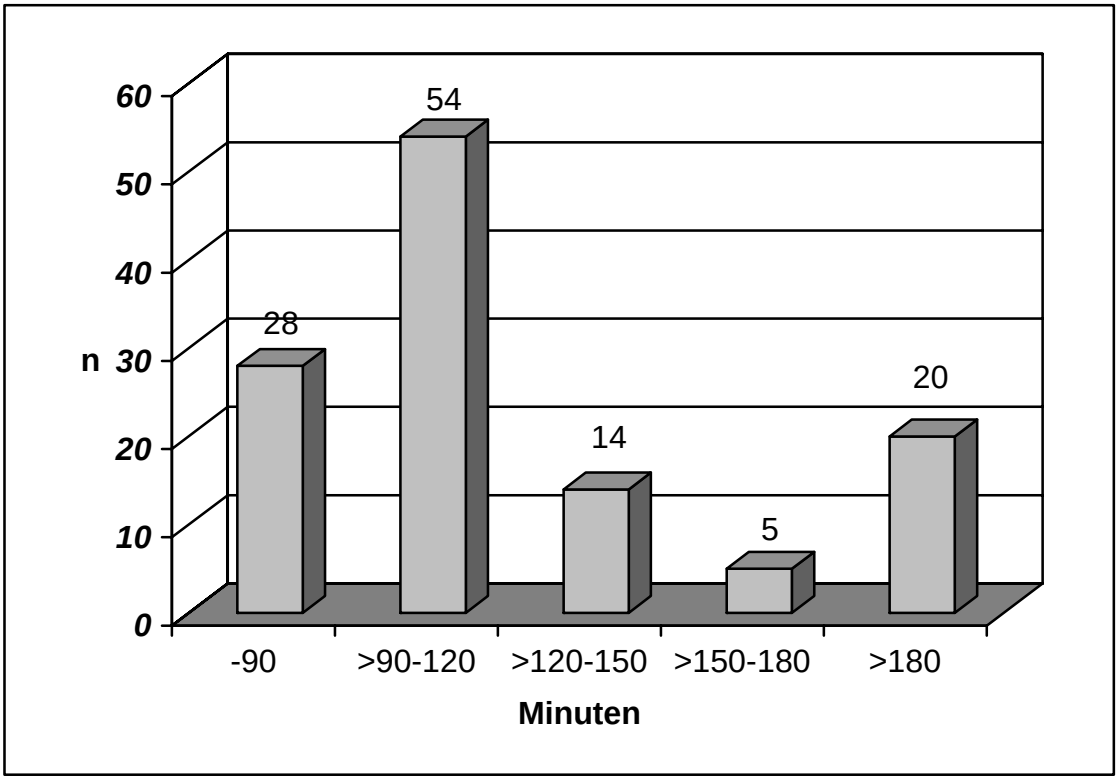


Abb.14: Operationsdauer aller untersuchten Eingriffe (n=121)

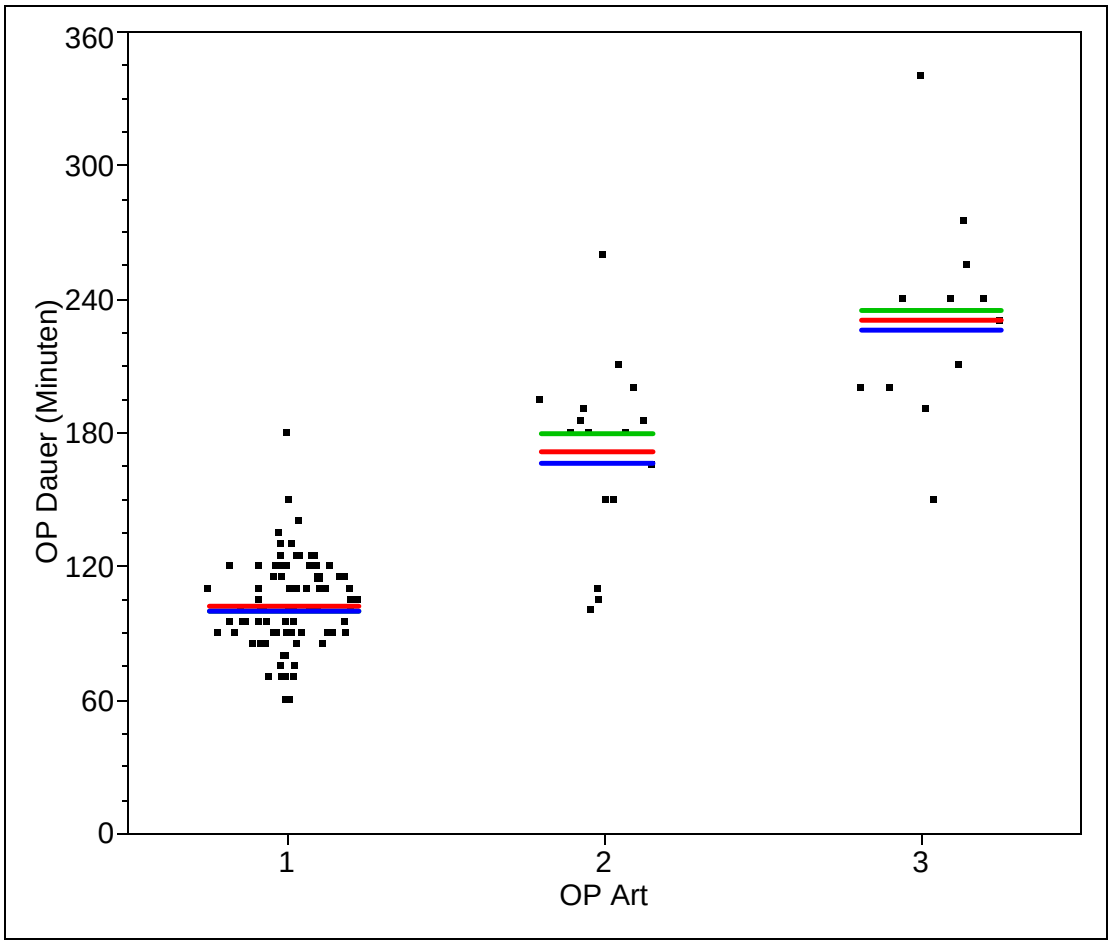


Abb.15: Mittelwerte Operationszeit der 3 häufigsten OP-Arten (n=121):
1 = Osteoklastische Trepanation, 2 = Osteoklastische Trepanation
3 = Frontoorbitales Advancement

Der Median der Operationszeit der Osteoklastischen Trepanation betrug 100 Minuten (n=88). Bei der Osteoplastischen Trepanation war die Operationsdauer im Median 180 Minuten (n=16). Erwartungsgemäss war die Dauer des technisch deutlich aufwendigeren frontoorbitalen Advancements über 200 Minuten, nämlich im Median 235 Minuten (n=12).

3.8. Blutverlust

Der dokumentierte Blutverlust belief sich bei der Mehrzahl der Eingriffe auf weniger als 200ml (81% aller Patienten). Nur bei längeren Operationszeiten,

insbesondere beim Frontoorbitalen Advancement, war der Blutverlust erwartungsgemäss höher, teilweise bis zu 800ml (siehe Abb.16).

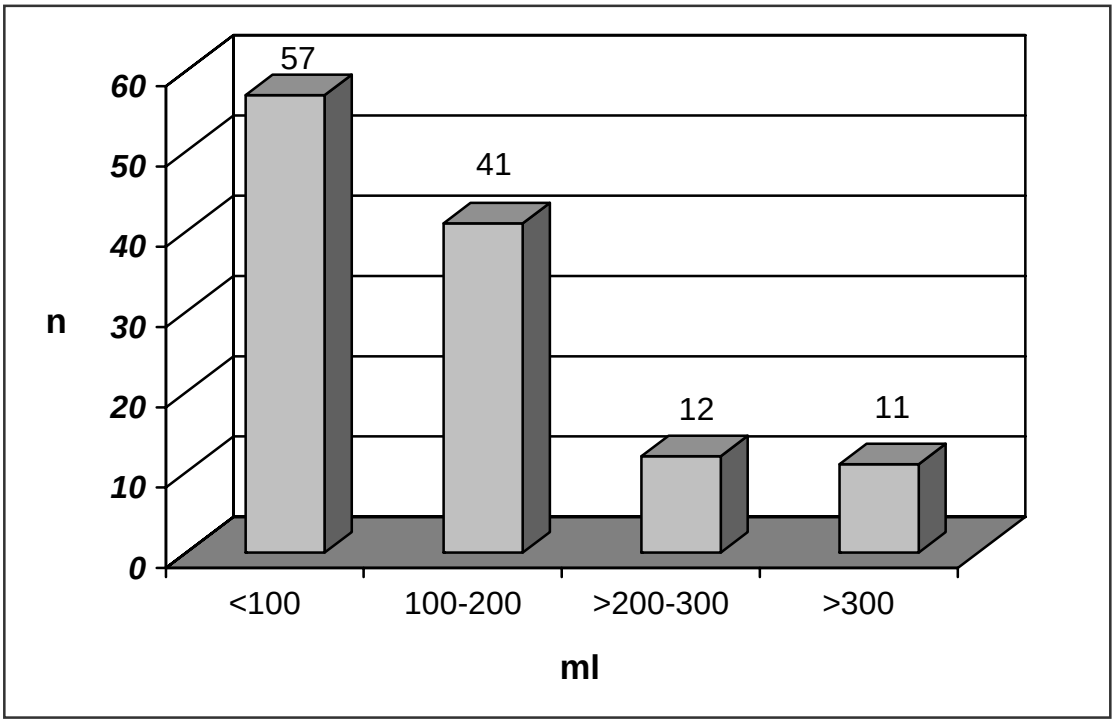


Abb.16: Intraoperativer Blutverlust aller Operationen (n=121)

Der mediane Blutverlust aller Operationen (n=121) betrug 100ml.

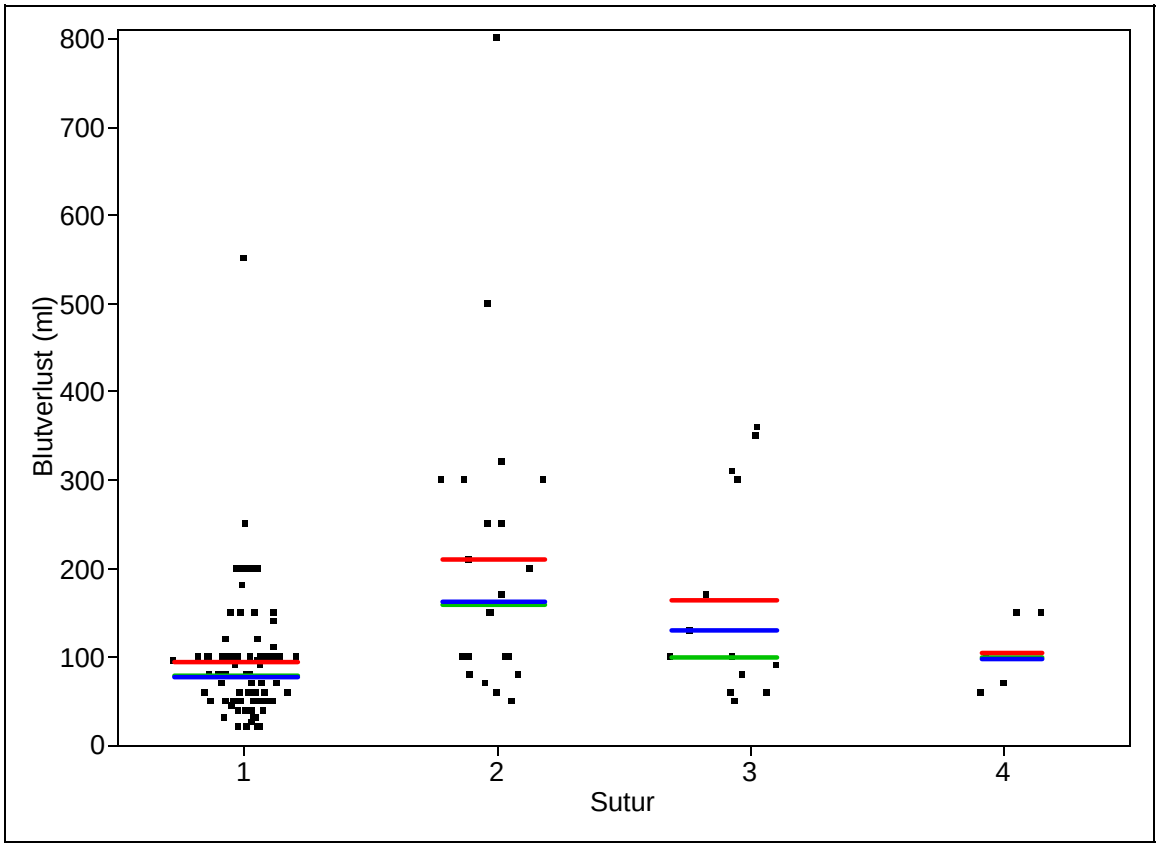


Abb.17: Mittelwerte Blutverlust, Vergleich der betroffenen Suturen: 1=Sagittal-, 2=Metopica-, 3=Coronar-, 4=Lambdanaht

Schädelnaht	Mean (Blutverlust)	GM (Blutverlust)	Median (Blutverlust)	n
Sagittal DIAGNOSE[**1**]	-0.161	0.047	-3.45	81
Metopica DIAGNOSE[**2**]	0.158	0.060	2.66	22
Coronar DIAGNOSE[**3**]	0.063	0.069	0.91	13
Lambda DIAGNOSE[**4**]	-0.060	0.099	-0.60	5

Tab.4: Blutverlust im Vergleich zur betroffnen Sutur

Die Patienten nach der operativen Korrektur einer Sagittalnaht-Synostose hatten einen signifikant geringeren Blutverlust als die Kinder nach Metopica- oder Coronarnaht-Synostose (siehe Abb.17 und Tab.4). Die Kinder nach Metopica-Synostose hatten tendenziell den höchsten Blutverlust, eine Signifikanz gegenüber den Patienten nach Coronar- und Lambdanaht-Synostose konnte

allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Fallzahlen der jeweiligen Gruppen sind hier allerdings gering, sodass eine eingeschränkte Aussagekraft der Ergebnisse besteht.

Der Blutverlust wurde zusätzlich nach der Operationsart ausgewertet (siehe Kapitel 3.16.)

3.9. Transfusionsmenge

Die substituierte Transfusionsmenge an Erythrozytenkonzentraten (EK) orientierte sich selbstverständlich in erster Linie am Blutverlust.

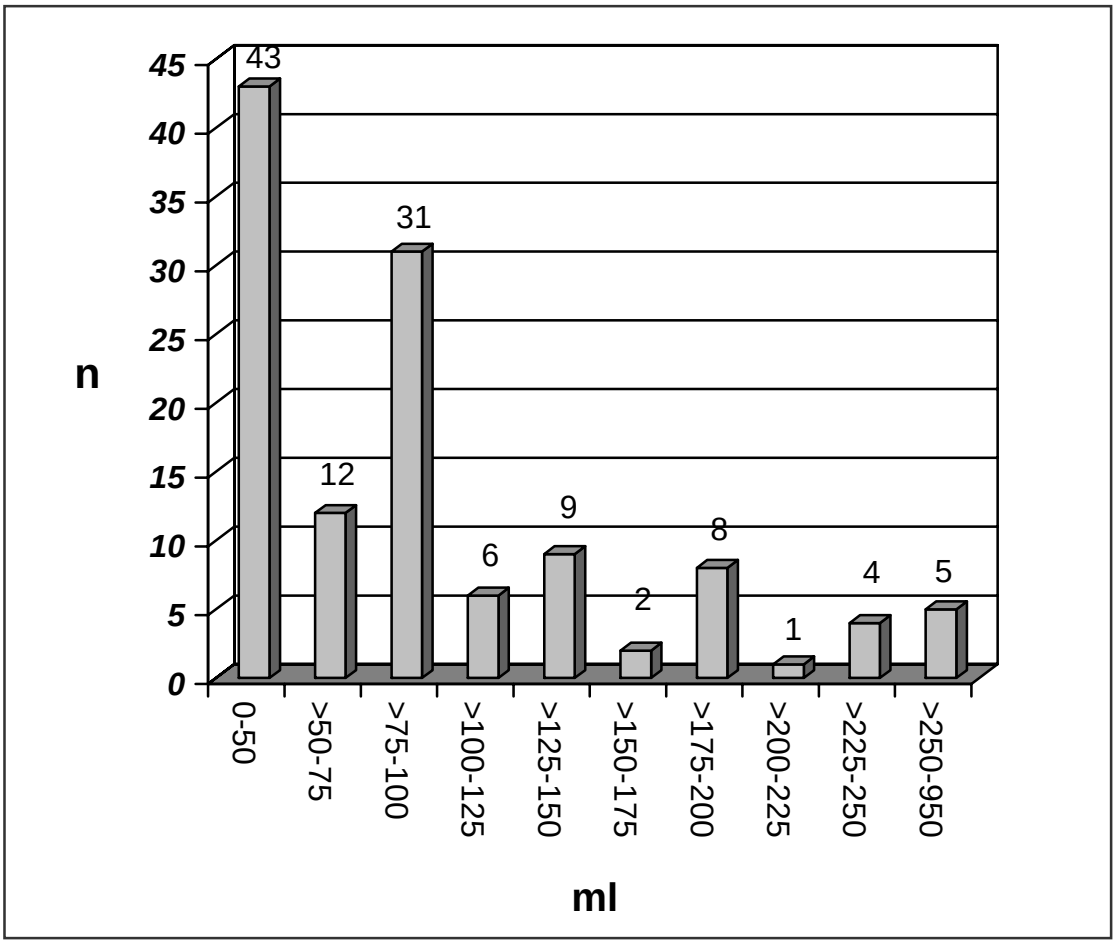


Abb.18: Gesamte perioperative Transfusionsmenge (Erythrozytenkonzentrate) aller Eingriffe in Milliliter (n=121)

Bei den meisten Operationen war die Transfusionsmenge unter 100ml (siehe Abb.18). Es wurde sowohl die intraoperativ substituierte Menge, als auch die postoperativen Transfusionen mit einbezogen.

3.10. Komplikationen

3.10.1. Intraoperative Komplikationen

Bei 4 Patienten kam es intraoperativ zu einer schweren Komplikation. Dies entspricht einer intraoperativen Komplikationsrate von 3 Prozent.

Beschrieben wurden 2 Luftembolien, eine direkt postoperative Asystolie bei einem Kind mit Herzschrittmacher und ein intraoperativer Kreislaufschock. Bei der Asystolie und beim Kreislaufschock war je eine Reanimation notwendig geworden. Bei beiden Kindern kam es zu schweren funktionellen Entwicklungsstörungen im Verlauf. Insgesamt kam es bei 5 Kindern (4%) zu späteren funktionellen Entwicklungsstörungen unterschiedlicher Schweregrade.

3.10.2. Postoperative Komplikationen

Die aufgetretenen Komplikationen wurden gemäss dem Schweregrad in Grad 1 bis 3 (siehe Kapitel 2.2.) eingeteilt:

Grad 1: Kleinere, lokale Wundheilungsstörungen oder eine Gastroenteritis.

Grad 2: Pneumonie oder ein postoperatives Hämoglobin unter 9,5 g/dl.

Grad 3: Schwere Komplikationen wie eine Sepsis oder das Auftreten von mehreren Komplikationen.

Insgesamt kam es bei 28 Prozent der untersuchten Patienten zu einer Komplikation unterschiedlicher Art. 6 Prozent der Patienten erlitten eine schwere Komplikation Grad 3 (siehe Abb.19).

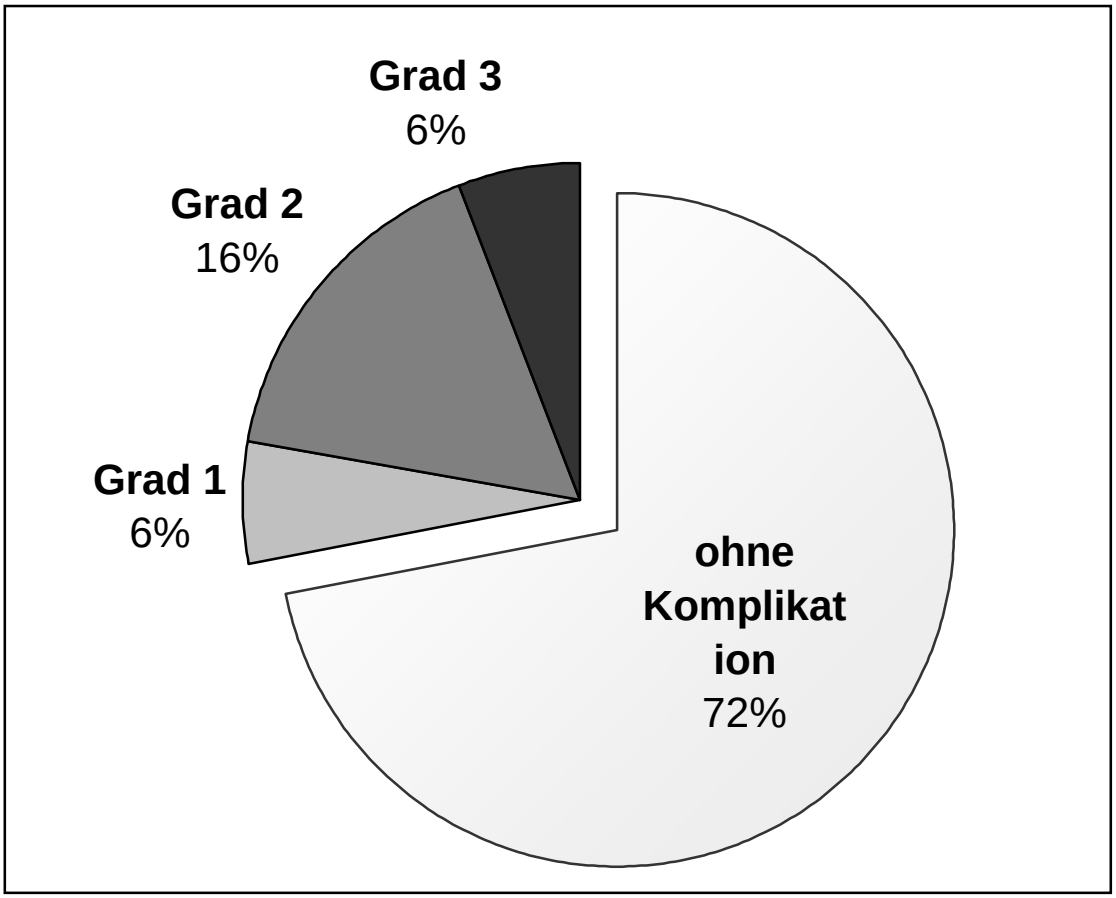


Abb.19: Schweregrade der postoperativen Komplikationen (n=121)

Eine perioperative Infektion mit Rotaviren wurde bei insgesamt 20 Kindern nachgewiesen. Dies entspricht einer sehr hohen Infektionsrate von 16,5%.

3.11. Postoperative Körpertemperatur

Postoperativ wurde die Körpertemperatur der Patienten jeweils 2 Mal täglich mit dem Ohr-Thermometer gemessen. Es wurde der täglich gemittelte Wert für die Statistik verwendet. Die Körpertemperatur war im Maximum zwischen 37,0° Celsius bis 40,2° Celsius. Erwartungsgemäss war der Anstieg der

Körpertemperatur am 1. postoperativen Tag im Rahmen des unmittelbar vorausgegangenen operativen Eingriffes am höchsten, im Verlauf nahm die Körpertemperatur stetig ab. Bei einigen Patienten war das Maximum der Körpertemperatur erst am 2. postoperativen Tag erreicht. Noch spätere Anstiege waren nur bei postoperativen Infekten wie Pneumonie und Sepsis zu beobachten (siehe Abb.20).

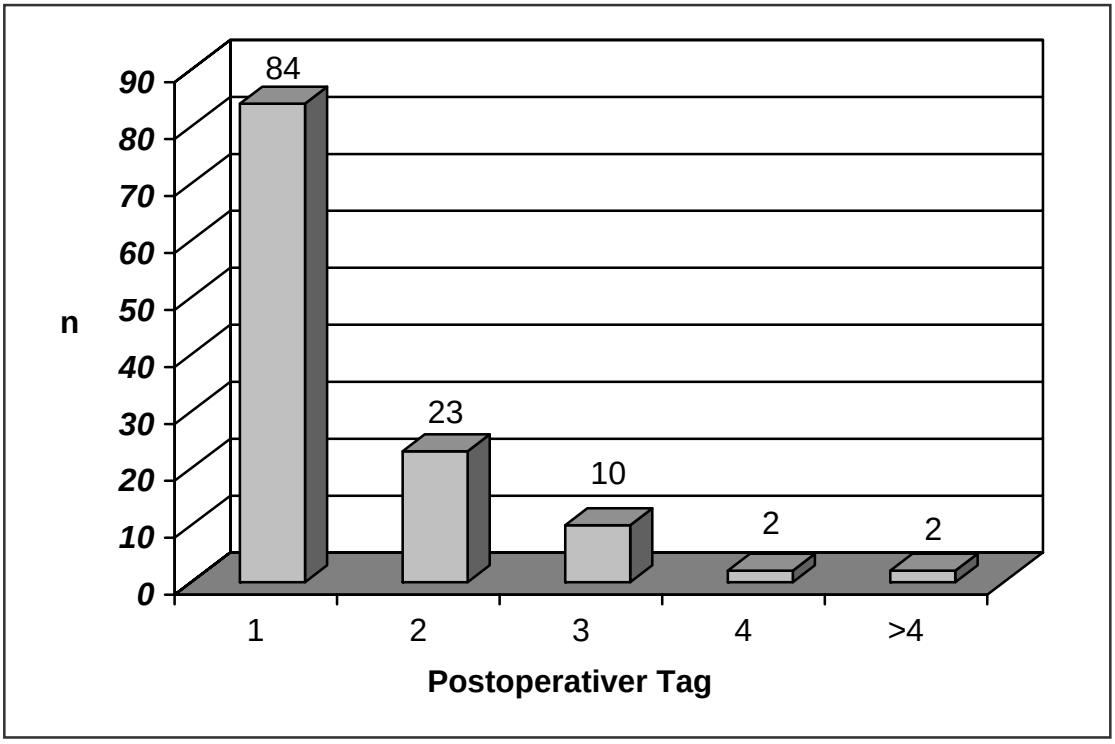


Abb.20: Zeitpunkt der maximalen Körpertemperatur der Patienten

3.12. Der zeitliche Ablauf der Behandlung

Der Durchschnitt des Zeitraumes der gesamten stationären Behandlung betrug 13,3 Tage. Nur 14 Prozent der Patienten waren 15 Tage und länger in stationärer Behandlung.

Die postoperative Hospitalisierung betrug im Durchschnitt 10,1 Tage. Das Minimum betrug 7 Tage bei einer einfachen osteoklastischen Trepanation, bis zu 14 postoperativen Tagen nach einem frontoorbitalen Advancement. 65 Prozent aller Patienten konnten bis zum 10. postoperativen Tag aus der stationären Behandlung nach Hause entlassen werden. Nur 3 Prozent der Patienten waren am 12. postoperativen Tag noch in stationärer Behandlung (siehe Abb.21).

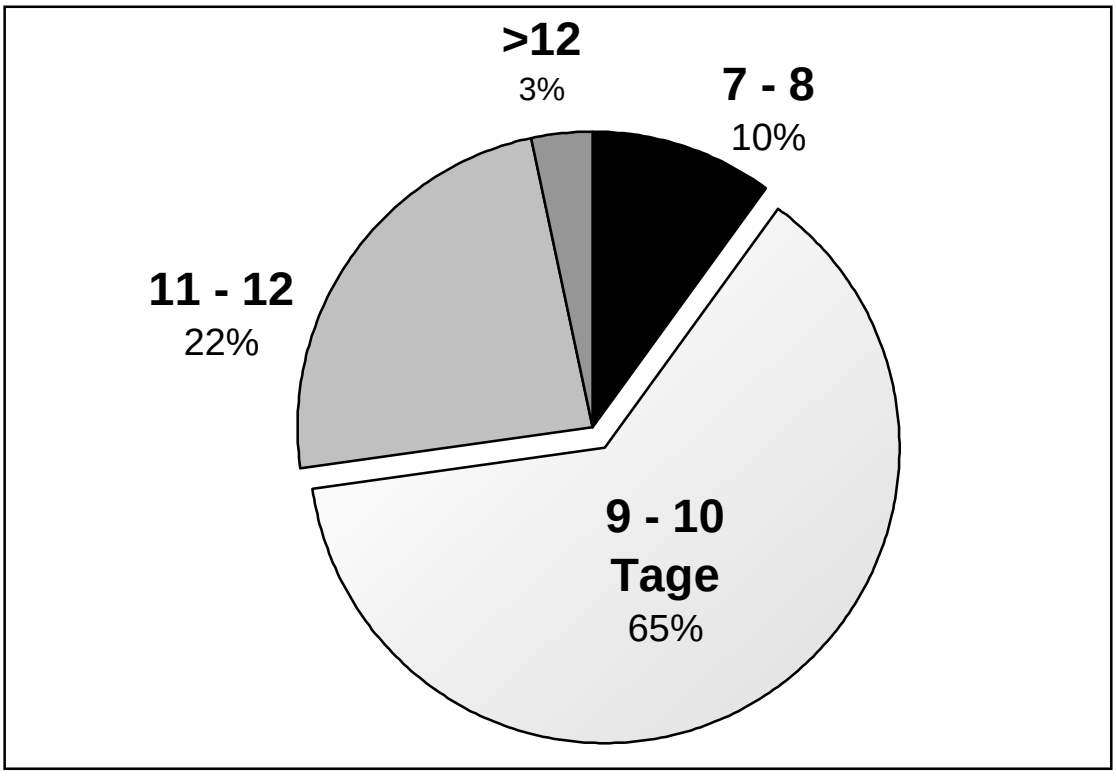


Abb.21: Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes (Tage)

Beim Vergleich der Zeiträume 1984 bis 1990 und von 1991 bis 2000 liess sich kein signifikanter Unterschied bei der Länge des stationären Aufenthaltes feststellen. Die Streuung der Werte war mit deutlichen Abweichungen sehr hoch.

Der Durchschnitt für den Zeitraum 1984 bis 1990 betrug 10,2 Tage, im Vergleich zu 9,9 Tagen im Zeitraum von 1991 bis 2000. Der Median beider

Beobachtungszeiträume war identisch mit 10 Tagen. Ein erwarteter verkürzter stationärer Aufenthalt in jüngerer Zeit konnte demnach nicht bestätigt werden.

3.13. Asymmetrien

Im Rahmen der Beurteilung der Ästhetik wurden objektive Parameter zur Bestimmung des naturgemäss schwierig zu messenden kosmetischen Ergebnisses gesucht. Die Symmetrie des Kopfes stellt eine der wichtigsten Voraussetzungen hierfür dar.

Bei insgesamt 59% (n=71) der Patienten wurde die Kopfform postoperativ als vollständig symmetrisch beschrieben. Eine leichte Unebenheit, welche optisch und nicht nur palpatorisch erkennbar war, gab es bei 9% (n=11) der Patienten. Stärkere Asymmetrien führten bei insgesamt 10 Patienten (8%) zu einem unbefriedigenden ästhetischen Ergebnis (siehe Abb. 22).

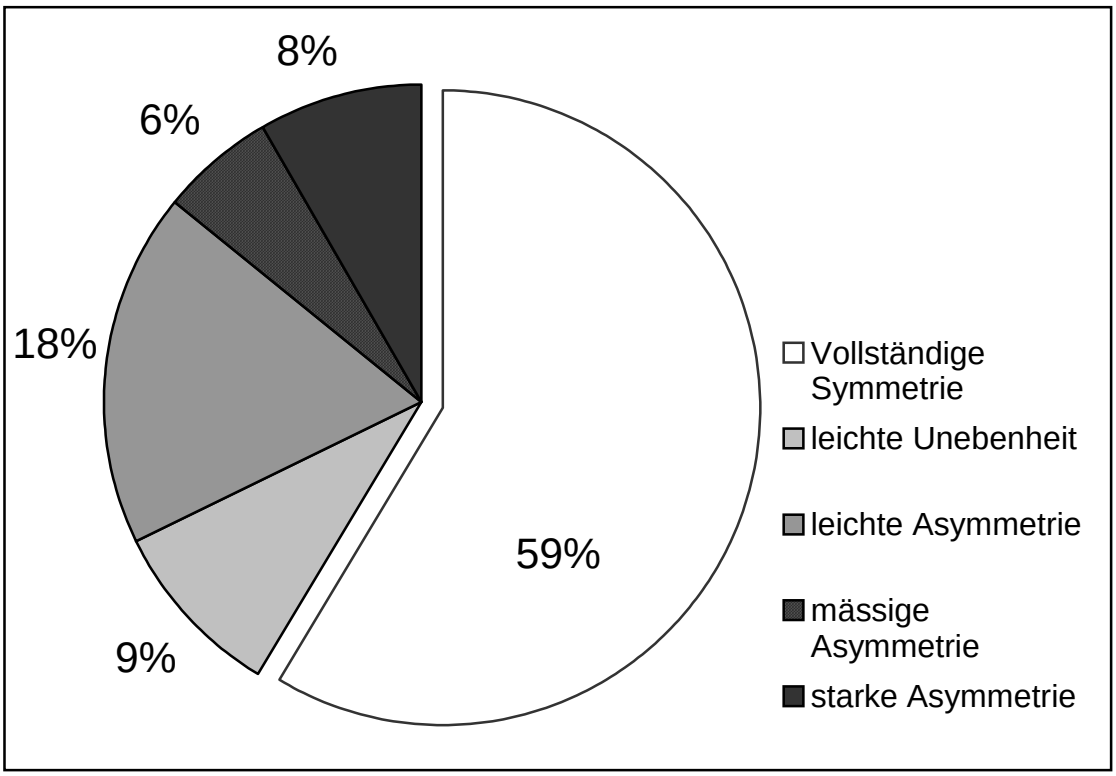


Abb.22: Ästhetisches Ergebnis und aufgetretene Asymmetrien (n=121)

3.14. Vergleich der subjektiven Beurteilung der Ästhetik Eltern/Ärzte

Zur weiteren Bestimmung des ästhetischen Ergebnisses wurde die Beurteilung der Eltern mit der Zufriedenheit der behandelnden Ärzte miteinander verglichen. Hierfür mussten die dokumentierten Angaben in einen ordinalen Skalentyp transformiert werden. Wir entschieden uns für die Verwendung der Schulnoten 1 bis 5, um ein besonders anschauliches Ergebnis zu erhalten.

Es wurden bei allen 121 Patienten Daten zur Einteilung in die entsprechenden Noten gefunden. Die Beurteilung war frühestens 6 Monate und spätestens 18 Monate nach der jeweiligen Operation. Die Note 6 wurde nicht vergeben, ein kosmetisch inakzeptables Ergebnis wurde mit 5 (mangelhaft) bewertet.

Beim Vergleich der beiden Gruppen (Ärzte/Eltern) divergierten die Werte sehr wenig. Der statistische Vergleich der Werte ist signifikant ($p<0,001$), das postoperative kosmetische Resultat wurde somit von beiden Gruppen gleich bewertet (siehe Abb. 23).

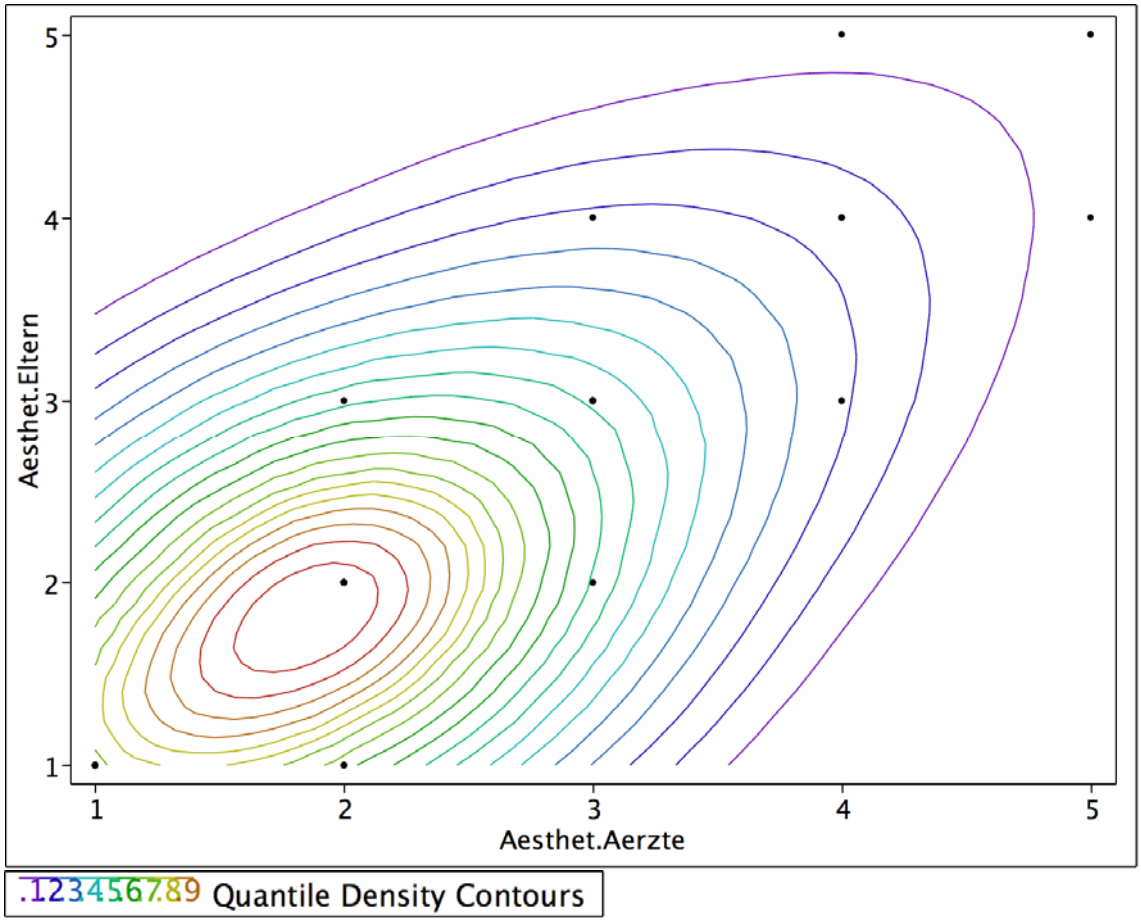


Abb.23: Postoperatives ästhetisches Resultat der beurteilenden Ärzte im Vergleich zu den Eltern (Nichtparametrische Dichte; Kernel Std beträgt bei der Variable Ärzte 0.790 und bei der Variable Eltern 0.810, $p<0.0001$)

3.15. Aufteilung der Ergebnisse bezüglich des Operationszeitpunktes

Der Einfluss des Operationszeitpunktes auf Blutverlust, Transfusionsmenge, Operationsdauer, Komplikationen, Asymmetrien und Ästhetik wurde im Folgenden untersucht. Hierzu wurden die Patienten in 3 Gruppen nach dem Lebensalter (in Monaten) am Operationszeitpunkt aufgeteilt (siehe Tab.5)

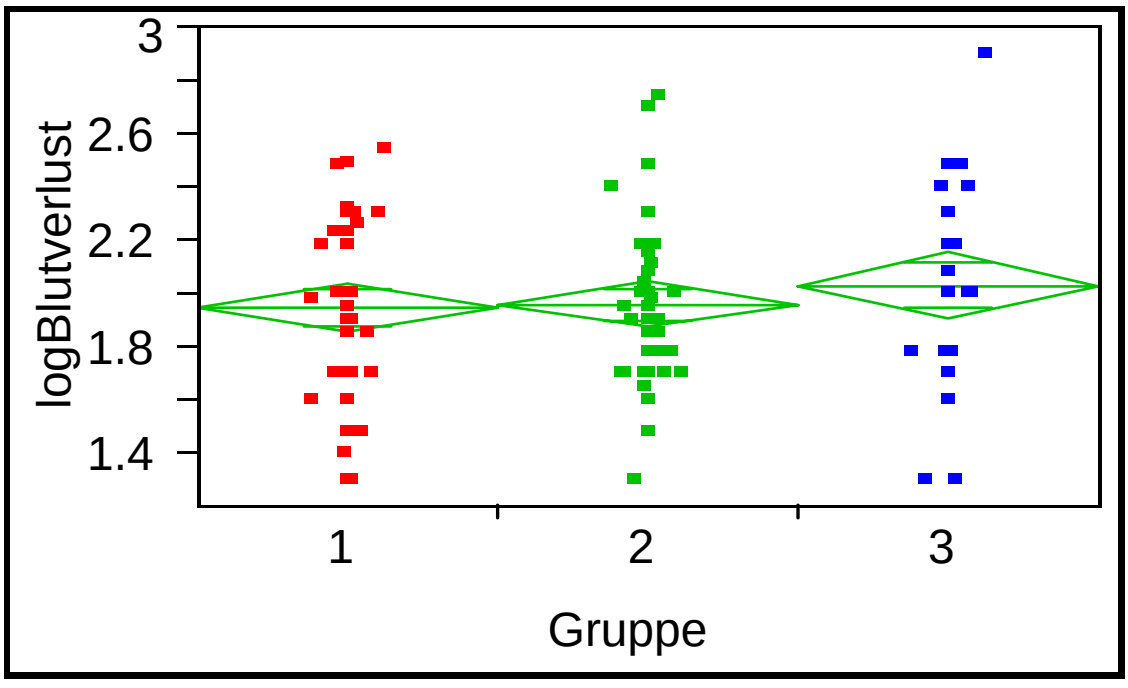
Operationszeitpunkt	Anzahl	Anteil
Gruppe 1 (0 – 6 Monate)	42	34,7%
Gruppe 2 (6 - 12 Monate)	55	45,5%
Gruppe 3 (älter als 12 Monate)	24	19,8%
Gesamtkollektiv	**121**	**100%**

Tab.5: Einteilung der Patienten nach dem Operationszeitpunkt in 3 Gruppen

Der grösste Teil der Kinder wurde mit weniger als 12 Monaten operiert (80,2%). 42 Kinder wurden bereits vor Erreichen des 6. Lebensmonats operiert (34,7%).

3.15.1. Vergleich intraoperativer Blutverlust und Transfusionsmenge

Bezüglich der Variablen Blutverlust und Transfusionsmenge gibt es keinen signifikanten Unterschied unter den 3 Gruppen (siehe Abb.24 und Tab. 4). Insgesamt liegt eine recht homogene Verteilung der Blutverlust-Menge vor mit einem leicht erhöhten Mittelwert bei den ältesten Kindern (Gruppe 3).



Gruppe	Anzahl n	Mittelwert	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
1	42	1.94	0.048	1.85	2.03

Gruppe	Anzahl n	Mittelwert	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
2	55	1.95	0.042	1.87	2.04
3	24	2.02	0.063	1.90	2.15

Abb.24: Oneway-Analyse Vergleich Blutverlust der 3 Altersgruppen (n=121)

3.15.2. Vergleich Operationsdauer

Vergleicht man den Logarithmus der Operationsdauer nach den vordefinierten 3 Gruppen, ergeben sich signifikante Unterschiede der Gruppe 3 im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen 1 und 2. Im Hinblick auf dieses Ergebnis haben wir die Gruppen 1 und 2 zusammengefasst und eine Überlebenszeitanalyse durchgeführt (siehe Abb.25). Sowohl nach dem Log-Rank-Test als auch nach dem Wilcoxon-Test ergeben sich signifikante Unterschiede (siehe Abb.25).

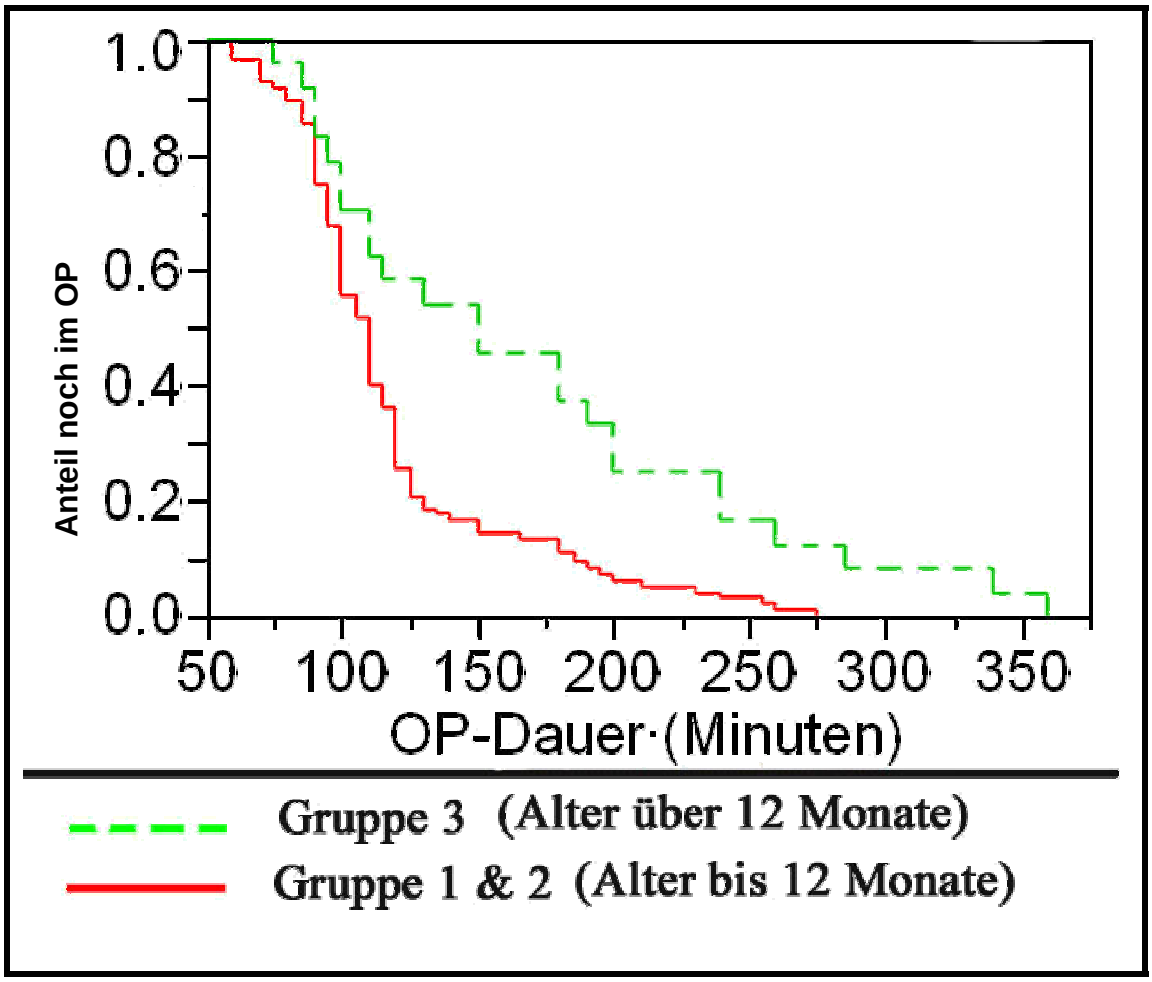
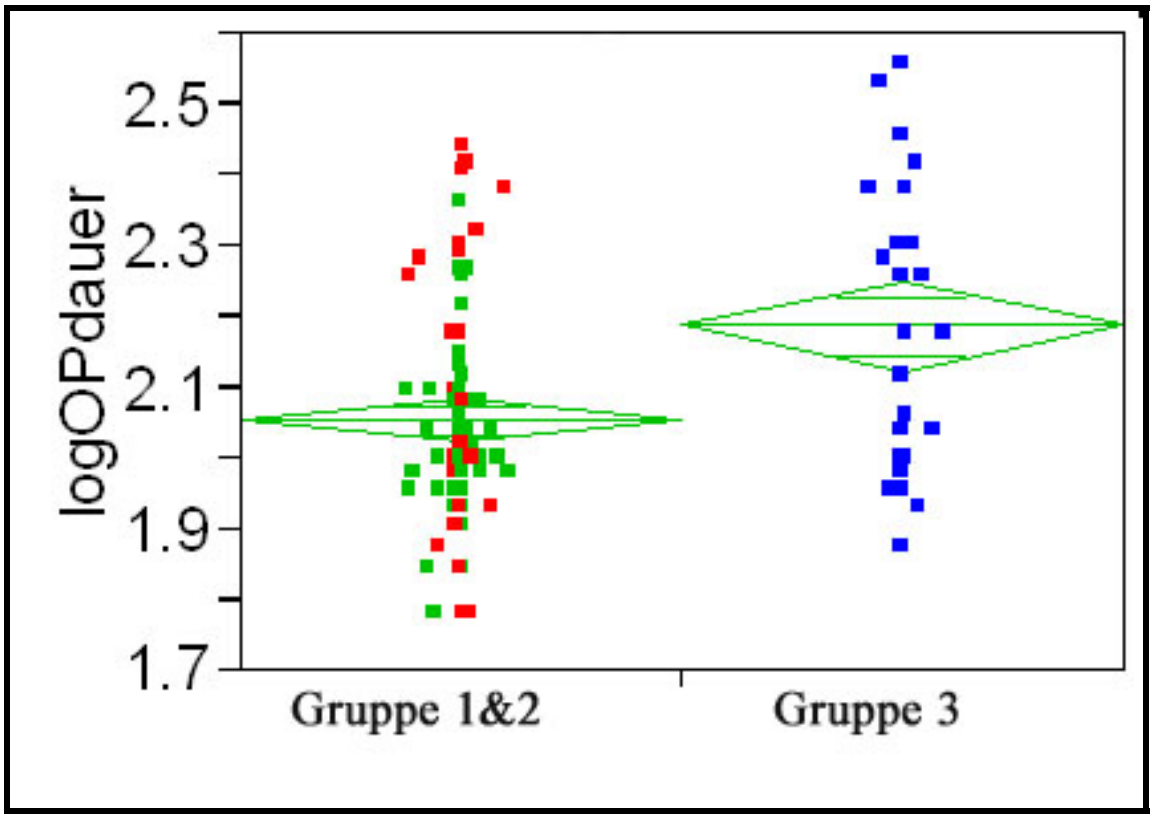


Abb.25: Überlebenszeitanalyse und Signifikanztests: Operationszeit nach Alter (Log-Rank-Test: ChiSquare 11.7, Prob>ChiSq 0.0006, Wilcoxon-Test: ChiSquare 6.7, Prob>ChiSq 0.0097)

Ein signifikantes Ergebnis findet man auch, wenn man den Logarithmus der Operationsdauer der Gruppen 1 und 2 mit denen der Gruppe 3 vergleicht. Hier beträgt der p-Wert 0.0002 (siehe Abb.26).



Quelle	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Gruppe 3	0.34	0.34	14.6877	**0.0002**
Gruppen 1&2	2.78	0.02		
C. Total	3.12			

Abb.26: Oneway-Analyse (logarhythmisch) – Vergleich Operationsdauer

Zusammenfassend kann man aus den Ergebnissen ableiten, dass bei unserem Patientengut die Operationsdauer bei älteren Kindern (über 12 Monate) signifikant höher lag als bei einem Operationszeitpunkt vor dem 12. Lebensmonat.

3.15.3 Vergleich Komplikationen

Bei den intraoperativen und postoperativen Komplikationen gibt es keinen Zusammenhang mit den Altersgruppen. In jeder Gruppe war das Auftreten der Komplikationen ähnlich häufig, signifikante Unterschiede konnten nicht ermittelt werden.

3.15.4. Vergleich von Asymmetrie und Ästhetik

Hinsichtlich der Asymmetrien wurde die Einteilung der Schweregrade 0-4 gemäss Kapitel 2.2 übernommen.

Bei der Zielvariable Asymmetrie gab es sich widersprechende Ergebnisse. Wird die Zahl der Asymmetrien als stetige Variable verwendet, ist kein signifikanter Zusammenhang der Gruppen festzustellen. Betrachtet man die Zielvariable Asymmetrien jedoch als ein nominales Ereignis, dann ergibt der Kontingenztafeltest sowohl nach Pearson als auch nach dem Likelihood-Ratio-Test einen signifikanten Unterschied. Es zeigt sich in diesen statistischen Tests ein Abnehmen des Auftretens postoperativer Kopf-Asymmetrien mit zunehmendem OP-Alter (siehe Abb.27). Der verwendete und abgebildete „Mosaic-Plot“ repräsentiert eine zwei-dimensionale Häufigkeitstabelle, wobei die Flächen der Rechtecke proportional der Häufigkeit entsprechen (siehe Abb.28).

Aufgrund der kleinen Fallzahlen und den widersprüchlichen Ergebnissen ist die Aussagekraft dieser Untersuchungen stark eingeschränkt.

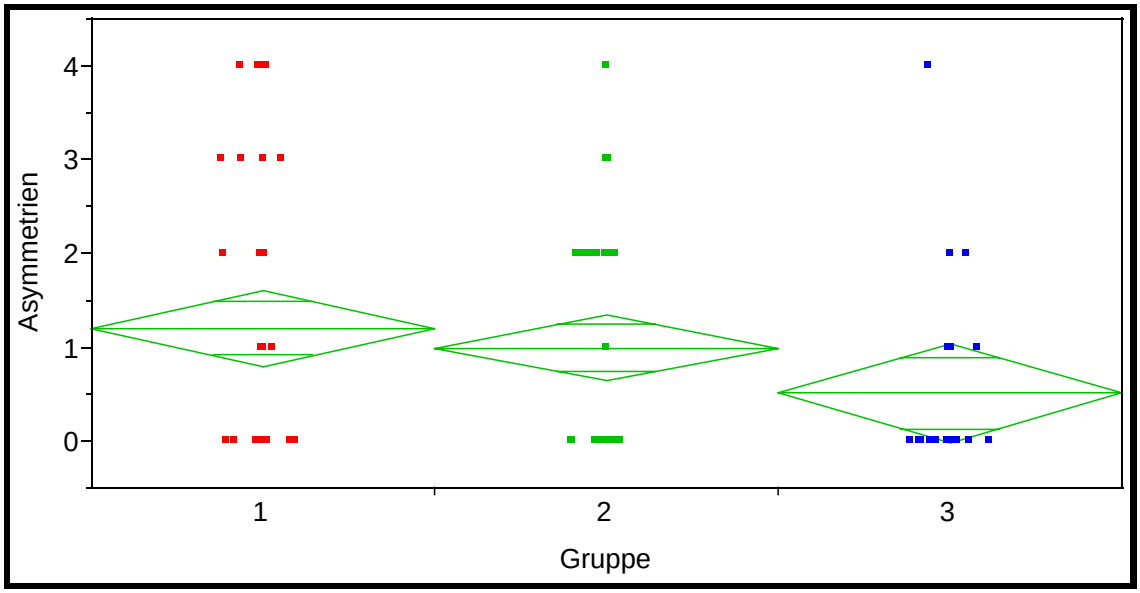
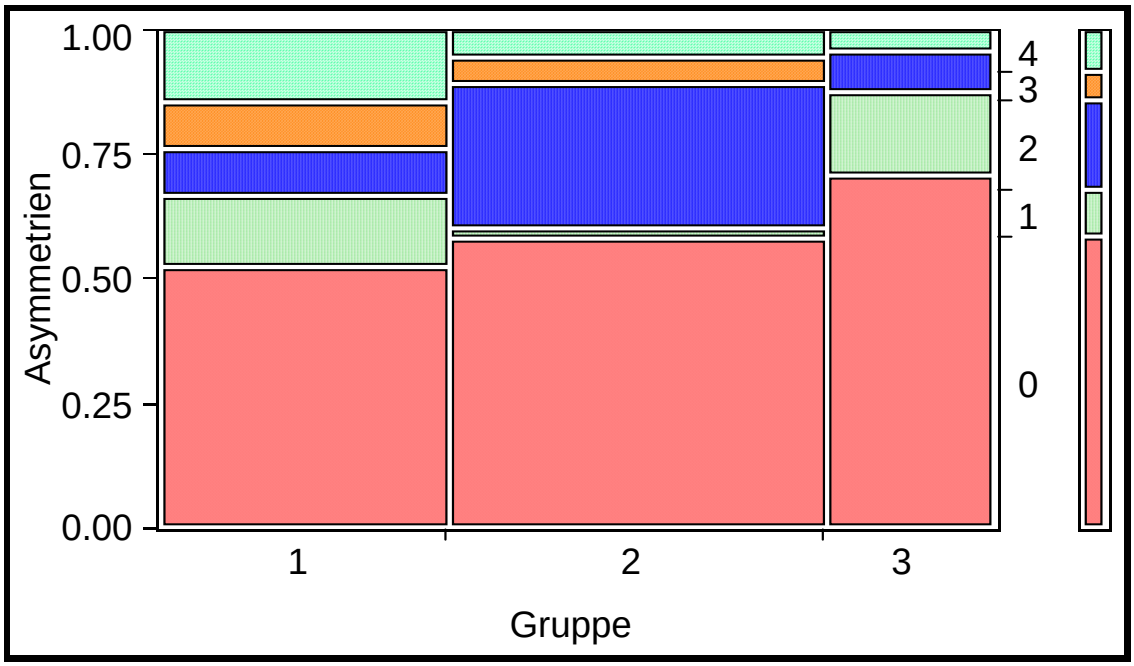


Abb.27: Oneway-Analyse– Vergleich Kopf-Asymmetrien nach Schweregrad 0-4



Quelle	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	8	10.50	0.0716
Error	109	136.11	
C. Total	117	146.61	
N	121		
Test		**ChiSquare**	**Prob>ChiSq**
Likelihood Ratio		21.0	0.0071
Pearson		18.7	0.0164

Abb.28: Kontinuitäts-Analyse / Mosaic-Plot: Vergleich Kopf-Asymmetrien

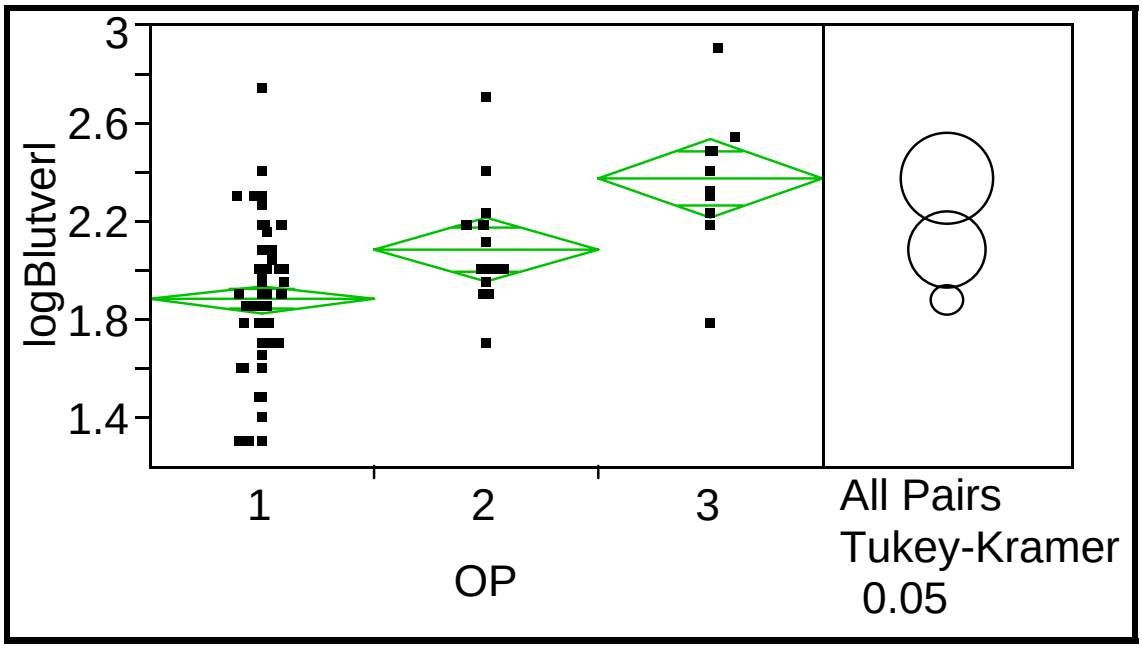
Zum Schluss wurden die Ergebnisse bezüglich der Ästhetik, wie sie die behandelnden Ärzte und die Eltern beurteilten, untersucht. Bei Verwendung der Zielvariable als nominales Kriterium bestehen keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

3.16. Aufteilung der Ergebnisse nach Art der Operation

Alle bereits beschriebenen Parameter wurden durch statistische Tests in Bezug zu den drei häufigsten Operationsarten (siehe Kapitel 3.6.) untersucht. Hierzu zählten die Osteoklastische Trepanation (OKT), die Osteoplastische Trepanation (OPT) und das Frontoorbitale Advancement (FOA).

Bei der Häufigkeit der beobachteten Asymmetrien, der postoperativen Komplikationen, der Dauer des stationären Aufenthaltes und des ästhetischen Ergebnisses wurden keine signifikanten Unterschiede bei den drei Operationsarten ermittelt.

Allerdings zeigt der intraoperative Blutverlust in diesem Zusammenhang ein eindeutiges Ergebnis (siehe Abb.29). Der statistische Test zeigt ein signifikantes Ergebnis für den Blutverlust zwischen den drei unterschiedlichen Operationsarten ($p<0,0001$). Bei der osteoklastischen Trepanation verloren die Patienten signifikant weniger Blut als bei den beiden anderen Operationsarten. Beim Frontoorbitalen Advancement war der grösste Blutverlust zu beklagen ($p<0,0001$).



Gruppen	Anzahl n	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
OP1 = OKT	90	1.88	0.028	1.82	1.93
OP2 = OPT	16	2.08	0.067	1.95	2.21
OP3 = FOA	11	2.37	0.080	2.21	2.53

Quelle	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
OP	2	2.69	1.34	18.96	**<.0001**
Error	114	8.08	0.07		
C. Total	116	10.76			

Abb.29: Oneway Analyse – Blutverlust nach Operationsart:
OP1= Osteoklastische Trepanation, OP2= osteoplastische Trepanation,
OP3= Frontoorbitales Advancement

IV. Diskussion

4.1. Studiendesign

Langzeitstudien nach kraniofazialen operativen Eingriffen spielen eine wichtige Rolle in der Determination der Indikationsstellung und Festlegung des Zeitpunktes der Operation. Von vielen Autoren wurde postuliert, dass die operative Rekonstruktion des Schädels das bestehende Risiko eines sich entwickelnden erhöhten Hirndruckes senkt *(Fok et al. 1992, Gault et al. 1990 a, Gault et al 1990 b, Lichtenberg 1960, Marsh 1995, Polley et al. 1998, Posnick et al. 1995a)*. Dies gilt für isolierte Synostosen der Schädelnähte wie auch für Kinder mit den bekannten Syndromen *(Posnick et al. 1995b)*. Zusätzlich wird durch die Operation eine Prävention bezüglich der weiter fortschreitenden Deformierung des Neuro- und Viszerokraniums betrieben. In dieser Studie analysierten wir retrospektiv für die Jahre 1984-2000 die Art und Anzahl der durchgeführten kraniofazialen Operationen sowie Morbidität und Langzeitergebnisse der Patienten an der Universität Tübingen.

4.2. Patientenkollektive

Die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter liegt mit 23% : 77% (1:3) zugunsten der Jungen. Das häufigere Auftreten von Kraniosynostosen bei Jungen ist bekannt und wurde von vielen Autoren mit grossen Fallzahlen bestätigt *(Breugem und Zeeman 1999, van der Kolk 1994)*. Man findet ein Verhältnis von Mädchen zu Jungen von 1 : 2,8 (*Virtanen et al. 1999)* bis zu 1:3,5 (*Hassler und Zentner 1990)*. Das Verhältnis Mädchen zu Knaben von 1:3,3 in unserer Studie ist mit diesen Daten vereinbar.

In der Studie von SHILLITO ET AL. wurde beschrieben, dass die Sagittalnahtsynostose die häufigste Art der Kraniosynostosen ist und mit einer Inzidenz von 1:1000 lebendgeborenen Kindern auftritt *(Shillito et al. 1992)*.

Erwartungsgemäss war dementsprechend auch bei dieser Untersuchung die Sagittalnaht am häufigsten betroffen. 67 Prozent der untersuchten Kinder wiesen diese Art der Schädelnahtsynostose auf. Die Häufigkeitsverteilung entspricht den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen *(Anderson und Geiger 1965, Junker 2002).*. SHILLITO ET AL. fanden einen Anteil von 56% bei 525 Patienten *(Shillito et al. 1999).*

Der Terminus Plagiozephalus (Schiefschädel) ist rein deskriptiv *(Hansen und Mulliken 1994)* und wird nicht nur bei einer isolierten Synostose der Sutura coronalis verwendet, sondern auch bei Mitbeteiligung der Lambdanaht. Das gemeinsame Auftreten beider Synostosen wurde im untersuchten Patientengut nur ein einziges Mal entdeckt, wohingegen diese Verbindung nach Angaben anderer Autoren oft auftreten soll. Die Assoziation wurde als zuerst von PERSING und JANE beschrieben *(Persing und Jane 1991).*

4.3. Symptomatik und Operationsindikation

Kraniofaziale Fehlbildungen treten in einer Häufigkeit von ungefähr 1:1000 bis 4:1000 bei Menschen aller ethnischer Gruppen auf *(van der Kolk 1994)*. Die Kinder können bereits frühzeitig durch funktionelle Störungen auffallen, welche eine klar altersabhängige Dynamik zeigen. Frühsymptome können Unruhe, Schlafstörungen, Kopfschmerz, Erbrechen und Trinkschwäche sein. Mit fortlaufendem Wachstum, und damit steigendem Hirndruck, können gelegentlich zerebrale Anfälle auftreten. Mit zunehmender Behinderung des Hirnwachstums können je nach Schweregrad der Synostose bereits in den ersten Lebensjahren Wachstumsretardierungen und Visusverluste durch eine Optikusatrophie auftreten. Zusätzlich sind zerebrale Durchblutungsstörungen mit umschriebenen Hirninfarkten und Liquorzirkulationsstörungen mit Erweiterung der Ventrikelräume und Ausbildung eines Hydrozephalus möglich.

Im dritten Lebensjahr erreicht das Hirn 80% des Erwachsenenvolumens. Das entstehende Missverhältnis zwischen Volumen der Schädelkapsel und dem wachsenden Gehirn bei einer vorhandenen Kraniosynostose führt zur intrakraniellen Drucksteigerung *(Renier et al. 2000).* Die zusätzliche Mittelgesichtshypoplasie bedingt zudem häufig eine Einengung des Nasen-Rachen-Raumes mit resultierenden rezidivierenden Paukenergüssen und Mittelohrentzündungen. Durch die chronische Mundatmung sind weiterhin Zahnkaries und Gingivitiden häufige Begleiterkrankungen.

Die verschiedenen kraniofazialen Operationen haben zum gemeinsamen Ziel, den Hirndruck zu senken und die zu erwartende oder bestehende Deformität des Schädels zu verhindern bzw. eine harmonische Schädelform zu rekonstruieren. Es gibt daher 2 eindeutige Operationsindikationen. Erstens das Ziel, einen präoperativ bestehenden, erhöhten intrakraniellen Druck zu senken oder einer intrakraniellen Drucksteigerung vorzubeugen, und zweitens eine bestehende Schädeldeformität zu beseitigen *(Colak et al. 1992).* Die prophylaktischen Operationsindikationen werden dadurch begründet, dass organische Beeinträchtigungen nicht immer klinisch zu erkennen sind. So konnte bei klinisch unauffälligen Patienten nuklearmedizinisch eine zerebrale Minderperfusion festgestellt werden, die sich nach der Operation besserte (*Sen et al. 1995*).

Zusätzlich werden Kinder mit Schädeldeformitäten oft stigmatisiert, weswegen eine Operation auch aus rein ästhetischen Gesichtspunkten gerechtfertigt sein kann. Psychosoziale Probleme im zwischenmenschlichen Bereich können so vermieden werden *(Barritt et al. 1981, Shillito 1992).*

Der Operationszeitpunkt lag bei dem grössten Teil der Kinder im ersten Lebensjahr (80,2%). Andere Universitätskliniken in Deutschland legen den Operationszeitpunkt sehr ähnlich fest. In Freiburg im Breisgau wurden

kraniofaziale Eingriffe zu 73,6% im ersten Lebensjahr durchgeführt (*Junker 2002*).

Es wurde in dieser Studie zusätzlich das Alter der Kinder zum Operationszeitpunkt genau untersucht. Beim Vergleich der Patienten von 1984-1990 und von 1991-2000 fiel ein höheres durchschnittliches Alter bei den Patienten ab 1991 auf. Aufgrund der unterschiedlichen Varianzen der Werte wurde zur Beurteilung einer Signifikanz der Welch-Test verwendet. Er zeigte ein signifikantes Ergebnis ($p<0.0366$), was für eine spätere Operation ab dem Jahr 1991 spricht. Die Planung der Operation ist, wie bereits erwähnt, zunächst vom weiteren klinischen Verlauf und vom Schweregrad der Befunde abhängig. Sofern von der Symptomatik zulässig, ist ein höheres Alter der Kinder von Vorteil. Die Patienten verkraften den Blutverlust besser und der Knochen ist für Operationen mit Osteosynthese stabiler. JUNKER untersuchte den Einfluss des Operationszeitpunktes auf die postoperative Entwicklung der Kinder. Hier zeigten die innerhalb der ersten drei Lebensmonate operierten Kinder eine verzögerte sprachliche Entwicklung und schlechtere Schulleistungen gegenüber dem restlichen Kollektiv. Die spätere motorische Entwicklung war unabhängig vom Operationszeitpunkt. Die Studie analysierte insgesamt 72 Eingriffe (*Junker 2002*).

4.4. Erhöhter Hirndruck

Klinisch und radiologisch war präoperativ bei den untersuchten Kindern in vielen Fällen ein erhöhter Hirndruck festzustellen. Dies stellt eine der absoluten Operationsindikationen dar (siehe Kapitel 4.3.). Es ist in mehreren Studien bewiesen worden, dass sich der Hirndruck postoperativ senkt *(Powirtowski 1974, Renier et al. 1982)*. Im vorliegenden Patientengut war präoperativ ein erhöhter Hirndruck an Hand klinischer Symptome in 7 Fällen (6%) nachgewiesen worden.

Klinische Zeichen für einen erhöhten Hirndruck sind Unruhe oder von der Nahrungsaufnahme unabhängiges Erbrechen. Auch symptomatische epileptische Anfälle können auftreten. Eventuell ist die grosse Fontanelle prallelastisch vorgewölbt. Besteht der erhöhte Hirndruck über lange Zeit, so kann die mentale Entwicklung der Kinder beeinträchtigt werden, da Hirngewebe geschädigt wird *(Renier et al. 1982)*.

Da die Messung des intrakraniellen Druckes nicht zur obligaten präoperativen Untersuchung gehörte, war das Auftreten mit 6% im erwarteten Bereich. Andere Studien beschrieben jedoch trotz grösseren Fallzahlen keinen einzigen Fall *(Breugem und Zeeman 1999)*.

Das Auftreten eines Papillenödems als Indikator für einen erhöhten Hirndruck ist hoch spezifisch (97%), leider ist jedoch die Sensitivität altersabhängig, wie TUITE ET AL. feststellten *(Tuite et al. 1996)*. Sie beschrieben 100% Sensitivität bei Kindern, welche älter als 8 Jahre alt waren. Bei jüngeren Patienten wurde in dieser Studie der bestehende, erhöhte Hirndruck jedoch nur in 22% der Fälle diagnostiziert. Die regelmässige präoperative ophthalmologische Untersuchung ist trotzdem als obligat anzusehen. Bei Kindern mit erhöhtem Hirndruck, die klinisch unauffällig sind, können jedoch bis zu 25% pathologische VEP, also visuell evozierte Potentiale, aufweisen. Die Messung der VEP scheint also ideal zu sein, um frühzeitig eine Beteiligung der Sehbahn zu diagnostizieren *(Mursch et al. 1998)*.

Obwohl einige Autoren einen engen Zusammenhang von Kraniosynostosen mit der Bildung eines Hydrozephalus beschrieben haben, wurde in den umfangreichen Untersuchungen von SHILLITO und MATSON kein einziger Fall erwähnt *(Shillito und Matson 1968)*. In vorliegender Untersuchung wurde nur ein einziger Hydrozephalus präoperativ diagnostiziert (0,8%).

In verschiedenen Studien wurde bewiesen, dass Kinder mit nicht-syndromalen Synostosen einer oder mehrerer Schädelnähte sowohl prä- als auch postoperativ kein kleineres Schädelvolumen besitzen als die Normpopulation *(Gault et al. 1990 a, Gault et al. 1990 b, Posnick et al 1995 b, Roden et al. 1989).* Im Gegensatz dazu zeigten POLLEY ET AL., dass das Schädelvolumen präoperativ und postoperativ sogar tendenziell grösser ist als das der Normbevölkerung entsprechenden Alters, allerdings ohne Signifikanz *(Polley et al. 1998).* Aufgrund dieser Ergebnisse könnte man annehmen, dass durch eine Operation keine funktionelle Verbesserung zu erwarten ist. Dagegen spricht, dass allgemein die Spannung sowohl vom vorherrschenden Druck als auch vom Radius eines Körpers abhängig ist. Es kann also auch ohne direkte Vergrösserung des Schädelvolumens zu einer Reduktion der Spannung des Gehirns an die Kalotte kommen. Dies erklärt auch die intraoperativ deutlich zu sehende Spannung des Hirns an die innere Kalotte im Bereich der frühzeitig verknöcherten Suturen *(Polley et al. 1998).*

FOK ET AL. konnte bei weniger als 10 Prozent seiner Patienten ein unterdurchschnittliches Schädelvolumen feststellen *(Fok et al. 1992).* Er kam zu der Schlussfolgerung, dass es keine direkte Korrelation zwischen Hirnvolumen und Hirndruck gibt. Es wird heutzutage zunehmend angenommen, dass der gemessene intrakranielle Druck ein wenig sensitiver Parameter zur Beurteilung der vorherrschenden Hirn-Physiologie darstellt. Es werden weitere Studien benötigt, um den Zusammenhang zwischen den morphologischen und physiologischen Gegebenheiten im Hirngewebe zu untersuchen. Nichtinvasive Untersuchungen wie die Analyse des Blutstromes und die Blutgasanalyse spielen hierbei eine weitere wichtige Rolle *(Charbel et al. 1997, Hoffmann et al. 1995).*

In den letzten Jahren wurde zunehmend den Knochenussuren bis hin zur Ausbildung eines Wolken- oder Lückenschädels, wie es im Röntgenbild oder im Computertomogramm nachgewiesen werden kann, Bedeutung beigemessen.

4.5. Operationstechniken

4.5.1. Totale Kraniektomie

Mit dieser Technik wird eine sehr zuverlässige Druckentlastung erzielt. Im Verlauf der Reossifikation kann es zur unvollständigen Verknöcherung des Schädeldaches mit knolligen Deformationen kommen. Die Gefahr erhöht sich mit zunehmendem Alter der Patienten *(Mühling 2000).*

4.5.2. Frontoorbitales Advancement

Das Ausmass der Vorverlagerung richtet sich nach der Stärke der Wachstumshemmung und dem individuellen Erscheinungsbild. In Hinblick auf das zu erwartende Wachstum wird eine Überkorrektur vorgenommen. Anschliessend erfolgt die Modellierung des frontalen Knochendeckels zur Anpassung an das ausgeformte und vorverlagerte frontoorbitale Segment. Die Knochenfragmente werden in der korrigierten Lage fixiert.

Die Fixierung der remodellierten Schädelanteile in ihrer neuen Position stellt ein wesentliches Problem beim Frontoorbitalen Advancement dar. Die geschaffenen Lücken sollen nicht sofort wieder verknöchern. Die Knochenstücke sollen nicht in ihre Ausgangsposition zurückfallen (Relapse), aber dem wachsenden Gehirn auch keinen erneuten Widerstand entgegensetzen. Zur Fixierung kommen seit mehreren Jahren im frontalen Bereich vorrangig resorbierbare Osteosynthese-materialien zum Einsatz (siehe Kapitel 4.14.).

Weitere wichtige Faktoren sind die frühzeitige Operation der Kinder sowie das Belassen breiter Knochenlücken, um einer frühzeitigen Resynostosierung entgegenzuwirken. Der optimale Operationszeitpunkt liegt zwischen dem sechsten und dem zwölften Lebensmonat. Bei der Verwendung von nicht resorbierbarem Osteosynthesematerial ist eine frühzeitige Entfernung des inserierten Materials notwendig, um eine erneute Wachstumsbehinderung zu

vermeiden und um das Einwachsen des Osteosynthesematerials weitgehend zu verhindern. Dieses als PAIT-Effekt (**P**assive und **A**ktive **I**ntrakranielle **T**ranslokation) bekannte Phänomen *(Schmidt 2003)* entsteht durch appositionelles Wachstum überhalb und Resorption unterhalb der Osteosyntheseplatte. Werden die Osteosynthesematerialien über einem Wachstumszentrum angelegt, so kombinieren sich beide Effekte, das Einwachsen der Implantate findet beschleunigt bereits innerhalb weniger Wochen statt.

4.5.3. Okzipitales Advancement

Die Lambdanahtsynostose wird unter den Kraniosynostosen hinsichtlich Ihrer Inzidenz, Diagnostik und Behandlung am meisten kontrovers diskutiert *(van der Kolk und Carson 1994)*.

Zur operativen Therapie der Lambdanaht-Synostose werden in der Literatur unterschiedliche Verfahren angegeben. Diese erstrecken sich von Suturotomien (*Podesta et al. 1985, Shillito 1992*), partiellen oder totalen Craniektomien (*McComb 1991)* bis zum Reshaping der parietookzipitalen Region *(van der Kolk et al. 1993, Pollak et al. 1996, Thaller et al. 1992)*. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der erneuten vorzeitigen Verknöcherung der Suturen bzw. durch die nicht standardisierten Verfahren des Reshapings häufig nicht zufrieden stellend *(Carson et al. 1992)*.

Die Operationsindikation wird bei der Lambdanaht-Synostose meist rein klinisch gestellt (*Thaller et al. 1992*). Bei diskreter einseitiger Abflachung besteht keine Operationsindikation. Die Schädeldeformität kann ebenfalls im Bereich der behaarten Kopfhaut ästhetisch unauffällig ausgeglichen werden. Bei unilateraler Fusion ist die Indikation bei stärkerer Ausprägung und bei Progression der Abflachung gegeben. Eine chirurgische Therapie ist bei allen Kindern mit

bilateraler Synostose indiziert. Eine absolute Indikation zur sofortigen Operation ist wie immer bei Vorliegen eines erhöhten intrakraniellen Druckes gegeben.

Da die Verfahren der Suturotomien sowie der partiellen oder totalen Kraniektomien wegen vorzeitiger und teilweise irregulärer Reossifikation häufig nicht zufrieden stellende Ergebnisse erbrachten, wurden verschiedene Verfahren des Reshapings der parietookzipitalen Region entwickelt. Veröffentlicht sind Arbeiten über die sternförmige oder spiralförmige Osteotomie *(van der Kolk et al. 1993, van der Kolk und Carson 1994)*, der Austausch von rechter und linker parietookzipitaler Hälfte *(Carson und Dufresne 1992, McComb 1991)* sowie der „occipital-rotation flap“ *(Carson und Dufresne 1992)*, der Austausch von biparieto-okzipitalen Segmenten *(van der Kolk und Carson 1994)* und das Okzipitale Advancement *(Sailer et al. 1998, Zöller 1998)*.

4.6. Schädelwachstum

Nach unserer postoperativen Beobachtungszeit konnten wir feststellen, dass sich die Mehrheit der Kinder auf Ihrer präoperativ bestimmten Wachstumskurve weiterentwickelten. Das Wachstum des Kopfumfanges folgte demnach einer Wachstumskurve, die dem Normalverlauf von Kindern ohne Kraniosynostosen entspricht. Andere Arbeitsgruppen haben bereits in der Vergangenheit ähnliche Resultate beschrieben *(Grätz et al. 1998, Prader et al. 1998, Sailer et al. 1998)*.

GRÄTZ ET AL. stellte bei seinen retrospektiven Untersuchungen nach einem Frontoorbitalen Advancement einen tendenziellen Sprung in eine niedrigere Perzentile fest *(Grätz et al. 1998)*. Bei syndromalen Kraniosynostosen blieben 48% im Verlauf der postoperativ angenommenen Perzentilenkurve, 48% zeigten einen Wechsel auf eine Niedrigere und 1 Patient auf eine höhere Perzentilenkurve. Alle Kinder hatten einen Plagio- oder Trigonozephalus. Es

wurde kein signifikanter Unterschied im Wachstumsverhalten zwischen syndromalen und isolierten Kraniosynostosen beobachtet.
Hinsichtlich einer Gesamtbeurteilung ist dadurch das kraniofaziale Wachstumsverhalten nach einem Frontoorbitalen Advancement und nach einer Osteoklastischen Trepanation als günstig zu bewerten.

4.7. Komplikationen

Beim Vergleich der Komplikationen mit anderen Publikationen (siehe Tab.6) wurden nur die schweren intraoperativen- und direkt postoperativen Komplikationen (siehe Kapitel 3.10.) mit einbezogen. Folgeoperationen mit etwaigen zusätzlichen Komplikationen wurden nicht bewertet. Leichte Komplikationen wie Wundinfektionen wurden beim Vergleich ebenfalls nicht mit einbezogen.

Intraoperativ ist die Luftembolie eine sehr gefürchtete Komplikation. Sie gehört leider zu den häufigsten Komplikationen bei kraniofazialen Operationen. In unserer Studie kam es bei 2 Patienten zu einer intraoperativen Luftembolie, was eine Häufigkeit von 1,7% entspricht. In der Literatur wird das intraoperative Auftreten einer Luftembolie mit 14,6% bis 66% angegeben (*Schregel und Werner 1995*).

BREUGEM und ZEEMAN erwähnten 3 grosse postoperative Komplikationen und 1 Todesfall, dies ergibt eine Häufigkeit von 4,3% *(Breugem und Zeeman 1999)*. COLAK ET AL. beschrieb bei 143 Kindern 11 schwere postoperative Komplikationen mit Todesfolge, in 10 Fällen infolge von Kreislaufversagen, Sepsis und Nachblutungen *(Colak et al. 1992)*. Das Auftreten von Komplikationen ist hier unter Verwendung älterer Operationstechniken etwas höher (7,7%) als beim Tübinger Patientenkollektiv (5,8%). In diversen Studien

sind die Art und Schwere der Komplikationen nicht erwähnt, sodass leider nur eine eingeschränkte Vergleichbarkeit besteht.

Postoperativ wurden kleine Wundheilungsstörungen bei insgesamt 7 Kindern (6%) beschrieben. Hierzu zählten lokale Rötungen (n=5) der Narbe und kleine Dehiszenzen (n=2). Diese Wunden heilten jeweils problemlos ohne eine Revision oder besonderer Therapie.

Grössere Wundinfektionen wurden im vorliegenden Patientengut keine beobachtet. Ein kombiniertes Patientengut von WHITAKER ET AL. zeigte 35 grössere Infektionen bei 793 Patienten *(Whitaker et al. 1979)*. Dies ergibt eine Häufigkeit von 4,4%, und liegt demnach deutlich höher als die Ergebnisse dieser Studie. FEARSON ET AL. beschrieb eine Häufigkeit von 2,5% an postoperativen Infektionen nach kraniofazialer Chirurgie, wobei 85% aller Infektionen erst bei Folgeeingriffen oder Revisionen auftraten (*Fearson et al. 1997*). Übereinstimmend wird festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit entzündlicher Ereignisse mit dem Alter der Patienten und der Operationszeit zunimmt *(David und Cooter 1987, Israele und Siegel 1989)*.

In unserer Studie mussten 2 Kinder wegen Korrekturen der Schädelplastik bei einem mangelhaften ästhetischen Ergebnis (1,7%) und 1 Kind wegen eines Hämatoms nachoperiert werden (0,8%). Zu einer Komplikation oder Infektion kam es bei den Folgeeingriffen nicht.

1 Kind (0,8%) unseres Patientengutes entwickelte postoperativ unabhängig von der Schädelnahtsynostose im postoperativen Verlauf ein Hygrom. In diesem Fall war eine Spülung des Hygroms mit konsekutiver Implantation einer Hirndrucksonde notwendig geworden. Da es sich um keine direkte Komplikation des Eingriffes handelte, wurde der Folgeeingriff nicht in die Statistik miteinbezogen.

Eine perioperative Infektion mit Rotaviren wurde bei insgesamt 20 Kindern (16,5%) nachgewiesen. Dies entspricht der Infektionsrate anderer Arbeitsgruppen mit ähnlichem Patientengut (*Reinhart et al. 1998*). Rotaviren sind die häufigste Ursache für Gastroenteritiden im Kindesalter. Weltweit lösen Rotaviren mehr als 70% der schweren Durchfallerkrankungen bei Kindern aus und sind damit die häufigste Ursache von Darminfektionen. Am häufigsten erkranken Säuglinge und Kinder im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren. Bis zu einem Alter von 5 Jahren erkrankt nahezu jedes Kind an Rotaviren. Die Ursache hierfür ist eine noch fehlende Immunität gegen die Viren. Im Laufe der ersten Lebensjahre werden infolge von Kontakten mit dem Virus zunehmend Antikörper gebildet. Die Therapie besteht lediglich in der ausreichenden Substitution von Flüssigkeit und Elektrolyten. Eine Impfung steht gegenwärtig nur für 6-12 Wochen alte Säuglinge im Rahmen einer Phase III- Studie zur Verfügung. In den USA war 1998 eine Schluckimpfung gegen Rotaviren in den normalen Impfplan aufgenommen worden. 1999 wurde diese Impfung wegen des Verdachts auf Zunahme von Darm-Invaginationen wieder zurückgezogen (*Clark et al. 2003*).

Eine Dura-Perforation ist die intraoperativ am häufigsten auftretende Komplikation. Wenn ein solches Leck entsteht, ist die subtile Reparatur obligat, um eine Liquorfistel oder ein subkutanes Liquorkissen zu vermeiden.

JONES ET AL. und POOLE beschrieben in Ihren Untersuchungen ebenfalls das Auftreten perioperativer Komplikationen *(Poole 1988, Jones et al. 1992)*. Der Anteil schwerwiegender bzw. lebensbedrohlicher Zwischenfälle liegt diesen Untersuchungen zufolge bei etwa zehn Prozent und steht in Verbindung mit postoperativen Infektionen, Hirnödem, Blutungen sowie vasovagalem Schock.

Ein Wiederverschluss einer Schädelnaht kann ebenfalls als Komplikation auftreten, sogar noch einige Jahre nach der Operation. Dies kann sowohl die

operierte Sutur, als auch nicht operierte Suturen betreffen (*Norwood et al. 1974, Greene 1998, Hudgins et al. 1998*). Aus diesem Grund werden Nachuntersuchungen bis zum Alter von 8 Jahren bei Befall einer Naht und bis zur Adoleszenz bei Befall mehrerer Nähte empfohlen (*Büsse 1996, Junker 2002*).

Zu den primär nicht entzündlichen postoperativen Komplikationen zählen Liquorfisteln, venöse Luftembolien *(Faberowski et al. 2000)*, lokale Flüssigkeitsansammlungen, Krampfanfälle, Visusveränderungen im Sinne von passagerer und permanenter Erblindung sowie Schädigungen des Nervus facialis. Selten werden Fälle eines Diabetes insipidus als Folge eines SIADH (syndrome of inappropriate secretation of antidiuretic hormone) beobachtet *(Matthews 1979)*. Diese Komplikationen treten in jeweils weniger als einem Prozent der untersuchten Fälle auf. Direkte Hirnverletzungen wurden nicht beschrieben. Diese Daten verdeutlichen das kalkulierbare und kontrollierbare Risiko kraniofazialer chirurgischer Eingriffe zur Korrektur von Schädeldeformitäten bei prämaturen Schädelnahtsynostosen.

Autor	Bottler	Sailer	Grätz	Reinhart	Sloan	Colak	Polley	Breugem	McCarthy
Jahr Publikation	2006	1998	1998	1998	1997	1992	1998	1999	1983
Mittleres Alter OP (Monate)	4,9	16,0	22,9	22,7	4,9	23,4	9,0	11,5	7,6
OP-Art	OKT, OPT, FOA	OA	FOA,OA	FOA	FOA,OPT	ST,LKE	FOA,OPT	FOA,OPT	FOA,SKE
Fallzahl -n-	121	15	57	285	250	143	17	92	50
Entwicklungs-Defizit	5 (**4%**)	0 (**0%**)	0 (**0%**)	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	1 (**2%**)
Harmonisches Schädel-wachstum	101 (**83,5%**)	15 (**100%**)	57 (**100%**)	Isolierte Synostosen: 126 (**84%**) Syndrome: 91 (**67,4%**)	Isolierte Synostosen: (**70,6%**) Syndrome: (**57%**)	87 (**75,7%**) (n=115 in Nach-kontrolle	Keine Angaben	Keine Angaben	Isolierte Synostosen: 27 (**84,4%**) Syndrome: 11 (**61,1%**)
Therapiepflichtige Rezidive	2 (**1,7%**)	0 (**0%**)	Keine Angaben	Isolierte Synostosen: 4 (**2,7%**) Syndrome: 20 (**14,8%**)	18 (**7,2%**)	9 (**6,3%**)	0 (**0%**)	Keine Angaben	Isolierte Synostosen: 5 (**15,6%**) Syndrome: 5 (**27,8%**)
Schwere Komplikationen	7 (**5,8%**)	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben	10 (**4,0%**)	11 (**7,7%**)	0 (**0%**)	4 (**4,3%**)	1 (**2%**)

Tab.6: Vergleich veröffentlichter Studien bezüglich postoperativer Entwicklung, Wachstum und Komplikationen

OKT=Osteoklastische Trepanation, **OPT**=Osteoplastische Trepanation, **FOA**=Frontoorbitales Advancement, **ST**=Suturotomie, **OA**=Okzipitales Advancement, **LKE**=Lineare Kraniektomie, **SKE**=Streifenkraniektomie)

Das Ausmass der zu erwartenden irreversiblen Schädigungen infolge einer nicht behandelten Kraniosynostose und nicht zuletzt auch die psychosoziale Beeinträchtigung der fehlgebildeten Patienten rechtfertigen den operativen Eingriff in nahezu allen Fällen.

4.8. Therapiepflichtige Rezidive

In dieser Studie wurden nach den Eingriffen bei 1,7% der Fälle (2 von 121 Patienten) operationspflichtige Rezidive gesehen. In beiden Fällen war eine Revision der Schädelosteoplastik bei einem mangelhaften ästhetischen Ergebnis notwendig geworden. Sehr gute Langzeitergebnisse wurden auch von REINHART ET AL. beschrieben *(Reinhart et al. 1998)*. Bei Ihnen wurden nach einem frontoorbitalen Advancement nur in 8.2% der Fälle (24 von 293 Patienten) Korrektur-Operationen notwendig. Dagegen traten bei früheren Operationsverfahren, wie beispielsweise der linearen Kraniektomie, in bis zu 40% der Fälle therapiepflichtige Rezidive auf (siehe Tab.7).

Autor	OP-Art	Therapiepflichtige Rezidive
SHILLIOTO UND MATSON 1968	Lineare Kraniektomie	40%
MÜHLING 2000	Lateral-Canthal-Advancement	47.1%

Tab.7: Rezidive bei älteren Operationstechniken.

4.9. Mortalität

Wenn man die perioperative und postoperative Mortalität genauer analysiert, so fällt auf, dass bei fast allen veröffentlichen Studien nur Kinder mit Syndromen betroffen waren. Bei SLOAN ET AL. starben 2 Kinder postoperativ an einer Hernierung bzw. einem Hirnödem *(Sloan et al. 1997)*. Beide Kinder litten an einem Kleeblattschädel. Dies ergibt eine Mortalität von 8,7% unter den

untersuchten 23 Kindern mit einem Syndrom sowie eine Mortalität von 0% bei den Kindern mit isolierten Synostosen. Nicht zuletzt aufgrund der längeren Operationszeit waren auch die leichteren Komplikationen häufiger bei den Syndromen vorzufinden.

BREUGEM und ZEEMAN beschrieben eine Gesamtmortalität von 1,1% *(Breugem und Zeeman 1999)*, diese Zahl wurde von anderen Arbeitsgruppen mit hohen Fallzahlen bestätigt *(Whitaker et al. 1979)*. Als häufigste Todesursache wurden unentdeckte oder nicht stillbare Blutungen sowie Nachblutungen beschrieben.

4.10. Blutverlust

Entsprechend dem intraoperativen Verlust ist trotz apparativem Sammeln des Blutes mit anschliessender Autotransfusion eine Transfusion von Fremdblut meist nicht zu vermeiden. Man muss wissen, dass die subgalealen Wunden von Dura sowie von Knochenkanten auch noch Stunden nach dem Eingriff bluten können. Eine Transfusion ist daher nicht zu vermeiden und wurde an der Universität Tübingen immer intraoperativ substituiert. Lediglich in wenigen Fällen war anschliessend während der Intensivpflichtigkeit der Patienten eine erneute Transfusion notwendig. Die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate belief sich auf durchschnittlich 110,7 ml bei einem durchschnittlichen Blutverlust von 124,7 ml.

In der Studie von MEYER ET AL. wurden 90% der Patienten transfusionspflichtig, bei ihnen lag der durchschnittliche Blutverlust bei 240 ml. *(Meyer et al. 1993)*.

Bei der statistischen Auswertung unseres Patientengutes konnte ein signifikant geringerer Blutverlust bei den Kindern mit einer Sagittalnaht-Synostose

festgestellt werden (siehe Kapitel 3.8.). Die operative Korrektur der Sagittalnaht-Synostose ist der im Vergleich kürzeste Eingriff ohne Osteoplastik. Dies erklärt den im Vergleich geringen intraoperativen Blutverlust. Die Kinder mit einer Metopica-Synostose hatten den grössten Blutverlust zu beklagen. Gerade bei der Metopica-Synostose ist bei der Operation vermehrt eine starke venöse Vaskularisation des verdickten Knochens zu finden. Dieser Umstand führt zu einem höheren Blutverlust.

Ein signifikant unterschiedlicher Blutverlust konnte auch bei der Analyse der verschiedenen Operationsarten beobachtet werden. Bei der osteoklastischen Trepanation verloren die Patienten signifikant weniger Blut als bei den beiden anderen Operationsarten. Beim Frontoorbitalen Advancement war der grösste Blutverlust zu beklagen ($p<0,0001$, siehe Kapitel 3.16.). Diese Ergebnisse überraschen allerdings aufgrund der unterschiedlichen Invasivität der Operationen nicht. Beim Frontoorbitalen Advancement entsteht eine grössere Wundfläche bei einer deutlich komplexeren Knochenosteotomie. Dies und die signifikant längere Operationsdauer erklären den höheren Blutverlust.

4.11. Motorische und sprachliche Entwicklung

Durch die operative Intervention in Form eines frontoorbitalen Advancements oder einer osteoklastischen Trepanation im idealen Alter zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat wird die Deformität korrigiert, das intrakranielle Volumen vergrössert und dadurch schwere funktionelle Entwicklungsstörungen verhindert. Gleichzeitig wird in einem gewissen und unterschiedlichen Ausmass das pathologische Wachstumsmuster des Neuro- und Viszerokraniums modifiziert und beeinflusst, aber nicht beseitigt *(Friede et al. 1986, Mühling et al. 1986, Reinhart 1993, Richtsmeier et al. 1991, Wall et al. 1994).*

Eine Untersuchung von KAPP-SIMON ET AL. an 45 Kindern stellt den positiven Einfluss der Operation auf die mentale Entwicklung der Patienten in Frage und sieht in der Operation von nicht syndromgebundenen Kraniosynostosen rein kosmetische Eingriffe *(Kapp-Simon et al 1993)*. Dem widersprechen jedoch umfangreiche Nachuntersuchungen von RENIER ET AL., die eindeutig den positiven Einfluss der Entlastungsoperation auf die mentale Entwicklung bestätigen *(Renier et al. 1987)*.

OBERLINNER untersuchte im Rahmen einer anderen Dissertation die am Universitätsklinikum München in den Jahren 1961 bis 1973 operierten Kinder. Die Patienten wurden innerhalb des ersten Lebensjahres untersucht, hinsichtlich der geistigen Entwicklung und den Schulleistungen waren die Kinder im Vergleich mit gesunden Kindern unauffällig. Die ausführliche neurologische Untersuchung dieses Patientenkollektives war ohne Pathologien (*Oberlinner 1978*).

MAGGE ET AL. untersuchten in Ihrer Studie erstmals die Langzeit-Auswirkungen nach der operativen Korrektur einer Coronarnaht-Synostose *(Magge et al. 2002)*. Bei 16 untersuchten Kindern im Alter von 6-16 Jahren wurden mehrere standardisierte Intelligenz-Tests und neurophysiologische Tests durchgeführt und zusammen ausgewertet. Es wurde eine signifikant höhere Inzidenz an Lernstörungen (50%) gegenüber der Normbevölkerung (5%) nachgewiesen.

PANCHAL ET AL. untersuchte den neurologischen Entwicklungsstand präoperativ und 1 Jahr postoperativ. In den Ergebnissen wird eine deutliche Erhöhung der Anzahl leichter bis schwerer motorischer und kognitiver Defizite in der Gruppe der Kraniosynostosen gegenüber der gleich alten Normbevölkerung beschrieben. Zusätzlich schnitt in den standardisierten Tests kein einziges Kind mit einer Kraniostenose überdurchschnittlich gut ab. In der

Normalverteilung gesunder Kinder sind 14,8% überdurchschnittlich entwickelt *(Panchal et al. 2001)*.

JUNKER *(Junker 2002)* untersuchte in einer Studie mit 72 Patienten den Zusammenhang zwischen späten postoperativen Entwicklungsstörungen und dem ehemals gewählten Zeitpunkt der kraniofazialen Operation. Die motorische Entwicklung scheint gemäss den Ergebnissen unabhängig vom Operationszeitpunkt zu sein. Die sprachliche Entwicklung zeigte hingegen schlechtere Ergebnisse bei den sehr früh operierten Kindern, wobei die Aussagekraft jedoch bei der geringen Fallzahl eingeschränkt ist.

In diesem Zusammenhang ist auch die Untersuchung der Länge des stationären Aufenthaltes interessant. Längere Hospitalisation gilt nach Ansicht einiger Autoren als Störfaktor für die spätere Entwicklung *(Vernon et al. 1966, Fahrenfort et al. 1996)*. Bei der Untersuchung des Tübinger Patientengutes kann wegen der geringen Fallzahl keine Aussage getroffen werden.

Obwohl die psychosozialen Auswirkungen einer Schädeldeformität alleine eine frühzeitige operative Korrektur rechtfertigen können *(Langman 1989)*, ist zusätzlich aufgrund der Ergebnisse oben genannter Studien von einem positiven Einfluss der Operation auf die weitere psychomotorische Entwicklung auszugehen.

Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Schädeldeformität und einer Entwicklungsstörung besteht, ist eine Frage, die weiterhin offen bleibt. Ebenso könnte bei einem Plagiozephalus ohne Nahtsynostose die Deformität Folge einer Entwicklungsstörung sein *(Persing 2001)*. Weitere Untersuchungen mit betroffenen Kindern ohne Nahtsynostosen sind zur Klärung der Frage notwendig.

In unseren Ergebnissen zeigten 3 Kinder (2,5%) leichte und 4 Kinder (3,3%) deutliche funktionelle Entwicklungsstörungen im postoperativen Verlauf. Die Problematik liegt im noch geringen Untersuchungsalter der Kinder, da viele Entwicklungsdefizite erst ab dem Schulalter entdeckt werden. Nach internationalen Studien weisen 0,3% bis 0,6% aller Neugeborenen der Gesamtpopulation in der Entwicklung funktionelle Entwicklungsstörungen auf *(Fombonne 2003)*. Es ist also von einem erhöhten Auftreten einer Entwicklungsstörung gegenüber der Normbevölkerung auszugehen.

4.12. Ästhetisches Resultat

Das postoperative Schädelwachstum findet in der durch den Eingriff gegebenen Form statt *(Grätz et al. 1998)*. In der Literatur zeigt sich hinsichtlich des ästhetischen Resultates ein eher heterogenes Bild. Ein Problem hierbei ist die Verwendung von nicht vollständig objektivierbaren Parametern.

Um das ästhetische Resultat der verschiedenen Studien vergleichen zu können, wurden die verwendeten Klassifizierungen umgerechnet (siehe Tab.9), um eine einheitliche Einteilung zu erhalten. Hierbei wurde das übliche Schulnotensystem *(Colak et al. 1992)* mit der Einteilung nach WHITAKER ET AL. verglichen *(Whitaker et al. 1987)*. Diese Klassifizierung erlaubt im Folgenden eine objektive Analyse und einen Vergleich der Befunde (siehe Abb.28).

Hinsichtlich des ästhetischen Ergebnisses haben REINHART ET AL. ebenfalls das postoperative Resultat anhand der Vergabe von Schulnoten untersucht *(Reinhart et al. 1998)*. Es wurden die Ergebnisse getrennt nach isolierter Kraniosynostose oder Syndromen untersucht. Bei den isolierten Kraniosynostosen war das postoperative ästhetische Ergebnis bei 83 (55.3%) der 150 Kinder gut oder sehr gut. Nur bei 2.7% der Kinder war das Resultat mangelhaft (Schulnote 5, siehe Tabelle 8). Ein mangelhaftes Resultat ist per

definitionem ein Ergebnis, welches einer Korrektur-Operation bedarf (siehe Tab.10). Bei den Syndromen war das Ergebnis bei 42 (31.1%) der 135 Kinder gut oder sehr gut (siehe Tab.8).

Autor (Jahr der Publikation)	**Diagnose**	**Note 1 + 2** (Class 1+2+3)	**Note 3** (Class 4)	**Note 4** (Class 5)	**Note 5** (Class 6+7)
BOTTLER (2006)	Isolierte Synostosen n=121	88 (**72,7%**)	21 (**17,4%**)	9 (**7,4%**)	3 (**2,5%**)
REINHART (1998)	Isolierte Synostosen n= 150	83 (**55,3%**)	43 (**28,7%**)	20 (**13,3%**)	4 (**2,7%**)
	Syndrome n= 135	42 (**31,1%**)	49 (**36,3%**)	24 (**17,8%**)	20 (**14,8%**)
SLOAN (1997)	Isolierte Synostosen n=85	58 (**68,2%**)	22 (**2,4%**)	18 (**21,2%**)	7 (**8,2%**)
	Syndrome n=30	15 (**50%**)	2 (**6,7%**)	6 (**20%**)	7 (**23,3%**)
COLAK (1992)	Isolierte Synostosen und Syndrome n=115	87 (**75,7%**)	0 (**0%**)	9 (**7,8%**)	19 (**16,5%**)
MC CARTHY (1995)	Isolierte Synostosen n=32	26 (**81,3%**)	0 (**0%**)	1 (**3,1%**)	5 (**15,6%**)
	Syndrome n=18	11 (**61,1%**)	0 (**0%**)	2 (**11,1%**)	5 (**27,8%**)

Tab.8: Vergleich Studien bezüglich des ästhetischen Resultates (Class 1 – 7 nach Whitacker et al. 1987, siehe Abb.28)

Schlechtere Erfahrungen beschrieben MCCARTHY ET AL. Die Ergebnisse wurden ebenfalls getrennt nach isolierten Nahtsynostosen und komplexeren Syndromen berechnet *(McCarthy et al. 1995)*. Von den 32 operierten isolierten

Kraniosynostosen mussten 5 (15.6%) wegen Deformitäten des Schädels nochmals nachoperiert werden. Bei den Syndromen kam ein mangelhaftes kosmetisches Ergebnis ebenfalls bei 5 Patienten (27,8%) vor.

Bei den Untersuchungen des Tübinger Patientenkollektives zeigten sich hervorragende ästhetische Resultate. Die Schulnoten 4 und 5 wurden nur bei 12 Patienten (9,9%) vergeben, alle anderen Arbeitsgruppen beschrieben schlechtere ästhetische Resultate (siehe Tab.8). Es wird hierbei auf die ungenaue Umrechnung der Daten und teilweise fehlende Angaben der publizierten Studien hingewiesen.

Wir verglichen zusätzlich die Angaben der Ärzte mit der Zufriedenheit der Eltern. Die Werte der 121 Patienten divergierten zwischen beiden Gruppen sehr wenig. Der statistische Vergleich der Werte war hoch signifikant ($p<0,001$), das kosmetische Resultat wurde somit von beiden Gruppen gleich bewertet.

Classification of the surgical result after reconstruction for Craniosynostosis

Class 1 Good to excellent correction, with no visible or palpable irregularity

Class 2 Good to excellent correction with palpable but not visible irregularity (e.g., a palpable, but not visible, surgical wire, plate, or bony irregularity), not requiring reoperation

Class 3 Good to excellent correction with visible irregularity (e.g., a visible prominence from a surgical wire or plate, or a visible bony spicule or defect that does not compromise the overall correction), not requiring reoperation

Class 4 Good to excellent correction with visible or palpable irregularity requiring reoperation (e.g. a surgical plate requiring removal)

Class 5 Compromised overall correction, but not severe enough to require reoperation (e.g. slight forehead asymmetry)

Class 6 Compromised overall correction requiring reoperation

Class 7 Compromised overall correction, believed to require reoperation by the surgeon, but family declines further surgery

Abb.28: Einteilung des postoperativen Ergebnisses nach WHITAKER ET AL. *(Whitaker et al. 1987)*

Klassifizierung nach WHITAKER ET AL. 1987	**Schulnoten**
Class **1+2**	**Note 1**
Class **3**	**Note 2**
Class **4**	**Note 3**
Class **5**	**Note 4**
Class **6+7**	**Note 5** (= Revisions-Operation notwendig)

Tab.9: Umrechnung der Klassifikation nach WHITAKER ET AL. in Schulnoten 1 bis 5 *(Whitaker et al. 1987)*

4.13. Standardisierte Dokumentation

Kraniosynostosen werden gewöhnlich nach den beschriebenen Standard-Operationstechniken behandelt. Zur Dokumentation der klinischen und radiologischen Befunde, zur Vorbereitung und Planung der Operation und zur optimalen retrospektiven Auswertung der Ergebnisse ist eine standardisierte Dokumentation notwendig. In Anlehnung auf die Arbeit von JÜNGER ET AL. *(Jünger et al. 2001)* haben wir ein zweiseitiges Dokumentations-Formblatt entwickelt, das nicht zuletzt auch leichter den retrospektiven Vergleich der Ergebnisse mit anderen Kliniken zulässt (siehe Abb.30 und Abb.31, siehe Kapitel VIII).

Auf die dringende Notwendigkeit einer standardisierten und vollständigen Dokumentation sind wir bei der Recherche der Krankengeschichten des Tübinger Patientengutes aufmerksam geworden. Zukünftige Auswertungen und Studien sollen mit der klar gegliederten Dokumentation entscheidend vereinfacht werden. Dies ist auch im Hinblick auf die oft wechselnden behandelnden Ärzte am Universitätsklinikum Tübingen notwendig.

Das Formblatt enthält die demografischen Daten der Patienten, die Anamnese, radiologische Untersuchungen, Fotografien und die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen.

Zusätzlich wird anhand der Form des Schädels eine Kategorisierung des Krankheitsbildes vorgenommen und eine Verdachtsdiagnose gestellt. Zusätzliche Informationen wie die Familienanamnese werden ebenfalls abgefragt. Im zweiten Teil des Formblattes werden anschliessend die Ergebnisse der standardisierten Schädel-Messergebnisse eingetragen und die Werte der postoperativen Nachkontrollen protokolliert.

Die Fotografien und Daten könnten zusätzlich in einer digitalen Datenbank gespeichert werden, die wiederum bei Bedarf von mehreren Zentren abgerufen und ausgewertet werden können. Dies ist bereits innerhalb der Kraniofazialen Gruppe *(Jünger et al. 2001)* in Deutschland realisiert. Die Kliniken der Gemeinschaft benutzen die elektronische Datenbank Cinebase®.

Eine quantitative Klassifikation der Asymmetrie des Schädels wurde von BESSON ET AL. beschrieben *(Besson et al. 2002)*. Er teilt anhand von CT-Befunden durch Ausmessung der Abstände des Schädelzentrums zur Knochenoberfläche die Patienten in 4 Stadien (0-3) ein. Die Klassifizierung bezieht sich aber ausschliesslich auf den Plagiozephalus. Der Ansatz erscheint jedoch zur Gewinnung reproduzierbarer Schweregrade präoperativ bei allen Synostosen sehr sinnvoll.

4.14. Resorbierbares Osteosynthesematerial

Mehrere Studien zeigten nach mehrjährigem Einsatz von resorbierbarem Osteosynthesematerial in der operativen Therapie von Kraniosynostosen eine ausreichende primäre und langfristige Stabilität der fixierten Segmente *(Weingart et al. 2001)*. Die Schrauben und Platten aus einem Copolymer mit 82% Polymilchsäure und 18% Polyglykolsäure zeigten sich ebenfalls insgesamt als geeignet für die Stabilisierung beim Frontoorbitalen Advancement. Nebenwirkungen im Sinne von Dislokationen, Entzündungen oder sichtbaren adversen Reaktionen zeigten sich keine *(Goldstein et al. 1997, Montag et al. 1997, Pensler 1997)*.

Der Verzicht auf die notwendige Materialentfernung, wie sie bei metallischen Materialien wegen der perossären intrakranialen Translokation erforderlich ist, stellt einen eindeutigen Vorteil gerade bei Kindern dar.

Allerdings zeigten sich mit allen bekannten resorbierbaren Materialien Handlingprobleme wie Schraubenbrüche und schlechtere Formbarkeit als bei den bekannten metallischen Materialien. Dazu kommen deutlich höhere Materialkosten. Aus diesen Gründen wird derzeit sogar ein Trend zur Reduktion des Einsatzes resorbierbarer Materialien gesehen.

4.15. Untersuchungen bezüglich des Operationszeitpunktes

Zusätzliche statistische Berechnungen wurden im Hinblick auf einen Einfluss des Lebensalters zum Operationszeitpunkt durchgeführt. Hierzu wurden 3 Gruppen nach dem Lebensalter zum Operationszeitpunkt gebildet (siehe Tabelle 5, Kapitel 3.15.). 80,2% der Kinder wurden innerhalb der ersten 12 Lebensmonate operiert. Einige Autoren empfehlen die 4.-6. Lebenswoche für den Eingriff. Beim Befall mehrerer Nähte plädiert SHILITO gar für die erste Lebenswoche. In diesem frühen Alter ist die Operationszeit kürzer, es entsteht dadurch ein geringerer Blutverlust und Komplikationen sollen vermindert vorkommen (*Shillito 1968 und 1992, Hassler und Zentner 1990*). Eine Operation innerhalb der ersten sechs Lebensmonate befürworten die meisten Autoren, als Grund werden meist das geringere Anästhesierisiko und der stärkere Schädelknochen angegeben (*Anderson und Geiger 1965, Whitaker et al. 1987, Bernardy et al.1994, Mursch et al. 1998*).

Statistisch signifikante Ergebnisse beim Tübinger Patientengut ergaben sich beim Vergleich der Operationsdauer und beim Auftreten von ästhetisch kompromittierenden postoperativen Schädelasymmetrien. Bei den Patienten, welche älter als 12 Monate zum Operationszeitpunkt waren, konnten wir eine signifikant längere Operationsdauer nachweisen ($p<0,0002$, siehe Kapitel 3.15.2.). Die beobachteten postoperativen Asymmetrien wurden am Häufigsten bei den sehr früh operierten Kindern festgestellt. Die meisten Asymmetrien wurden bei den Kindern unter 6 Monaten beobachtet. Diese Ergebnisse sind

ebenfalls signifikant (p<0,0071, siehe Kapitel 3.15.3.). Unsere Ergebnisse sprechen demnach, zusammen mit den Empfehlungen vieler anderer Autoren, für einen kraniofazialen Eingriff zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat (*Junker 2002, Bernardy et al.1994, Mursch et al. 1998*).

Wegen der kleinen Besetzungszahlen ist die Beurteilbarkeit und Aussagekraft dieser Untersuchungen jedoch eingeschränkt.

4.16. Schlussfolgerungen - Ausblick

Die kraniofaziale Chirurgie steckt verglichen mit vielen anderen medizinischen Disziplinen noch in den Kinderschuhen. Viele Langzeitprobleme wie das Mittelgesichtswachstum oder das Wachstum des Stirnbeines sind noch nicht vollständig untersucht. Die Standard-Operationstechniken und Modifikationen haben sich allerdings heute weltweit als gängige Verfahren durchgesetzt und der therapeutische Nutzen der kraniofazialen Chirurgie ist unbestritten.

Langjährige Nachuntersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Krankheitsursache durch die kraniofazialen Eingriffe nicht ausgeschaltet werden kann. Grundsätzlich besteht bei allen Krankheitsbildern die Tendenz zum Rezidiv. Je früher eine Operation durchgeführt wird, umso eher ist ein Rezidiv zu erwarten. Dies haben auch einige Nachuntersuchungen bestätigt *(Reinhart et al. 1993)*. Unsere Ergebnisse sprechen zusammen mit den Empfehlungen vieler anderer Autoren für einen kraniofazialen Eingriff zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat (*Junker 2002, Bernardy et al.1994, Mursch et al. 1998*). Mit den bisherigen Operationstechniken sind wir nur in der Lage, das Wachstumsdefizit und die damit verbundene funktionelle Störung zu korrigieren. Wegen der Dynamik des Krankheitsprozesses können jedoch Zweiteingriffe nicht immer ausgeschlossen werden.

Die Einführung von bioresorbierbarem Osteosynthesematerial am Ende des letzten Jahrhunderts brachte einen weiteren entscheidenden Vorteil und stellt trotz hoher Kosten einen explosionsartigen Wachstumsmarkt dar. Ein neuer Therapieansatz ist die Distraktions-Osteogenese sowie Neuentwicklungen im Bereich der Navigation und Robotik *(Hassfeld und Mühling 1998, Hassfeld et al 1998)*. Im Vordergrund des Interesses steht allgemein die Optimierung der funktionellen und ästhetischen Ergebnisse sowie die Reduktion von Komplikationen.

Sehr zukunftsträchtig erscheint die Forschung im Bereich der Gentechnologie. Erste Chromosomendefekte im Zusammenhang mit Kraniostenosen konnten bereits detektiert werden *(Mulliken und Warman 1996)*. 1994 wurde für das Crouzon-Syndrom die Störung auf Chromosom 10 im Bereich von 10q2 gefunden *(Li et al. 1994)*. WILKIE ET AL. fand 1995 zwei Mutationen im Bereich der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren beim Apert-Syndrom *(Wilkie et al. 1995)*.

Die Geschwindigkeit, mit der immer neue genetische Veränderungen an bestimmten Gen-Orten festgelegt werden können, ist atemberaubend. Sie lässt für die Zukunft eine deutliche Verbesserung der genetischen Beratung betroffener Familien hoffen. Selbst eine gentechnische Therapie könnte durch weiteren Fortschritt in diesem Bereich in Zukunft möglich werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Als Kraniosynostosen werden Krankheitsbilder mit vorzeitiger Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte bezeichnet. Die kraniofaziale Chirurgie hat das Ziel, die resultierenden Schädeldeformitäten operativ zu korrigieren. In dieser Studie wurden retrospektiv für die Jahre 1984-2000 die 133 durchgeführten kraniofazialen Operationen sowie der postoperative Verlauf analysiert. Hiervon wurden 12 kraniofaziale Syndrome diagnostiziert und von der Studie ausgeschlossen.

Die Ergebnisse wurden mit Resultaten anderer Arbeitsgruppen verglichen. Zur Verbesserung der zukünftigen präoperativen und postoperativen Dokumentation der kraniofazialen Eingriffe wurde ein standardisierter Befunderhebungsbogen entworfen. Für die Eltern der kleinen Patienten ist die zu erwartende Dauer des stationären Aufenthaltes, das zu erwartende ästhetische und funktionelle Ergebnis und die Wahrscheinlichkeit auftretender Komplikationen von grossem Interesse. Für die behandelnden Ärzte ist zudem die Morbidität, der zu erwartende Blutverlust und etwaige Unterschiede der Operationstechniken für die Indikationsstellung einer Operation relevant. In dieser Studie wurden diese Parameter analysiert und die Langzeitergebnisse wurden ausgewertet.

Die Sagittalnaht war mit 67% am häufigsten durch eine Synostose verschlossen. Bei den meisten Kindern war lediglich eine einzelne Schädelnaht frühzeitig verknöchert. Gleichzeitiges Auftreten multipler Synostosen im Bereich des Schädels war bei nur 10% der Patienten festzustellen. In 63% wurde die Diagnose direkt nach der Geburt gestellt. Bei 15% der Kinder war präoperativ eine motorische oder kognitive Funktionsstörung diagnostiziert worden. Dies verdeutlicht die eher geringe Relevanz der klinisch-neurologischen Diagnostik im Hinblick auf die Operationsindikationsstellung. In den ersten 5

Lebensmonaten wurden 68% der Kinder operiert. Das Durchschnittsalter aller Operationen betrug 4,9 Monate. Aus den Ergebnissen der statistischen Tests konnten wir ableiten, dass beim untersuchten Patientenkollektiv die Operationsdauer bei älteren Kindern signifikant höher lag als bei einem Operationszeitpunkt vor dem 12. Lebensmonat. Insgesamt kam es bei 29% der untersuchten Patienten zu einer perioperativen Komplikation. 9% der Patienten erlitten eine schwere Komplikation. Der Durchschnitt des Zeitraumes der gesamten stationären Behandlung betrug 13,3 Tage. Bei 59% der Patienten wurde die Kopfform postoperativ als vollständig symmetrisch beschrieben. Stärkere Asymmetrien führten bei 8% der Patienten zu einem unbefriedigenden ästhetischen Ergebnis. Bei drei Kindern (2,5%) kam es zu einem operationspflichtigen Rezidiv. Die Ergebnisse wurden in standardisierte Schulnoten eingeteilt und mit Resultaten anderer Arbeitsgruppen verglichen. Bei 90% der Tübinger Patienten konnte das postoperative ästhetische Ergebnis mindestens mit der Note befriedigend beurteilt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren, dass bei isolierten Synostosen ein überwiegend gutes Wachstumsverhalten zu beobachten ist und nur selten nach einem operativen Eingriff ein therapiepflichtiges Rezidiv auftritt. Grundsätzlich besteht allerdings immer die Tendenz zum Rezidiv des pathologischen Wachstumsmusters. Unsere Ergebnisse sprechen zusammen mit den Empfehlungen vieler anderer Autoren für einen Operationszeitpunkt zwischen dem sechsten und dem zwölften Lebensmonat. In diesem Alter scheint man sowohl die besten ästhetischen Resultate als auch die besten funktionellen Ergebnisse zu erreichen.

VI. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
et al.	et alii
g/dl	Gramm pro Deziliter
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
kg	Kilogramm
LKE	Lineare Kraniektomie
M.	Morbus
m	männlich
ml	Milliliter
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
n=	Anzahl, Fallzahl
n. Chr.	nach Christus
OA	Okzipitales Advancement
OKT	Osteoklastische Trepanation
OP	Operation
OPT	Osteoplatische Trepanation
FGF	Fibroblast Growth Factor
FOA	Fronto-orbitales Advancement
s.	siehe
SKE	Streifenkraniektomie
ST	Suturotomie
Tab.	Tabelle
TGF	Transforming Growth Factor
v. Chr.	vor Christus
w	weiblich
VEP	Visuell Evozierte Potentiale

VII. Literaturverzeichnis

Albin RE, Hendee RW, O'Donnel RS, Majure JA (1985):
Trigonocephaly: refinements in reconstruction. Experience with 33 Patients.
Plast Reconstr Surg 76: 202-209

Anderson FM, Geiger L (1965):
Craniosynostosis: a survey of 204 patients.
J Neurosurg 22: 229-233

Apert E (1906):
De l´acrocéphalosyndactylie.
Bull Soc Med Hop (Paris) 23: 1310-1330

Barritt J, Brooksbank M, Simpson D. (1981):
Scaphocephaly: aesthetic and psychosocial considerations.
Dev Med Child Neurol 23: 183-91

Berg K, Grundmann U, Wilhelm W, Krier C, Mertzlufft F (1997):
Kraniosynostose-Operationen im Kindesalter.
Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie 32: 138-50

Bernardy M, Donauer E, Neuenfeldt D. (1994):
Premature craniosynostosis. A retrospective analysis of a series of 52 cases.
Acta Neurochir 128: 88-100

Bertolotti M (1914):
Le syndrome oxycephalique ou syndrome de cranio-synostose pathologique
Presse Med 18: 946-951

Besson A, Pellerin P, Doual A (2002):
Study of Asymmetries of the Cranial Vault in Plagiocephaly.
J Craniofac Surg Vol 13, 5: 664-669

Brandt I (1979):
Human Growth, Bd. 2, Postnatal Growth
F. Falkner und J.M. Tanner (Hrsg.)
Plenum Press, New York 1978

Breugem CC, Zeeman B (1999):
Retrospective Study of Nonsyndromic Craniosyostosis treated over a 10-year period.
J Craniofac Surg 10, Vol 2: 140-148

Brodie A.-G. (1941):
On the growth pattern of the human head.
Am J Anat 68: 209

Bussemaker und Daremberg (1858):
Uvres d.Oribase. Texte grec, tra-duit en français

Büsse M. (1996):
Kraniosynostosen - neuropädiatrische Aspekte.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 20: 240-44

Carlsen NLT, Krasilnikoff PA, Eiken M. (1984):
Premature cranial synostosis in x-linked hypophosphatemic rickets.
Acta Paediatr Scand 73: 149-54

Carson BS, Dufresne CR (1992):
Surgical complications. In: Dufresne CR, Carson BS, Zinreich SJ (eds)
Complex craniofacial problems.
Churchill Livingstone, Edinburgh London New York, pp. 167

Charbel FT, Hoffmann WE, Misra M, Hannigan K, Ausman JI (1997):
Cerebral interstitial tissue oxygen tension, ph, HCO3, CO2
Surg. Neurol. 48: 414

Chozen F (1932):
Eine eigenartigefamiliäre Entwicklungsstörung
(Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus)
Monatsschr. Kinderheilkunde 55: 97-122

Cohen MM Jr. (1975):
An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes
Birth defects, 11: 137

Cohen MM Jr. (1986):
Perspectives on craniosynostosis. In: Cohen MM (ed.) Craniosynostosis: diagnosis, evaluation and management.
Raven Press, New York: 21-57

Clark, HF, Fred DVM, Burke CJ, Volkin DB, Offit P, Ward RL, Bresee JS, Dennehy P, Gooch WM, Malacaman E, Matson D, Walter E, Watson B, Krah, DL, Dallas MJ, Schodel F, Kaplan KM, Heaton P (2003):
Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation.
Pediatr Infect Dis J. 2003 Oct;22(10):914-20

Colak A, Tahta K, Bertan V, Erbengi A, Saglam S, Gürcay O, Ozgen T, Benli K, Ozcan OE (1992):
Craniosynostosis: A review of 143 surgically-treated cases
Turk J Pediatrics 34: 231-238

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

David DJ, Cooter RD (1987):
Craniofacial infection in 10 years of transcranial surgery.
Plast Reconstr Surg, Aug,80(2):213-225

David DJ (1982):
The craniosynostosises
J of craniofacial surgery 7, 3:177-185

Delaire J. (1961):
La croissance des os de la voûte du crâne. Priciples généraux.
Rev Stomatol 62: 518

Delaire J (1971):
Considérations sur la croissance faciale. Déduction thérapeutiques.
Rev Stomatol 72: 57

Denis D, Genitori L, Conrath J, Lena G, Choux M. (1996):
Ocular findings in children operated on for plagiocephaly and trigonocephaly.
Childs Nerv Syst 12: 683-9

Enlow D.W., Azuma M. (1975):
Functional growth boundaries in the human and mammalian face
Birth defects, 11: 217

Faberowski LW, Black S, Mickle JP (2000):
Incidence of venous air embolism during craniectomy for craniosynostosis repair.
Anaesthesiology, Jan,92(1):20-23

Fahrenfort JJ, Jacobs EA, Miedema S, Schweizer AT. (1996):
Signs of emotional disturbance three years after early hospitalization.
J Pediatr Psychol 21: 353-66

Fairman D, Horrax G. (1949):
Classification of Craniostenosis.
J Neursurg 6: 307-13

Fearon JA, Yu J, Bartlett SP, Munro IR, Chir B, Whitaker L, (1997):
Infections in craniofacial surgery: a combined report of 567 procedures from two centers.
Plast Reconstr Surg, Sep;100(4):862-8.

Fombonne E (2003):
Epidemiological Surveys of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders: An Update
Journal of Autism and Developmental Disorders Vol.33(3):365-382

Fok H, Jones BM, Gault DG, Andar U, Hayward R (1992):
Relationship between intracranial pressure and intracranial volume in craniosynostosis.
Plast Surg. 45: 394

Fonseca R.J. (1991):
Oral and Maxillofacial Surgery
W.B. Saunders Company Philadelphia, Volume 6, 195-220

Friede H, Lilja J, Lauritzen C, Andersson H, Johanson B (1986):
Skull morphology after early craniotomy in patients with premature synostosis of the coronal suture.
Cleft Palate J, 12, 23 Suppl 1: 1-8

Friede, H. (1981):
Normal development and growth of the human neurocranium and cranial base.
Scand J Plast Reconstr Surg, 15: 163-169

Gardner JS, Guyard-Boileau B, Alderman BW, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ. (1998):
Maternal exposure to prescription and non-prescription pharmaceuticals or drugs of abuse and risk of craniosynostosis.
Int J Epidemiol 27: 64-7

Gault D, Renier D, Marchac D, Ackland FM, Jones BM (1990 a):
Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis.
J Craniofac Surg 1: 1

Gault D, Renier D, Marchac D, Jones BM (1990 b):
Intracranial volume in children with craniosynostosis
Plast Reconstr Surg 90: 377

Gellad FE, Haney PJ, Sun JC, Robinson WL, Rao KC, Johnston GS. (1985):
Imaging modalities of craniosynostosis with surgical and pathological correlation.
Pediatr Radiol 15: 285-90

Goldstein JA, Qureshi FA, Cohen AR (1997):
Early experience with biodeggradable fixation for congenital pedriatic craniofacial surgery.
J Craniofac Surg 8: 110-115

Graefe von, A. (1866): Über Neuroretinitis und gewisse Fälle fulminierender Erblindung.
Arch Ophthalmol. 12(2): 114-119

Grätz KW, Locher MC, Carls FR, Haers PE, Sailer HF (1998):
Wachstumsverhalten nach Schädelkorrekturen bei Kraniosynostosen
Mund Kiefer Gesichtschir 2 (Suppl 2)

Greene CS jr. (1998):
Pancraniosynostosis after surgery for single sutural craniosynostosis.
Pediatr Neurosurg 29: 127-32

Hansen M, Mulliken JB (1994):
Frontal plagiocephaly: diagnosis and treatment.
Clin Plast Surg 21, 543-553

Hassfeld St, Mühling J (1998 a):
Navigation in maxillofacial and craniofacial surgery.
Comput Aided Surg 3: 183-187

Hassfeld S, Zöller J, Albert FK, Wirtz CR, Knauth M, Mühling J (1998 b):
Preoperative planning and intraoperative navigation in skull base surgery.
J Craniomaxillofac Surg 26: 220-225

Hassler W, Zentner J. (1990):
Radical osteoclastic craniectomy in sagittal synostosis.
Neurosurgery 27: 539-44

Hoevels S. (1988):
Kraniofaciales Wachstum nach experimenteller Kraniosynostose und –ektomie an Kaninchen
Med Diss, Freiburg

Hoffmann WE, Charbel FT, Edelmann G (1995):
Brain tissue acid-base response to hypercapnia in neurosurgical patients.
Neurol. Res. 17: 417

Hopf NJ, Perneczky A. (1999):
25. Fehlbildungen und frühkindliche Schäden. In: Hopf HC. (Hg.) Neurologie in Praxis und Klinik: in 2 Bänden
3., vollst. überarb. Aufl. Thieme Birth Defects. 2, Stuttgart, New York, 811-15

Horch H.-H.; Joos U. (1997):
Klinisch relevante Syndrome im Kopfbereich.
In: MKG-Chirurgie, Bd. I
Urban & Schwarzenberg Verlag, München: 371-401

Hudgins RJ, Cohen SR, Burstein FD, Boydston WR. (1998):
Multiple suture synostosis and increased intracranial pressure following repair of single suture, nonsyndromal craniosynostosis.
Cleft Palate Craniofac J 35: 167-72

Israele V, Siegel JD (1989):
Infectious complications of craniofacial surgery in children.
Rev Infect Diss, 11(1):9-15

Jabs EW (1998):
Toward understanding the pathogenesis of craniosynostosis through clinical and molecular correlates
Clin Genet 53: 79-86

Jones BM, Jani P, Bingham RM, Mackersie AM, Hayward R (1992):
Complications in pediatric craniofacial surgery: an initial four year experience.
Br J Plast Surg, Apr,45(3):225-231

Jünger TH, Reicherts M, Steinberger D, Collmann H, Kotrikova B, Zöller J, Howaldt HP (2001):
Standardized evaluation and documentation of findings in patients with craniosynostosis
J Cranio-Maxillofac Surg 29: 25-32

Kapp-Simon KA, Figueroa A, Jocher CA, Schäfer M (1993):
Longitudinal assessment of mental development infants with nonsyndromic craniosynostosis with and without cranial release and reconstruction.
Plast Reconstr Surg 92: 831-839

Kolk van der CA, Carson BS, Robertson BC, Manson PN (1993):
The occipitalbar and internal osteosynthesis in the treatment of lambdoidal synostosis.
J Craniomaxillofac Surg 4: 112-118

Kolk van der CA, Carson BS (1994):
Lamdoid synostosis.
Clin Plast Surg 21: 574-585

Kolk van der CA (1994):
Etiopathogenesis of craniofacial anomalies.
Clin Plast Surg, 21: 481-488

Koskinen-Moffett LK, Moffett BC, Graham JM (1982):
Cranial synostosis and intrauterine compression: A developmental study.
In: Dixon AD, Sarnat, BG (eds):
Factors and mechanisms influencing bone growth. Liss, NY: 365-378

Laitinen, L (1956):
Craniosynostosis: Premature fusion of the coronal sutures.
Ann Paediatr Fenn. 2

Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. (1996):
Genetic study of scaphocephaly.
Am J Med Genet 62: 282-85

Lane, L.C (1892):
Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus.
JAMA 18: 49-50

Langman, J.(1985):
Medizinische Embryologie.
Thieme, Stuttgart: 128-134

Langman MW (1989):
Psychological aspects of cranial deformities in patients with craniosynostosis.
In: Persing JA, Edgerton MT, Jane JA (eds.). Scientific Foundations and Surgical Treatment of Craniosynostosis.
Baltimore, Wilkins & Wilkins, 275-279

Lannelongue, M.(1890):
De la craniectomie dans la microcephalie.
C.R. Acad Sci Paris 110: 1382

Li X, Lewanda AF, Eluma F, Jerald H, Choi H, Alozie I, Proukakis C, Talbot CC Jr, Kolk C, Bird LM et al (1994):
Two craniosynostotic syndrome loci, Crouzon and Jackson-Weiss, map to chromosome 10q23-q26.
Genomics, Jul 15,22(2): 418-424

Lichtenberg RJG (1960):
Radiographie du crâne de 226 enfants normaux de la naissance à 8 ans: Impressions digiformes, capacité, angles et indices
Thesis, University of Paris

Magge SN, Westerveld M, Prudinsky T, Persing JA (2002):
Long term neurophysiological effects of sagittal craniosynostosis on child development.
J Craniofac Surg Vol 13,1: 99-104

Marchac D.; Cophignan J.; van der Meulen J.; Bouchta M. (1974):
A propos des ostéotomiesd´avancement du crane et de la face.
Ann Chir Plast 19: 311-323

Marsh JL (1995):
Metopic and sagittal synostosis: Intracranial volume measurements prior to and after cranioorbital reshaping in childhood (Discussion).
Plast Reconstr Surg 96: 310

Matthews D (1979):
Craniofacial surgery - indications, assesment and complications.
Br J Plast Surg, Apr,32(2): 96-105

McCarthy JG, Epstein FJ, Wood-Smith D (1990):
Plastic Surgery, Volume 4: Cleft lip and craniofacial anomalies,
W.B. Saunders Company, 3013-3053

McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB (1995):
Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: I. Isolated craniofacial synostosis results and unsolved problems.
Plast Reconstr Surg 96: 272-283

McComb JG (1991):
Treatment of functional lamdoid synostosis.
Neurosurg Clin North Am 2: 665-672

Meyer P, Renier D, Arnaud E, Jarreau MM, Charron B, Buy E, BuissonC, Barrier G. (1993):
Blood loss during repair of craniosynostosis.
Br J Anaesth 71: 854-7

Minchin, H (1856):
Contributions to craniology.
Q I Med Sci Dublin: 350-358

Montag ME, Morales Jr L, Daane S (1997):
Bioabsorbables: Their use in pediatric craniofacial surgery.
J Craniofac Surg 8: 100-102

Montaut J, Sticker M (1977):
Dysmorphies craniofaciales: les synostoses prematuries (craniostenoses et faciostenoses)
Masson-Verlag, Paris

Moss ML (1954):
Growth of the calvaria in the rat.
Am.J.Anat. 94 : 333-362

Moss ML (1959):
The pathogenesis of premature cranial synostosis in man
Acta Anat (Basel), 37: 351

Moss ML. (1975):
New studies of cranial growth.
Birth Defects 11: 283-95

Mühling J. (1986 a):
Zur operativen Behandlung der prämaturen Schädelnahtsynostosen
Med Habilschr, Würzburg

Mühling J, Reuther J, Soerensen N (1986 b):
Problems with lateral canthal advancement.
Childs Nerv Syst. 2(6): 287-9

Mühling J (2000):
Kraniofaziale Fehlbildungen
Mund Kiefer GesichtsChir, 4 (Suppl 1): 68-75

Mulliken JB, Warman ML, (1996):
Molecular genetics and craniofacial surgery.
Plast Reconstr Surg, 97: 666-675

Mursch K, Brockmann K, Lang JK, Markakis E, Behnke-Mursch J. (1998):
Visually evoked potentials in 52 children requiring repair of craniosynostosis.
Pediatr Neurosurg 29: 320-3

Neuhäuser G. (1995):
17 Neuropädiatrie. In Sitzmann FC. (hg) Pädiatrie
Hippokrates, Stuttgart: 720-21

Nitsche M, Pinzer T, Roesner D, Eckelt U (2003):
Kraniosynostosen: Behandlung mit interdisziplinärem Konzept.
Ärzteblatt Sachsen 5: 188-191

Oakes WJ (1984):
Craniosynostosis. In: Serafin D and Georgiade NG [eds] Pediatric Plastic Surgery
St. Louis, V Mosby, Vol 1, Ch 26: 404-439

Panchal J, Amirsheybani H, Gurwitch R, Cook V, Francel P, Neas B, Levine N (2001):
Neurodevelopment in Children with Single-Suture Cranio-synostosis and Plagiocephaly without Synostosis.
Plast Reconstr Surg 108: 1492-1498

Patriquin HB, Kaplan P, Kind HP, Giedion A. (1977):
Neonatal mucolipidosis II (I-cell disease): Clinical and radiologic features in 3 cases.
AJR 129: 37-43

Pensler JM (1997):
Role of resorbable plates and screws in craniofacial surgery.
J Craniofac Surg 8: 129-134

Persing JA, Jane JA (1991):
Treatment of syndromic and nonsyndromic bilateral coronal synostosis in infancy and childhood.
Neurosurg Clin North Am 2, 655-663

Persing JA (2001):
Neurodevelopment in Children with Single-Suture Craniosynostosis and Plagiocephaly without Synostosis, Discussion.
Plast Reconstr Surg 11: 1499-1500

Pfeiffer RA (1964):
Dominant erbliche Akrocephalosyndakylie.
Z Kinderheilkunde 90: 301-319

Podesta,PG, Negretto A, Vecchi De J, Villigran R, Montaldo A, Benedek P, Hornblas JJ (1985):
Management of a complex case of Crouzons syndrome
In: Marchac D (ed), Craniofacial surgery.
Springer, Berlin Heidelberg New York: 160-162

Pollak IF, Losken HW, Hurwitz DJ (1996):
A combined frontoorbital and occipital advancement techniquefor use in total calvarial reconstruction.
J Neurosurg 84: 424-429

Polley JW, Cherbel FT, Kim D, MaFee MF (1998):
Nonsyndromal Craniosynostosis: Longitudinal outcome following cranio-orbital reconstruction in infancy.
Plast Reconstr Surg, 102, 619-632

Poole MD (1988):
Complications in craniofacial surgery.
Br J Plast Surg, Nov,41(6): 608-13

Posnick JC, Armstrong D, Bite U (1995 a):
Metopic and sagittal synostosis: intracranial volume measurements prior to and after cranio-orbital reshaping in childhood.
Plast Reconstr Surg 96, 299

Posnick JC, Armstrong D, Bite U (1995 b):
Crouzon and Apert syndromes: Intracranial volume measurements before and after cranio-orbital reshaping in childhood.
Plast Reconstr Surg 96: 539

Powirtowski H (1974):
Surgery of craniostenosis in advanced cases. In: Krayenbuhl H, et al (eds). Advances and Technical Standards.
Neurosurgery, Vol 1, New York: Springer Verlag: 93-120

Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1998):
Physical growth of swiss children from birth to 20 years of age.
Helv Paediat Acta Suppl 52: 3-31

Püch B, Püch PF, Tichy G, Dhellemmes P, Cianfranci F (1989):
Craniofacial dysmorphism in Mozarts skull.
J Forensic Sci 34: 487-90

Reilly BJ, Leeming JM, Fraser D. (1964):
Craniosynostosis in the rachitic spectrum.
J Pediatr 64: 396-405

Reinhart E (1993):
Craniofaziales Wachstumsverhalten nach bilateralem frontoorbitalem Advancement bei Kindern mit prämaturen Craniosynostosen.
Med. Dissertation, Universität Würzburg

Reinhart E, Reuther J, Collmann H, Mühling J, Zöller J, Pistner H, Kübler N, Bill J, Stark W (1998):
Langzeitergebnisse nach Korrekturoperationen am Neuro- und Viszerokranium von Patienten mit einfachen und syndromalen prämaturen Kraniosynostosen.
Mund Kiefer GesichtsChir 2 (Suppl1): 44-48

Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF (1982):
Intracranial pressure in craniosynostosis.
J Neurosurg 57: 370

Renier D, Brunet L, Marchac D (1987):
I.Q. and craniostenoses. Evolution in treated and untreated Cases.
In: Marchac D (ed) Craniofacial surgery Proc. 1st Int. Congr Int. Soc. Cranio-Maxillo-Facial Surgery, Cannes-La Napououle 1985,
Springer, Berlin Heidelberg New York, 114-117

Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D (2000):
Management of craniosynostoses.
Childs Nerv Syst, 16(10-11): 645-58. Review.

Richtsmeier JT, Grausz HM, Morris GR, Marsh JL, Vannier MW (1991):
Growth of the cranial base in craniosynostosis.
Cleft Palate Craniofac J. 1,28: 55-67

Roden A, Marsh JL, Vannier MW (1989):
Cranial capacity in craniosynostosis.
In: proceedings of the 6th international congress on cleft palate and related craniofacial anomalies. Jerusalem, Israel, 61

Saethre H (1931):
Ein Beitrag zum Turmschädelphänomen (Pathogenese, Erblichkeit und Symptomatologie).
Z Nervenheilkunde 117: 533-555

Sailer H.F., Landolt A.M. (1991):
Treatment concepts for craniosynostosis and hypertelorism
Pfeifer G., ed. Craniofacial abnormities and cleft lip, alveolus and palate,
Stuttgart: Thieme: 85-91

Sailer HF, Grätz KW, Oechslin CK, Locher MC, Haers PE, Carls FR (1998):
Okzipitale Korrektur bei Skapho- und Plagiozephalie
Mund Kiefer Gesichtschir 2 (Suppl1): 79-80

Schmidt C (2003):
Komplikationsanalyse der frontoorbitalen Mobilisation. Eine retrospektive Studie.
Med Diss TU München

Schregel W, Werner C. (1995):
Empfehlungen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI zum Monitoring bei neurochirurgischen Operationen in sitzender oder halbsitzender Position.
Anästhesist 44: 364-7

Schwenzer N., Ehrenfeld M (2002):
Zahn-, Mund-, Kiefer-Heilkunde, Bd 2 Spezielle Chirurgie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

Sen A, Dougal P, Padhy AK, Bhattacharya A, Kumar R, Bal C, Bajpai M, Bharadwaj M, Mitra DK, Basu AK. (1995):
Technetium99m-HMPAO SPECT cerebral blood flow study in children with caniosynostosis.
J Nucl Med 36: 394-8

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

Shillito J (1992):
A plea for early operation for craniosynostosis.
Surg Neurol 37: 182-188

Sloan GM, Wells KC, Raffel C, McComb JG (1997):
Surgical Treatment of Craniosynostosis: Outcome Analysis of 250 Consecutive Patients
Pediatrics Vol. 100 No. 1 July 1997: 82

Smith, D.W., G. Töndury (1978): Origin of the calvaria and its sutures.
Am J Dis Child, 132: 662-666

Sömmering, S.T. (1800):
Vom Baue des menschlichen Körpers.
Voss, Leipzig: 332-339

Stavrou P, Sgouros S, Willshaw HE, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ (1997):
Visual failure caused by raised intracranial pressure in craniosynostosis.
Childs Nerv Syst 13: 64-7

Stewart RE, Dixon G, Cohen A (1977):
The pathogenesis of premature craniosynostosis in acrocephalosyndactyly (Apert's syndrome).
Plast Reconstr Surg 59: 699-707

StröderJ, Fuchs G, Herawi N, Putze AK, Sachs M (1968):
Beziehungen zwischen Vitamin D-Mangelrachitis und prämaturerNahtsynostose.
Arch Kinderhlk 177: 98-111

Taber P, Gyepes MT, Philippart M, Ling S (1973):
Roentgenographic manifestations of Leroy‘s I-cell disease.
AJR 118: 213-21

Tessier P (1967):
Osteotomies totales de la face: Syndrome de Crouzon, syndrome d´Apert, oxycephalies, turricephalies.
Inn Chir plast 12: 273

Tessier P (1970):
Traitement des dysmorphies faciales propres aux dysostoses craniofaciales.
Chirurgie 96: 667

Tessier P (1971):
Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses an to
Faciostenoses: a study with therapeutic implications.
Plast Reconstr Surg 48: 224-37

Thaller SR, Hoyt J, Boggan J (1992):
Surgical correction of unilateral lambdoid synostosis: occipital rotation flap.
J Craniomaxillofac Surg 3: 12-17

Tuite GF, Chong WK, Evanson J et al (1996):
The effectiveness of papilledema as indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis.
Neurosurg 38, 272-278

Vernon DT, Schulman JL, Foley JM. (1966):
Changes in children‘s behavior after hospitalization: Some dimensions of response and their correlates.
Am J Dis Child 111: 581

Virchow R (1851/1852):
Über den Cretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen.
Verh Phys Med Ges (Würzburg) 2: 230-271

Wall SA, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Poole MD, Briggs M (1994):
Fronto-orbital re-operation in craniosynostosis.
Br J Plast Surg 4,47(3):180-4

Weingart D, Bublitz R, Michilli R, Class D (2001):
Resorbierbares Osteosynthesematerial bei Kraniosynostosen.
Mund Kiefer Gesichtschir 2001 S 198-201

Whitaker A, Munro JR, Salyer KE et al (1979):
Combined report on problems and complications in 793 Patients.
Plast Reconstr Surg 64, 198-203

Whitaker LA, Bartlett SP, Shut L, Bruce D (1987):
Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment and complications in 164 consecutive patients.
Plast Reconstr Surg 80: 195-206

Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P. et al (1995):
Apert Syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome.
Nat Genet. Feb,9 (2): 165-172

Yamada H, Ohya M, Higeta T, Kinoshita S (1987):
Craniosynostosis and hydrocephalus in I-cell-disease (mucolipidosis II).
Childs Nerv Syst 3: 55-57

Zöller JE (1998):
Standartisiertes okzipitales Advancement. Neue Methode zur Therapie der Lambdanahtsynostose.
Mund Kiefer Gesichts Chir 2 Suppl 1: 75-78

VIII. Anhang

DOKUMENTATION KRANIOSYNOSTOSEN

Fallnummer: Pat. ID: Datum:

Name, Vorname: **Geburtsdatum:**

Adresse: **Geschlecht:** weibl. ☐ männl. ☐

Grösse: cm Gewicht: gramm

Kinderarzt:

Vorbehandlung erfolgt? Ja ☐ Nein ☐ Art der Behandlung, wann und wo?

Verwandte mitbetroffen? Ja ☐ Nein ☐

Hirndruckzeichen Ja ☐ Nein ☐ Himdruck gemessen? ☐ Erhöht? ☐

Papillenödem? ☐ Hörminderung? ☐ Patholog. Neurol. Entwicklung? ☐

Schädel-Form: Skaphzephal ☐ brachyzephal ☐ oxyzephal ☐ plagiozephal ☐
Trigonozephal ☐ anders ☐

Klinische Untersuchung:

N-Cranium: Suturen: unregelmässig verknöchert ? ☐ Welche? ☐
anteriore Fontanelle offen ☐ geschlossen ☐ sehr gross ☐
Impressionen? ☐ Bulging? ☐ Anomaler Haaransatz? ☐

Orbita: Abflachung supra/infraorbital? rechts ☐ links ☐
Hypertelorismus? ☐ Hypotelorismus? ☐ Protrusio bulbi? ☐
Lidspalte: normal ☐ mongoloid ☐ antimongoloid ☐

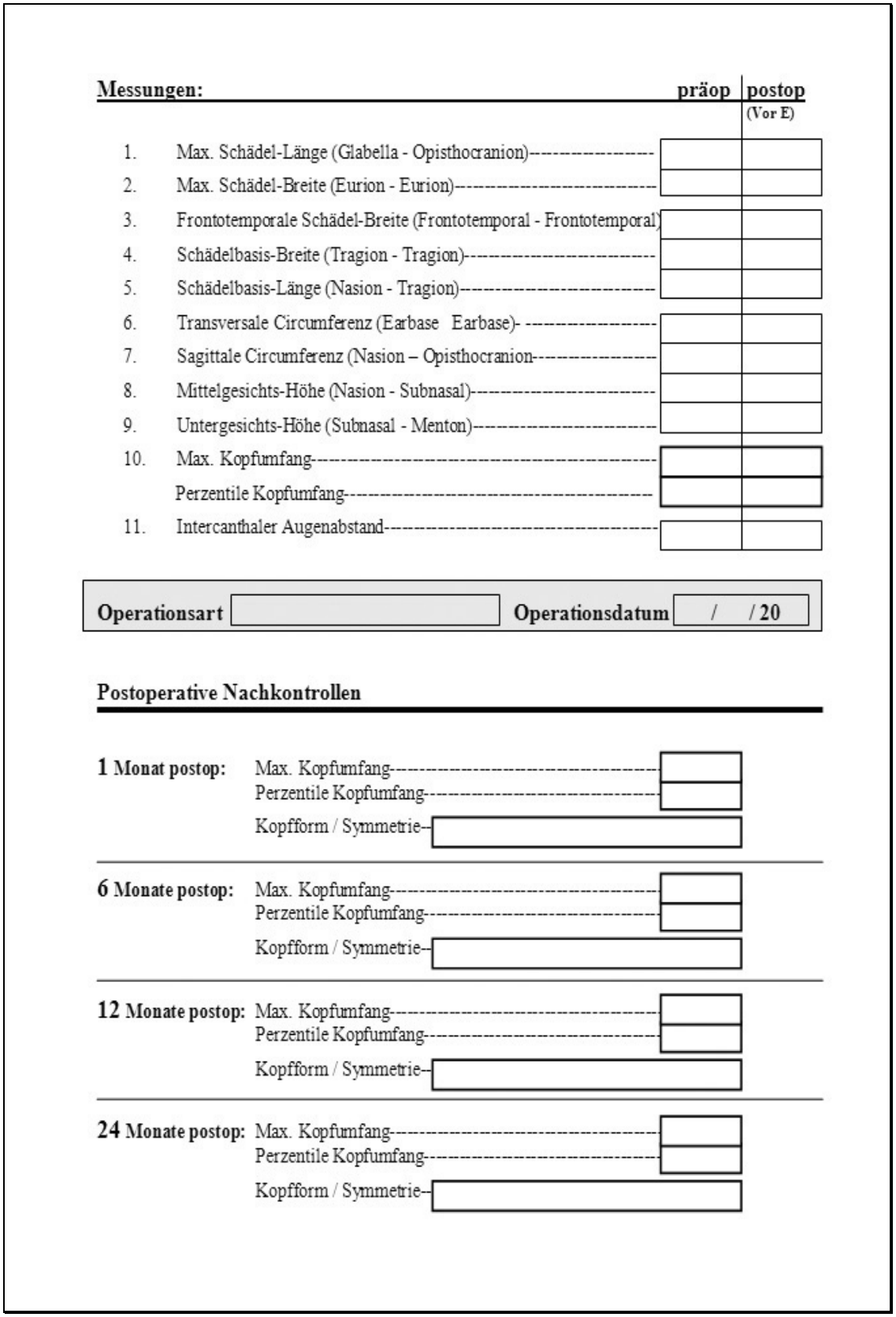
V-Cranium: Mittelgesichtshypoplasie ☐ Mandibuläre Retrognathie ☐
Ohr-Deformität ☐ Gesichts-Skoliose (konvex nach) re ☐ li ☐
Lippen- /Kiefer-Spalte ☐ Finger-/Zehen-Anomalien ☐

DIAGNOSE:

Diagnostik: (Checkliste Präoperativ)
- ☐ **Röntgen:** Schädel ap/seitl. ☐ CT ☐ 3D-CT ☐ MR ☐
- ☐ **Konsilien:** HNO-Kons ☐ AUGEN-Kons ☐
- ☐ **Fotos:** Frontal ☐ Profil ☐ Axial ☐
- ☐ **Infektzeichen?** Ja ☐ Nein ☐
- ☐ **OP-Aufklärung**
- ☐ **Anästhesie-Aufklärung**
- ☐ **Labor** (BB, E`lyte, Gerinnung, Hstoff, Krea, Trans, CRP, Kreuzblut)
- ☐ **2 Konserven bestellen**

fakultativ:
- ☐ **Zytogenetisches Gutachten**
- ☐ **EEG**

Abb.30: Befunderhebungsbogen für Patienten mit Kraniosynostosen, Seite 1



Messungen:		präop	postop (Vor E)
1.	Max. Schädel-Länge (Glabella - Opisthocranion)		
2.	Max. Schädel-Breite (Eurion - Eurion)		
3.	Frontotemporale Schädel-Breite (Frontotemporal - Frontotemporal)		
4.	Schädelbasis-Breite (Tragion - Tragion)		
5.	Schädelbasis-Länge (Nasion - Tragion)		
6.	Transversale Circumferenz (Earbase Earbase)		
7.	Sagittale Circumferenz (Nasion – Opisthocranion		
8.	Mittelgesichts-Höhe (Nasion - Subnasal)		
9.	Untergesichts-Höhe (Subnasal - Menton)		
10.	Max. Kopfumfang		
	Perzentile Kopfumfang		
11.	Intercanthaler Augenabstand		

Operationsart _____ **Operationsdatum** / / 20

Postoperative Nachkontrollen

1 Monat postop: Max. Kopfumfang _____
Perzentile Kopfumfang _____
Kopfform / Symmetrie _____

6 Monate postop: Max. Kopfumfang _____
Perzentile Kopfumfang _____
Kopfform / Symmetrie _____

12 Monate postop: Max. Kopfumfang _____
Perzentile Kopfumfang _____
Kopfform / Symmetrie _____

24 Monate postop: Max. Kopfumfang _____
Perzentile Kopfumfang _____
Kopfform / Symmetrie _____

Abb.31: Befunderhebungsbogen für Patienten mit Kraniosynostosen, Seite 2

IX. Danksagung

Mein herzlicher Dank gebührt Herrn Privatdozent Dr. B.E. Will und Herrn Professor Dr. Dr. S. Reinert für die Überlassung des Themas. Die wertvolle Hilfe bei der Planung der Studie und die freundliche Betreuung von Herrn Privatdozent Dr. B.E. Will ermöglichte mir die Verfassung und Fertigstellung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. K. Dietz vom Institut für medizinische Biometrie danke ich für die überaus freundliche, geduldige und ausführliche statistische Betreuung.

Ausserdem möchte ich meiner Frau und meinen Kindern ganz besonders danken, die mit ihrer liebevollen Unterstützung und Geduld die Arbeit an dieser Dissertation ermöglicht haben.

X. Lebenslauf

Name	Thomas Bottler
Geburtsdatum	16.09.1971
Geburtsort	Albstadt
Mutter	Hedwig Bottler
Vater	Erwin Wolfgang Bottler

Schulbildung

1978-1982	Ignaz-Demeter Schule Lautlingen
1982-1992	Gymnasium Ebingen
1992	Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

1992-1993	Sanitätszentrum 510 der Graf-Staufenberg-Kaserne

Studium

1993	Aufnahme des Studiums der Zahnmedizin an der Eberhard- Karls-Universität Tübingen
1994	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin
18.05.2000	Ärztliche Prüfung
10.10.2001	Zahnärztliche Prüfung
12.11.2001	Zahnärztliche Approbation
02.08.2002	Ärztliche Approbation

Disserationen

28.08.2001	Prospektiv klinische Studie zu Wundschmerz und Mobilität als Parameter der Lebensqualität nach transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM) und onkologischer Radikaloperation bei Rektumtumoren Med. Dissertation, Universität Tübingen

Beruflicher Werdegang

03/1999-09/1999	Intern Plastic Surgery & Microsurgery, University of Virginia, Charlottesville, USA Chefarzt: Prof. Dr. R.Morgan
05/2000-06/2000	Assistenzarzt Virginia Children`s Connection, Plastic Surgery Camp Giridih & Kalkutta, Indien
01.07.2000-30.05.2002	Arzt im Praktikum Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Universität Tübingen Chefarzt Prof. Dr. Dr. S. Reinert
01.06.2002-31.10.2004	Assistenzarzt Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Luzern, Schweiz Chefarzt Prof. Dr. Dr. N. Hardt
11/2004-05/2005	Clinical Research Manager, Dental Implant Division, Firma Straumann AG, Basel, Schweiz
15.03.2005	Anerkennung Facharzt Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie