

Aus dem selbstständigen Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie  
der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

### **Konstruktive versus rekonstruktive Chirurgie:**

Entwicklung eines modellgestützten OP-Verfahrens der Kranioplastik

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mascha Sofie Hochfeld  
aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Überblick / Abstract.....</b>	<b>A</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Kulturwissenschaftlicher Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Krankheitsbild.....</b>	<b>2</b>
1.2.1 Einfache (isolierte) Kraniosynostosen.....	4
1.2.2 Multiple (komplexe) Kraniosynostosen .....	8
1.2.3 Syndromale Kraniosynostosen .....	10
<b>1.3 Operationsindikationen, -zeitpunkt und -verfahren .....</b>	<b>13</b>
1.3.1 Intrakranieller Druck .....	13
1.3.2 Neurokognitive Defizite .....	14
1.3.3 Psychosoziale Beeinträchtigung.....	15
1.3.4 Operationszeitpunkt.....	15
1.3.5 Operationsverfahren .....	16
<b>1.4 Problemanalyse und Entwicklung der Fragestellung.....</b>	<b>18</b>
1.4.1 Fehlende Vorgaben und historische Belastung .....	18
1.4.2 Visualisierung und Umsetzung einer Zielform .....	19
1.4.3 Vergleichbarkeit und Qualitätskontrolle .....	20
1.4.4 Transfusionsmanagement.....	20
<b>1.5 Lösungsansatz: rahmenbasiertes Modellverfahren.....</b>	<b>21</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Modellgestützte Kranioplastik.....</b>	<b>22</b>
2.1.1 Normative 3D-Datenbank und Modellschädel.....	22
2.1.2 Rahmenbasiertes Modellverfahren.....	23
2.1.3 Operationsablauf der rahmenbasierten Kranioplastik .....	23
2.1.4 Weiterentwicklung des Prototyps zum Serienmodell .....	27
<b>2.2 Datenanalyse.....</b>	<b>28</b>
2.2.1 Patienten .....	28
2.2.2 Graphiken, Tabellen und Fotos .....	28
2.2.3 Datenmaterial .....	29
2.2.4 Datenverarbeitung und Statistik .....	30
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs .....</b>	<b>31</b>

---

3.1.1	Einfache (isolierte) Kraniosynostosen.....	32
3.1.2	Multiple und komplexe Kraniosynostosen.....	32
3.1.3	Syndromale Kraniosynostosen .....	33
3.1.4	Demographische Daten (Alter, Größe und Gewicht).....	34
<b>3.2</b>	<b> Operationsdaten .....</b>	<b>36</b>
3.2.1	Operationsverfahren .....	36
3.2.2	Alter zum Operationszeitpunkt .....	37
3.2.3	Operationsdauer.....	37
3.2.4	Transfusionsbedarf und Transfusionsmenge.....	38
3.2.5	Aufenthaltsdauer .....	40
3.2.6	Komplikationen .....	42
3.2.7	Prozessoptimierung des Transfusionsmanagements .....	43
<b>3.3</b>	<b> Auswertung des rahmenbasierten Modellverfahrens.....</b>	<b>45</b>
3.3.1	Problemanalyse und Entwicklung des erweiterten Serienmodells.....	45
<b>4</b>	<b> Diskussion .....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b> Methodenkritik .....</b>	<b>52</b>
<b>4.2</b>	<b> Diskussion der statistischen Ergebnisse.....</b>	<b>53</b>
4.2.1	Zusammensetzung des Kollektivs .....	53
4.2.2	Operationsdaten.....	57
4.2.3	Klinikaufenthalt und intensivmedizinische Betreuung .....	58
4.2.4	Transfusionsbedarf und Tranexamsäure .....	59
4.2.5	Komplikationen (Morbidität und Mortalität) .....	60
<b>4.3</b>	<b> Frontorbitales Stirnband versus Rahmenbasiertes Modellverfahren .....</b>	<b>61</b>
<b>4.4</b>	<b> Modellgestützte Kranioplastik.....</b>	<b>62</b>
4.4.1	Individuelle, normative Zielvorgabe .....	62
4.4.2	Strahlungsfreie Visualisierung .....	63
4.4.3	Vollständiges Schädelmodell .....	64
4.4.4	Positiv- und Negativmodell.....	64
4.4.5	Anschauungs- und Trainingstool.....	65
4.4.6	Ergebnisqualität und Evaluation .....	65
4.4.7	Bewusste Überkorrektur.....	66
4.4.8	Reduktion der Operations- und Anästhesiedauer .....	67
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>68</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>85</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>87</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
AUC	Area under Curve
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
cCT	kranielle Computertomographie/Computertomogramm
cm	Zentimeter
CNS	Koronarnahtsynostose
CSF	zerebrospinaler Fluss
d	Tage
d.h.	das heißt
eins.	einseitig
EK(s)	Erythrozytenkonzentrat(e)
Endoskop.	endoskopische Kraniektomie
engl.	Englisch
et al.	et alii, lateinisch für und andere
FFP(s)	Fresh Frozen Plasma/Thrombozytenkonzentrat(e)
FGFR	Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor
FNS	Frontalnahtsynostose
FOR/FOA	frontoorbitales Remodeling/Advancement
hh	Stunden
ICP	intrakranieller Druck
ITS	Intensivstation
IQ	Intelligenzquotient
kg	Körpergewicht in Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KS	Kraniosynostose(n)
li	links
LNS	Lambdanahtsynostose
M	Median
min	Minuten
MW	Mittelwert
Mon	Monate
cMRT	kranielle Magnetresonanztomographie/-tomogramm
NS	Nahtsynostose(n)
OP	Operationssaal/Operation
re	rechts
ROC	Receiver Operating Characteristics
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
sog.	sogenannt
s.u.	siehe unten
Tab.	Tabelle
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
3D	dreidimensional

## **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

<i>Abbildung 1: Darstellung verschiedener Nahtmanifestationen von Kraniosynostosen .....</i>	<i>2</i>
<i>Abbildung 2: Sagittalnahtsynostose mit resultierendem Skaphozephalus .....</i>	<i>5</i>
<i>Abbildung 3: Frontalnahtsynostose mit resultierendem Trigonozephalus .....</i>	<i>6</i>
<i>Abbildung 4: Einseitige Koronarnahtsynostose mit resultierendem anterioren Plagiozephalus... 7</i>	
<i>Abbildung 5: Beidseitige Koronarnahtsynostose mit resultierendem Brachyzephalus .....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 6: Normativer Modellschädel mit charakteristischen Referenzmesspunkte .....</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 7: Stirnfragment .....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 8: frontoorbitales Fragment.....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 9: Grundplatte, Modellschädel und Stützpfiler .....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 10: Einsetzen der Bögen.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 11: Befestigung der Stempel.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 12: Visualisierung des bestehenden Korrekturbedarfs .....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 13: Zuschneiden der Knochenfragmente.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 14: Destabilisierung.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 15: Anformung am Modell .....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 16: Fixierung am Modell.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 17: Fixierung am Rahmen.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 18: Überprüfung in vivo.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 19: Negativmodell .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 20: Fixieren der Zielform mit resorbierbarem Osteosynthesematerial .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 21: fixierte Zielform .....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 22: Positionierung am Patienten.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 23: Normalform.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 24: Jährliche Operationszahlen für Kraniosynostosen.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 25: Geschlechterverteilung des Kollektivs (A) und der einzelnen Nähte (B).....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 26: Verteilung der multiplen Nahtsynostosen (n=61).....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 27: Nahtverteilung syndromaler (A) und nicht-syndromaler Kraniosynostosen (B)..</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 28: Alters- (A), Größen- (B) und Gewichtsverteilung (C) aller Patienten (1) und ≤ 1 Jahr (2).....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 29: Darstellung der Grenzwertoptimierungskurve für die Operationsdauer .....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 30: Darstellung der Klinikdauer der verschiedenen Verfahren.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 31: Darstellung der Intensivzeit der verschiedenen Verfahren .....</i>	<i>41</i>

---

<i>Abbildung 32: Transfusionsprotokoll</i> .....	44
<i>Abbildung 32: Bodenplatte und Stützelemente</i> .....	46
<i>Abbildung 33: Rahmen in Positiv- (A) und Negativposition (B)</i> .....	46
<i>Abbildung 34: Rahmen mit Bögen (A) und Modellplatte (B)</i> .....	47
<i>Abbildung 35: Rahmenbögen mit Fixierelementen</i> .....	48
<i>Abbildung 36: Differenzierte Darstellung eines Fixierelementes</i> .....	49
<i>Abbildung 37: Rahmen mit Modellschädel</i> .....	50
<i>Abbildung 38: Serienmodell als Positiv- und Negativmodell</i> .....	51
<i>Tabelle 1: Aktuell gebräuchliche Einteilungen von Kraniosynostosen (KS)</i> .....	4
<i>Tabelle 2: Parameter der retrospektiven Datenanalyse</i> .....	29
<i>Tabelle 3: Verteilung der Nahtbeteiligung und deren Geschlechterdifferenzierung</i> .....	32
<i>Tabelle 4: Nahtmanifestation und Geschlechterverteilung syndromaler Kraniosynostosen</i> .....	34
<i>Tabelle 5: Häufigkeit der Nahtmanifestation und der gewählten Operationsverfahren (n=381)</i> 36	
<i>Tabelle 6: Alter in Monaten unterschieden nach Operationsverfahren</i> .....	37
<i>Tabelle 7: Darstellung der Operationsdauer abhängig vom gewählten Operationsverfahren</i> ....	38
<i>Tabelle 8: Übersicht der Komplikationen kraniofazialer Eingriffe</i> .....	42
<i>Tabelle 9: Vergleich der Nahtverteilung mit fünf repräsentativen, retrospektiven Arbeiten</i> .....	54
<i>Tabelle 10: Vergleich multipler Kraniosynostosen mit drei verwandter Studien</i> .....	55
<i>Tabelle 11: Vergleich der syndromalen Kraniosynostosen mit drei anderen Studien</i> .....	56
<i>Tabelle 12: Vergleich der beiden normativen, individualisierten Modellverfahren</i> .....	61

## **Überblick / Abstract**

Ziel dieser Arbeit war es, die ersten Anwendungen des von Professor Hannes Haberl entwickelten Prototyps einer rahmenbasierten Kranioplastik zur Behandlung von Patienten mit Kraniosynostosen auszuwerten, dem konventionellen Verfahren gegenüberzustellen und technische sowie prozedurale Verbesserungen zur Entwicklung eines Serientyps zu entwerfen.

Patienten mit einer Kraniosynostose entwickeln durch den vorzeitigen Verschluss von Schädelnähten eine Schädelfehlbildung die am häufigsten aufgrund des psychosozialen Stigmas und nur sehr selten durch das Risiko neurokognitiver Einschränkungen oder einer intrakraniellen Druckerhöhung interventionsbedürftig wird. In den vergangenen 50 Jahren hat sich die klassische Operationstechnik im Gegensatz zu anderen chirurgischen Herausforderungen nicht weiterentwickelt. Auch eine begleitende wissenschaftliche Diskussion von Zielkriterien findet, vermutlich aufgrund der historischen Vorbelastung der Diskussion von Schädelformen, bisher nicht statt. Die bisherige Praxis der Schädelumformung erfolgt deshalb weiterhin freihändig und subjektiv, nach Erfahrung, Begabung und dem ästhetischen Urteil des Operateurs oder seines Teams.

Ziel der hier dokumentierten Entwicklungsarbeit war es, das mit einer langen Lernkurve verbundene chirurgische Ringen, um eine letztendlich weder referenzierte noch validierte Schädelform durch die Verwendung eines aus einem statistisch ermittelten Formenraum berechneten normativen Modells zu ersetzen.

Dazu wurde eine normative Datenbank aus MRT-Bildern gesunder Kinder erstellt, aus der stereolithographisch sterilisierbare maßstabsgerechte Modellschädel für jeden Eingriff hergestellt werden können. Diese Modellschädel repräsentieren die Ebene der inneren Schädelkontur und erlauben die korrigierende Aufformung und Fixierung entnommener deformierter Knochenfragmente auf ihrer Oberfläche in der gewünschten, zielführenden Anordnung.

In insgesamt 14 klinischen Anwendungen wurde die erwartete Objektivierung und Vereinfachung der Modellierung in jedem Fall erreicht. Die erhofften Nebeneffekte im Sinne einer Reduktion der Operationsdauer, der Transfusionsmengen und des klinischen sowie intensivstationären Aufenthaltes gegenüber den konventionellen Verfahren konnten aufgrund der noch sehr zeitintensiven Anwendung des komplexen Prototyp-Settings bisher noch nicht umgesetzt werden. Dieser Schritt soll mit der Weiterentwicklung und Vereinfachung des in dieser Studie als funktionsfähig erwiesenen Operationsrahmens erreicht werden. Weitere Vorteile der Modellverwendung in der anschaulicheren Kommunikation des operativen Vorgehens mit Eltern sowie Kollegen und damit in der Ausbildung, stellten sich bereits heraus. Die begleitende Anpassung des Transfusionsregimes und die Einführung einer antifibrinolytischen Therapie mit Tranexa-

msäure im Zuge dieser erlaubten schon jetzt eine signifikante Reduktion der Transfusionsrate von 85% auf 56%.

## **Abstract**

The aim of this study was to evaluate the first applications of frame-based cranioplasty, developed by Professor Hannes Haberl at the Charité Universitätsmedizin Berlin. It analyzes the efforts of this unique technique for the treatment of patients with craniosynostosis in comparison to the conventional methods. Furthermore, technical and procedural improvements, supporting the development of a final version, are to be identified.

Craniosynostosis, the premature closure of one or more cranial sutures, causes different types of skull deformities. The distinctive features of the resulting shape deviation stigmatises patients in their psychosocial environment. That is why the creation of a discreet, normal head shape is the main goal of any craniofacial procedure. Concomitant mild neurocognitive limitations of the patients seemed to be not influenced by surgery. Increased intracranial pressure concerns only a minority of predominantly syndromal patients. Probably due to the historical load of racial discrimination, there is no scientific discussion about aesthetic target criteria in craniofacial surgery. Therefore the current practice of craniofacial surgery remains freehanded and based on the subjectively experience, talent and aesthetic judgement of the surgeon or his team.

The goal of this work was to reduce the learning curve related to the individual struggle for a neither referenced nor validated normal skull shape by replacing it with the provision of statistical knowledge represented by a data based model. For this purpose a normative database of MRI images of healthy children was created. One of any number of possible statistical stereolithographic models of average skull shapes was provided. The model represents a statistical normative head contour for a limited age group of patients. A corresponding surgical frame allows for the exact correction, positioning and stable fusion of harvested bone fragments, making up a monobloc implant.

In a total of 14 clinical applications the expected objectification and simplification of skull modelling was achieved in every case. Due to the time consuming handling of the prototype, neither a reduction in the duration of procedure, related transfusion rates or volumes nor in the length of intensive care and hospital stay could be achieved during these attempts. Necessary further development steps could be identified. Nevertheless, the skull model improves the communication with parents and colleagues and supports the training of surgeons already. An accompanying adjustment of the transfusion regime and the introduction of an antifibrinolytic therapy with tranexamic acid has permitted a significant reduction in the transfusion rate from 85% to 56%.



# 1 Einleitung

## 1.1 Kulturwissenschaftlicher Hintergrund

Über alle historisch belegten Entwicklungsphasen der Menschheit hinweg deuten erfolgreiche Manipulationsversuche auf die hervorgehobene Bedeutung der Kopfform im Sinne einer Repräsentanz des sozialen beziehungsweise (bzw.) gesellschaftlichen Status hin. So provozierten beispielsweise die Chinook-Indianer eine flache, steile Stirn durch Befestigen zweier flacher Bretter an Stirn und Hinterkopf ihrer Neugeborenen. Die resultierende Form sollte verdeutlichen, dass sie in Freiheit geboren wurden. In der jüngeren europäischen Vergangenheit versuchten etwa Vertreter der französischen Bourgeoisie durch Bandagieren ihrer Schädel eine lange, spitze Kopfform zu erzeugen, um ihren gehobenen Stand nach außen hin sichtbar zu machen<sup>1</sup>. Zeugnisse Homers und Aristoteles' belegen, dass bereits in der Antike ein besonderes Interesse an der Interpretation und Manipulation von Kopfformen bestand<sup>2</sup>. Die gesellschaftliche Bedeutung der Interpretation prominenter körperlicher Merkmale – allen voran des Gesichts und Kopfes – rückte im 19. Jahrhundert weiter in den Vordergrund. Die Arbeiten von Johann Caspar Lavater (1741-1801) und Franz Joseph Galen (1758-1828) bildeten die entscheidende Grundlage für die Pseudowissenschaften der Physiognomie und Phrenologie, die publizistisch bis zum Übergang in das 20. Jahrhundert präsent waren und trotz ihres längst erwiesenen Scheiterns noch heute versteckt in den Curricula von Personalabteilungen und Head-Hunter-Firmen tradiert werden<sup>2</sup>. 1876 stellte der italienische Arzt Cesare Lombroso (1835-1909) in seinem Werk systematische Fotografien und Vermessungen von Inhaftierten vor, anhand derer er bestimmten Gesichtszügen eine kriminelle Veranlagung zuschrieb<sup>3</sup>. Zeitgleich prägte vor dem Hintergrund der Evolutionstheorie Charles Darwins, um 1883 Francis Galton (1822-1911) den Begriff der Eugenik als Methode zur Verbesserung der Erbanlagen einer Gesellschaft durch Vergrößerung positiv bewerteter bzw. Verringerung negativ bewerteter Erbanlagen.

Im Zuge dieser pseudowissenschaftlichen Erkenntnisse erfuhr in Deutschland ab 1900 die Verbindung von Physiognomie, Phrenologie mit den Erkenntnissen der Genetik und Vererbungslehre ihren Höhepunkt in der Eugenik und Rassentheorie des Dritten Reiches<sup>4</sup>. Doch auch weltweit stieß die Eugenik in breiten Kreisen des politischen Spektrums auf Akzeptanz und führte in den 1920er und 1930er Jahren zu gesetzlich legitimierten Zwangssterilisationen (negative Eugenik), die in Deutschland, aber auch England, der Schweiz, Skandinavien, den USA, Kanada oder Japan teilweise bis in die 1980er Jahre praktiziert wurden. Heute ist die Eugenik überwunden, doch die Bedeutung einer normalen Erscheinung für die persönliche Entfaltung weiterhin bedeutsam.

## 1.2 Krankheitsbild

Bei einer Kraniosynostose kommt es durch den vorzeitigen Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte zu einem irregulären Schädelwachstum. Mit einer Inzidenz von etwa fünf Fällen auf 10.000 Geburten sind Kraniosynostosen, nach Spaltbildungen der Lippe und/oder des Gaumens, die zweithäufigste kraniofaziale Fehlbildung<sup>5,6</sup>. Die Schwere der klinischen Manifestation hängt ab vom Zeitpunkt der Verknöcherung, der Anzahl betroffener Nähte und dem möglichen Vorhandensein weiterer, assoziierter Fehlbildungen, sodass die Diagnose Kraniosynostose eine weite Spanne vom tolerablen, milden ästhetischen Defizit bis hin zu signifikanten Entstellungen und zu zwingend behandlungsbedürftigen, fehlbildungsbedingten Funktionseinschränkungen umschreibt.

Jenseits der gesellschaftlichen und kulturellen Bedeutung des Schädels wurden pathophysiologische Konzepte der Entstehung von Schädelfehlbildungen erst mit den Arbeiten von Otto, Minchin, Lannelongue, Lane und von Sömmering im 19. Jahrhundert vorgestellt<sup>2</sup>. 1851 war es Rudolf Virchow, der als erster eine Gesetzmäßigkeit in der pathologischen Verformung einiger Schädel seiner Sammlung erkannte und das sogenannte (sog.) Virchow-Gesetz formulierte. Er stellte fest, dass es parallel zur betroffenen Naht zu einem vermehrten Wachstum aus den gesunden Schädelnähten kommt, während quer zur Naht ein Knochendefizit entsteht<sup>7,8</sup>. Daraus leitete er verschiedene, charakteristische Schädelformen ab, die bis heute eine wichtige Grundlage der diagnostischen Zuordnung zur betroffenen Schädelnaht darstellen (Abb. 1).

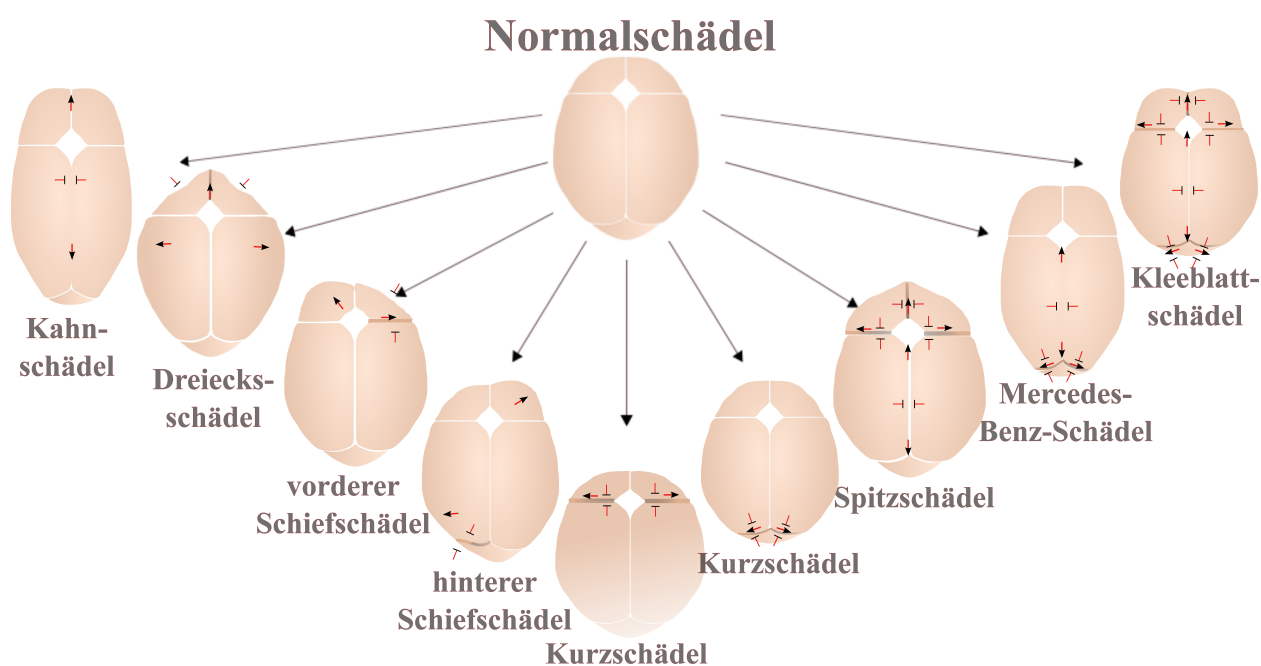


Abbildung 1: Darstellung verschiedener Nahtmanifestationen von Kraniosynostosen

Klinisch wird eine syndromale Kraniosynostose, bei der die Formveränderung Teil einer komplexeren Erkrankung unter Einbezug anderer Organsysteme ist, von einer nicht-syndromalen Kraniosynostose mit isolierter Schädelformveränderung unterschieden. Bei Letzterer ist in der Regel nur eine Naht betroffen (einfache bzw. isolierte Kraniosynostose). Multiple Nahtverknöcherungen sind hingegen häufig ein erster Hinweis auf eine syndromale Genese. Fehlen bei einem multiplen Nahtbefall syndromale Begleitsymptome, wird von einigen Autoren der Terminus komplexe Kraniosynostose verwendet<sup>9</sup>.

Eine andere Unterscheidung verschiedener Kraniosynostosen berücksichtigt, ob die Schädelneubildung „primär“ Ausdruck einer genetisch angelegten Funktionsstörung der Schädelnaht ist oder ob die Nahtverknöcherung reaktiv ist bzw. „sekundär“ einer Grunderkrankung folgt<sup>10, 11</sup>. In der Literatur wird der Terminus sekundäre Kraniosynostose bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, wie Thalassämie, Polyzythämia vera und Sichelzellerkrankung sowie metabolischen Störungen wie Hyperthyreose oder Mukopolysaccharidosen beschrieben<sup>5</sup>. Darüber hinaus ergaben verschiedene Beobachtungsstudien einen Zusammenhang von verschiedenen Medikamenten, wie Valproat, Retinoiden, Methotrexat sowie einem Nikotinabusus während der Schwangerschaft mit dem häufigeren Auftreten von Kraniosynostosen<sup>12-16</sup>. Auch ein verminderter mechanischer Impuls im Sinne einer gebremsten kranialen Volumenzunahme, beispielsweise bei einem Mikrozephalus oder einer chronischen Liquorüberdrainage bei früher Shunt Dysfunktion, scheinen eine vorzeitige Nahtverknöcherung zu begünstigen<sup>10</sup>. Ist eine frühzeitige Behandlung der Grunderkrankung möglich, kann die Progredienz dieser sekundären Schädelneubildung häufig vermindert werden. Bei ausgeprägter Fehlbildung beruht die Therapie auf der chirurgischen Korrektur und Konstruktion einer Normalform.

Bei Patienten die neben der Schädelneubildung weitere Dysmorphiezeichen aufweisen werden mit dem Verdacht einer syndromalen Kraniosynostose charakteristische Genmutationen gesucht<sup>17</sup>. In der Literatur finden sich verschiedene Mutationen aus der Familie des Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptors (FGFR), der in der frühen Entwicklung des zentralen Nervensystems und im Knochenstoffwechsel wichtige Funktionen übernimmt<sup>18</sup>. Die meisten syndromalen Kraniosynostosen beruhen auf Gain-of-function-Mutationen der FGFR-Gene 1, 2 und 3, durch welche es über weitere Teilschritte zu einer gesteigerten Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Osteoblasten entlang der Schädelnähte und Veränderungen kortikaler, subkortikaler sowie extrakranieller Strukturen kommt<sup>11, 19, 20</sup>. Loss-of-function-Mutationen des sog. TWIST-1- und TCF-12-Gens können indirekt durch eine Enthemmung des FGFR-2 die Signalkaskade mit letztlich gesteigerter Osteogenese bewirken<sup>18</sup>.

In der Mehrzahl der Fälle ist die Pathogenese einer Kraniosynostose jedoch multikausal und kann weder einer primären Grunderkrankung noch einem einzelnen Gendefekt zugeordnet werden.

**Tabelle 1:** Aktuell gebräuchliche Einteilungen von Kraniosynostosen (KS)

	<b>Name der Kraniosynostose</b>	<b>Differenzierungsformen</b>
<b>Ätiologie</b>	primäre isolierte (nicht-syndromale) KS	genetisch bedingte KS ist klinisch führend
	primäre syndromale KS	genetisch, im Rahmen eines Syndroms
	sekundäre KS	KS bei anderer Grunderkrankung
<b>Nahtanzahl</b>	einfache (singuläre) KS	eine Naht ist betroffen
	komplexe (multiple) KS	zwei oder mehr Nähte sind betroffen
<b>Lokalisation</b>	Sagittalnahtsynostose (SNS)	sagittal / Skaphozephalus
	Frontalnahtsynostose (FNS)	frontal* / Trigonozephalus
	Koronarnahtsynostose (CNS)	koronar / anteriorer Plagiozephalus
	Lambdanahtsynostose (LNS)	okzipital / posteriorer Plagiozephalus
	Multiple Kraniosynostose (MNS)	Kombinationen der verschiedenen Nähte
<b>isoliert</b>	Skapho- / Dolichozephalus (SNS)	Lang- / Kahnschädel
	Trigonozephalus (FNS)	Dreiecks- / Kielschädel
	Anteriorer Plagiozephalus (CNS eins.)	Vorderer Schiefschädel
	Posteriorer Plagiozephalus (LNS eins.)	Hinterer Schiefschädel
<b>Schädelform</b>	Brachyzecephalus** (CNS bds.)	Kurz- / Breitschädel
	Oxyzecephalus***(CNS bds.+ SNS/FNS)	Spitzschädel
<b>multiple</b>	Turri-*/ Pachyzecephalus (LNS bds.)	Turmschädel
	Mercedes-Benz KS (LNS bds.+ SNS)	Mercedes-Benz-Formation
	Kleeblattschädel (Pansynostose)	Kleeblattform

\*Die Sutura frontalis wird in der Literatur auch Sutura metopica genannt. \*\*Teilweise wird unter einem Turrizephalus auch eine beidseitige CNS verstanden. \*\*\*Synonym wird auch der Begriff Akrozecephalus verwendet, welcher allerdings ebenso für den Turrizephalus verwendet wird.

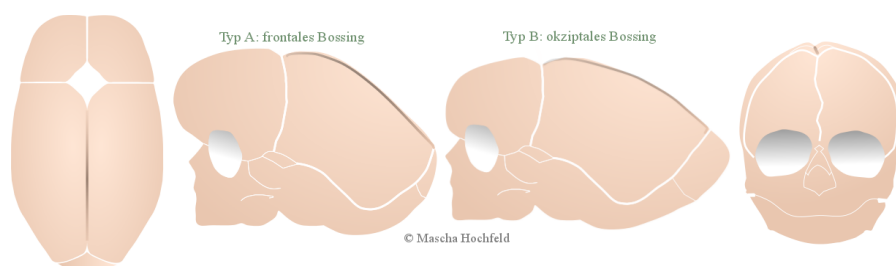
### 1.2.1 Einfache (isolierte) Kraniosynostosen

Ist lediglich eine Naht vorzeitig verknöchert und die daraus resultierende Schädelformveränderung das Leitsymptom, spricht man von einer einfachen oder auch isolierten Kraniosynostose. Neuere Studien mit verbessertem Studiendesign wie alterskorrelierten Kontrollgruppen oder longitudinalem Studiendesign belegen, dass, auch wenn die meisten Patienten mit einer isolierten Kraniosynostose bei neurokognitiven Testungen Ergebnisse im Bereich des normalen Spektrum erzielen, sie im Vergleich zu gesunden, gleichaltrigen Kindern, im Mittel moderat schlechtere Ergebnisse erzielen. Insbesondere ein geringerer mittlerer IQ mit Verschiebung des Gesamtspektrums zu geringeren Leistungen sowie Rechenschwierigkeiten scheinen häufiger aufzu-

treten, während die Sprach- und Lesekompetenz sowie das Auftreten von Lernbehinderung vergleichbar sind<sup>19, 21-26</sup>.

In der umfassenden Studie von Speltz et al. von 2015 bleibt das schlechtere Abschneiden der untersuchten 182 Kinder mit einfachen Kraniosynostosen gegenüber nicht betroffenen Kindern ( $p < 0,001$ ) auch unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, IQ der Mutter, sozioökonomischem Status der Familie bestehen (gesamt IQ  $p < 0,006$  und Rechenkompetenz  $p < 0,002$ )<sup>21</sup>. Aufgeschlüsselt für die einzelnen Subgruppen sind vor allem Patienten mit FNS, einseitiger CNS und LNS besonders gefährdet, während Kinder mit SNS sich weder mit ihren mittleren IQ-Werten noch der Verteilung intellektueller Fähigkeiten von gesunden Kindern unterscheiden<sup>21, 27, 28</sup>.

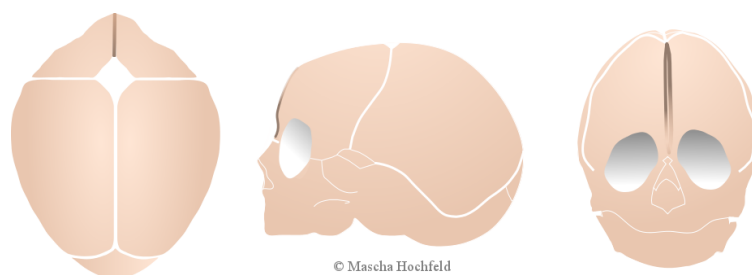
## Skaphozephalus



**Abbildung 2:** Sagittalnahtsynostose mit resultierendem Skaphozephalus

Die häufigste einfache Kraniosynostose mit einer Inzidenz von 1:5.000 betrifft die Sagittalnaht und führt zum Skaphozephalus oder Kahnschädel<sup>29</sup>. Eine familiäre Häufung mit einer variablen Penetranz von 38% tritt bei 6% der Betroffenen auf. Jungen sind drei- bis vierfach häufiger betroffen<sup>11, 29, 30</sup>. Nimmt man Virchows Gesetz zu Hilfe, lässt sich die spezifische Formentwicklung nachvollziehen: Der Schädel ist entlang der Sagittalnaht frontookzipital kahnförmig verlängert mit einer variabel prominenten Vorwölbung der Stirn oder des Hinterkopfs (Bossing). Entlang der betroffenen Naht kann ein verdickter Knochenwulst tastbar sein. Gleichzeitig ist das Breitenwachstum perpendicular zur Sagittalnaht, die sogenannte biparietale Ausdehnung des Schädels, vermindert<sup>17</sup>. Der Hinterkopf ist schmal und nach posterior abfallend<sup>9</sup>. Das Viszerokranium (Gesichtsschädel) ist im Allgemeinen nicht betroffen. Lediglich ein relativer Hypotelorismus kann infolge des schmalen interorbitalen Abstands hinzutreten. Hinsichtlich des Auftretens und der Dynamik einer intrakraniellen Druckerhöhung liegen widersprüchliche Daten vor<sup>31</sup>. Weitere Ausführungen hinsichtlich der Bedeutung und Inzidenz eines erhöhten intrakraniellen Drucks (ICP) folgen in Kapitel 1.3.1.

## Trigonocephalus



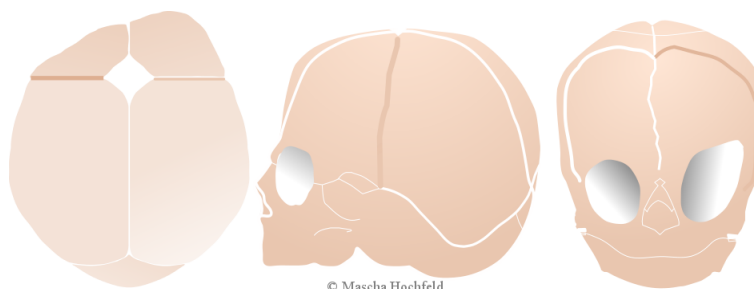
**Abbildung 3:** Frontalnahtsynostose mit resultierendem Trigonocephalus

Ein Trigonocephalus bzw. Dreiecksschädel tritt als Ergebnis einer vorzeitig verknöcherten Frontalnaht auf, die unter Umständen als vertikal verlaufende Knochenleiste in der Stirnmitte zu tasten ist. Durch den vorzeitigen Verschluss kommt es zu einem gestörten Wachstum der gesamten Frontal- und meist auch Temporalregion einschließlich der Orbitae. Die Stirn läuft mittig kielförmig zu, erscheint schmal und nach temporal fliehend. In seitlicher Ansicht imponiert sie niedrig und erreicht ihren maximalen Krümmungswinkel weit vor dem Bregma, dem Schnittpunkt von Kranz- und Pfeilnaht. In frontookzipitaler Richtung wird bei mangelhafter Überbauung der lateralen Orbitaländer frühestens in Ohrhöhe die physiologische Schädelbreite erreicht<sup>17</sup>. Gleichzeitig kommt es zu einem kompensatorischen Wachstum entlang der Lambda- und Sagittalnaht mit einer Verbreiterung des Hinterkopfes, was den Eindruck einer dreieckigen Kopfform noch verstärkt und zu okkulärem Hypertelorismus und Strabismus führen kann<sup>9</sup>. Das untere Mittelgesicht und der Unterkiefer sind in ihrem Wachstum nicht beeinträchtigt<sup>32</sup>. Auch bei der Frontalnahtsynostose (FNS) wurde mit 5,6% eine familiäre Häufung und ein Überwiegen des männlichen Geschlechts im Verhältnis drei zu eins beschrieben<sup>33</sup>.

Eine Assoziation der FNS mit verschiedenen kraniofazialen Syndromen ist bekannt und sollte bei zusätzlichen Fehlbildungen, wie z.B. Mittelliniendefekten von Gaumen oder Gehirn weiter diagnostisch abgeklärt werden<sup>34</sup>.

Die Häufigkeit einer FNS hat nach übereinstimmenden Berichten aus neurochirurgischen Zentren weltweit in den vergangenen Jahrzehnten aus bisher unbekanntem Gründen signifikant zugenommen, sodass die Angaben zu Inzidenzen in der Literatur stark schwanken<sup>35, 36</sup>. Aus diesem Grund wurde auf die Angabe einer Inzidenz für die FNS in der vorliegenden Arbeit verzichtet. Verschiedene Umweltfaktoren werden für die signifikante Inzidenzzunahme diskutiert<sup>37</sup>.

## Anteriorer Plagiozephalus



**Abbildung 4:** Einseitige Koronarnahtsynostose mit resultierendem anterioren Plagiozephalus

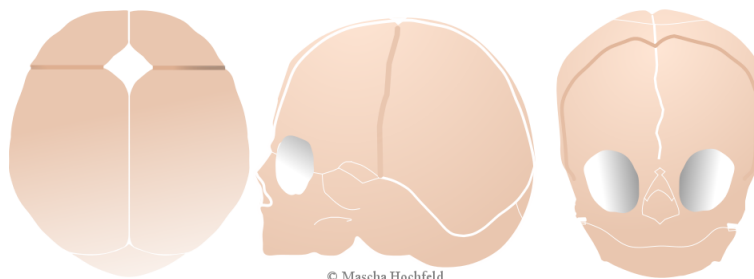
Eine einseitige Koronarnahtsynostose (CNS) führt mit einer Inzidenz von 1:2100 zum anterioren Plagiozephalus bzw. vorderen Schiefschädel. Sie tritt in 14,4% der Fälle familiär gehäuft auf und betrifft als einzige Kraniosynostose doppelt so häufig das weibliche Geschlecht<sup>38</sup>. Ipsilateral der verschlossenen Naht kommt es, mit gewisser Ähnlichkeit zum Trigonozephalus, zu einer abgeflachten verkleinerten Stirn mit unvollständiger Orbitaüberbauung, weshalb in der Aufsicht häufig Oberlid und Wimpern zu erkennen sind. Die Orbita der betroffenen Seite liegt höher, ist schräg-oval verzerrt und in anterior-posteriorer Ausdehnung verkürzt, was im Röntgenbild als sog. Harlekin-Zeichen beschrieben wird<sup>17</sup>. Die dadurch falsch ansetzenden äußeren Augenmuskeln führen häufig zu einem einseitigen Abweichen der Blickachse mit Strabismus und reaktivem Schiefhals<sup>39</sup>. Die Augenbraue der betroffenen Seite kann höher liegen. Die assoziierte Verkürzung der vorderen Schädelgrube führt zu einer zur betroffenen Seite konkaven Gesichtsskoliose mit versetzter Nasenwurzel. Diese Asymmetrie wird durch kompensatorisches, gelegentlich die Mittellinie überschreitendes Wachstum der nicht betroffenen kontralateralen Stirn- und Schläfenpartie im Sinne eines Bossings noch verstärkt<sup>9, 17</sup>.

## Posteriorer Plagiozephalus

Analog zum vorderen Plagiozephalus bei CNS entsteht ein okzipital, asymmetrischer hinterer Schiefschädel oder Plagiozephalus bei einseitiger Synostose der Lambdanaht. Bei dieser sehr seltenen Kraniosynostose ist der Hinterkopf ipsilateral flacher und die hintere Schädelgrube entsprechend verkürzt. Kontralateral tritt ein okzipitales sowie frontotemporales Bossing auf. Darüber hinaus kann es zu einer Verlagerung des ipsilateralen Ohres nach posterior und kaudal kommen<sup>40</sup>. Dieses Detail galt lange als ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal im Vergleich zu dem sehr viel häufigeren lagebedingten Plagiozephalus, bei dem das Ohr der betroffenen Seite durch den mechanischen Druck meist nach anterior verlagert ist<sup>41</sup>. Allerdings scheint dieses Kriterium nicht hinreichend trennscharf zu sein<sup>42</sup>. Stattdessen kann die Abwesenheit eines Bossings oder einer Höhenminderung des Hinterkopfes für die Diagnosestellung des differential-

diagnostisch deutlich häufigeren lagebedingten Plagiozephalus genutzt werden<sup>9</sup>. Bei dieser sekundären Formveränderung wird die Schädelfehlbildung aufgrund externer Kräfte durch eine überwiegend einseitige Kopflagerung bei unbeeinträchtigter Nahtfunktion ausgelöst. Mit Beginn der Kopfkontrolle und zunehmend aktiver Lageänderung verbessert sich die Kopfform bei abnehmender mechanischer „Fehlbelastung“ meist spontan. Bei starker Asymmetrie kann eine orthetische Therapie (z.B. mit Helmorthesen) indiziert sein<sup>41, 43-45</sup>.

## **Brachyzephalus**



**Abbildung 5:** Beidseitige Koronarnahtsynostose mit resultierendem Brachyzephalus

Sind beide Seiten der Koronarnaht von einer Funktionsstörung betroffen, kommt es zur Ausbildung eines Brachyzephalus bzw. Kurzschädels. Die resultierenden Wachstumseinschränkungen und Kompensationsmechanismen sind symmetrisch, so dass die Diagnosestellung erschwert ist und unter Umständen erst verspätet erfolgt. Charakteristischerweise ist der Schädel frontal verkürzt, verbreitert und weist eine steil stehende Stirn mit hoch stehenden Brauen und supraorbitalen Impressionen auf. Im Verlauf kommt es zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Entwicklung des Viszerokraniums. Die flachen Orbitatrichter sind häufig mit einem Hypertelorismus, Strabismus und Exophthalmus vergesellschaftet, deren Auffälligkeit mehrheitlich die klinische Vorstellung initiiert<sup>9</sup>. Der Ohransatz liegt aufgrund des eingeschränkten Wachstums der Pars petrosa tiefer. Da die beidseitige CNS die häufigste Ausprägung syndromaler Kraniosynostosen ist, sollte bei brachyzephalen Patienten immer eine genetische Diagnostik erfolgen. Einige Autoren zählen daher die beidseitige CNS grundsätzlich zu den multiplen bzw. komplexen Kraniosynostosen<sup>30</sup>.

### **1.2.2 Multiple (komplexe) Kraniosynostosen**

Bei multiplen Kraniosynostosen kann häufig ein zugrundeliegendes Syndrom identifiziert werden<sup>11, 46</sup>. Es sind mehrere Nähte bzw. beide Seiten der Koronar- oder Lambdanaht betroffen. Die Beteiligung mehrerer Schädel-, Schädelbasis- oder Gesichtsnähte erhöht das Risiko einer intrakraniellen Volumenreduktion und geht mit einem höheren Risiko intrakranieller Druckerhöhungen von 47-77% einher<sup>47, 48</sup>. Auch die Rate sekundärer Chiari-Malformationen ist höher als bei



isolierten Kraniosynostosen, insbesondere bei Beteiligung der Lambdanaht<sup>47, 49</sup>. Bei einer Chiari-Malformation kommt es infolge einer Hypoplasie der hinteren Schädelgrube mit Verschiebung von Kleinhirn- sowie Medulla oblongata-Anteilen durch das Foramen magnum in den Spinalkanal unter Umständen zu einem Hydrocephalus internus. Die Einengung der hinteren Schädelgrube sowie des Foramen jugulare kann zu einem vermehrtem zerebrospinalen Blutfluss (CSF) führen, der von einigen Autoren mit der Zunahme von ICP-Erhöhungen kausal assoziiert wird<sup>47, 50, 51</sup>. Durch vorzeitige Verknöcherungen der Gesichtsnähte kann es zu Obstruktionen der oberen Atemwege kommen. Die Folgen können gehäufte Infekte, Trinkschwierigkeiten und in Kombination mit einer Chiari-Malformation Atemstörungen bis hin zu einem Schlafapnoesyndrom sein<sup>52</sup>. Hinsichtlich der neurokognitiven Fähigkeiten existieren bisher wenige Studien<sup>49, 53</sup>. Es liegen Hinweise für eine erhöhte Rate grobmotorischer Entwicklungsverzögerungen (20% von n=31)<sup>48</sup> sowie eine etwa doppelt so hohe Rate an Lernbehinderungen vor (IQ < 85, 30% von n=20)<sup>49, 53</sup>.

### **Oxyzephalus**

Der Oxyzephalus, auch Spitzschädel oder vorderer Hochschädel genannt, wird durch die Beteiligung beider Koronarnähte und zusätzlich der Sagittalnaht, seltener der Frontalnaht verursacht<sup>54</sup>. Die Stirn ist verkleinert und steil. Supraorbital können sich durch die vorzeitig verschlossene Koronarnaht typische Einziehungen ausbilden. Ein Hypertelorismus und Exophthalmus können hinzutreten. Der Schädel ist in der Sagittalebene verkürzt und in der Transversalebene verbreitert. Der Hinterkopf ist normal ausgebildet. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt einen erhöhten ICP, der in 20% der Fälle mit Blindheit und in 10% der Fälle mit mentaler Retardierung einhergehen kann<sup>55</sup>.

### **Turrizephalus**

Die sehr seltene, vorzeitige, beidseitige Synostose der Lambdanaht verursacht aufgrund der limitierten Ausprägung des Hinterhauptes ebenfalls eine verkürzte und hohe Kopfform, die von einigen Autoren als Turrizephalus (Turmschädel)<sup>56</sup> abgegrenzt, von anderen als Sonderform des Brachyzephalus (Turribrachyzephalus) klassifiziert wird<sup>57</sup>. Aufgrund der guten Vergleichbarkeit wird auf eine Einzeldarstellung verzichtet und auf den Abschnitt 1.3.5. zum Brachyzephalus verwiesen.

### **Mercedes-Benz-Formation**

Eine weitere, seltene Form stellt die gleichzeitige Synostose der Sagittalnaht und beider Seiten der Lambdanaht dar, die aus der Vogelperspektive wie ein Mercedes-Stern imponiert. Dies führt

zu einem anterioren Turrizephalus mit mildem Brachyzecephalus. Aufgrund der starken Verengung der hinteren Schädelgrube besteht ein hohes Risiko einer Chiari-Konstellation (64%)<sup>58, 59</sup>.

### **Kleeblattschädel**

Die Formation eines Kleeblattschädels ist eine besonders schwere Fehlbildung, die mit verschiedenen kraniofazialen Syndromen, besonders häufig mit dem Pfeiffer-Syndrom, siehe unten (s.u.), assoziiert sein kann. Badve et al. schränken die Ausdehnung dieser meist als Pansynostose verstandenen Konstellation auf Sagittal-, Koronar- und Lambdanaht ein<sup>56</sup>. Die schwere Missbildung des Schädels ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden<sup>34, 60</sup>.

### **1.2.3 Syndromale Kraniosynostosen**

Syndromale Kraniosynostosen betreffen in der Regel mehrere Schädelnähte und sind meist mit charakteristischen arm- und beinbetonten Fehlbildungen des Skeletts, des Nervensystems und der inneren Organe assoziiert. Typische Konstellationen erlauben im Allgemeinen eine erste klinische Differenzierung der heute über 180 bekannten kraniofazialen Syndrome<sup>11, 17</sup>. Auch eine positive Familienanamnese für Schädeldefehlbildungen erhöht aufgrund des meist autosomal-dominanten Erbganges den Verdacht auf ein Syndrom. Ein fortgeschrittenes Alter der Eltern, v.a. der Väter ist ein häufig beobachteter Risikofaktor bei der Entstehung von Neumutationen, bei Patienten deren bisherige Familienanamnese für Schädeldefehlbildungen unauffällig war<sup>61-63</sup>.

Entsprechend der vermehrt multiplen Nahtverknöcherungen, ist für diese Patientengruppe auch das Risiko von Chiari-Malformationen, erhöhtem ICP, vermehrtem CSF, Hydrozephalus sowie obstruktivem Schlafapnoesyndrom deutlich erhöht (siehe auch 1.4.)<sup>49, 64</sup>. Begleitende Anomalien der Atemwege mit sekundär erhöhten Infektraten und Trinkschwierigkeiten, audiologische Einschränkungen meist mit Schallleitungsschwerhörigkeit bis hin zu Taubheit sowie verschiedene ophthalmologische und orthodontale Probleme erfordern eine interdisziplinäre Abstimmung des therapeutischen Vorgehens<sup>65-70</sup>. Das Ausmaß neurokognitiver Einschränkungen ist sehr verschieden und reicht je nach klinischer Konstellation von normaler Intelligenz bis zu schwerer geistiger Behinderung<sup>27, 53</sup>.

Die größten Einschränkungen betreffen Patienten mit Apert-Syndrom (s.u.), wohingegen Kinder mit Crouzon-Syndrom (s.u.) meist normale Testergebnisse erzielen<sup>27, 53, 71-73</sup>. Allerdings ist das Risiko von Lernbehinderungen (IQ <85) etwa doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung und es muss bei dieser Patientengruppe sowie bei Patienten mit Muenke-Syndrom (s.u.) mit einer erhöhten Rate von emotionalen sowie sozialen Verhaltensauffälligkeiten gerechnet werden<sup>53</sup>.

## **Muenke-Syndrom**

1997 gelang der Nachweis eines spezifischen Gendefekts auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 im FGFR-3-Gen (4p16.3)<sup>74</sup>. Der Austausch von Cytosin gegen Guanin in Position 749 (c.749C>G) bedingt eine veränderte Proteinstruktur (pPro250Arg), die zum autosomal-dominant vererbten Muenke-Syndroms führt<sup>75</sup>. Diese Gain-of-function-Mutation tritt mit einer Häufigkeit von 1:30.000 auf und umfasst etwa 25-30% aller syndromalen Kraniosynostosen<sup>76, 77</sup>. Bei Patienten mit scheinbar isolierter einseitiger CNS sind etwa 11-17% auf die Muenke-Mutation zurückzuführen<sup>78, 79</sup>. Spontanmutationen sind seltener und scheinen im Zusammenhang mit dem väterlichen Alter zu stehen<sup>63</sup>. Unvollständige Penetranz und variable Expressivität haben zur Folge, dass innerhalb einer Familie verschiedene Phänotypen vom schweren Plagiozephalus bis zur Merkmalsfreiheit trotz der spezifischen Mutation auftreten können<sup>73</sup>. Am häufigsten entwickeln Patienten mit Muenke-Syndrom einen Plagio- oder Brachycephalus, eine leichte Mittelgesichtshypoplasie sowie einen Hypertelorismus<sup>11</sup>. Vereinzelt wurden eine makrocephale oder eine Kleeblatt-Schädelform beschrieben<sup>80</sup>. Verschiedene Gaumenanomalien sind möglich<sup>81</sup>. Eine Ptosis der Lider sowie Strabismus sind häufig, seltener kommt es zum milden Exophthalmus. Die Mehrzahl der Patienten leidet unter einer sensorineuralen Schwerhörigkeit<sup>66, 82</sup>. An den Extremitäten zeigen sich Brachydaktylien, seltener eine verbreiterte Großzehe oder eine Fusion des Tarsus<sup>34</sup>. Die Intelligenz ist im Allgemeinen normal ausgeprägt (IQ 85-115). Es besteht allerdings eine erhöhte Rate sozialer Auffälligkeiten<sup>53, 74</sup>.

## **Crouzon-Syndrom**

Das Crouzon-Syndrom, welches mit einer Inzidenz von 1:25.000 auftritt, wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt und zeigt ein breites phänotypisches Spektrum<sup>83</sup>. Die familiäre Häufung beträgt 44%, während Spontanmutationen auch hier im Zusammenhang mit einem höheren Alter der Väter stehen<sup>62, 84</sup>. Ursächlich für das Crouzon-Syndrom ist eine Mutation im FGFR-2-Gen (10q26.13). Seltener ist eine Mutation im FGFR-3-Gen (4p16.3) Ursache eines Crouzon-Syndroms, welches in diesen Fällen mit einer Akanthosis nigricans assoziiert ist<sup>75, 85</sup>. Typische Hauterscheinungen sind Hyperpigmentierungen und Papillomatose unterschiedlicher Ätiologie besonders an Achseln, Nacken, im Genitoanalbereich, an Ellenbeugen und Kniekehlen sowie unter Umständen hypertrophe Veränderungen der Handinnenflächen.

Der Morbus Crouzon zeichnet sich am häufigsten durch einen Turribrachycephalus aus. Charakteristisch ist eine ausgeprägte Mittelgesichtshypoplasie mit flachen, weit auseinanderstehenden Orbitae und resultierendem Exophthalmus bis hin zur Bulbusluxation<sup>17</sup>. Visuseinschränkungen, Schallleitungsschwerhörigkeit, Fehlbildungen im Bereich der oberen Atemwege und im Mund-

Kiefer-Bereich mit gehäuften Infekten sowie zentralnervöse Malformationen erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen<sup>34, 68, 86</sup>. Die kognitive Entwicklung ist meist normal, wobei leichte Einschränkungen etwa ein Fünftel der Patienten betreffen (IQ < 85)<sup>53, 83</sup>.

### **Apert-Syndrom**

Das Apert-Syndrom, mit einer Inzidenz von 1:100.000, wird durch verschiedene Gain-of-function-Mutationen im FGFR-2-Gen (10q25.3-q26.13) hervorgerufen, die ebenfalls einem autosomal-dominanten Erbgang folgen<sup>10, 11, 83, 87</sup>. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich jedoch um Neumutationen<sup>83, 88</sup>.

Das Apert-Syndrom ist charakterisiert durch einen Turribrachycephalus mit leichter bis schwerer Mittelgesichtshypoplasie und pathognomischen, meist symmetrischen, kutanen, wie auch knöchernen Syndaktylien an Händen und Füßen<sup>83</sup>. Typische Gesichtszüge wie ein Hypertelorismus, supraorbitale Impressionen und eine schmale Oberlippe mit zeltähnlicher Form ergänzen den Phänotyp<sup>83</sup>. Fehlbildungen innerer Organe (v.a. Herz und Urogenitaltrakt), visuelle und audiologische Einschränkungen sowie weitere skelettale (zervikale Wirbelkörperfusionen und eine sog. Papageienschnabelform) und zerebrale Anomalien (siehe oben) sind bekannt<sup>11, 65, 68, 89-91</sup>. Oropharyngeale (z.B. Gaumenanomalien, Maxillahypoplasie, Zahnengstand, Malokklusionen) wie auch nasopharyngeale und laryngeale Fehlbildungen können so ausgeprägt sein, dass ein Tracheostoma zu Sicherung der Atemfunktion regelhaft notwendig ist<sup>83, 89</sup>. In Bezug auf kognitive Beeinträchtigungen liegen voneinander abweichende Studien vor, die eine leichte bis schwere mentale Retardierung beschreiben<sup>53, 71, 89, 92, 93</sup>.

### **Pfeiffer-Syndrom**

Das Pfeiffer-Syndrom, mit einer Inzidenz von 1: 100.000, autosomal-dominant vererbt, mit familiärem Auftreten in 41% bzw. in Folge einer gehäuft paternal vermittelten Spontanmutation, kann durch verschiedene Genmutationen klinisch manifest werden<sup>62, 83, 94</sup>. Neben Mutationen des FGFR-2-Genabschnitts (10q26.13) konnte bei etwa 5% eine weitere im FGFR-1- Gen (8p11.23-p11.22) identifiziert werden, die vermutlich mit einer mildereren Verlaufsform assoziiert ist<sup>75, 95</sup>.

Das Spektrum des Phänotyps ist breit und wurde von Cohen et al. nach Schwere und Prognose in drei Subtypen aufgegliedert<sup>96</sup>. Der Typ I entspricht dem klassischen Pfeiffer-Syndrom, liegt am häufigsten vor und ist mit einer meist guten Prognose verbunden. Patienten dieser Gruppen sind in der Regel turricephal, haben eine leichte Gesichtshypoplasie mit hohem Gaumen und mandibulärer Prognathie, können einen Hypertelorismus, eine Ptosis, nach unten außen (antimongoloid) geneigte Lidachsen aufweisen und zeigen charakteristisch verbreiterte Daumen und Großzehen mit Brachydaktylien der anderen Zehen und Finger bei normaler Intelligenz<sup>83, 96</sup>.

Patienten, die neben den zuvor genannten Symptomen einen Kleeblattschädel aufweisen, werden dem Typ II zugewiesen und können mitunter einen schweren Exophthalmus, radiohumerales Synostosen bzw. Ankylosen des Ellbogengelenks aufweisen<sup>97</sup>. Die von Cohen et al. zugeschriebene schlechtere Prognose hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten ist umstritten<sup>60</sup>. Beim Typ III liegt anstelle des Kleeblattschädels eine andere multiple Nahtsynostose vor mit meist stark verkürzter vorderer Schädelgrube und schlechter Prognose<sup>98</sup>. Allgemein ist auch beim Pfeiffer-Syndrom mit einer Reihe weiterer skelettaler, viszeraler, laryngotrachealer, audiologischer, ophthalmologischer und neurologischer Fehlbildungen zu rechnen, welche die Morbidität und Mortalität erhöhen können<sup>11, 53, 98-100</sup>.

### **1.3 Operationsindikationen, -zeitpunkt und -verfahren**

Während bei der kleinen Anzahl syndromaler Kraniosynostosen die Behandlung begleitender Fehlbildungen (z.B. durch Anlage eines Tracheostomas oder einer Gaumenplatte) und die Vermeidung eines vital gefährdenden intrazerebralen Druckanstiegs im Vordergrund steht, ist bei der Mehrheit der Patienten mit Kraniosynostosen, die operative Korrektur des fehlgebildeten Schädels und Gesichts, das primäre therapeutische Ziel.

#### **1.3.1 Intrakranieller Druck**

Die Therapie bzw. die Prävention eines intrakraniellen Druckanstiegs wird häufig als die primäre Indikation für die operative, meist volumenerweiternde Intervention angeführt. Bisher ist die multifaktorielle Pathogenese eines erhöhten ICPs bei Patienten mit multiplen Kraniosynostosen nicht vollständig verstanden. Umstritten sind auch die tatsächliche Inzidenz, die neurokognitive Bedeutung und schließlich die Beeinflussbarkeit einer intrakraniellen Druckerhöhung durch eine volumenerweiternde Operation<sup>73, 101</sup>. So scheinen neben multiplen Nahtbeteiligungen Komorbiditäten wie chronische Atemwegsobstruktionen und zentralvenöse Abflussstörungen mit Zunahme des kranialen Blutflusses bedeutsam zu sein<sup>102-104</sup>. Aufgrund der widersprüchlichen Angaben zu Definition, Inzidenz und Relevanz von ICP-Erhöhungen im ersten Lebensjahr ist eine verlässliche Korrelation zwischen Messwerten, klinischen Zeichen, Effizienz therapeutischer Maßnahmen und Prognose nicht möglich<sup>101, 105</sup>. Publierte Inzidenzen intrakranieller Druckerhöhungen (definiert als ICP > 15mmHg) für Kraniosynostosen von 20-50% können daher nur einer Orientierung dienen<sup>103, 106-109</sup>. Dabei stehen Inzidenzen von 4-17% bei einfachen Kraniosynostosen fast zehnfach höhere Inzidenzen von 43-73% bei multiplen und von 53-75% bei syndromalen Kraniosynostosen (v.a. Crouzon- und Apert-Syndrom) gegenüber<sup>73, 103, 107, 109, 110</sup>. Hauptproblem in der Erfassung zuverlässiger Daten ist das Fehlen einer einfachen, nichtinvasi-

ven und validen Untersuchungsmethode. Neben der mangelnden Vergleichbarkeit angewandter Methoden bestehen zudem starke Unterschiede in der Fallzahl untersuchter Patienten sowie der Messdauer publizierter Studien. Der Goldstandard, die invasive Druckmessung mittels intraventrikulärem, intraparenchymatösem, subarachnoidalem oder subduralem Katheter, die aufgrund physiologischer intrazerebraler Druckschwankungen über mindestens 24-48 Stunden erfolgen sollte, wird aufgrund der Risiken einer Infektion (0.3–7%), Blutung (0.5–1.5%), Liquorleckage (1.9–3%) oder auch technisch bedingter Fehlmessungen (2-7%) sowie der geringen Wahrscheinlichkeit der klinischen Relevanz nur in Einzelfällen angewandt<sup>101, 111</sup>. Mithilfe inkonstant auftretender klinischer Symptome und weniger invasiver, aber auch weniger sensitiver Verfahren, wie der ultraschallgestützten Druckmessung an der vorderen Fontanelle, der Trommelfellmembran oder des Augapfels sowie der Fundoskopie wird in der Praxis versucht, Risikopatienten zu identifizieren<sup>101, 111-113</sup>. Auch bildgebende Verfahren, wie kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) und kraniale Computertomographie (cCT), weisen bei Patienten mit einer Kraniosynostose eine mangelnde Sensitivität und Spezifität zum Nachweis eines erhöhten ICPs auf und können keine sichere Diagnose eines erhöhten ICPs liefern<sup>114, 115</sup>.

### **1.3.2 Neurokognitive Defizite**

Die Hypothese, durch eine Operation ließen sich neurokognitive Defizite beheben oder zumindest deren Progredienz verhindern, gilt mittlerweile als widerlegt. Das etwa drei bis vierfach erhöhte Risiko von Patienten mit Kraniosynostosen neurokognitive Defizite zu entwickeln, scheint eher operationsunabhängig bzw. im Rahmen der Grunderkrankung genetisch determiniert zu sein<sup>19, 21, 22, 116</sup>. Diese Annahme liegt auch aufgrund der mehrfach beschriebenen Persistenz oder Zunahme neurokognitiver Defizite nach Operationen nahe<sup>25, 26, 117-119</sup>. Ein Beleg für die anatomische Entkoppelung von Knochendeformität und kognitiver Varianz sind schließlich die von Aldridge et al. beschriebenen strukturellen Veränderungen des Gehirns, die auch von Knochendeformitäten nicht betroffene Regionen betreffen<sup>118, 120, 121</sup>.

Sicher ist, dass Patienten mit Kraniosynostosen signifikant häufiger von milden kognitiven Defiziten wie Lern- und Sprachschwierigkeiten betroffen sind<sup>19</sup>. Wobei der globale durchschnittliche IQ für Patienten mit nicht-syndromaler Kraniosynostose, mit einer leichten Verschiebung des Spektrums hin zu geringeren Leistungen, im Normalbereich liegt<sup>21-23, 27, 28</sup>. Bei syndromalen Kraniosynostosen sind neurokognitive Einschränkungen (siehe oben) häufiger und variieren je nach Syndrom mit den besten Leistungen bei Crouzon-Patienten und der höchsten Rate neurokognitiver Einschränkungen bei Apert-Patienten<sup>27, 53, 71-73</sup>.

### **1.3.3 Psychosoziale Beeinträchtigung**

Während der ICP und die neurokognitiven Einschränkungen nur bedingt durch eine Operation zu beeinflusst sind, hat die ästhetische Korrektur der Schädelform eine große Bedeutung für Patienten mit nichtsyndromalen wie auch syndromalen Kraniosynostosen und deren Angehörige. Das primäre Operationsziel des Eingriffes ist die Konstruktion einer normalen Schädelform, um den ansonsten gesunden Kind eine unbeschwerter Entwicklung zu ermöglichen<sup>122</sup>. Sichtbare Beeinträchtigungen des Aussehens vor allem von Gesicht und Kopf haben Einfluss auf die Lebensqualität, die soziale Integration und das Selbstbewusstsein von Betroffenen<sup>123, 124</sup>. Das Ausmaß sichtbarer Auffälligkeiten korreliert allerdings nicht unmittelbar mit der Schwere der psychosozialen Beeinträchtigungen. Eine Reihe sozialer und individueller Faktoren beeinflussen die Bedeutung einer Fehlbildung für den Einzelnen und seine Umgebung<sup>125, 126</sup>. Im Vordergrund steht die Sorge, das Kind könne infolge seiner Missbildung Ausgrenzung oder Beziehungsschwierigkeiten erfahren<sup>127-132</sup>.

### **1.3.4 Operationszeitpunkt**

Der rasche Volumenzuwachs des menschlichen Gehirns auf zwei Drittel seiner Endgröße im ersten Lebensjahr bzw. die danach deutlich abnehmende Wachstumsgeschwindigkeit erfordern bei destabilisierenden Eingriffen, die die intrakranielle Volumenzunahme als formgebenden Faktor benutzen, einen möglichst innerhalb der ersten sechs Lebensmonate liegenden Operationstermin. Nach dem sechsten Lebensmonat ist auch bei diesen Patienten eine aktive Modellierung der dann härteren und unflexibleren Knochen nötig<sup>133</sup>. Damit einhergehend nimmt die Aktivität des Knochenstoffwechsels nach dem ersten Lebenshalbjahr ab, sodass die bei einem Eingriff entstehenden Zwischenräume unter Umständen nicht mehr genügend ossifiziert werden und knöcherne Defekte persistieren können.

Neben den Veränderungen des Neurokraniums und Knochenstoffwechsel im ersten Lebensjahr muss bei Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen die häufige Beteiligung des deutlich später ausreifenden Viszerokraniums bei der Planung des bestmöglichen Operationszeitpunktes berücksichtigt werden. Dies erfordert meist eine zweizeitige operative Strategie, um sowohl die Schädelfehlbildung als auch die assoziierten Fehlbildungen von Gesicht und Kiefer adäquat zu therapieren<sup>97</sup>. Da kraniofaziale Eingriffe in der Regel mit erheblichen Blutverlusten verbunden sind, muss die sog. Trimenonanämie, die zwischen dem zweiten und dritten Lebensmonat durch den Austausch des fetalen Hämoglobins gegen das adulte Hämoglobin eintritt, bedacht werden. Um eine Transfusion zu verhindern, sollten endoskopische Eingriffe daher vor dem dritten Lebensmonat und offene Verfahren zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat erfolgen<sup>9</sup>.

Schließlich zeigen Studien, dass Mortalität, Morbidität, Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Behandlungskosten kraniofazialer Eingriffe sowie das Risiko, einen erhöhten ICP zu entwickeln, nach dem 1. Lebensjahr signifikant zunehmen, weshalb eine Kraniosynostose innerhalb der ersten zwölf Monate – am besten vor dem siebten Lebensmonat operiert werden sollte<sup>73, 134, 135</sup>.

### **1.3.5 Operationsverfahren**

Ende des 19. Jahrhunderts leiteten Lannelogue 1890 und Lane 1892 mit den ersten ossären Streifenentnahmen den Beginn der kraniofazialen Chirurgie ein<sup>136, 137</sup>. Beide Patienten verstarben<sup>139, 140</sup>. Erst drei Jahrzehnte später, 1921, gelang Mehner et al. die erste erfolgreiche lineare Kraniektomie (auch Suturektomie genannt) mit Anlage einer künstlichen Knochenrinne anstelle der verschlossenen Knochennaht<sup>138</sup>. Das hohe Risiko, den Sinus sagittalis bei diesem Eingriff zu verletzen, motivierte 1927 Faber und Towne, die Methode zu variieren und anstelle einer medianen Schnittführung, zwei Schnitte paramedian der Sagittalnaht vorzunehmen<sup>139</sup>. Im Verlauf der Geschichte wurden die Eingriffe bei immer jüngeren Patienten durchgeführt. Verschiedene Methoden wurden entwickelt, um einer vorzeitigen Reossifikation der Schnittträger entgegen zu wirken<sup>2</sup>. Mit wachsendem Interesse, auch langfristig kosmetisch zufriedenstellende Ergebnisse zu erreichen, verlor die reine Suturektomie an Bedeutung, da sich bei erneutem Verschluss der Knochenrinne das pathologische Schädelwachstum fortsetzte<sup>2, 140</sup>. In den 1960er Jahren revolutionierte Paul Tessier die kraniofaziale Chirurgie durch die Remodellierung und den aktiven Vorschub des frontalen Schädels mit dem Ziel einer Volumenerweiterung<sup>57</sup>. Die von ihm etablierte Methode der frontoorbitalen Umformung (FOA, frontoorbital advancement) stellt seither den Goldstandard in der Korrektur von Kraniosynostosen mit Beteiligung der Stirnpartie und des Gesichts dar<sup>141</sup>. Vielfache Abwandlungen seiner Technik, vor allem durch Marchac, Renier und Rougerie folgten<sup>73, 142</sup>. Mit nur geringen Veränderungen sind die Grundzüge der operativen Methoden bis heute gleich geblieben.

### **Streifenkraniektomie**

Mit Verbesserung der intensivmedizinischen Möglichkeiten und damit der Option, zu einem früheren Zeitpunkt zu operieren, wurde die einfache Entnahme der betroffenen Knochennaht (Suturektomie) wiederentdeckt, nachdem sie anfangs aufgrund der erheblichen Mortalität bei gleichzeitig wenig zufriedenstellenden Ergebnissen an Bedeutung verloren hatte<sup>143</sup>. Um den gehäuft beobachteten Reossifikationen der Schnittträger zu begegnen, wurde die Schnittbreite konsekutiv vergrößert. Je nach Zentrum variiert die Breite der Streifen, daher Streifenkraniektomie genannt, heute von einem Zentimeter, über mehrere Zentimeter, bis zur gesamten Ver-



texektomie, welche die Entnahme des gesamten Schädeldaches zwischen Koronar- und Lambdanaht umfasst.

### **Endoskopische Kraniektomie**

In den 1990er Jahren stellten Jimenez und Barone die endoskopisch assistierte Nahtresektion mit anschließender Orthesentherapie vor<sup>144</sup>. In den folgenden Jahren konnten Studien zeigen, dass die Kombination des endoskopischen Vorgehens und einer postoperativen Helmtherapie eine signifikante Reduktion von Operationsdauer, Blutungs- und Transfusionsbedarf sowie Dauer des klinischen Aufenthaltes erreicht<sup>144-148</sup>. Aus diesem Grund gehört die endoskopische Kraniektomie für Patienten, die bereits im Alter von zwei bis drei Monaten klinisch vorgestellt werden, heute zum operativen Standard einiger kraniofazialer Zentren<sup>148, 149</sup>.

### **$\pi$ -Verfahren**

Bei Patienten mit SNS, die bereits das erste Lebenshalbjahr überschritten haben, ist mithilfe ausschließlich dekompressiver Operationsmethoden der gewünschte Erfolg nicht sicher zu erreichen<sup>2</sup>. Daher stellten 1978 Jane et al. eine Weiterentwicklung der einfachen Streifenentnahme, um eine aktiv modellierende Komponente, vor<sup>150</sup>. Das sog.  $\pi$ -Verfahren ergänzt die Entnahme zweier biparietaler Knochenspangen entlang der Sagittalnaht um eine zusätzliche, querverlaufende Kraniektomie entlang der Koronar- naht, wodurch die namensgebende, typische  $\pi$ -Form entsteht. Nach Verwerfen der resezierten, queren Knochenspange werden die Knochenränder entlang der Koronar- naht readaptiert. Dies hat zur Folge, dass der pathologisch verlängerte Schädel einerseits verkürzt wird und andererseits die biparietalen Knochenlücken ein Breitenwachstum ermöglichen. Um das Entstehen großer knöcherner Defekte zu verhindern, werden die entnommenen biparietalen Streifen verschmälert eingesetzt und auf die Dura aufgenäht. Verschiedene Modifikationen des  $\pi$ -Verfahrens beziehen eine Modellierung eines eventuell vorhandenen frontalen und okzipitalen Bossings mit ein<sup>150</sup>.

### **Fragmentierungstechnik**

Andere Verfahren, wie beispielsweise die Morcellierungstechnik von Greene et al., versuchen durch Fragmentierung der entnommenen und meist in veränderter Konstellation eingesetzten Knochen, das Risiko von Knochendefekten bei abnehmender Ossifikationspotenz älterer Kinder zu verhindern<sup>151-153</sup>.

### **Frontoorbitale Umformung**

Bei Verknöcherung der Frontalnaht bzw. der Koronar- naht erfordert die Beteiligung der Stirn- und Orbitapartien eine aktive Modellierung dieser Region, um ein ästhetisch zufriedenstellendes

Ergebnis zu erreichen. Nach Paul Tessier wird bei der frontoorbitalen Umformung (FOA) der entnommene Knochen destabilisiert, geformt und in vorgerückter Position fixiert<sup>57</sup>.

### **Posteriore Expansion**

Die isolierte Lambdanahtsynostose (LNS) kann kosmetisch häufig durch das Kopfhair kaschiert werden. Bei funktionellen Einschränkungen, insbesondere ICP-Erhöhungen und Chiari-Malformationen, ist hingegen eine frühzeitige Dekompressionstherapie erforderlich<sup>86</sup>. Ein posteriores Schädelfragment wird entnommen und in vorgerückter Position stabilisiert. Wagner et al. stellten eine ergänzende Mäandertechnik vor, die es erlaubt, auf zusätzliche Fixationsmaterialien zu verzichten<sup>154</sup>.

### **Distraktionsverfahren**

Ein überdurchschnittlich verkleinertes intrakranielles Volumen oder eine starke Mittelgesichtshypoplasie können bei einzeitigem Vorgehen durch eine dynamische Expansion mithilfe verschiedener Distraktoren ergänzt werden<sup>155</sup>. Eingeführt von McCarthy et al. für die Verlängerung der Mandibula existieren heute verschiedenste Distraktionsverfahren<sup>156</sup>. Dabei werden mittels interner oder externer Distraktoren (Federn, Schraubgewinde) die zuvor in definierten Zonen durchtrennten Knochenfragmente über einen längeren Zeitraum sukzessive distrahiert, um die Kallusbildung im wachsenden Spalt anzuregen. Nicht nur für den Vorschub des Mittelgesichts hat sich diese Methode bewährt<sup>155, 157, 158</sup>. Auch das posteriore Distraktionsverfahren ist mittlerweile etabliert. Insbesondere bei syndromalen Kraniosynostosen, bei denen häufig bereits frühzeitig nach einem Ersteingriff ein Korrekturverlust auftritt, können die dynamischen Distraktionsverfahren die Rate an Zweit- und Dritteingriff reduzieren<sup>159</sup>.

## **1.4 Problemanalyse und Entwicklung der Fragestellung**

### **1.4.1 Fehlende Vorgaben und historische Belastung**

Bei allem operativen Fortschritt der vergangenen Jahrzehnte bleibt doch das Ziel jedes operativen Eingriffs, die „Normalisierung“ der Schädelform, unverändert schwer definierbar<sup>122, 123</sup>. Obwohl das psychosoziale Handicap als vorherrschende Indikation der operativen Therapie heute anerkannt ist, verhindert der in vielen Kulturen aufgetretene und in Europa mit der Legitimation der Judendiskriminierung und -verfolgung verbundene historische Missbrauch anthropologischer Messungen im Sinne rassenideologischer und diskriminierender Wertungen eine konstruktive und offene Diskussion ästhetischer Kriterien. Es geht in der kraniofazialen Chirurgie im Gegensatz zur rekonstruktiven Chirurgie nicht um die Wiederherstellung einer bekannten Formvorlage, sondern vielmehr um die Konstruktion einer Normalform ohne Vorlage, da die

Patienten bereits mit einer Fehlbildung geboren sind. Die Definition der passenden, individualisierten „normalen“ Schädelform bleibt dabei allein dem (ästhetischen und im Zweifelsfall unreflektierten und kulturell geprägten) Urteil des Operateurs überlassen und steht bisher nicht im Fokus einer Fachdiskussion.

### **1.4.2 Visualisierung und Umsetzung einer Zielform**

Die heutige freihändige Praxis der Modellierung deformierter Knochenfragmente weist objektive handwerkliche Schwierigkeiten auf. Bei teilabgedecktem Kopf des Patienten eine harmonische Gesamtform herzustellen, die auch einem möglichen Korrekturverlust durch das weitere Schädelwachstum Rechnung tragen soll, ist schwer. Zudem erfordert die Umsetzung und Konstruktion einer dreidimensionalen Normalform aus dem pathologisch verformten Knochen während einer dynamischen Wachstumsphase ein hohes Abstraktionsvermögen und einen sehr erfahrenen Operateur<sup>123</sup>. Aufgrund der geringen Inzidenz von Kraniosynostosen und einer in vielen Ländern (auch Deutschland) fehlenden Zentralisierung der Behandlung dieser seltenen Erkrankungen ist das Erreichen erforderlicher operativer Erfahrungswerte kaum möglich. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass vor allem erfahrene Teams eine signifikante Reduktion von Operationsdauer, Blutverlust, Komplikationen, Dauer des Klinikaufenthalts, Revisionseingriffen und damit letztlich auch von Kosten erreichen können<sup>160</sup>.

Eine Möglichkeit, diese unterschiedlichen Ausgangsbedingungen anzugleichen und die Lernkurve abzukürzen, ist ein dreidimensionales normatives Modell, das das mühsame Streben nach der perfekten Form ersetzt. Ein solches Modell kann als Leitstruktur die angestrebte Zielform visualisieren und gleichzeitig die technisch aufwendige freihändige Modellierung vereinfachen.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben daher versucht, virtuelle Planungsmodelle in die „konstruktive“ Chirurgie einzuführen, die es erlauben, die Vorstellungen des Operateurs in nachvollziehbare und messbare Zielkriterien zu übersetzen<sup>161-164</sup>. Einige Zentren nutzen präoperativ erstellte, dreidimensionale Bilder (3D-CT- oder auch MRT-Daten), um durch Erstellung mathematischer, digitaler Planungsmodelle eine bessere Vorstellung des Ausmaßes der Fehlbildung und des Korrekturbedarfs zu erreichen<sup>165</sup>. Andere nutzen darüber hinaus die Fortschritte der sog. Stereolithographie und erstellen haptische Modelle, die die Fehlbildung plastisch erfahrbar machen und teilweise auch intraoperativ als „Schablonen“ die Navigation erleichtern können<sup>161, 163, 164</sup>.

Die meisten Arbeiten beziehen sich jedoch auf die dreidimensionalen Daten des betroffenen Patienten und damit auf pathologische Strukturen, an denen wiederum „freihändig“ und damit subjektiv eine virtuelle Normalform entwickelt wird.

Um eine objektive Normalform zu konstruieren, sind die Daten der Patienten wenig zielführend, vielmehr sind normative Daten gesunder, gleichaltriger Patienten erforderlich.

Zu diesem Zweck stellten erstmals Waitzman et al. 1992 eine normative Datenbank vor<sup>166</sup>. 2009 präsentierten Marcus et al. die bisher größte Datenbank normativer Schädelformen und berücksichtigten im Gegensatz zu Waitzman et al. zusätzlich eine Differenzierung nach dem Geschlecht<sup>167</sup>. 2011 schließlich wurde in Toronto eine normative Datenbank vorgestellt, die charakteristische Schädelformen nach dem Geschlecht und verschiedenen Altersgruppen unterschied<sup>168</sup>. Aus dieser Datenbank entwickelten Burge et al. eine intraoperativ einsetzbare Schablone in Form eines dreidimensionalen Stirnbandes<sup>161, 162</sup>.

### **1.4.3 Vergleichbarkeit und Qualitätskontrolle**

Das Fehlen von Zielkriterien hat nicht nur Auswirkung auf die intraoperative Umsetzung, sondern verhindert zudem eine verlässliche Qualitätskontrolle. Ohne quantifizierbare Kriterien kann weder ein Zielerreichungsgrad noch ein Korrekturverlust bestimmt werden.

Die Arbeitsgruppe um Burge und Saber hat deshalb die aus einer statistischen Datenbank intraoperativ verwendbare Schablone eines frontoorbitalen Stirnbandes entwickelt und mit dreidimensionalen Fotografien der Patienten kombiniert<sup>161, 168</sup>. Mithilfe der sog. ‚Area under curve‘ (AUC), der Fläche unter der Kurve, in diesem Fall unter der bogenförmigen Schablone, wird bei dieser Methode im Vergleich mit postoperativen, aus Fotografien abgeleiteten Referenzwerten ein Zielerreichungsgrad bestimmt. Diese konnte eine signifikant stärkere Annäherung an die altersentsprechende Normform ihrer Datenbank unter Verwendung des Stirnbandes im Vergleich zur freihändig konservativen Modellierung zeigen<sup>162</sup>.

### **1.4.4 Transfusionsmanagement**

Während die angestrebte Ziel- bzw. Normalform des Schädels bisher wenig im Fokus wissenschaftlicher Diskussionen kraniofazialer Eingriffe steht, sind verschiedene Methoden entwickelt worden mit denen die Transfusionsraten und/oder –mengen reduziert werden können<sup>169-174</sup>.

Allein das Fehlen einheitlicher Transfusionsvorgaben bzw. –trigger ist bedeutsam, sodass mit Erfolg definierte Transfusionsprotokolle eingesetzt werden<sup>175</sup>. Verschiedene transfusionssparende Strategien, wie präoperative Eigenblutspende, intraoperative maschinelle Autotransfusion und akute normovolämische Hämodilution wurden untersucht, die jedoch methodisch aufwendig und bisher unzureichend belegt sind<sup>173</sup>. Hinsichtlich antifibrinolytischer, medikamentöser Strategien ist der wiederholt belegte positive Effekt einer Therapie mit Tranexamsäure bei Patienten mit Kraniosynostosen am besten belegt<sup>173, 176-181</sup>. Tranexamsäure bewirkt durch Komplexbildung mit Plasminogen eine Hemmung des Fibrinolyse systems und wird zur Behandlung von Blutungen

eingesetzt. Sie wird bereits seit Längerem erfolgreich bei erwachsenen Patienten eingesetzt und bereits seit einigen Jahren in verwandten Disziplinen der Pädiatrie (Kinderkardiologie und -orthopädie). Die hier beobachteten, seltenen Nebenwirkungen (Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse) konnten bisher bei Kindern bzw. Säuglingen nicht bestätigt werden<sup>182</sup>. Die Evidenz einer Therapie mit Aprotinin,  $\epsilon$ -Aminocaprinsäure oder Erythropoetin ist bisher unzureichend<sup>173</sup>.

## **1.5 Lösungsansatz: rahmenbasiertes Modellverfahren**

Auch an der Charité wurde im Zuge der Etablierung von Zielkriterien bereits 2005 eine normative Datenbank mit kernspintomographischen Bilddatensätzen gesunder Patienten erstellt<sup>183-185</sup>. Mittels mathematischer Berechnungen wurden dreidimensionale repräsentative Modelle für verschiedene typische Altersgruppen statistisch ermittelt. Anhand zweidimensionaler Referenzmesswerte eines Patienten mit Kraniosynostose kann mithilfe eines speziellen Logarithmus aus der Datenbank ein geeigneter statistischer und dennoch individualisierter „Normalschädel“ ausgewählt und für die intraoperative Verwendung als stereolithographisches Modell hergestellt werden<sup>183</sup>. Aufgrund der am Patienten abgenommenen Messwerte liegt die ausgewählte statistisch normierte Zielform so nah wie möglich an der Schädelform des Patienten.

In der klinischen Erstanwendung mit einem exemplarischen Modellschädel stellte sich ein intraoperatives normatives Schädelmodell zwar als hilfreich heraus, doch die Anpassung der pathologischen Schädelfragmente gestaltete sich ohne Fixierungsmöglichkeit auf dem Modell schwierig<sup>183</sup>. In den folgenden Jahren wurde daher eine Umsetzungshilfe in Form eines Modellerrahmens entwickelt<sup>186</sup>. Ein um eine Rahmenkonstruktion erweiterter Prototyp wurde Ende 2010 hergestellt und seitdem in 14 Fällen mit FNS erfolgreich eingesetzt.

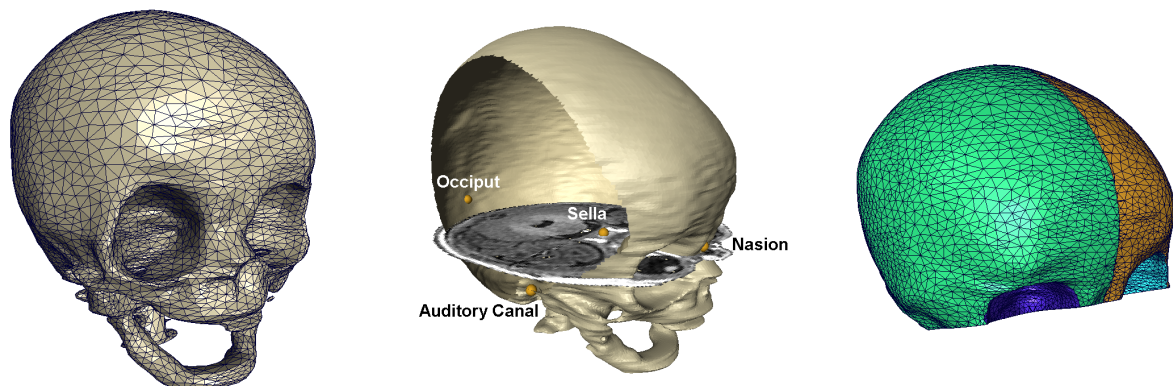
Im Rahmen dieser Arbeit soll das neue rahmenbasierte Modellverfahren den konventionellen an der Charité praktizierten Verfahren der endoskopischen Kraniektomie, der klassischen Kraniektomie und dem FOA gegenübergestellt werden. Die Auswertung der bisherigen Anwendungen soll Defizite des rahmenbasierten Modellverfahrens offenlegen und Prozessverbesserungen zur Entwicklung eines Serientyps herausarbeiten. Insgesamt wurden drei Hypothesen untersucht. Neben der Objektivierung der Zielform und der Vermeidung einer Lernkurve am Patienten wurde untersucht, ob der rahmenbasierte Prototyp bereits eine relevante Reduktion der Operationsdauer, der Transfusionsrate und -menge sowie des gesamten klinischen wie auch intensivstationären Aufenthaltes erreichen kann. Zudem wurde im Zuge der Untersuchung kraniofazialer Eingriffe der Einsatz eines verbindlichen Transfusionsprotokolls sowie die Einführung einer antifibrinolytischen Therapie mit Tranexamsäure untersucht.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Modellgestützte Kranioplastik

#### 2.1.1 Normative 3D-Datenbank und Modellschädel

2005 wurde an der Charité Universitätsmedizin in Zusammenarbeit mit dem Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB) eine normative Datenbank von Schädeln aus axialen cMRT-Sequenzen von 21 gesunden Kindern (m:w, 12:9) im Alter von dreieinhalb bis zehneinhalb Monaten angelegt<sup>185, 187</sup>. Unter Nutzung der Software AMIRA<sup>®</sup> (Hersteller: Mercury Computer Systems) wurde das Neurokranium und die Orbitae segmentiert und rekonstruiert<sup>185</sup>. Über einen speziellen Algorithmus können anhand charakteristischer zweidimensionaler Referenzmesspunkte, die am Patienten erhoben werden und an den Schädeln der Datenbank definiert sind, korrespondierende, statistisch berechnete virtuelle Module, bestehend aus einer Mittelung einzelner konkreter Softwaremodule, ausgewählt werden (siehe Abb. 6).



**Abbildung 6:** Normativer Modellschädel mit charakteristischen Referenzmesspunkte

Bei den zweidimensionalen Referenzmesspunkten handelte es sich um:

1. Abstand der beiden Eingänge zum Gehörgang (Auditory Canal)
2. Distanz von Nasenwurzel (Nasion) zum Okziput (Occiput)
3. Höhe vom Vertex zur Ebene der Verbindung beider Gehörgänge

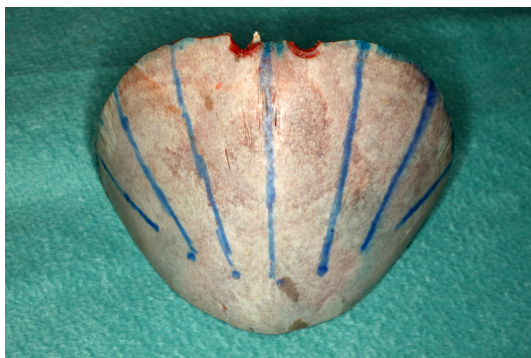
Unter Nutzung stereolithographischer Verfahren wurden die dreidimensionalen Daten des Normalschädels anschließend in ein maßstabsgetreues Kunststoffmodell (Herstellung: Firma CP Centrum für Prototypenbau GmbH) umgewandelt, das die intraoperative Konstruktion der gewünschten Normalform erleichtern sollte<sup>183</sup>. Eine umfassende Erläuterung der Erstellung der normativen Datenbank und des Durchschnittsschädels ist der Dissertation von Frau Dr. Maja J. K. Zöckler zu entnehmen<sup>187</sup>.

### **2.1.2 Rahmenbasiertes Modellverfahren**

Ein intraoperativ verfügbarer Modellschädel bewährte sich in einer ersten Anwendung zur Identifizierung von Formabweichungen in entnommenen Knochenfragmenten und zur Endkontrolle der durchgeführten Modifikationen<sup>186</sup>. Er bot aber keine Hilfe in der Umsetzung der Remodellierung. Deshalb wurde in Zusammenarbeit mit der Firma SYNTHES<sup>®</sup> 2010 ein ergänzender äußerer Rahmen hergestellt. Ein vollständiges Operationsset, bestehend aus einer Fußplatte, Stützelementen für die Rahmenkonstruktion, einem repräsentativen Modellschädel sowie verschiedenen Fixierelementen, wurde für das rahmenbasierte Modellverfahren erstellt.

### **2.1.3 Operationsablauf der rahmenbasierten Kranioplastik**

Wie beim konventionellen FOA wird der Patient zunächst mit leicht inkliniertem Kopf auf dem Rücken gelagert. Das Kopfhaar wird nur entlang der geplanten Schnittführung rasiert und das Operationsfeld anschließend desinfiziert und abgedeckt. Nach dem Unterspritzen der Haut mit Bupivacain wird ein biparietal geschwungener Hautschnitt vorgenommen, vorsichtig der frontale Hautlappen mobilisiert und das Periost abgeschoben. In situ erfolgt die nochmalige Überprüfung der Verknöcherung der Naht. Die Orbitae werden im oberen Drittel subperiostal dargestellt. Der Nervus supraorbitalis wird auf beiden Seiten dargestellt und aus der knöchernen Rinne luxiert.



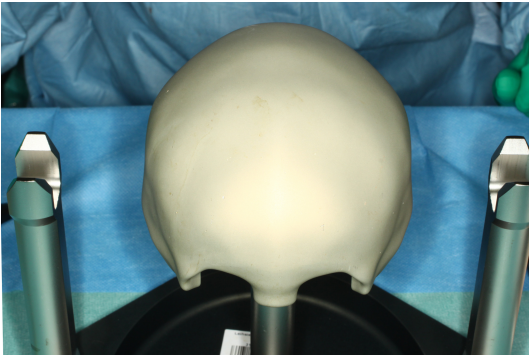
**Abbildung 7:** Stirnfragment

Es folgt die bifrontale Trepanation entlang des vorderen Randes der Koronarnaht und des oberen Drittels der Orbitae. Hierzu werden Trepanationslinien mit Methylenblau markiert und im Bereich des Bregmas zwei den Sinus sagittalis flankierende Bohrlöcher gesetzt.



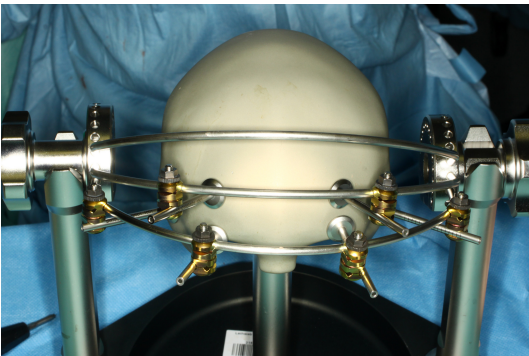
**Abbildung 8:** frontoorbitales Fragment

Anschließend werden ein frontales Stirnsegment (Abb. 7) sowie ein basales frontoorbitales Knochenband entnommen (Abb. 8).



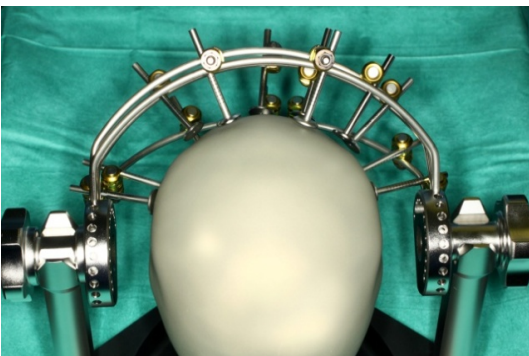
**Abbildung 9:** Grundplatte, Modellschädel und Stützpfiler

Vor Beginn der Operation werden der sterile Modellschädel, zwei Stützelemente und die Grundplatte zusammengesteckt. Seitlich am Rahmen können Bögen in variabler Position befestigt werden.



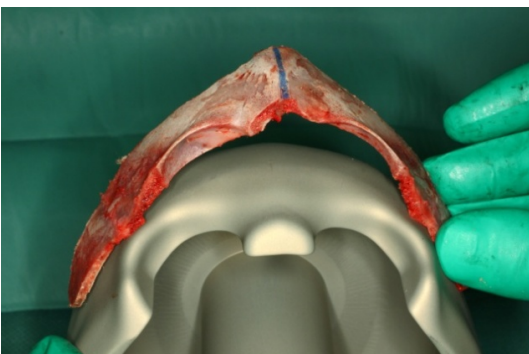
**Abbildung 10:** Einsetzen der Bögen

Für die Fixierung der Knochenfragmente werden Stempel an den Bögen befestigt.



**Abbildung 11:** Befestigung der Stempel

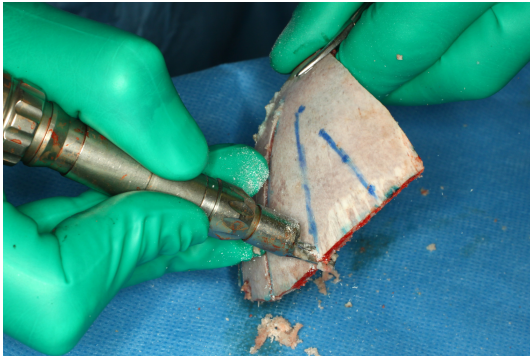
An diesen könne die Stempel anschließend in Richtung Modellschädel ausgerichtet.



**Abbildung 12:** Visualisierung des bestehenden Korrekturbedarfs

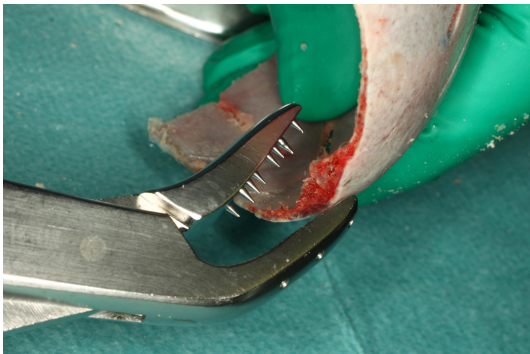
Die knöchernen Schädelfragmente werden im Zielgebiet entnommen. Ihr Korrekturbedarf wird über dem Modellschädel veranschaulicht.





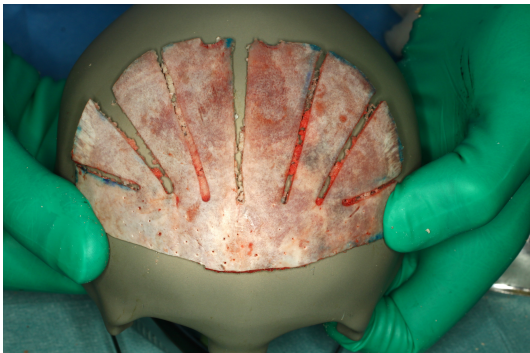
**Abbildung 13:** Zuschneiden der Knochenfragmente

Das Stirnsegment wird radiär eingeschnitten und störende Unebenheiten auf der Innenseite abgeschliffen.



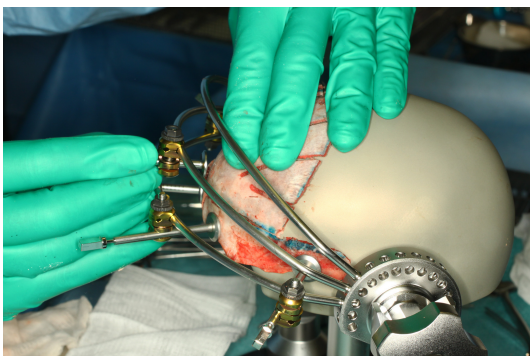
**Abbildung 14:** Destabilisierung

Mit einer Perforationszange wird in die Knochenstatik eingegriffen und die Formbarkeit des Knochens verbessert.



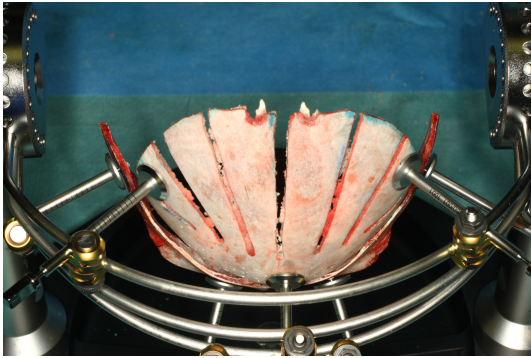
**Abbildung 15:** Anformung am Modell

Das Knochenfragment kann auf dem Modellschädel in die gewünschte Form gebracht werden. Da durch den Rahmen auch die Applikation größerer Fragmente möglich ist, wurde mit zunehmender Erfahrung auf kleinteilige Techniken verzichtet und ein großes, radiär eingesägtes Stirnfragment bevorzugt.



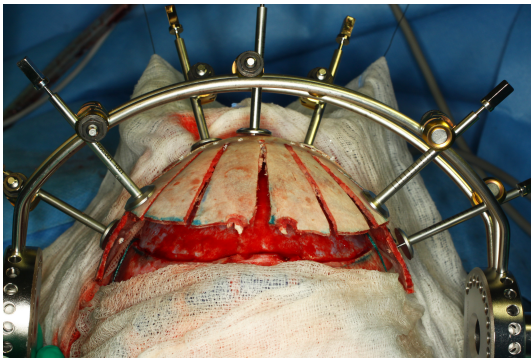
**Abbildung 16:** Fixierung am Modell

Mithilfe der Stempel werden die Knochenfragmente, in diesem Fall das Stirnfragment sowie das supra-orbitale Stirnband in der gewünschten Form auf den Modellschädel gepresst.



**Abbildung 17:** Fixierung am Rahmen

Für die Fixierung der Zielform an den Stempeln müssen dann sog. Schanzschrauben mit endständigem Außengewinde eingeführt werden.



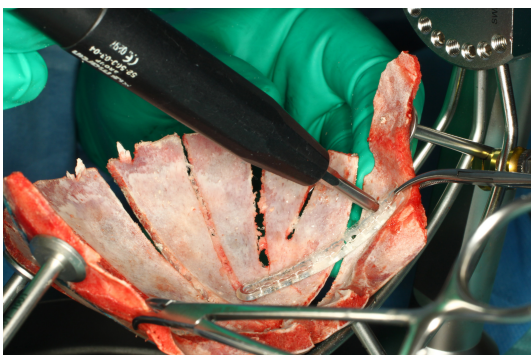
**Abbildung 18:** Überprüfung in vivo

Dadurch wird die gewünschte Form auch nach Entfernung des Modellschädels gehalten und die Passgenauigkeit des Gesamtkonstrukts kann vor einer definitiven Fixierung in situ am Patienten geprüft werden.



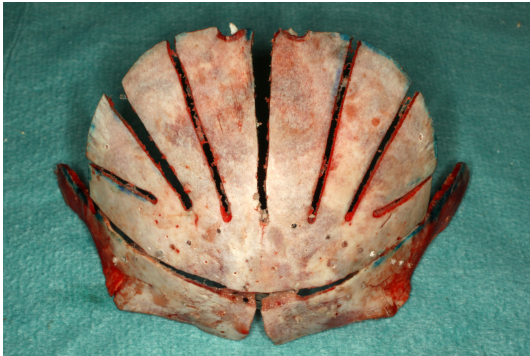
**Abbildung 19:** Negativmodell

Danach wird die Konstruktion um 180° gedreht und wieder in die Rahmenhalterung eingesetzt. Die innere Oberfläche der Schädelknochen ist nun frei zugänglich und zeigt das frontoorbitale und das Stirnfragment.



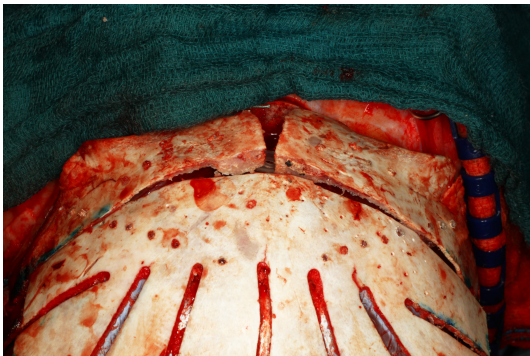
**Abbildung 20:** Fixieren der Zielform mit resorbierbarem Osteosynthesematerial

Mithilfe von resorbierbarem Osteosynthesematerial (Milchsäurepolymer) werden die Fragmente innen-seitig miteinander verbunden. Größere Knochenteile und die einfache Handhabung ermöglichen eine sparsame Anwendung von Fixiermaterial.



**Abbildung 21:** fixierte Zielform

Nun werden Stempel und Schrauben gelöst und die fixierte Zielform aus dem Rahmen entnommen. Das in sich stabile Gesamtkonstrukt wird als Monoblock-Implantat im Patienten positioniert. Da sich alle resorbierbaren Fixierungselemente innen befinden, ist die Knochenaußenseite glatt.



**Abbildung 22:** Positionierung am Patienten

Anschließend werden, wie beim FOA, die lateralen Knochenlaschen ausgerichtet, um den Übergang zu den angrenzenden Knochen zu harmonisieren. Durch wenige Einzelknopfnähte werden die aneinandergrenzenden Knochenränder ausreichend stabil verbunden. Das visuelle Ergebnis und die Harmonie der Stirnpartie werden noch einmal geprüft.



**Abbildung 23:** Normalform

Schließlich wird das Periost durch Einzelknopfnähte readaptiert, eine subgaleale Redon-Drainage positioniert und ein schichtweiser Wundverschluss vorgenommen. Zuletzt erfolgt der Hautverschluss mit Gewebekleber.

#### **2.1.4 Weiterentwicklung des Prototyps zum Serienmodell**

Eine orientierende intraoperative Zeitmessung und Protokollierung der Operationsabschnitte bei drei klinischen Anwendungen des erweiterten Prototyps diente der Erfassung möglicher Defizite der rahmenbasierten Modelloperation. Besonders umständliche und zeitintensive Schritte, v.a. die zu aufwendige individuelle Fixierung der multiplen Halteelemente auf dem Rahmen, wurden identifiziert und im Team der Nachbesserungsbedarf im Hinblick auf die Entwicklung eines Serienmodelles besprochen. Zur Visualisierung des Operationsablaufs und der identifizierten Probleme erfolgte die Aufnahme intraoperativer Videosequenzen mit einer Demonstration zu optimierender Schritte. Diese wurden anschließend zu einem Film (DVD auf Anfrage) geschnitten, der im Verlauf die Kommunikation mit den Ingenieuren der Gerresheimer ITEM GmbH

hinsichtlich der Entwicklungspotenziale des Prototyps bei den interdisziplinären Treffen erleichterte. Verschiedene Änderungsmöglichkeiten wurden diskutiert und die technische Umsetzung experimentell durchgespielt.

## **2.2 Datenanalyse**

In einer umfassenden retrospektiven Datenanalyse erfolgte die Erfassung, Auswertung und der Vergleich der bisherigen Anwendungen des Prototyps der rahmenbasierten Kranioplastik und der konventionellen Verfahren (FOA, Kraniektomie, endoskopische Kraniektomie). Dabei interessierte auch, ob das neue Modellverfahren neben der verbesserten Formgebung, Veranschaulichung und technischen Umsetzung den konventionellen Verfahren auch hinsichtlich der Operationsdauer, des Transfusionsbedarfs und der Liegezeiten im Krankenhaus sowie auf der Intensivstation überlegen sein könnte.

### **2.2.1 Patienten**

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte durch Auswertung der Originalkrankenakten des Arbeitsbereiches pädiatrische Neurochirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Für den Zeitraum 1.1.2007 bis 31.12.2012 wurden im klinischen Informationssystem der Charité Berlin (SAP™) 384 Patienten erfasst, bei denen eine Kranioplastik durchgeführt worden war. Mithilfe der OPS-Prozedurenschlüssel 5.020.0 (Kranioplastik mit Eröffnung der Schädelnähte) und 5.020.5 (Kranioplastik mit frontoorbitaler Verlagerung) erfolgte die computergestützte Suche durchgeführter kraniofazialer Eingriffe. Anschließend wurde anhand der Originalkrankenakten das ausgewählte Patientenkollektiv auf die zugrundeliegende Diagnose einer Kraniosynostose geprüft. Drei Patienten, bei denen eine Kranioplastik infolge eines Schädelhirntraumas bzw. aufgrund einer Tumorerkrankung erfolgt war, wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen.

### **2.2.2 Graphiken, Tabellen und Fotos**

Alle Graphiken und Tabellen dieser Arbeit wurden aus der Software IBM SPSS Statistics (Version 20) extrahiert oder unter Verwendung von Inkscape 0.48™ eigenständig erstellt. Die in dieser Arbeit verwendeten Fotos wurden von Herrn Franz Hafner, Fotograf der Klinik für Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie der Charité aufgenommen und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Für die Darstellungen des Serienmodells wurde der Adobe Illustrator CS 5 (Version 15) genutzt.

### 2.2.3 Datenmaterial

Aus den Originalkrankenakten wurden im Einzelnen genutzt: das Patientenstammbblatt, der Aufnahmebogen, Konsile, Kurvendokumentationen, Arztbriefe der Intensivstation, Entlassungsbriefe, OP-Berichte, Anästhesie-Protokolle und die Pflegedokumentation.

Folgende Parameter wurden erfasst (siehe Tab. 2):

**Tabelle 2:** Parameter der retrospektiven Datenanalyse

	<b>Variable</b>	<b>Differenzierungsformen</b>							
<b>demogra- phische Daten</b>	Pseudonym	Fortlaufende Nummer							
	Geburtsdatum	01.Monat.Jahr							
	Geschlecht	männlich, weiblich							
	Gestationsalter	in Schwangerschaftswochen							
	Geburtsgewicht	in Gramm							
	Geburtslänge	in Zentimeter							
	Alter bei OP	in Monaten							
	korrigiertes Alter	in Monaten (bei < 37. Schwangerschaftswochen)							
	Größe bei OP	in Zentimeter							
	Gewicht bei OP	in Kilogramm							
BMI bei OP	in Kilogramm pro Quadratmeter								
<b>Krankenge- schichte</b>	Kraniosynostose	SNS	FNS	CNS rechts	CNS links	LNS eins.	CNS	multiple bds.	KS
	Kraniosynostosen gruppiert	SNS	FNS	CNS einseitig		LNS eins.	multiple KS (inklu- sive CNS bds.)		
	klinische Ausprägung	SNS	FNS	CNS eins.		LNS eins.	komplexe KS		
	klinische Ausprä- gung gruppiert	Crouzon	Apert	Pfeiffer	Muenke	andere Syndrome			
	Nebendiagnosen	SNS	FNS	CNS eins.	LNS eins.	kom- plex	syndromal		
<b>Operations- daten</b>	Operationsdatum	01.Monat.Jahr							
	Operationsjahr	Jahreszahl							
	angewendetes Verfahren	Endoskopische Kraniektomie Konventionelle Kraniektomie FOA Modellverfahren andere Verfahren (LeFort III, occipitale Dekompression u.a.)							
	Schnitt-/Nahtzeit	in hh:mm = Stunden und Minuten							
	OP-Dauer	in hh:mm, definiert als Schnitt-Naht-Zeit							
	Komplikationen	ja, nein definierte Kategorien							
	<b>Transfusion</b>	von EKs	ja, nein; in ml und ml/kg Körpergewicht						
von FFPs		ja, nein; in ml und ml/kg Körpergewicht							
<b>Protokoll</b>	Tranexamsäure	ja, nein							
<b>Liegedauer</b>	Gesamtaufenthalt	Aufnahme- bis Entlassungstag, in Tagen							
	Intensivstation postoperativ	Operations- bis Verlegungstag, in Tagen nach Zahl der postoperativen Tage							

## **2.2.4 Datenverarbeitung und Statistik**

Die gewonnenen Daten wurden elektronisch unter visueller und rechnerischer Plausibilitätsprüfung in eine SPSS-Datenbank übertragen. Die Datenverarbeitung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics (Version 20). Für die vorliegende Arbeit kamen deskriptive und schließende statistische Verfahren zur Anwendung. Anhand deskriptiver Verfahren erfolgte zunächst eine umfassende Beschreibung des Patientenkollektivs. Alle intervallskalierten Daten wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests mit Signifikanzkorrektur nach Lilliefors bzw. bei Stichproben unter 50 Fällen nach Shapiro-Wilk auf ihre Normalverteilung hin geprüft. Zusammenhänge zwischen zwei kategorialen Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Aufgrund fehlender Normalverteilung und Varianzungleichheit mussten zur Prüfung signifikanter Unterschiede zwischen den Verfahren der Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-H-Test verwendet werden. Beide haben als nicht-parametrische Tests jedoch gegenüber dem parametrischen t-Test den Vorteil, dass sie auch beim Auftreten von Ausreißern eine größere Aussagekraft besitzen. Zur Annäherung an die Fragestellung, ob es eine bestimmte Operationsdauer gibt, ab der mit einer hohen Sensitivität und Spezifität eine Transfusion erforderlich wird, wurde eine Grenzwertoptimierungskurve (ROC) und -berechnung vorgenommen. Die Untersuchung der Wirkung von Tranexamsäure auf die Transfusionsrate erfolgte mit dem Mc-Nemar-Test für dichotome Variablen.

Bei allen Untersuchungen wurde ein p-Wert < 0,05 als signifikant betrachtet. Hinsichtlich der Haupthypothese, dass das rahmenbasierte Modellverfahren den anderen Verfahren überlegen sei, wurde der Fehler des multiplen Testens durch Adjustierung des Signifikanzniveaus nach Bonferroni berücksichtigt. Die Bonferroni-Korrektur kann durch Multiplizieren der berechneten p-Werte ( $\alpha$ ) mit der Anzahl der untersuchten Hypothesen ( $k$ ) erfolgen  $\alpha' = \alpha \times k$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2012 wurden an der Charité Universitätsmedizin Berlin insgesamt 390 Eingriffe aufgrund einer Kraniosynostose durchgeführt. Dabei variierte die Anzahl der Operationen zwischen 52 und 76 pro Jahr (Abb. 24). Vom Gesamtkollektiv konnten zwei Fälle aufgrund unvollständiger Patientenakten nicht berücksichtigt werden. Neben den bereits genannten drei Patienten mit Tumorerkrankung bzw. Schädelhirntraumata, mussten weitere vier Patienten der konventionell operierten Kohorte ausgeschlossen werden, bei denen sich intraoperativ Zweifel an der diagnostischen Einordnung ergaben, die eine Abweichung von der geplanten Operationsstrategie erzwangen. Insgesamt konnten schließlich 381 Fälle ausgewertet werden.

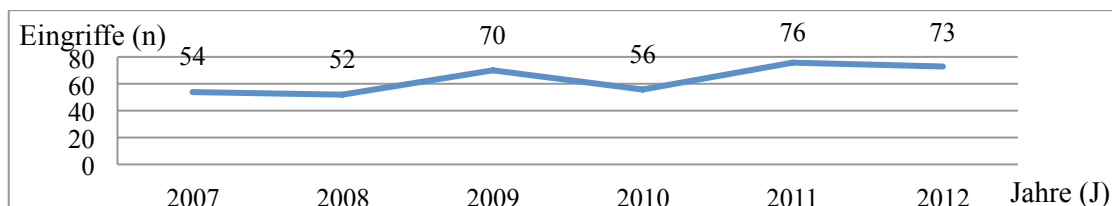


Abbildung 24: Jährliche Operationszahlen für Kraniosynostosen

Von insgesamt 381 eingeschlossenen Patienten waren 256 (67%) Jungen. Kraniosynostosen betrafen demnach Jungen doppelt so häufig wie Mädchen (siehe Abb. 25A). Dieser Unterschied war im eindimensionalen Chi-Quadrat-Test hoch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Auch für die einzelnen Subgruppen der Kraniosynostosen, mit Ausnahme der einseitigen CNS, bestätigte sich die häufigere Betroffenheit von Jungen (Abb. 25B und Tab. 3).

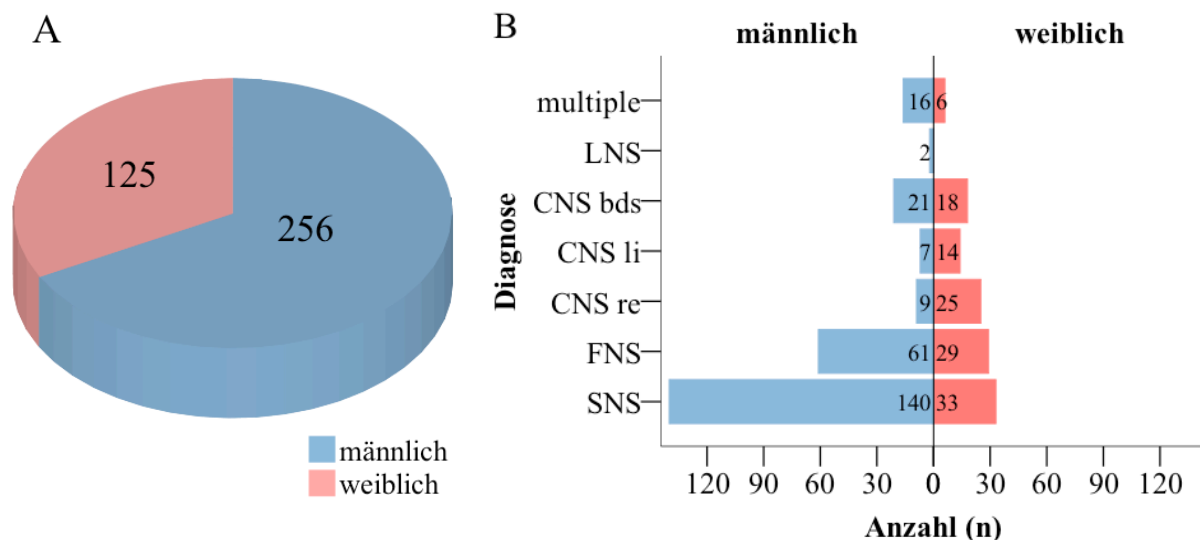


Abbildung 25: Geschlechterverteilung des Kollektivs (A) und der einzelnen Nähte (B)

### 3.1.1 Einfache (isolierte) Kraniosynostosen

Aufgeschlüsselt nach den betroffenen Nähten überwog bei knapp der Hälfte aller Fälle die SNS, gefolgt von der FNS bei 24%, der beidseitigen CNS bei 10%, der einseitigen CNS bei 15%, multiplen Kraniosynostosen bei 6% und zuletzt der einseitigen LNS bei knapp 1% (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Verteilung der Nahtbeteiligung und deren Geschlechterdifferenzierung

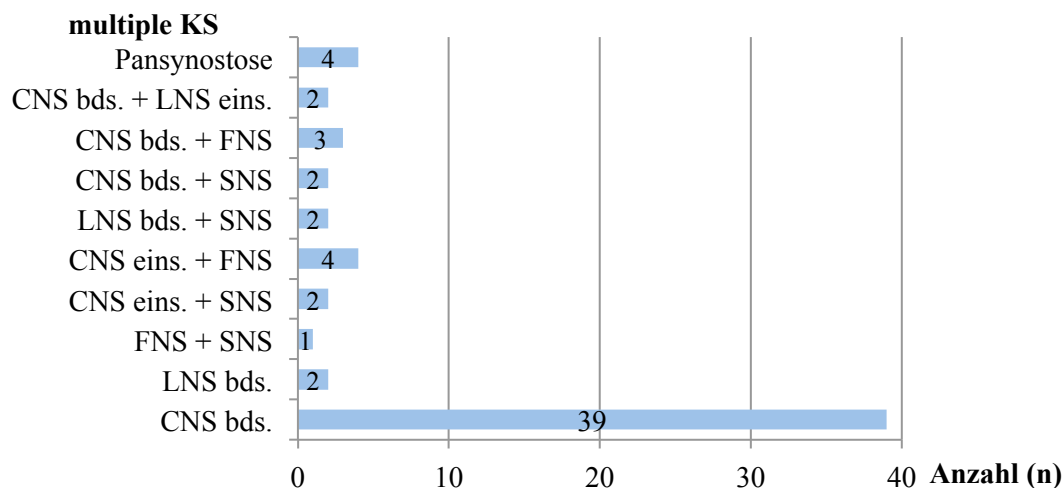
		Geschlecht						Signifikanz p-Wert	
		Gesamt		männlich		weiblich			Ratio
		n	%	n	%	n	%	m : w	
<b>Diagnose</b>	SNS	173	45	140	81	33	19	4 : 1	<0,0001
	FNS	90	24	61	68	29	32	2 : 1	<0,001
	CNS einseitig	55	15	16	29	39	71	1 : 2,4	<0,002
	- CNS rechts	34	9	9	27	25	74	1 : 3	<0,01
	- CNS links	21	6	7	33	14	67	1 : 2	0,127
	LNS einseitig	2	0,5	2	100	0	0	1 : 0	-
	Multiple NS	61	16	37	61	24	39	1,6 : 1	0,096
	- CNS beidseitig	39	10	21	54	18	46	1,2 : 1	0,631
	- andere multiple	22	6	16	73	6	27	2,7 : 1	<0,05
	<b>Gesamt</b>	alle KS	381	100	256	67	125	33	2 : 1

### 3.1.2 Multiple und komplexe Kraniosynostosen

Fasst man die beidseitige CNS (n=39) mit den anderen multiplen Nahtmanifestationen zusammen, lag bei einem Sechstel aller Patienten eine multiple Kraniosynostose (n=61; 16%) vor (Tab. 3), von denen wiederum die beidseitige CNS zwei Drittel (n=39; 63,9%) umfasste. Das übrige Drittel bestand aus Patienten mit einerseits oxyzephaler Schädelform, d.h. einer beidseitigen CNS mit FNS oder SNS (n=5; 8,2%), andererseits turrizephaler Schädelform als Folge einer beidseitigen LNS (n=2; 3,3%), sowie sog. Mercedes-Benz-Schädelfehlbildungen durch eine Kombination einer beidseitigen LNS mit einer SNS (n=2; 3,3%) (Abb. 26). Verschiedene weitere turrizephaler Phänotypen waren die Folge einseitiger Koronarhahtbeteiligungen in Kombination mit einer SNS oder FNS (n=6; 9,8%). In vier Fällen (n=4; 6,6%) kam es durch eine Pansynostose zum Kleeblattschädel. Einzelfälle betrafen eine Kombination von FNS und SNS (n=1; 1,6%) sowie beidseitiger CNS mit einseitiger LNS (n=2; 3,3%). Hinsichtlich der Geschlechterprävalenz zeigte sich für alle multiplen Kraniosynostosen ein Überwiegen der Jungen (p<0,05). Im untersuchten Kollektiv konnten insgesamt zwei Drittel der erfassten multiplen Kraniosynostosen einem Syndrom zugeschrieben werden (n=40; 66%; CNS bds. n=28; 72%, multiple



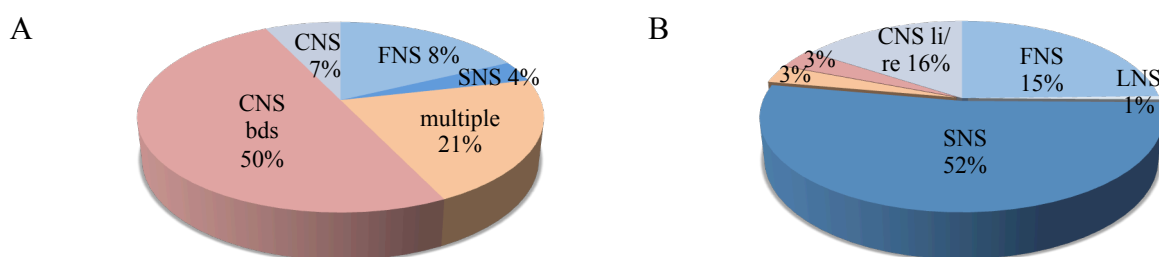
Kraniosynostosen n=12; 55%). Lediglich ein Drittel (n=21; 34%, CNS bds. n=11; 25%, andere multiple Kraniosynostosen n=10; 45%) respektive 5,5% des Gesamtkollektivs waren demnach als nicht-syndromale, komplexe Kraniosynostosen zu klassifizieren.



**Abbildung 26:** Verteilung der multiplen Nahtsynostosen (n=61)

### 3.1.3 Syndromale Kraniosynostosen

Bei 13,6% (bzw. 14,7%) der untersuchten Fälle (n=52) konnte ein kraniofaziales Syndrom (hier erfasst: Apert-, Crouzon-, Pfeiffer-Syndrom und andere Syndrome) diagnostiziert werden, wobei in vier weiteren Fällen ein hochgradiger Verdacht auf ein Syndrom bei noch nicht erfolgreichem molekulargenetischem Nachweis bestand (n=56; 14,7%) (Stand 12/2012). Klinisch manifestierten sich syndromale Kraniosynostosen (n=56) am häufigsten durch eine beidseitige CNS (n=28; 50%). Die Gegenüberstellung syndromaler (n=56; 14,7%) und nicht-syndromaler Kraniosynostosen (n=325; 85,3%) zeigt die deutliche Häufung multipler Kraniosynostosen bzw. der beidseitigen CNS bei Syndromen (siehe Abb. 27).



**Abbildung 27:** Nahtverteilung syndromaler (A) und nicht-syndromaler Kraniosynostosen (B)

Auch bei den einzelnen Syndromen überwogen multiple Nahtmanifestationen (genauere Ausführungen in Tab. 4). Das in der untersuchten Patientengruppe am häufigsten diagnostizierte Syndrom war das Crouzon-Syndrom (n=18; 35%). Es folgten das Apert- (n=8; 15%), Muenke- (n=8; 15%) und schließlich das Pfeiffer-Syndrom (n=5; 10%). Bei den übrigen 13 syndromalen Kraniosynostosen (n=13; 23%) lagen andere, seltenere Syndrome vor, die sich mehrheitlich (75%)

als FNS mit Trigonocephalus präsentierten (Tab. 4). Mit Ausnahme des Pfeiffer-Syndroms gilt für die Syndrome gemeinsam, wie auch einzeln, ein Überwiegen des männlichen Geschlechts ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 4:** Nahtmanifestation und Geschlechterverteilung syndromaler Kraniosynostosen

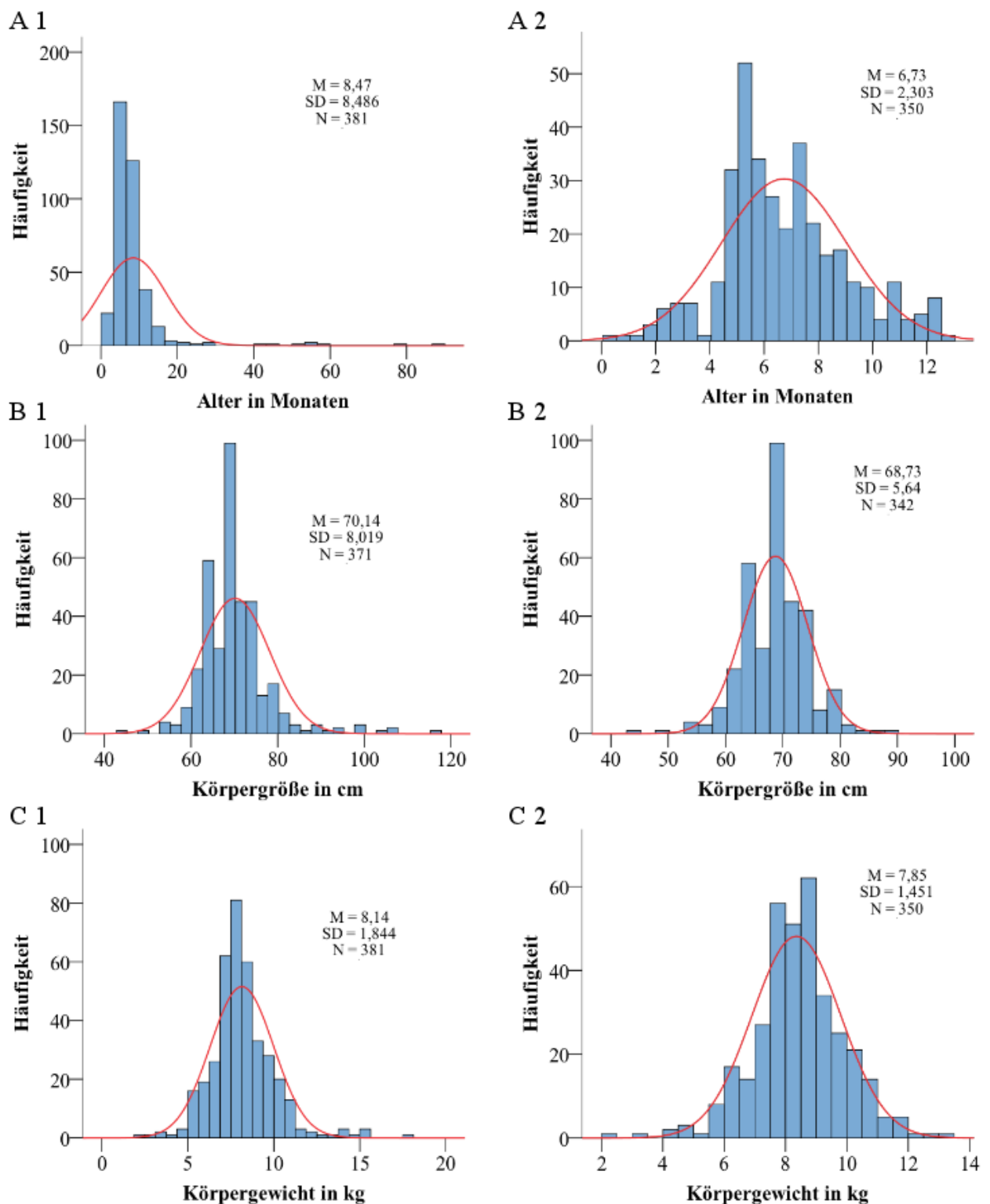
		Diagnose											gesamt	
		Crouzon-Syndrom		Apert-Syndrom		Pfeiffer-Syndrom		Muenke-Syndrom		andere Syndrome		V.a. Syndrom		syndr. KS
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n
<b>Naht</b>	SNS	-		-		-		-		1	8	1	15	2
	FNS	2	11	-		-		-		8	61	-		10
	CNS eins.	1	6	-		-		2	25	1	8	-		4
	LNS eins.	-		-		-		-		-		-		0
	CNS bds.	11	61	7	87,5	4	80	5	62,5	1	8	-		28
	multiple	4	22	1	12,5	1	20	1	12,5	2	15	3	75	12
<b>Sex</b>	männlich	14	78	5	62,5	0	0	6	75	9	69	2	50	36
	weiblich	4	22	3	37,5	5	100	2	25	4	31	2	50	20
<b>Gesamt</b>		18	35	8	25	5	15	8	10	13	25	(4)	(7)	56
<b>Ratio</b>	m : w	3,5 : 1		1,6 : 1		0 : 1		3 : 1		2,3 : 1		1 : 1		1,8 : 1

### 3.1.4 Demographische Daten (Alter, Größe und Gewicht)

Die Patienten waren zum Operationszeitpunkt im Mittel (korrigiert für Frühgeborene) 8,5 (0,3-87,5; SD 8,5) Monate alt mit einem Altersmedian von 6,7 Monaten, waren 70,1 cm groß und 8,1 kg schwer (Abb. 28). Die Mehrzahl aller Patienten hatte zum Zeitpunkt des Eingriffs das erste Lebensjahr noch nicht vollendet (kumuliert 92%). Betrachtet man nur die Patienten, die innerhalb des ersten Lebensjahres operiert wurden ( $n=350$ ), ergibt dies einen Mittelwert von 6,7 Monaten mit dem Median bei 6,3 (0,3-12,6; SD 2,3) Monaten, 68,7 cm Größe und einem Gewicht von 7,9 kg. Eine detaillierte Gegenüberstellung der demographischen Daten des Gesamtkollektivs mit denen aller Patienten unter einem Jahr findet sich in Abbildung 28.

Entsprechend der nur in Ausnahmefällen bestehenden und dann altersunabhängigen Indikationsstellung jenseits des ersten Lebensjahres streute die Altersverteilung der verbleibenden acht Prozent ( $n=31$ ; m:w 16:15) stark (MW 28,1; 13,3-87,5; SD 20,4), sodass die Gesamtheit aller Patienten signifikant von einer Normalverteilung abwich (K-S-Test,  $p < 0,0001$ )<sup>9, 133</sup>. Gleiches gilt auch für Größe und Gewicht (MW 86,8 cm; 65-116; SD 12,2; MW 11,4 kg; 6,1-17,6; SD 2,6). Bei der Hälfte aller Patienten über einem Jahr ( $n=15$ ) waren entsprechend der eingangs erläuterten Veränderungen nach dem ersten Lebensjahr andere Verfahren, wie beispielsweise eine Le-

Fort III-Osteotomie notwendig und nur 30% dieser Gruppe (n=11) konnten dem konventionellen FOA bzw. 16% (n=5) der Kraniektomie zugeführt werden.



**Abbildung 28:** Alters- (A), Größen- (B) und Gewichtsverteilung (C) aller Patienten (1) und  $\leq 1$  Jahr (2)

(M=Mittelwert, SD=Standardabweichung, N=Anzahl)

## 3.2 Operationsdaten

### 3.2.1 Operationsverfahren

Die häufigsten Operationsverfahren stellten mit 42,5% (n=162) die konventionelle Kraniektomie und mit 41,7% (n=159) das FOA dar. Seit April 2011 wurden 19 endoskopische Kraniektomien (5%) durchgeführt. Ab Oktober 2010 konnte schließlich in 14 Fällen (3,7%) die Modellierung der Knochenfragmente mithilfe des rahmenbasierten Modellverfahrens vorgenommen werden<sup>186</sup>. In den übrigen 7,1% (n=27) des untersuchten Kollektivs waren „andere Verfahren“ notwendig, um die zugrundeliegende Schädeldeformität zu behandeln (Tab. 5). Am häufigsten handelte es sich hierbei um eine posteriore Expansion mit dem Ziel einer Volumenerweiterung bei Patienten mit LNS bzw. syndromaler Kraniosynostose und Chiari-Malformation oder erhöhtem ICP. Am zweithäufigsten findet sich in der Gruppe der „anderen Verfahren“ ein kombiniertes Vorgehen eines FOAs mit einer LeFort III-Osteotomie. Im Folgenden wird diese inhomogene Gruppe (genannt „andere Verfahren“) nicht näher beschrieben, da sie im Zuge der Hypothesenbearbeitung keine Bedeutung hat.

**Tabelle 5:** Häufigkeit der Nahtmanifestation und der gewählten Operationsverfahren (n=381)

	Operationsverfahren						Gesamt						
	FOA		Modell		Kraniektomie			Endoskopisch		andere			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%		
	SNS	-	-	-	-	162	100	9	47	2	7	173	45
	FNS	70	44	14	100	-	-	5	26	1	4	90	24
<b>Nahtma- nifestation</b>	CNS eins.	49	31	-	-	-	-	3	16	3	11	55	14
	LNS eins.	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7	2	<1
	CNS bds.	29	18	-	-	-	-	2	11	8	30	39	10
	multiple KS	11	7	-	-	-	-	-	-	11	41	22	6
<b>Gesamt</b>		159	42	14	4	162	43	19	5	27	7	381	100

Entscheidend für die Auswahl des anzuwendenden Operationsverfahrens sind die betroffene Naht und das Alter des Patienten. Bei Kindern mit FNS, einseitiger oder beidseitiger CNS wurde eine aktive Modellierung im Sinne eines FOAs, wahlweise im rahmenbasierten Verfahren, vorgenommen. Das rahmenbasierte Modellverfahren wurde bisher zunächst nur bei FNS eingesetzt. Die klassische Kraniektomie wurde ausschließlich bei SNS angewandt, während die endoskopische Kraniektomie bestimmungsgemäß bei allen Nahtmanifestationen erfolgreich eingesetzt wurde (weiteres siehe Tab. 5). Von den insgesamt 56 Patienten mit syndromalen Kraniosynostosen wurden zwei Drittel durch ein FOA versorgt (n=35; 62,5%). Bei einem Viertel waren „ande-

re Verfahren“ erforderlich und je ein Fall konnte einer einfachen Kraniektomie, einer endoskopischen Kraniektomie und dem modellgestützten Verfahren zugeführt werden.

### 3.2.2 Alter zum Operationszeitpunkt

Neben der Art der Kraniosynostose spielt das Alter des Patienten (siehe Operationszeitpunkt) bei der Auswahl des Operationsverfahrens eine wichtige Rolle. Erwartungsgemäß bestätigte sich das technisch bedingt sehr enge Altersintervall für endoskopische Nahtresektionen, die in 95% der Fälle im Alter von 2 Monaten erfolgte, sowie der größere, nicht normalverteilte Altersbereich für die offene Kraniektomie im Alter von 6 und 7 Monaten (siehe Tab. 6). Das FOA wurde mehrheitlich bei Patienten im Alter von 8 bis 10 Monaten angewandt. Das rahmenbasierte Modellverfahren kam v.a. bei Kindern im Alter von 7 bis 9 Monaten zur Anwendung (MW 7,8 Monate, SD 1,7). Da zunächst nur ein Prototyp vorhanden war, der naturgemäß nur bei entsprechend dimensionierten Patienten zum Einsatz kommen konnte, erfolgte eine technisch bedingte Altersselektion innerhalb der Indikationsgruppe. Die heterogene Gruppe der „anderen Verfahren“ umfasste Patienten mit breit streuendem Alter um einen Mittelwert von 20 Monaten.

**Tabelle 6:** Alter in Monaten unterschieden nach Operationsverfahren

	Operationsverfahren				
	FOA	Modell	Kraniektomie	Endoskopisch	Andere Verfahren
Mittelwert (MW)	9,3	7,8	6,5	2,7	20,4
95% KI Obergrenze	8,2	6,8	5,9	2,4	11,4
95% KI Untergrenze	10,3	8,7	7,0	2,9	29,3
Standardabweichung	6,6	1,7	3,6	0,6	22,6
Standardfehler des MW	0,5	0,4	0,2	0,1	4,3
<b>Gesamt</b>	159	14	162	19	27

Die Altersverteilung zwischen den verschiedenen Verfahren unterschied sich signifikant (Kruskal-Wallis-Test  $p < 0,001$ ), wobei anzumerken ist, dass sich die Altersbereiche des FOAs und des Modellverfahrens nicht voneinander unterscheiden.

### 3.2.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer betrug für alle Verfahren ( $n=381$ ) gemittelt  $2\text{h}16\text{min} \pm 1\text{h}12\text{min}$ , wobei die Mehrheit aller Eingriffe zwischen  $2\text{h}08\text{min}$  und  $2\text{h}23\text{min}$  Stunden dauerte (95% Konfidenzintervall). Die konventionelle und endoskopische Kraniektomie dauerten beide etwa eine Stunde. Demgegenüber war die Operationszeit bei den aktiv modellierenden Verfahren dreifach und somit signifikant länger als bei den Kraniektomien ( $p < 0,001$ ). Eine Normalverteilung konnte für

das FOA (Kolmogorov-Smirnov  $p > 0,05$ ), das Modellverfahren (Shapiro-Wilks  $p > 0,05$ ) und die endoskopische Kraniektomie (Shapiro-Wilks  $p > 0,05$ ) angenommen werden.

**Tabelle 7:** Darstellung der Operationsdauer abhängig vom gewählten Operationsverfahren

	<b>Operationsdauer in Stunden und Minuten (hh:mm)</b>						
	FOA	Modell	Kraniektomie	Endoskopisch	andere V.	Gesamt	
Anzahl (n)	159	14	162	19	27	381	
Mittelwert	3:11	3:34	1:16	1:06	2:59	2:16	
Standardabweichung	0:39	0:35	0:22	0:19	1:57	1:12	
Standardfehler	0:03	0:09	0:01	0:04	0:22	0:03	
95%-KI	Untergrenze	3:04	3:14	1:12	0:56	2:12	2:08
	Obergrenze	3:17	3:55	1:19	1:15	3:45	2:23
Minimum	1:56	2:46	0:40	0:36	0:55	0:36	
Maximum	5:24	4:55	2:56	1:50	9:27	9:27	

Die erste untersuchte Hypothese unterstellte, dass mit dem noch sehr aufwändig zu bedienenden Prototypen des rahmenbasierten Modellverfahrens bereits eine Zeitersparnis gegenüber der konventionellen frontoorbitalen Umformung, dem FOA, erreicht werden kann. Hierbei stellte sich heraus, dass zwischen beiden Verfahren eine mittlere Differenz von 23 Minuten (SE=10) zu Ungunsten des Modellverfahrens bestand und die Hypothese damit nicht bestätigt werden konnte. Die mittlere Dauer von 3h11min für das FOA war gegenüber den 3h34min des Modellverfahrens schneller (t-Test für unabhängige Stichproben  $p < 0,03$ , nach Bonferroni-Korrektur für 3 Hypothesen  $p < 0,09$ ).

Die Einsparung dieser halben Stunde stellte im Verlauf der Weiterentwicklung des rahmenbasierten Prototyps ein wichtiges Ziel dar, um zumindest gleichschnell wie das konventionelle Verfahren zu werden. Selbst ein endoskopisches Vorgehen brachte gegenüber der konventionellen Kraniektomie keinen relevanten Zeitgewinn (Kruskal-Wallis  $p < 0,05$  und Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,054$ ).

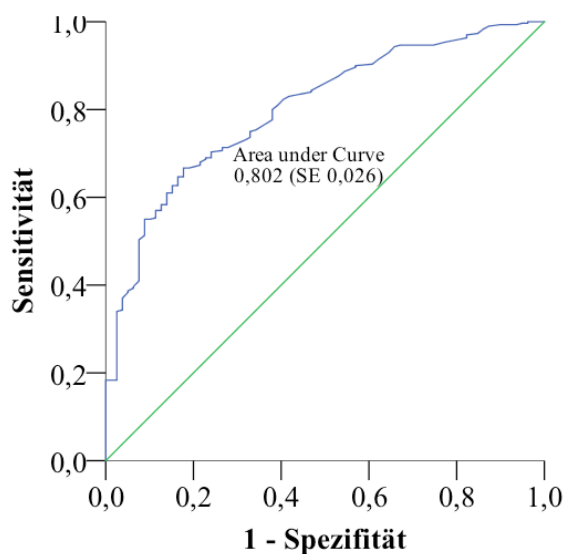
### 3.2.4 Transfusionsbedarf und Transfusionsmenge

Kraniofaziale Eingriffe sind mit dem Risiko eines transfusionspflichtigen Blutverlustes verbunden. In 78% aller 381 Eingriffe war eine Transfusion von Blutprodukten erforderlich ( $n=299$ ). Bei 78,5% waren Erythrozytenkonzentrate ( $n=299$ ; MW 181 ml; 95% KI 168-195; SD 117) und bei 12,9% gefrorenes Frischplasma erforderlich ( $n=49$ ; MW 150 ml; 95% KI 118-182; SD 110). Lediglich bei jedem fünften Eingriff konnte sowohl peri- als auch postoperativ auf die Gabe von Erythrozytenkonzentraten oder gefrorenem Frischplasma verzichtet werden ( $n=82$ ; 22%). Bei

der weiteren Analyse wurde die Annahme überprüft, inwieweit die Operationsdauer und das Ausmaß des Verfahrens (endoskopisch versus offen, Nahtresektion versus komplexe Umformung) das Risiko einer transfusionspflichtigen Blutungsanämie steigern.

Erwartungsgemäß war der Bedarf einer Transfusion bei endoskopischen Eingriffen mit 53% (n=10) am geringsten. Bei konventionellen Kraniektomien konnte in einem Drittel der Fälle auf eine Transfusion verzichtet werden (n=5; 36%), beim FOA hingegen nur bei 5% der 159 Eingriffe (n=8). Beim Modellverfahren erfolgte in allen Fällen die Gabe von Blutprodukten, sodass mit diesem Verfahren vorerst keine Reduktion der Transfusionsrate bzw. -menge erreicht werden kann und die zweite Hypothese eine Reduktion sei mit dem Modellverfahren möglich nicht angenommen werden kann. Allerdings zeigte das Modellverfahren trotz der längeren Operationszeit eine dem FOA ähnliche Verteilung der Transfusionsmengen (Kruskal-Wallis, p=1). Während das FOA signifikant mehr Blutvolumina als die endoskopische und konventionelle Kraniektomie benötigte, unterschied sich das Modellverfahren nicht signifikant gegenüber diesen. Wie auch bei der Operationsdauer entsprach die mittlere Transfusionsmenge (gemessen in ml/kg Körpergewicht) in den Fällen transfusionspflichtiger endoskopischer Eingriffe der Transfusionsmenge konventioneller Kraniektomien (Kruskal-Wallis, p=1) mit einer – wenn auch statistisch nicht signifikanten – Tendenz zu geringeren Transfusionsvolumina für die konventionellen Kraniektomien.

Eine Näherung der Frage, ab welcher Operationsdauer das Risiko einer Transfusion erheblich steigt, erfolgte mithilfe einer Grenzwertoptimierungskurve (ROC). Mit der Fläche unter der Kurve (AUC) von 80% kann die Operationsdauer als Parameter für die Transfusionsnotwendigkeit genutzt werden (siehe Abb. 29). Mithilfe der Koordinatenpunkte lässt sich ein Cutoff-Wert von 1h25min (Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1,0 = 0,991) ermitteln, ab dem mit der höchst möglichen Sensitivität von 71% und Spezifität von 28% eine Transfusion in der untersuchten Patientengruppe erfolgte. Wie aus diesen Werten ersichtlich, ist jedoch die Operationsdauer allein nicht ausreichend, um mit hoher Sicherheit einen Transfusionsbedarf vorherzusagen. Gleichzeitig kann dieser Cutoff-Wert als zweiter Richtwert genutzt werden und macht deutlich, welchen erheblichen Zeitgewinn das Modellverfahren mit derzeit einer mittleren Dauer von 3h34min leisten müsste, um substantiell Transfusionen zu vermeiden.



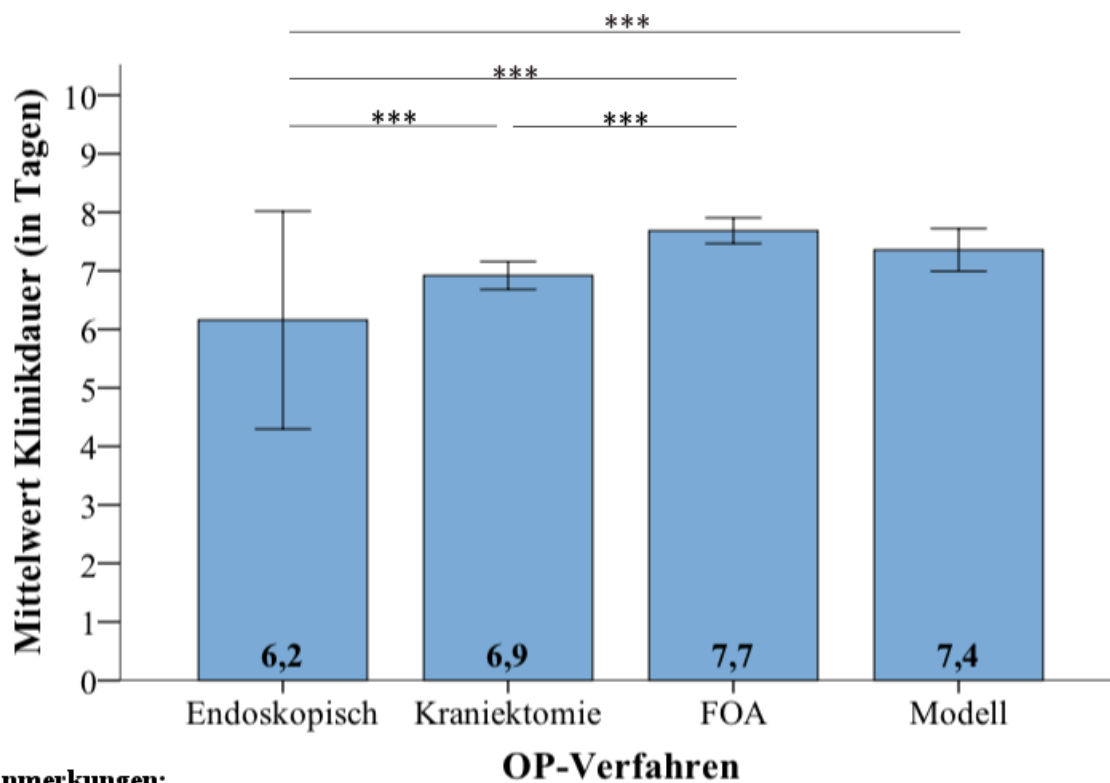
**Abbildung 29:** Darstellung der Grenzwertoptimierungskurve für die Operationsdauer

### 3.2.5 Aufenthaltsdauer

Der Krankenhausaufenthalt aller Patienten betrug durchschnittlich acht Tage ( $n=381$ ; MW 8,0; 95% KI 7,2-8,7; SD 7,2), wovon die Patienten im Mittel zweieinhalb Tage auf der Intensivstation verbrachten (MW 2,5; 95% KI 2,1-3,0; SD 4,4) und am sechsten postoperativen Tag nach Hause entlassen werden konnten (MW 5,9; 95% KI 5,3-6,6; SD 6,8). Mehr als 90% aller Patienten waren maximal neun Tage in der Klinik ( $n=353$ ; 92,7%) und konnten innerhalb der ersten postoperativen Woche wieder nach Hause entlassen werden ( $n=356$ ; 93,4%). Nur ein geringer Anteil der Patienten v.a. mit syndromalen Kraniosynostosen ( $n=19$ ; 68%) blieb länger als neun Tage im Krankenhaus ( $n=28$ ; 7,3% 10-100 Tage). Die Gesamtaufenthaltsdauer der Patienten mit Umformungsoperationen (FOA und Modellverfahren) betrug hingegen mindestens 7 Tage und unterschied sich untereinander in ihrer Liegedauer nicht signifikant.

Das Modellverfahren konnte weder eine Verkürzung des klinischen, noch des intensivstationären Aufenthaltes gegenüber dem FOA oder der Kraniektomie erreichen (Abb. 30). Weshalb die dritte Hypothese das Modellverfahren können zu einer Verkürzung der Klinikzeit führen verworfen werden muss. Die Analyse der Verweildauer auf der Intensivstation zeigte eine Tendenz zu einer geringeren Verweildauer in der Modellgruppe als in der FOA-Gruppe, diese erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau (Abb. 31).



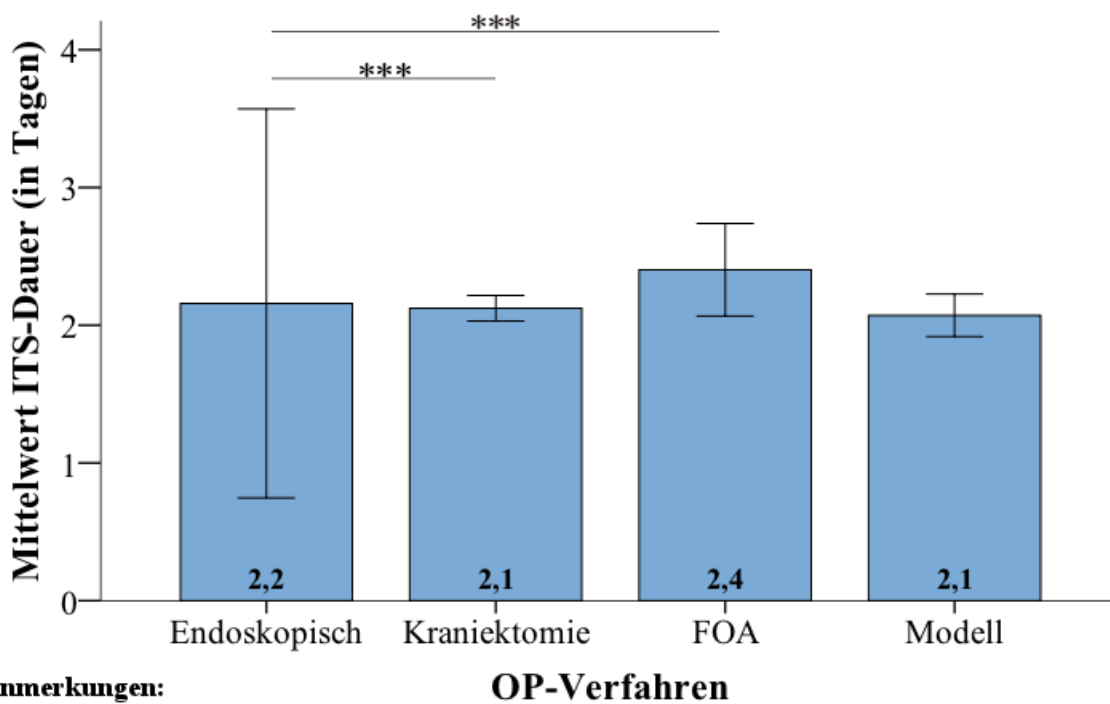


**Anmerkungen:**

Fehlerbalken als 95% Konfidenzintervall

\*\*\* p < 0,001

Abbildung 30: Darstellung der Klinikdauer der verschiedenen Verfahren



**Anmerkungen:**

Fehlerbalken als 95 % Konfidenzintervall

\*\*\* p < 0,001

Abbildung 31: Darstellung der Intensivzeit der verschiedenen Verfahren

### 3.2.6 Komplikationen

Im Allgemeinen sind Komplikationen bei kraniofazialen Eingriffen in spezialisierten Zentren selten<sup>188</sup>. Treten sie allerdings auf, so können sie schnell ein vital gefährdendes Ausmaß erreichen. Im Rahmen dieser Erhebung konnten nur die frühen Komplikationen erfasst werden, die im Rahmen des stationären Aufenthaltes dokumentiert wurden. Zudem wurden Patienten erfasst, bei denen im Untersuchungszeitraum 01/2007 bis 12/2012 eine Reintervention erforderlich war. Während bei 90% aller Eingriffe ein klinisch unauffälliger Verlauf dokumentiert wurde, traten bei einem Zehntel der Patienten (n=37; 9,7%) während des klinischen Aufenthaltes Komplikationen auf (siehe Tab. 8).

**Tabelle 8:** Übersicht der Komplikationen kraniofazialer Eingriffe

	Häufigkeit (n)	Prozent (%)	Kumulierte Prozent (Kummulierte %)
Okzipitaler Dekubitus	8	2,1	21,6
Hämatom	3	0,8	8,1
Wundheilungsstörung	1	0,3	2,7
Shunt Dysfunktion	1	0,3	2,7
Liquorfistel	2	0,5	5,4
Tachykardie	2	0,5	5,4
Blutung	4	1,1	10,8
Krampfanfälle	3	0,8	8,1
Sepsis	2	0,5	5,4
Reintervention	11	2,9	29,7
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>9,7</b>	<b>100%</b>

Ein Drittel der Komplikationen betraf lokale Reaktionen entlang der Operationswunde bzw. Hautreaktionen infolge der postoperativen Lagerung. Ein okzipitaler Dekubitus war für ein Fünftel aller Komplikationen verantwortlich (n=8; 22%). Bei drei Patienten kam es zu persistierenden, ausgedehnten Hämatomen (n=3; 8%). Ein Patient mit schweren assoziierten Fehlbildungen entwickelte nach einem kombinierten Verfahren von FOA und modellierender Osteotomie nach LeFort III eine komplizierte Wundheilungsstörung mit wiederholten, frustranen Versuchen einer Spalthautdeckung. Ein zugrundeliegendes Syndrom mit gestörter Wundheilung (Gorlin-Chaudhry-Moss-Syndrom) wurde vermutet, eine erste molekulargenetische Abklärung ergab jedoch keine entsprechende Mutation. Eine klinisch auffällige postoperative Shunt Dysfunktion konnte durch Revision des Shunts behoben werden. In zwei Fällen erforderte ein postoperatives, persistierendes Liquorleck eine operative Deckung. Zwei Patienten entwickelten postoperativ erstmalig Tachykardien, die in der anschließenden Diagnostik ohne pathologischen Befund blie-

ben. In vier Fällen (1,1%) kam es zu starken Blutungen, von denen drei intraoperativ bei posteriorem Advancement durch eine Sinusverletzung auftraten. Ein Patient entwickelte postoperativ massive Blutungen bis zum hämorrhagischen Schock, erholte sich aber unter Transfusionstherapie schnell und konnte nach neun Tagen in gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Drei Patienten litten postoperativ erstmalig unter Krampfanfällen, wobei sich diese Symptomatik in zwei Fällen verlor. In einem Fall entwickelte der Patient zusätzlich Apnoen und eine respiratorische Insuffizienz mit Sauerstoffpflichtigkeit, weshalb eine Entlassung erst nach 22 Tagen nach erfolgreicher Sauerstoffentwöhnung und Einleitung einer antikonvulsiven Therapie möglich war. In zwei Fällen kam es postoperativ zu einer Sepsis. Ein Patient erholte sich unter antibiotischer Therapie rasch. Der andere Patient mit komplexen Fehlbildungen und kongenitalem myelodysplastischem Syndrom wurde über mehrere Wochen stationär behandelt. Vier Monate postoperativ verstarb er zu Hause im Rahmen eines respiratorischen Infekts. Dieses Ereignis ist als Todesfall außerhalb der definierten postoperativen Frist von 30 Tagen nicht zur Mortalitätsrate des Eingriffs zu zählen<sup>160</sup>. Die Mortalität der Gesamtheit aller Eingriffe im genannten Untersuchungszeitraum umfasste somit 0%.

Bei 11 Patienten war bereits im Rahmen eines früheren Eingriffs die Nahtverknöcherung versorgt worden, sodass der untersuchte Eingriff eine Reintervention darstellte. Dies ergibt eine Reoperationsrate von 2,9%. Innerhalb dieser Gruppe sind vor allem syndromale Patienten zu finden, bei denen ein Progress der Fehlbildung nach stattgehabter Intervention erwartet wird und eine weitere Operation zum Behandlungskonzept gehört.

Im untersuchten Kollektiv kam es in keinem Fall zu Transfusionsreaktionen, einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz oder transfusionsbedingten Infektionserkrankungen.

### **3.2.7 Prozessoptimierung des Transfusionsmanagements**

Die im Rahmen dieser Dissertation erfolgte umfassende Literaturrecherche zur Optimierung der operativen Vorgehensweise führte ergänzend zu einer Anpassung des bei Kraniosynostosen praktizierten Transfusionsmanagements. Verschiedene präoperative und intraoperative Methoden wurden recherchiert und evaluiert, die zu einer Reduktion der Transfusionsrate bzw. Transfusionsmenge führen können<sup>170, 173-175, 189</sup>. Die Autorin wurde beauftragt, in Kooperation mit Kollegen beteiligter Disziplinen, auf Grundlage der doppelblind, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien (Evidenz-Level A) von Dadure et al. und Goobie et al., die belegen, dass der Einsatz von Tranexamsäure eine signifikante Reduktion der Blutungsrate erreichen kann, ein verbindliches, Transfusionsprotokoll zur Behandlung von Patienten mit Kraniosynostosen zu erstellen und im November 2011 die Einführung zu protokollieren (siehe Abb. 32)<sup>176, 179</sup>.

**Perioperatives Transfusionsmanagement bei KRANIOSYNOSTOSEN-OP**

Präoperativ	<b>Neonatologie/ Kinder-NCh</b>  <b>Konditionierung mit:</b> - Eisensubstitution i.v. - Erythropoietin (z.B. 600IE/kgKG)  <b>Ziel-Hb &gt; 10 g/dl</b>  <b>Blutanforderung:</b> <u>Sagittalnahtsynostosen:</u> - Hb > 10 g/dl: auf Abruf - Hb < 10 g/dl: im OP  Frontoorbitalnahtsynostosen: - endoskopisch: im OP - offen: im OP	<b>Kinderanästhesie (Pflege)</b>  <b>Blutbereitstellung:</b> <u>Sagittalnahtsynostosen:</u> - Hb > 10 g/dl: auf Abruf - Hb < 10 g/dl: im OP  <u>Frontoorbitalnahtsynostosen:</u> - endoskopisch: im OP - offen: im OP
	Intraoperativ	<b>Kinder-NCh</b>  <b>Endoskopische Operationen:</b> Ansage von Beginn und Ende kritischer OP-Phasen  <b>Offene Operationen:</b>
Postoperativ	<b>NICU/PICU</b>  <b>Transfusion prüfen:</b> Zeichen der Kreislaufinstabilität (Laktazidose, metabol. Azidose) + Hb > 6 g/dl  <b>Absoluter Transfusionstrigger:</b> Hb < 6 g/dl	

(**Abkürzungen:** NCh - Neurochirurgie, BGA - Blutgasanalyse, Hb - Hämoglobinwert in g/dL, NICU/PICU - engl. neonate intensive care unit / pediatric intensive care unit)

Abbildung 32: Transfusionsprotokoll

Zwei unabhängig voneinander 2011 veröffentlichte prospektive, doppelblind, randomisierte, placebo-kontrollierte Studien konnten die zuvor mehrfach berichtete Wirksamkeit von Tranexamsäure auch für Patienten mit Kraniosynostosen belegen<sup>176, 178, 179, 181, 190, 191</sup>. Die Gabe von Tranexamsäure wurde nach dem Protokoll von Goobie et al. erfolgreich umgesetzt<sup>179</sup>. Nach einem Bolus von 50mg/kg Körpergewicht über 15 Minuten folgte die Dauerinfusion von 5mg/kg/h über einen Zeitraum von 24 Stunden. Als absoluter Transfusionstrigger wurde ein Hämoglobinwert unter 6g/dL festgelegt. Verschiedene Kreislaufparameter, wie ein relevante Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, aber auch Bradykardie oder Trinkschwäche, können allerdings schon bei höheren Hämoglobinwerten eine Prüfung der Transfusionsnotwendigkeit erfordern. Zudem wurde vereinbart, dass bei Patienten mit SNS erst ab einem präoperativen Hämoglobinwert von unter 10 g/dL eine Bestellung von Erythrozytenkonzentraten erfolgt bzw. bei Bedarf zwei Wochen präoperativ eine Konditionierung mit täglichen Eisenpräparaten oder wöchentlicher Erythropoetin-Injektion in Betracht gezogen werden sollte<sup>192, 193</sup>. Da allerdings die Datenlage hierzu noch unzureichend und häufig die Umsetzung der Behandlung nicht umsetzbar ist, findet eine solche Konditionierung im Allgemeinen nicht statt<sup>173</sup>. Für alle Umformungsoperationen sollten, sowohl bei endoskopischen als auch bei offenen Verfahren, planmäßig Blutkonserven intraoperativ bereitstehen.

Alle Beteiligten vereinbarten darüber hinaus, engere, unmittelbare Absprachen hinsichtlich blutungs- oder auch transfusionsrelevanter Ausgangssituationen oder intraoperativer Schritte einzuführen. So ermöglichte etwa die Ankündigung des Zeitpunktes des größten zu erwartenden Blutverlustes gezieltere Blutgasanalysen mit Bestimmung der Hämoglobinkonzentration.

Von allen Patienten, die im Rahmen eines kraniofazialen Eingriffs bei Kraniosynostose von November 2011 bis Dezember 2012 Tranexamsäure erhielten (n=77), brauchten lediglich 56% (n=43) eine Transfusion, wohingegen 85% (n=259) der übrigen hier untersuchten 304 Patienten im Rahmen ihres klinischen Aufenthaltes transfusionspflichtig wurden. Dieser Unterschied ist im Man-Whitney-Test und McNemar-Test hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ). Wie bei Schouten et al. traten auch in dieser Arbeit keine Nebenwirkungen, wie in der Behandlung erwachsener Patienten bekannt, auf<sup>182</sup>.

### **3.3 Auswertung des rahmenbasierten Modellverfahrens**

#### **3.3.1 Problemanalyse und Entwicklung des erweiterten Serienmodells**

Nachdem eine Verlängerung der OP-Dauer von etwa einer halben Stunde sowie einige zeitaufwendige Arbeitsschritte dokumentiert waren, wurden verschiedene Entwicklungsmodelle ent-

worfen, die letztlich in einem zweiten Prototyp resultierten. Die verschiedenen Testmodelle wurden in interdisziplinären Treffen entwickelt, diskutiert und bewertet. Dabei sollte die Vereinfachung einzelner Arbeitsschritte eine Zeitersparnis von mindestens einer halben Stunde mit dem Fernziel einer Halbierung der Operationsdauer auf unter 1h25min erreichen, um neben einem objektiveren und stabileren ästhetischen Ergebnis möglichst auch Transfusionen, Kliniktage und intensivmedizinische Betreuung einzusparen. Folgende Nachteile des Prototyps wurden erfasst und in der angestrebten Entwicklung zum Serienmodell modifiziert.

### Modellaufbau und Stabilität

Problem: Die bisherige Bodenplatte und die aufwendige Schraubkonstruktion der seitlichen Stützelemente sowie des Rahmens hatten sich als aufwendig in der Montage herausgestellt.

Lösung: Aus diesem Grund wurde eine größere Bodenplatte mit zwei seitlichen Steck-Stützelementen, die per Hand, ohne zusätzliches Werkzeug, mit der Bodenplatte verschraubt werden können (Abb. 33) entwickelt sowie, über den gleichen Mechanismus, das leichtere Einsetzen und wieder Lösen der seitlichen Rahmenelemente über die beiden oberen Schrauben erreicht (Abb. 34).

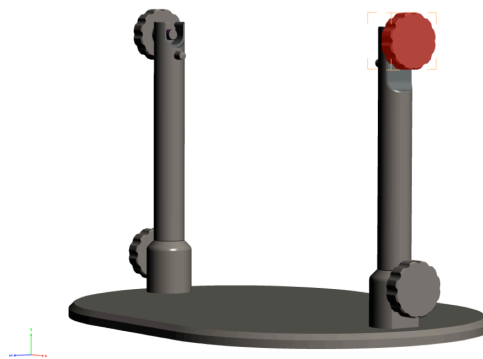


Abbildung 33: Bodenplatte und Stützelemente

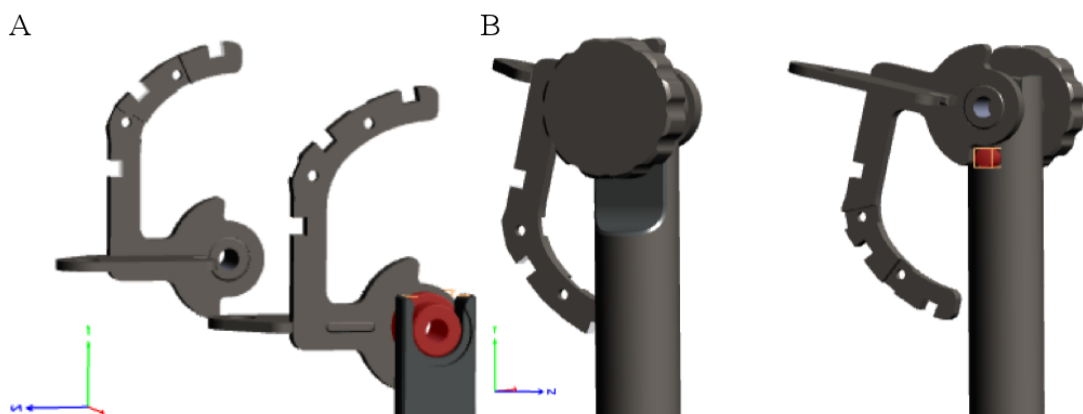
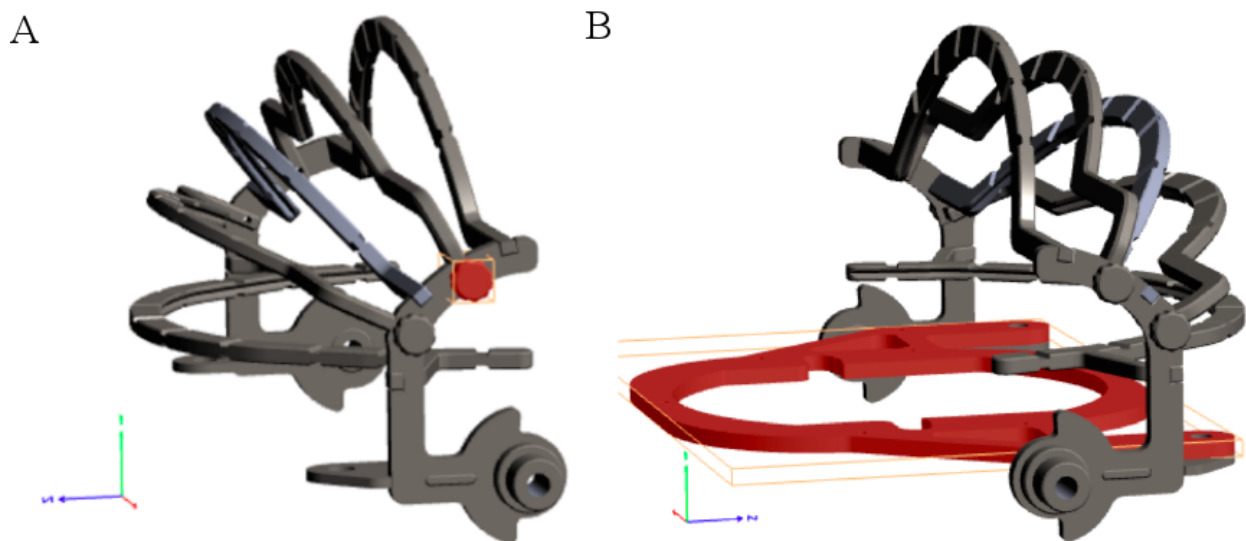


Abbildung 34: Rahmen in Positiv- (A) und Negativposition (B)  
Die rote Markierung in Abb. 34A dient der Fixierung mittels Schraube, die rote Markierung in Abb. 34B zeigt den Arretierpunkt zwischen Positiv- und Negativposition

## Fixieren der Rahmenbögen und der Schädelplatte

**Problem:** Durch die kleinschrittige und aufwendige Befestigung der einzelnen Rahmenbögen mit Schlüssel und Schraube sowie der Stempel auf den Bögen mit deutlich mehr Positionierungsoptionen als erforderlich dauerte allein der Aufbau des Rahmens zwischen 15 und 25 Minuten. In der Temporalregion hingegen waren die Bögen durch das seitliche Halterungselement zu kurz und erschwerten die Befestigung der seitlichen Knochenelemente. Die mittige Halterung des Modellschädels im bisherigen Prototyp schränkte den Arbeitsraum zusätzlich ein und ließ keine Änderung der Schädelposition zu.

**Lösung:** Erneut können die Bögen im Serienmodell über mit der Hand festziehbare, große Schrauben fixiert werden (Abb. 35A). Ein horizontaler Rundbogen, der extra in die Temporalregion verlängert wurde, sollte darüber hinaus speziell der Befestigung des frontoorbitalen Stirnbands dienen (Abb. 35A und B). Ein separater Bogen, in den der Modellschädel gesteckt werden kann, ersetzte den mittleren Stützpfeiler und erlaubte, den Modellschädel nach Bedarf zu kippen, was zuvor auf der starren Stütze nicht möglich war.



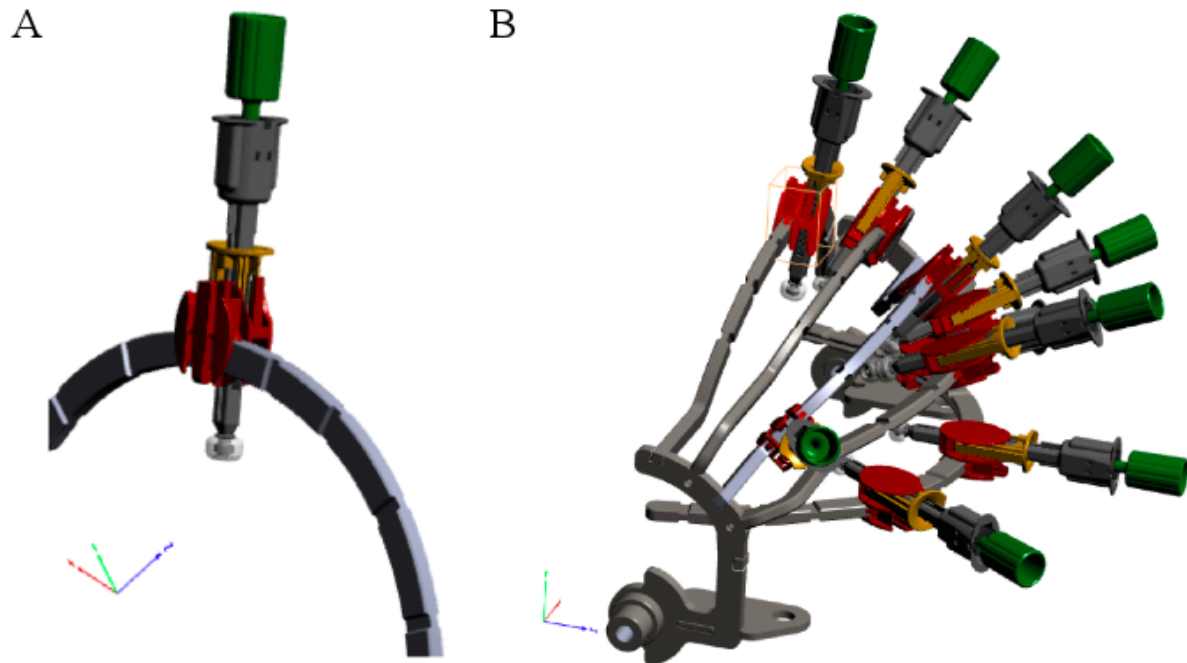
**Abbildung 35:** Rahmen mit Bögen (A) und Modellplatte (B)

Die rot markierte Schraube in Abb. 35A fixiert einen Rahmenbogen und die rot markierte Modellplatte in Abb. 35B dient der Fixierung eines passenden Modellschädels

## Fixieren der Stempel an den Rahmenbögen

**Problem:** Auch an den Rahmenbögen selbst hatte sich die vollkommen freie Fixierung der Stemplelemente mit filigranen Schrauben und Schraubenschlüssel in jeglicher Position als umständlich und eher hinderlich herausgestellt. Auf den runden, glatten Bögen rutschten die Stempel zudem bei stärkerer Krafteinwirkung leicht aus der Position. Die Befestigung der vielen einzelnen Stempel nahm erneut zwischen 25 und 35 Minuten in Anspruch.

Lösung: Durch eine Einschränkung der Freiheitsgrade, Winkelstabilität und Entwicklung eines eckigen Rahmenquerschnitts mit fest definierten Positionierungskerben entlang der Bögen, an welchen die einzelnen Stempel über einen einfachen Ratschen- bzw. Klickmechanismus reversibel fixiert werden können, wurde dieser Arbeitsschritt deutlich beschleunigt (Abb. 36 und 37A).



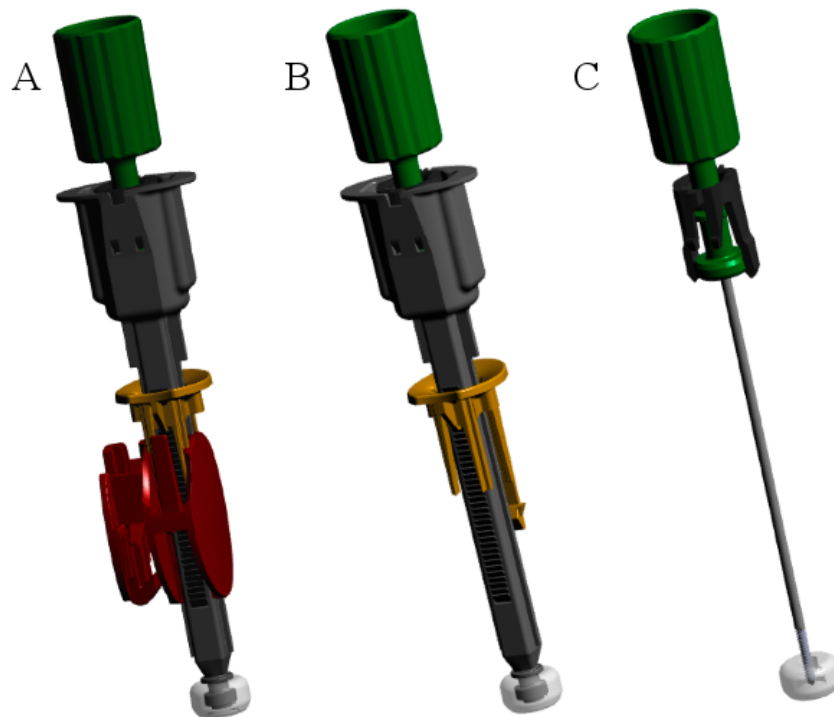
**Abbildung 36:** Rahmenbögen mit Fixierelementen

### **Verbindung von Fixierelementen und Knochenfragmenten**

Problem: In jeden einzelnen Stempel musste mühsam eine lange Schanzschraube eingeführt und mit dem Knochen verschraubt werden.

Lösung: Das in der vorliegenden Arbeit entwickelte Fixierelement ist hingegen bereits fertig vormontiert und einfacher in der Handhabung (siehe Abb. 37). Neben dem bereits erwähnten (hier rot markierten) Klickelement (Abb. 37A), das die Verbindung zum Rahmenbogen herstellt, ersetzt das grau markierte Element den ehemaligen Stempel. Entlang einer seitlichen Ratsche bzw. Sperrklinke kann es in Richtung der Knochenfragmente vorgeschoben und bei Bedarf mithilfe einer Riegelvorrichtung (gelb) wieder gelöst werden (Abb. 37B). Ein am unteren Pol befindlicher Silikonfuß verteilt die Druckkraft auf dem Knochen und verhindert das Wegrutschen des Fixierelements. Ist die gewünschte Position erreicht, wird im abschließenden Schritt der ebenfalls bereits vorjustierte, gewindelose Dorn, anstelle einer separaten Schanzschraube, durch den Silikonfuß in den Knochen gedrückt, durch einen, hier in dunkelgrün dargestellten, Einrastmechanismus fixiert und wahlweise durch den (hellgrünen) Schraubenkopf noch zusätzlich in den Knochen geschraubt (Abb. 37C).



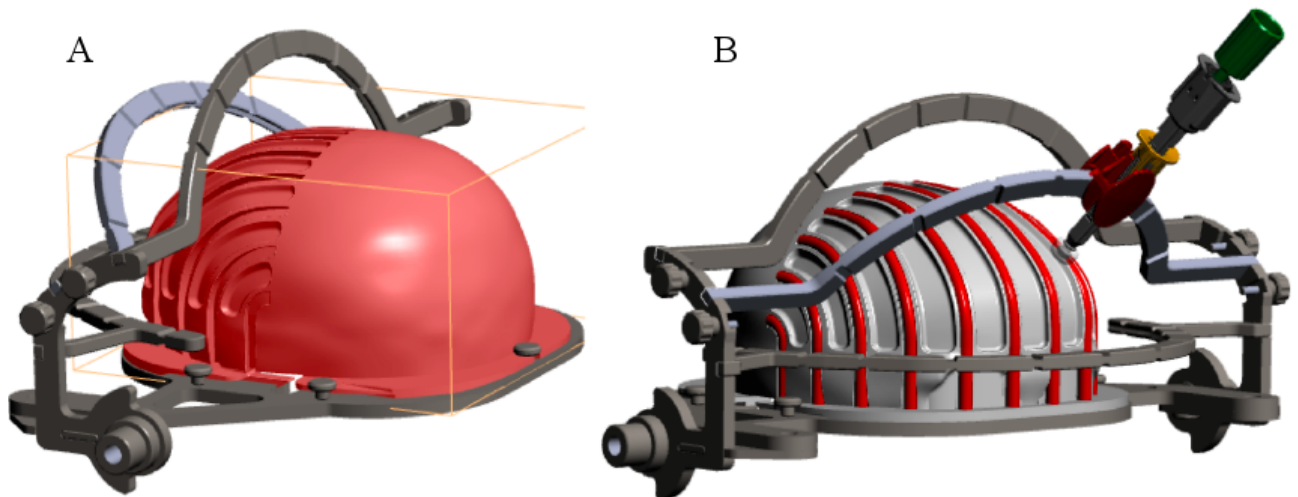


**Abbildung 37:** Differenzierte Darstellung eines Fixierelementes

### **Auflegen der Knochenfragmente auf dem Modellschädel**

Problem: Da beim Prototyp die Oberfläche des Modellschädels glatt und unnachgiebig war, musste das unebene, innere Knochenrelief aufwendig abgeschliffen werden, um in die gewünschte Form gedrückt werden zu können und eine homogene äußere Knochenoberfläche zu erhalten. Im Bereich sehr dünner Knochenabschnitte war zudem aufgrund des teilweise direkt darunter befindlichen Titanschädels keine adäquate Befestigung möglich.

Lösung: In einer Variante des Serienmodells wurden daher Silikonstreifen zur Befestigung auf dem entsprechenden Modellschädel entwickelt, die Unebenheiten der Knocheninnenseite durch die weichere Oberfläche besser tolerieren und das Abschleifen ersparen (Abb. 38B). Selbstverständlich wird in diesem Fall die Dicke der Silikonstreifen vom Modellschädel subtrahiert. Ein weiterer Vorteil dieser Variante ist, dass die Schanzschraube bzw. der Dorn, insbesondere zwischen den Silikonstreifen, ohne Modellkontakt tiefer in die Knochen geschraubt bzw. gedrückt werden kann. Gegebenenfalls kann dieses Problem auch bereits durch eine Unterbrechung der Oberflächenkontinuität des Modells, wie beispielsweise durch Rinnen wie in Abbildung 38A, gelöst werden. Perspektivisch wäre denkbar, dass der gesamte Modellschädel als Gitterstruktur und resorbierbares Implantat konstruiert wird, welches gemeinsam mit den Knochenfragmenten beim Patienten wieder eingesetzt werden kann und dort resorbiert wird.



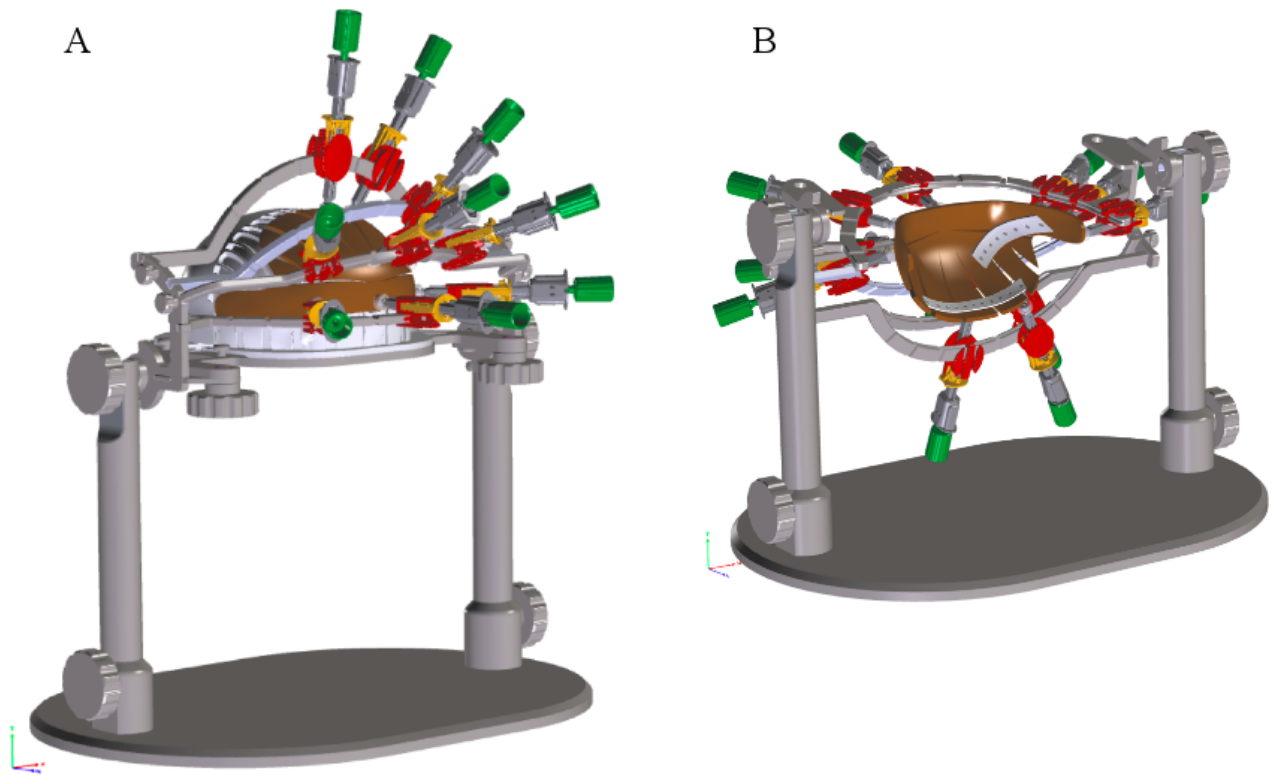
**Abbildung 38:** Rahmen mit Modellschädel

### **Fixieren der Knochenfragmente untereinander**

Wie auch beim Prototypen (2.1.3.) ist es beim Serienmodell möglich, den Modellschädel nach Anformung und Fixierung der Knochenfragmente in der gewünschten Position am Rahmen, zu entfernen um den Rahmen dann um  $180^\circ$  zu schwenken und die Innenseite der Knochenfragmente zu exponieren. Resorbierbare Platten können nun einfach auf der Innenseite platziert und mit konventionellen, ultraschallaktivierten Pins im Knochen verankert werden (Abb. 39B).

Der bisherige schwere Titanschädel soll beim künftigen Serienmodell durch ein leichteres Einweg-Kunststoff-Modell ersetzt werden. Dieses soll in verschiedenen Größen steril verpackt vorrätig verfügbar sein und entsprechend der bereits erwähnten individuellen Oberflächenmaße des Patienten ausgewählt werden können.

Eine vollständige Darstellung des gesamten Serienmodells in Positiv- und Negativform der gewünschten Zielform ist in Abbildung 39 zu sehen.



**Abbildung 39:** Serienmodell als Positiv- und Negativmodell

## 4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit ist es, das rahmenbasierte Modellverfahren im Vergleich zu den konventionellen operativen Verfahren bei Kraniosynostosen zu analysieren und Entwicklungspotentiale für einen optimierten rahmenbasierten Serientyp zu definieren. Zum aktuellen Entwicklungszeitpunkt des erweiterten Prototyps konnte bisher keine signifikante Reduktion von Operationsdauer, Transfusionsraten und der Dauer des Klinik- bzw. Intensivaufenthaltes erreicht werden. In der Diskussion einer objektivierten Formgebung bei kraniofazialen Eingriffen bietet das rahmenbasierte Modellverfahren im Vergleich zu den bisher publizierten Modellverfahren eine Reihe von Vorteilen (s.u.). Diese werden durch eine technische sowie prozedurale Optimierung des bisherigen Prototyps im künftigen Serientyp noch ausgebaut. Eine begleitende Anpassung des Transfusionsregimes erreichte bereits eine signifikante Reduktion der Transfusionsraten und –mengen.

### 4.1 Methodenkritik

Jede retrospektive Datenerfassung erreicht aufgrund der methodenimmanenten Nachteile nur einen limitierten Evidenzgrad und birgt das Risiko, mit unvollständigen Daten arbeiten zu müssen. So konnten in der vorliegenden Arbeit drei Patienten nicht berücksichtigt werden, da die Akten nicht verfügbar bzw. unvollständig waren. Inhaltlich waren die Einteilung von Kraniosynostosen und die vielen verschiedenen Untergruppen anspruchsvoll. Da prämaturne Nahtverknöcherungen nicht immer zeitgleich auftreten, ist es möglich, dass einige wenige in dieser Arbeit zitierte Patienten zunächst die Kriterien einer isolierten Kraniosynostose, jedoch später einer multiplen bzw. syndromalen Kraniosynostosen erfüllen. Auch in Fällen, bei denen charakteristische Dysmorphiezeichen bestanden, war die exakte diagnostische Einordnung einer syndromalen Kraniosynostose bisweilen eine Herausforderung. Zwar konnten durch Analysen des Institutes für Humangenetik der Charité die meisten ungeklärten Fälle gelöst werden, doch bei drei Patienten blieb das Ergebnis trotz charakteristischer Symptome offen und wurde an externe Institute zur weiteren Bearbeitung kommuniziert. Aus den gleichen Gründen gestaltete sich auch eine umfassende Auswertung der Komplikationen schwierig.

Das in dieser Arbeit definierte Signifikanzniveau lag bei  $p < 0,05$ . Die drei Haupthypothesen, dass das rahmenbasierte Modellverfahren schneller sei, weniger Blutungsrisiko berge und den Klinikaufenthalt bzw. die Dauer der Intensivpflichtigkeit gegenüber dem Standardverfahren des FOAs verkürze, müssen für den gegenwärtigen Entwicklungsstand abgelehnt werden. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass die beiden zu vergleichenden Gruppen unterschiedlich besetzt waren. Die Gruppenstärke variierte deutlich zwischen dem FOA ( $n=156$ ) und dem Modellverfahren ( $n=14$ ). Auch die Zusammensetzung der verschiedenen Nahtmanifestationen unter-

schied sich. Beim Modellverfahren wurden ausschließlich Patienten mit FNS eingeschlossen, wohingegen das konventionelle FOA auch bei anderen Nahtsynostosen, wie den CNS, Anwendung fand.

Eine weitere mögliche Fehlerquelle birgt das multiple Testen. Der sog. Fehler 1. Art oder auch Alphafehler würde fälschlicherweise zur Ablehnung der Nullhypothese bzw. zur unberechtigten Annahme der Alternativhypothese führen. Dieser Alphafehler kann auftreten, wenn retrospektive Teilhypothesen gebildet werden, um sich der eigenen Primärfragestellung zu nähern. Auch in dieser Arbeit wurden insgesamt drei Teilhypothesen geprüft. Diese müssten durch die Bonferro-ni-Prozedur, die eine relativ konservative Adjustierung des Alphaniveaus vornimmt, angepasst werden. Doch für die in der vorliegenden Arbeit überwiegend angewandten nichtparametrischen Tests gibt es keine Alphaadjustierung. Daher muss das Risiko, bei den berechneten Signifi-kanzen einen Fehler erster Art gemacht zu haben, bedacht werden. Da die notwendigen Voraus- setzungen für die Anwendung parametrischer Tests im Sinne von normalverteilten Daten und Varianzgleichheit der Gruppen mehrheitlich nicht erfüllt waren, musste in der vorliegenden Arbeit meist auf ihre Anwendung verzichtet und stattdessen auf nichtparametrische Tests zu- rückgegriffen werden. Aus den gleichen Gründen konnte auch eine Varianzanalyse hinsichtlich möglicher Störfaktoren nicht erfolgen, da diese zwar recht stabil gegenüber Verletzungen der Normalverteilung, jedoch nicht der Varianzgleichheit ist.

## **4.2 Diskussion der statistischen Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Inhalte und Ergebnisse der statistischen Analyse exemplarisch mit denen anderer Studien mit großen Studienkollektiven sowie vergleichbarem methodischen Vor- gehen verglichen.

### **4.2.1 Zusammensetzung des Kollektivs**

Die proportionalen Anteile einzelner Nahtsynostosen am Kollektiv entsprechen der Zusammen- setzung der Patientenkollektive anderer Zentren (siehe Tab. 9)<sup>6, 30, 36</sup>.

Eine isolierte, nicht-syndromale Kraniosynostose (n=304; 93,5%) betrifft in abnehmender Häu- figkeit die Sagittalnaht (53%), die Frontalnaht (25%) die Koronarnaht (16%) und die Lambda- naht (0,6%) und bei den verbleibenden 6,5% mehrere Schädelnähte.

Die in der vorliegenden Arbeit gefundene häufigere Manifestation einer rechtsseitigen CNS entspricht den Beobachtungen anderer Autoren<sup>6, 30, 194</sup>. So zeigte sich auch bei Kolar et al. (92:61) und Di Rocco et al. (188:116) ein Verhältnis von drei zu zwei, entsprechend der hier gefundenen Verteilung von 34 zu 21<sup>6, 30</sup>. Während die einseitige CNS mit 15% (siehe Tab. 9) in

dieser und den genannten Arbeiten nach der SNS und FNS die dritthäufigste Entität ist, liegt sie in anderen Studien mit 20-29% auf Platz zwei, gefolgt von der FNS mit 4-10%<sup>6, 11</sup>. Diese andere Zusammensetzung der Inzidenzen verschiedener Nahtmanifestationen scheint vor allem ältere Studien zu betreffen<sup>140</sup>. Verschiedene Arbeiten konnten zeigen, dass es in der jüngeren Vergangenheit zu einer signifikanten Zunahme der FNS-Inzidenz gekommen ist, während die Inzidenzen der anderen Nahtsynostosen gleich geblieben sind<sup>36, 195, 196</sup>. Als mögliche Erklärungen werden die Zunahme des Alters der Eltern, Fertilisationsmaßnahmen, Mehrlingsschwangerschaften und Frühgeburten sowie die Einnahme von Valproat und Folsäure während der Schwangerschaft diskutiert<sup>16, 30, 36, 195-197</sup>. Eine Inzidenzzunahme der FNS findet sich in dieser Arbeit, vermutlich aufgrund des kurzen und jüngeren Erhebungszeitraums nicht.

**Tabelle 9:** Vergleich der Nahtverteilung mit fünf repräsentativen, retrospektiven Arbeiten

	<b>Renier et al. 2000<sup>73</sup></b>	<b>Esparza et al. 2008<sup>198</sup></b>	<b>Di Rocco et al. 2009<sup>6</sup></b>	<b>Kolar et al. 2011<sup>30</sup></b>	<b>Lee et al. 2012<sup>36</sup></b>	<b>MW der 5 Studien</b>	<b>aktuell 2014</b>
Studienort	Paris	Madrid	Paris	Texas	Melbourne	5 Studien	Berlin
Zeitraum	1976-1999	1999-2007	1988-2007	1987-2009	1982-2008	1982-2009	2007-2012
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
SNS	870 48,1	155 61,0	1224 50,7	281 40,7	246 47,1	2776 49,1	171 52,6
FNS	334 18,5	50 19,7	598 24,8	173 25,0	112 21,5	1267 24,1	80 24,6
CNS eins.	252 13,9	28 11,0	315 13,1	153 22,2	89 17,0	837 15,1	51 15,7
LNS eins.	18 0,1	1 0,4	- -	22 3,1	7 1,3	48 0,8	2 0,6
CNS bds.	107 5,9	10 3,9	105 3,7**	18 2,6	17 3,3	257 3,9	11 3,4
komplex	228 12,6	10 3,9	170 6,1	43 6,2	51 9,8	502 7,1	10 3,1
isoliert*	1474 81,5	234 92,1	2137 88,6	629 91,2	454 87,0	4928 86,7	304 93,5
multiple*	335 18,5	20 7,9	275 11,4***	61 8,8	68 13,0	759 13,3	21 6,5
nicht-syn.	1809 84,7	254 89,1	2412 85,9	690 -	522 85,0	5687 87,0	325 85,3
syndromal	328 15,3	31 10,9	396 14,1	- -	92 15,0	847 13,0	56 14,7
<b>gesamt</b>	<b>2137</b>	<b>285</b>	<b>2808</b>	<b>690*</b>	<b>614</b>	<b>6534</b>	<b>381</b>

\*nur nicht-syndromale Kraniosynostosen

\*\*umfasst den Oxyzephalus (SNS + CNS bds) und weitere unklassifizierbarer Schädelformen (n=101)

\*\*\*umfasst CNS bds., Oxyzephalus und 101 unklare, nicht-syndromal, multiple KS (inkl. LNS)

Die Häufigkeit der beidseitigen CNS (3,4%) passt zu den publizierten Inzidenzen von 3-6% (siehe Tab. 9 und 10), wohingegen der Anteil und die Zusammensetzung anderer komplexer Kraniosynostosen deutlich variiert und in anderen Erhebungen etwa doppelt so hoch wie in der vorliegenden Arbeit ist (n=21; 5,5%)<sup>6, 30, 36</sup> (siehe Tab. 9 und 10).

Dazu könnte beigetragen haben, dass mithilfe umfassender (molekulargenetischer) Diagnostik und weiterführender Betreuung einem Großteil der Patienten (n=40) mit multiplen Nahtverknöcherungen (n=61) ein Syndrom zugeschrieben werden konnte und lediglich 21 nicht-syndromale,

komplexe Kraniosynostosen übrig blieben. Dies passt zu den Beobachtungen von Greene et al., die bei 58,3% ihrer Patienten mit multiplen Nahtbefall eine syndromale Ursache feststellen konnten<sup>48</sup>. Ein weiteres Problem bei der Berücksichtigung veröffentlichter Studien stellt die unterschiedliche Definition bzw. Unterteilung multipler Kraniosynostosen dar. Insgesamt existieren nur wenige Studien, die einen differenzierten Überblick über die genaue Verteilung der verschiedenen multiplen Kraniosynostosen geben und eine Gegenüberstellung mit den Ergebnissen dieser Arbeit erlauben (siehe Tab. 10).

**Tabelle 10:** Vergleich multipler Kraniosynostosen mit drei verwandter Studien

Studienort Zeitraum	Greene et al. 2008 <sup>48</sup>	Kolar et al. 2011 <sup>30</sup>	Lee et al. 2012 <sup>36</sup>	Mittelwert d. 3 Studien	diese Arbeit 2014	
	Boston 1989-2007 n	Texas 1990-2008 n	Melbourne 1982-2008 n	3 Zentren 1982-2008 n	Berlin 2007-2012 komplexe	multiple
CNS bds.	-	18	17	35	11	39
LNS bds.	-	-	8	8	1	2
CNS bds. + SNS	12	6	7	25	0	2
CNS bds. + FNS	2	-	-	2	2	3
<b>mul- tiple KS</b> CNS bds. + LNS eins.	2	-	-	2	0	2
CNS eins. + SNS	4	9	4	17	1	2
CNS eins. + FNS	1	-	-	1	4	4
LNS bds. + SNS	3	8	7	18	2	2
FNS + SNS	4	7	3	14	0	1
andere Varianten*	12	13	24	49	0	4
<b>gesamt</b> Multiple KS	39; 7,5%	61; 8,8%	68; 13%	171; 9,9%	21; 5,5%	61; 16%
Studienkollektiv	518	690	522	1731	381	381

\*Da die genaue Aufschlüsselung der Gruppe „andere Varianten“ nicht bekannt ist, können in dieser Gruppe Patienten verborgen sein, die eigentlich einer der oben dargestellten Kategorien angehören.

Syndromale Kraniosynostosen machten in dieser Arbeit einen Anteil von 14,7% (n=56) aus, entsprechend den Angaben der Referenzliteratur mit 9-15% (siehe Tab. 9 und 11)<sup>11, 73, 194, 198, 199</sup>.

**Tabelle 11:** Vergleich der syndromalen Kraniosynostosen mit drei anderen Studien

	<b>Renier et al. 2000<sup>73</sup></b>	<b>Esparza et al. 2008<sup>198</sup></b>	<b>Lee et al. 2012<sup>199</sup></b>	<b>Mittelwert der 4 Studien</b>	<b>Aktuelle Studie 2014</b>
Studienort	Paris	Madrid	Melbourne	4 Zentren	Berlin
Zeitraum	1976-1999	1999-2007	1981-2010	1982-2009	2007-2012
	n %	n %	n %	n %	n %
Crouzon-Syndrom	98 29,9	11 35,5	22 22,4	131 28,6	1 32,1
Apert-Syndrom	88 26,8	11 35,5	21 21,4	120 26,3	8 14,3
Pfeiffer-Syndrom	30 9,1	5 16,1	11 11,2	46 10,1	5 8,9
Muenke-Syndrom	- -	- -	9 9,2	9 2,0	8 14,3
Saethre-Chatzen-S.	54 16,5	2 6,45	18 18,4	74 16,2	- -
sonstige Syndrome	58 17,7	2 6,45	17 17,3	77 16,8	17 30
syndromal	328 15,3	31 10,8	98 12,3	457 14,2	56 14,7
Gesamtkollektiv	2137	285	796	3218	381

Betrachtet man die Inzidenzen einzelner Syndrome, so fällt auf, dass das Crouzon-Syndrom in dieser Untersuchung leicht überrepräsentiert ist. Dies könnte an einer alternativen Zuordnung liegen. In einzelnen Fällen stand in den Patientenakten die Diagnose „Dysostosis craniofazialis“. In der Literatur fand sich diese Bezeichnung als synonyme Verwendung für das Crouzon-Syndrom, sodass Patienten mit dieser Diagnose den Crouzon-Patienten zugeteilt wurden. Andere Arbeiten hingegen wie zum Beispiel von Lee et al. zählen die Dystostosis craniofazialis als eigene Entität<sup>199</sup>. Das Apert-Syndrom ist eher unterrepräsentiert. Das Pfeiffer-Syndrom lag – wie auch in den anderen Studien – nur bei etwa zehn Prozent aller syndromalen Kraniosynostosen vor. Das Muenke-Syndrom wurde in den zwei älteren Studien von Renier et al. und Esparza et al. nicht aufgeführt, scheint aber, unter Berücksichtigung jüngerer Literatur, etwa einen Anteil von 10-15% aller syndromalen Kraniosynostosen zu umfassen<sup>199</sup>. Das Saethre-Chatzen-Syndrom kam im untersuchten Kollektiv nicht vor, während es in den anderen Arbeiten etwa 10% der syndromalen Kraniosynostosen ausmacht. Dies könnte auf die eher milde Schädelbeteiligung bei Patienten mit Saethre-Chatzen-Syndrom zurückgeführt werden, sodass diese Patientengruppe aufgrund der Einschlussbedingung einer kranioplastischen Operation in dieser Arbeit nicht abgebildet ist (Selektionsbias). Die Gruppe der sonstigen bzw. anderen Syndrome ist selbsterklärend inhomogen. Sie vereint verschiedene seltene Syndrome, wie beispielsweise das Opitz-Syndrom, die in anderen Arbeiten mit höheren Fallzahlen separat aufgeführt werden sowie die vier Patienten bei denen ein hochgradiger Verdacht eines Syndroms besteht<sup>199</sup>.

Die Geschlechterverteilung in dieser Arbeit, mit einem doppelt so häufigen Auftreten von Kraniosynostosen bei Jungen, sowohl für Patienten mit syndromaler Kraniosynostose (n=56; m 36:



w 20), als auch das gesamte Kollektiv (n=381; m 256: w 125), ist typisch für das Krankheitsbild der Kraniosynostosen<sup>30, 134, 194</sup>. Das Überwiegen männlicher Patienten trifft in unterschiedlicher Ausprägung auch für die einzelnen Subtypen zu. Besonders deutlich ist die Häufung des männlichen Geschlechts bei der SNS, die etwa drei- bis viermal häufiger bei Jungen beschrieben wird<sup>29, 30, 194, 195</sup>. Die einseitige CNS tritt als einzige Kraniosynostose signifikant öfter beim weiblichen Geschlecht auf<sup>30, 194, 197</sup>. Im Falle komplexer, nicht-syndromaler Kraniosynostosen zeigte sich, entsprechend anderer Arbeiten, kein signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung<sup>30, 36, 48, 49</sup>.

Da der Diskurs über den besten Zeitpunkt kraniofazialer Eingriffe nicht abgeschlossen ist, ist der Vergleich des Operationsalters aufgrund fehlender Vergleichsquellen nicht möglich. Verschiedene Faktoren können zudem die Alterszusammensetzung beeinflussen. Unter anderem hat die Häufigkeit der verschiedenen Subgruppen Bedeutung. Seruya et al. konnten beispielsweise zeigen, dass Eltern von Patienten mit komplexen Kraniosynostosen signifikant später einen Neurochirurgen konsultieren<sup>200</sup>. Auch die an einer Klinik angewandten Verfahren, beispielsweise endoskopische oder mehrheitlich offene, umformende Verfahren, haben einen selektiven Effekt auf die Alterszusammensetzung des jeweiligen Patientenkollektivs. Mit einem mittleren Alter von 8,5 Monaten (Median 6,7 Monate) entspricht das Operationsalter der an der Charité operierten Kinder den aktuellen Empfehlungen<sup>133</sup>. In der kürzlich publizierte nationalen Studie mit amerikanischen Kraniosynostose-Patienten (n=3216) lag das Durchschnittsalter bei 9 Monaten, bei Lee et al. (n=796) bei 7,6 Monaten und bei Esparza et al. (n=285) bei 6,8 Monaten<sup>134, 198, 199</sup>.

#### 4.2.2 Operationsdaten

Entsprechend den Angaben anderer kraniofazialer Zentren gehören frontoorbitale Umformung (n=397; 50%) und Kraniektomie (n=181; 22,7%) zu den am häufigsten durchgeführten Verfahren<sup>199</sup>. Frühe endoskopische Dekompressionen haben jedoch, v.a. in den vergangenen Jahren, zunehmend an Bedeutung gewonnen und wurden von April 2011 bis Ende 2012 bei 5% (n=19) der Eingriffe vorgenommen.

Operationsalter und Operationsdauer hängen von vielen Faktoren ab und sind nur selten in der Literatur spezifiziert. Allgemein scheint die Operationsdauer an der Charité von 2h16min (0h36min-9h27min) über alle Kraniosynostosen und Verfahren hinweg kürzer als an einigen anderen Zentren zu sein. So beschreiben Lee et al. für ihr Kollektiv von 796 Patienten (01/1981-12/2010) eine mittlere Operationsdauer von 3h30min (1h00min-10h30min)<sup>199</sup>. Die Differenz von einer Stunde bleibt auch nach Ausschluss der an der Charité durchgeführten endoskopischen Eingriffe (n=19; mittlere Dauer 1h06min), die im Kollektiv von Lee et al. nicht vertreten sind,

mit einer Operationsdauer von 2h19min (n=362) bestehen<sup>199</sup>. Betrachtet man ausschließlich das in dieser Arbeit im Mittelpunkt stehende FOA (n=159; MW 3h11min; 1h56min-5h24min) brauchen Guzman et al. etwa eine Stunde weniger (n=70; MW 2h10min; 2h30min-6h00min) und Seruya et al. eine Stunde länger (n=90; MW 4h12min)<sup>170, 201</sup>.

Die mittlere OP-Dauer für das Modellverfahren ist mit 3h34min (2h46min-4h55min) zwar bisher nicht kürzer als das FOA, ist aber vergleichbar mit dem konkurrierenden Modell aus Toronto (MW 3h32min; 2h32min-4h32min) bei bisher ebenfalls 14 Anwendungen (7 FNS, 5 CNS eins., 1 CNS bds. und 1 frontosphenoidale Kraniosynostose)<sup>162</sup>. Die technischen Innovationen, die in der experimentellen Weiterentwicklung des Prototyps zum neuen Serienmodell umgesetzt wurden, könnten künftig einen zeitlichen Vorsprung gegenüber dem eigenen FOA einerseits und anderen Modellverfahren, wie dem aus Toronto, andererseits erreichen. Durch den Ersatz der freien subjektiven Formgebung durch das objektivierete, modellgestützte Vorgehen des frontoorbitalen Stirnbands konnten Khechoyan et al. bereits 45 Minuten Zeit einsparen und sich damit signifikant vom konventionellen Operationsverfahren des FOAs abgrenzen<sup>162</sup>.

### **4.2.3 Klinikaufenthalt und intensivmedizinische Betreuung**

Die größten Unterschiede dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Arbeiten bestehen in der Dauer des klinischen und insbesondere des intensivmedizinischen Aufenthaltes, die am ehesten Ausdruck der unterschiedlichen Gesundheits- und Abrechnungssysteme sowie der klinikinternen Handlungsvorgaben sind. Während in amerikanischen Studien die Patienten nur selten und dann für maximal einen Tag auf der Intensivstation liegen, wird an der Charité und anderen europäischen Zentren jedes Kind nach einem kraniofazialen Eingriff zur Überwachung der Kreislaufsituation, intravenösen Schmerztherapie und gegebenenfalls erforderlichen Bluttransfusion auf die Intensivstation übernommen<sup>134, 149, 198, 199, 202 203</sup>. Alle hier untersuchten Patienten wurden nach einer Kraniosynostoseoperation, selbst bei endoskopischer Kraniektomie, mindestens einen Tag lang in der Mehrzahl für zwei bis drei Tage auf der Intensivstation überwacht (n=381; MW 2,53; SD 0,24). Andere Studien, beispielweise aus Boston und Texas, berichten von einer intensivmedizinischen Betreuung bei lediglich 1,7% (n=3 von 173) bzw. 0% ihrer endoskopischen Kraniektomien und entließen in über 90% der Fälle die jungen Patienten nach 1,5 Tagen (n=173; MW 1,35 Tage) bzw. am ersten postoperativen Tag (n=132 von 139 Patienten) nach Hause<sup>149, 202</sup>. Die endoskopisch versorgten Patienten dieser Arbeit hingegen waren durchschnittlich 2,2 Tage auf der Intensivstation und wurden zu 95% am 3. bis 4. postoperativen Tag entlassen. Eine nationale, amerikanische Studie über 3.426 Patienten mit Kraniosynostose aus dem Jahr 2013 ergab eine mittlere Gesamtaufenthaltsdauer von 4,2 Tagen<sup>134</sup>. Dem stehen die deutlich längeren

Angaben aus Melbourne von 7,1 Tagen (n=979; Median 6 Tage) und Madrid mit 11,9 Tagen (n=320) gegenüber, die eher im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen von im Mittel 8 Tagen bzw. einer Entlassung am 6. postoperativen Tag stehen<sup>198, 199</sup>. Auch der von Esparza et al. berichtete dreitägige Aufenthalt auf der Intensivstation passt zu den erfassten zweieinhalb Tagen dieser Untersuchung<sup>198</sup>.

Die zunehmende Erfahrung kraniofazialer Zentren und Fortschritte der intensivmedizinischen Betreuung konnten die Morbiditäts- und Mortalitätsraten kontinuierlich reduzieren, sodass verschiedene Autoren fordern, die routinemäßige intensivmedizinische Überwachung zu überdenken<sup>160</sup>. Zudem konnten Nugyen et al. zeigen, dass sich die Krankenhauskosten sowohl für die Klinik als auch für die Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von mehr als 4,2 Tage verdoppeln<sup>134</sup>. Seruya et al. fanden zudem heraus, dass zu befürchtende Komplikationen auch beim FOA heute nur sehr selten auftreten. Nur 4,7% von 107 Patienten brauchten aufgrund instabiler Atmung einen Aufenthalt auf der Intensivstation<sup>204</sup>. Wenn Komplikationen eintreten, dann v.a. bei bekannten prädisponierten Gruppen wie syndromalen Patienten bzw. Patienten mit weiteren Komorbiditäten. Bei 95% der Patienten seien die dreifach höheren Kosten einer intensivmedizinischen Betreuung pro Tag gegenüber den Kosten auf Peripherstationen zu vermeiden<sup>204</sup>.

#### **4.2.4 Transfusionsbedarf und Tranexamsäure**

Eine Transfusion ist mit einer Reihe von Risiken wie akuten hämolytischen Reaktionen, einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz, Infektionserkrankungen wie Hepatitis B, C und HIV sowie bei Massentransfusionen mit dem Risiko von Koagulopathien und Störungen des Säure-Basen-Haushaltes verbunden<sup>169</sup>. Bei kraniofazialen, insbesondere bei frontoorbitalen Eingriffen sind Bluttransfusionen dennoch häufig unvermeidbar<sup>9</sup>. Der Bedarf und die Menge transfundierter Blutprodukte korreliert dabei signifikant mit der Operationsdauer und dem Operationsausmaß<sup>170, 172, 174</sup>. Entsprechend war bei 78% des hier untersuchten Gesamtkollektivs und 95% der frontoorbitalen Eingriffe, aber nur bei 53% der endoskopischen Verfahren, die Gabe von Blutprodukten erforderlich. Andere Autoren bestätigen dieses hohe Risiko einer Bluttransfusion für Kraniosynostosenoperationen bzw. das FOA (Lee et al. 83% und Guzman et al. 93%)<sup>199, 201</sup>. Das Modellverfahren erforderte in 100% der Fälle eine Transfusion und konnte bisher keine Blutprodukte im Vergleich zum konventionellen FOA einsparen. Mit 23,5 ml/kg Körpergewicht liegt die Transfusionsrate jedoch deutlich unter der publizierten Transfusionsrate von 46,1 ml/kg Körpergewicht der Kollegen aus Toronto<sup>162</sup>. Bei den endoskopischen Eingriffen dieser Arbeit waren hingegen Transfusionen etwa viermal häufiger als in anderen Zentren mit Transfusionsraten von nur 5-9%<sup>146, 149, 202</sup>. Neben der OP-Dauer (1h06min versus 0h46min Berry-Candelario

et al., 0h59min Jimenez et al. oder 1h28min Shah et al.) müssen andere Faktoren existieren, die diesen Unterschied begründen<sup>146, 149, 202</sup>. Nicht zu unterschätzen ist der Einfluss unterschiedlicher, zugrundeliegender Transfusionsregime in den verschiedenen Ländern und Kliniken. So konnten beispielsweise Stricker et al. 2012 belegen, dass allein die Einführung einer neuen, verbindlichen und an alle Beteiligten kommunizierten Transfusionsrichtlinie die Transfusionsrate um 60% senken konnte (von 86,4% auf 27,6%)<sup>175</sup>. Dies muss bei dem in dieser Arbeit eingeführte Transfusionsregimes mit einer Reduktion der Transfusionsrate von 85% (n=259) auf 56% (n=43) berücksichtigt werden. Die signifikante Abnahme der Transfusionsrate kann demnach nicht allein der Tranexamsäure, die bereits in anderen Arbeiten eine deutliche Reduktion der Transfusionsvolumina erreichte, zugeschrieben werden<sup>173, 176, 178-180, 191, 192, 205</sup>.

#### 4.2.5 Komplikationen (Morbidity und Mortalität)

Kraniofaziale Eingriffe sind heute ein sehr sicheres operatives Verfahren mit einer geringen Mortalität von 0,08%-0,7%<sup>135, 160, 198, 199, 206</sup>. Die Mortalität definiert als Sterblichkeit perioperativ oder postoperativ innerhalb von 30 Tagen war in dieser Arbeit 0%. Die publizierten Komplikationsraten variieren je nach berücksichtigten Ereignissen zwischen 8,8% und 14% (in dieser Arbeit 9,7%)<sup>134, 135, 160, 199, 206</sup>. In der bisher größten Studie von Allaredy et al. werden insgesamt 1.799 Komplikationen für insgesamt 17.788 kraniofaziale Eingriffe veröffentlicht<sup>135</sup>. Wie auch in dieser Arbeit (9,7%) traten Komplikationen bei jedem zehnten Aufenthalt auf (10,1%). Am häufigsten waren Blutungen (4,1%), iatrogene Ereignisse (3,1% wie beispielsweise ein Pneumothorax), kardiale Komplikationen (0,7%), bakterielle Infektionen (0,7%) sowie respiratorische Beschwerden (0,7%)<sup>135</sup>. Unterschiede zur vorliegenden Arbeit ergeben sich durch unterschiedliche Berücksichtigung als Komplikation gewerteter Ereignisse und stark variierende Fallzahlen (n=318 vs. n=17.788). Andererseits konnten gewisse Komplikationen in dem hier untersuchten Kollektiv gar nicht eintreten. Hierzu zählen v.a. Komplikationen infolge verwendeter Fixiermaterialien. Insbesondere metallische Schrauben und Platten können dislozieren, die Haut penetrieren, nach intrakraniell gelangen und erfordern unter Umständen eine operative Entfernung. Da in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich resorbierbare Materialien genutzt wurden, ergaben sich solche Komplikationen nicht. Allerdings ist auch für resorbierbares Material die Beobachtung von Materialverknöcherungen in etwa 10% der Fälle gemacht worden<sup>207</sup>. So können beispielsweise Milchsäurepolymere zu einer granulomatösen Entzündungsreaktion des umliegenden Gewebes führen und sich an der Hautoberfläche als sichtbare Wölbung äußern. Dies kann den ästhetischen Erfolg, beispielweise im Bereich des Gesichts bzw. der Stirn, schmälern. Doch auch dieses Phänomen wurde im untersuchten Kollektiv nicht beobachtet.

bachtet. Das Modellverfahren bietet dennoch gerade für diesen relevanten Punkt Abhilfe, da es eine einfache, innere Fixierung der Knochenfragmente erlaubt, sodass selbst für den Fall einer Reaktion entlang der resorbierbaren Platten die äußere Oberfläche unbeeinträchtigt bleibt. Einzelne Spätkomplikationen könnten aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums nicht erfasst worden sein. Die hier dargestellten Komplikationen können daher der Orientierung dienen. Neben Komplikationen finden sich in der Literatur Reoperationsraten von 5,6% bis 11,6%<sup>198, 199, 206</sup>. In der vorliegenden Arbeit war lediglich in 11 Fällen ein Zweiteingriff erforderlich. Die vergleichsweise geringe Rate von 2,9% (n=11) in der vorliegenden Arbeit könnte Ausdruck der nicht notwendigen Zweiteingriffe zur Materialentfernung sein, ist aber erwartungsgemäß auch zu einem Teil durch das kurze Follow-up bzw. den Untersuchungszeitraum von fünf Jahren zu erklären. Empfehlungen anderer Autoren veranschlagen eine Mindest-Follow-up-Dauer von fünf bis acht Jahren, um sicher einen Korrekturverlust zu erfassen<sup>133, 199</sup>.

### 4.3 Frontoorbitales Stirnband versus Rahmenbasiertes Modellverfahren

Stellt man die klinischen Ergebnisse der Anwendung des frontoorbitalen Stirnbandes der Arbeitsgruppe aus Toronto den Ergebnissen des rahmenbasierten Modellverfahrens gegenüber, zeigt sich, dass beide Verfahren hinsichtlich Operationsdauer und Blutverlust vergleichbar sind (Tab. 12). Während die beiden Verfahren in der Vergangenheit fast gleich lang dauerten, dürfte der künftige Serientyp der rahmenbasierten Kranioplastik, der einen Großteil der zeitintensiven Schritte des bisherigen Prototypen überwunden hat, die Operationsdauer signifikant senken. Die Unterschiede in der Krankenhausverweildauer sind, wie bereits erläutert, am ehesten Ausdruck gesundheitspolitischer Vorgaben und Bedingungen. Die Unterschiede der Transfusionsmengen sind, wie auch die anderen Parameter (Tab. 12), in beiden Gruppen aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen und geringer Unterschiede in der Alterszusammensetzung nur eingeschränkt beurteilbar. So ist wahrscheinlich, dass die geringere Transfusionsmenge des rahmenbasierten Modellverfahrens auf die Einführung des Transfusionsprotokolls und der Tranexamsäure zurückzuführen ist, die bei sechs der 14 Patienten eingesetzt wurde.

**Tabelle 12:** Vergleich der beiden normativen, individualisierten Modellverfahren

	<b>Stirnband Toronto (n=14)</b>	<b>Schädelmodell Berlin (n=14)</b>
<b>Operationsalter</b> (Monate)	11,5 (8,7-21,1)	7,7 (5,3-12,3)
<b>Operationsgewicht</b> (kg)	9,6 (7,2-12,7)	8,5 (7,0-10,0)
<b>Operationsdauer</b> (hh:mm)	3:32 (2:32-4:32)	3:34 (2:46-4:55)
<b>Transfusionsmenge</b> (ml/kg)	46,1 (14,8-142,9)	23,5 (10-56,4)
<b>Aufenthaltsdauer</b> (Tage)	4,8 (4-7)	7,4 (7-9)

## 4.4 Modellgestützte Kranioplastik

Die Bedeutung einer „normalen“ Erscheinung für die soziale Integration und Entwicklung ist groß<sup>208</sup>. Operative Therapien sind, so das Resümee der beiden Reviews über neurokognitives Outcome, nicht in der Lage, angelegte neurokognitive Einschränkungen zu verbessern, zu beheben oder zu verhindern<sup>19, 22</sup>. Die eigentliche Schädelfehlbildung mit dem Risiko der psychosozialen Ausgrenzung kann hingegen allein durch eine operative Therapie verändert werden und ist deshalb in der Mehrzahl der Fälle die primäre und einzige Indikation<sup>123</sup>.

Dennoch fehlen ästhetische Zielkriterien sowie objektive und aussagekräftige Ergebnisanalysen in der kraniofazialen Chirurgie weitestgehend und die operative Formgebung erfolgt in der Regel subjektiv nach dem persönlichen, ästhetischen und nicht zuletzt erfahrungsabhängigen Urteil des Operateurs<sup>122, 161, 208</sup>. Demgegenüber werden in anderen Disziplinen (vor allem der rekonstruktiven Chirurgie z.B. Ohrplastiken in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie) bereits seit Jahren mit messbarem Erfolg, wie beispielsweise der Reduktion von Operationsdauer und Komplikationen, computergestützte Modelle für die präoperative und intraoperative Planung und Umsetzung einer gewünschten Zielform eingesetzt<sup>209</sup>.

Modellgestützte Verfahren könnten auch bei kraniofazialen Eingriffen den Prozess der Formgebung objektivieren, die Handhabung vereinfachen und als weniger invasive Verfahren Zeit und Risiken reduzieren<sup>161</sup>. Gleichzeitig ermöglicht eine quantifizierbare Formvorlage, den Erfolg der Korrektur messbar zu machen. Das in dieser Arbeit vorgestellte rahmenbasierte Modellverfahren weist gegenüber anderen bisher publizierten Modellverfahren eine Reihe von Vorteilen auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

### 4.4.1 Individuelle, normative Zielvorgabe

Die Mehrzahl bisher veröffentlichter Arbeiten vernachlässigt entweder die individuellen Unterschiede der Schädelform in den verschiedenen Altersgruppen, indem nur eine einheitliche Zielform existiert, die den Veränderungen des kindlichen Schädels im ersten Lebensjahr nicht gerecht wird, oder die individuell hergestellten Schablonen orientieren sich nicht an dreidimensionalen Daten normaler Schädel, sondern am Patienten und versuchen damit, auf der pathologischen Grundlage, wiederum ausschließlich subjektiv, eine Normalform zu entwerfen<sup>163, 164, 210</sup>. Diese Ansätze lösen das Dilemma der subjektiven Formgebung nicht, bieten aber zumindest eine Navigationshilfe für den Operationssaal. Lediglich Burge et al. (Toronto/Kanada) präsentierten 2011 individuelle (alters- und geschlechtsspezifische), normative Modelle für Patienten mit Kraniosynostosen in Form eines statistisch berechneten frontoorbitalen Stirnbandes unter Nutzung einer normativen CT-Datenbank<sup>161, 168</sup>.

Auch das an der Charité entwickelte rahmenbasierte Modellverfahren bezieht sich auf eine normative Datenbank, die das Spektrum normaler Schädelformen im ersten Lebensjahr umfasst, und erlaubt, mithilfe charakteristischer Landmarken des Patienten einen passenden Modellschädel (statistisches Modell) zuzuordnen. Als plastisches Modell steht dieser intraoperativ zur Verfügung und ersetzt als objektive dreidimensionale Zielform das ästhetische und subjektive Urteil des Chirurgen. Durch die Kombination mit dem Rahmen wird die technische Umsetzung der individuellen Normalform vereinfacht, geleitet und präzisiert. Postoperativ wird die Form durch das spezifische Wachstumsverhalten jedes einzelnen Patienten individualisiert.

#### **4.4.2 Strahlungsfreie Visualisierung**

Für die Erstellung von CAD-Modellen sind dreidimensionale Bilddatensätze notwendig, die in allen bisher publizierten Arbeiten aus CT-Daten generiert werden<sup>165, 166, 168</sup>. Der Einsatz der CT-Diagnostik in der Kinderheilkunde geht aufgrund der strahlungsassoziierten Risiken und der zunehmenden Verfügbarkeit, Aussagekraft und Qualität strahlungsfreier bildgebender Verfahren wie der MRT und der Sonographie stetig zurück. Während historisch die Diagnose einer Kraniosynostose mithilfe einer im Röntgenbild und später im CT-Bild sichtbaren, vorzeitigen Verknöcherung einer Schädelnaht gestellt wurde, erlaubt die klinische Untersuchung im Allgemeinen eine zuverlässige Diagnosestellung, sodass viele Autoren von einer routinemäßigen CT-Bildgebung bei Kindern mit Kraniosynostosen Abstand nehmen<sup>211-213</sup>. Sollte in Einzelfällen die Diagnose einer Kraniosynostose anhand der jeweiligen Schädelform und klinischen Untersuchung nicht gelingen, steht mit der ergänzenden sonographischen Untersuchung der Schädelnähte und der inneren Liquorräume eine sensitive, schnelle, effektive, kostengünstige und strahlungsfreie Alternative zur Verfügung<sup>113, 214, 215</sup>. Eine cMRT- oder cCT-Untersuchung, die zudem meist eine Narkose voraussetzt sowie zeit-, personal- und kostenintensiv ist, ist in der Regel vermeidbar. Zudem ist das MRT dem CT hinsichtlich einer Aussage über mögliche begleitende Hirnstruktur- oder Gefäßveränderungen deutlich überlegen<sup>56, 86</sup>.

Aus den genannten Gründen ist die dosis- und altersabhängige Gefährdung des vulnerablen kindlichen Gehirns durch die ionisierende Wirkung eines cCT weder für die Erstellung einer individuellen Planungsgrundlage noch für die Erstellung einer normativen Datenbank vertretbar<sup>211, 216-218</sup>. Bei gesunden Kindern bzw. Patienten, die nicht primär aufgrund einer Kraniosynostose eine Bildgebung erhalten (beispielsweise zum Ausschluss einer Blutung, eines Tumors oder einer zerebralen Fehlbildung), steht die MRT-Diagnostik im Mittelpunkt. Zum Auf- bzw. Ausbau einer normativen Datenbank stehen neben den ohnehin archivierten Daten der CT-Untersuchungen knochen-gesunder Kinder aus anderen Indikationen, wie z.B. Traumafolgen,

akute Bewusstseinstörungen oder Tumoren, aktuell und künftig vor allem MRT-Datensätze zur Verfügung.

Mithilfe eines speziellen Algorithmus konnte die dieser Arbeit zugrundeliegende, 2005 erstellte normative Datenbank bisher als einzige auf MRT-Datensätzen gesunder Kinder aufgebaut werden<sup>185, 219, 220</sup>.

#### **4.4.3 Vollständiges Schädelmodell**

Im Gegensatz zu allen bisherigen Modellen, die sich ausschließlich auf den Stirnbereich beziehen, umfasst das hier vorgestellte Modell die gesamte Schädelkalotte<sup>161, 163, 164, 221</sup>. Eine vollständige intraoperative Darstellung einer normalen Schädelkontur verbessert die Visualisierung und Herstellung der angestrebten Zielform. Ein ausschließlich auf den Stirnbereich reduziertes Modell birgt das Risiko, dass beispielsweise die angestrebte Höhe des Bregmas nicht erreicht wird oder der biparietale Durchmesser zu gering ausfällt. Zudem erlaubt die Vorlage eines vollständigen Normalschädels, dass der Operateur seine individuell bevorzugte Technik anwenden kann, ohne dass er auf den schmalen – wenn auch ästhetisch entscheidenden – Stirnbereich eingeschränkt wird.

Das rahmenbasierte Modellverfahren wurde bisher nur bei FNS eingesetzt, könnte aber in Zukunft auch für alle anderen Indikationen ein hilfreiches, ergänzendes und vereinfachendes Werkzeug sein.

#### **4.4.4 Positiv- und Negativmodell**

Die bisher einmalige Kombination einer Leitstruktur (Modellschädel) mit einer Rahmenkonstruktion revolutioniert den entscheidenden Operationsschritt der technischen Umsetzung der angestrebten Zielform. Nachdem die Schädelfragmente zunächst auf dem konvexen Modellschädel (Positivform) modelliert und über den Rahmen fixiert werden, kann anschließend durch einfaches Rotieren des Rahmens die konkave Innenseite der Knochen (Negativform) zugänglich gemacht werden. Dies erlaubt eine unkomplizierte und äußerlich unsichtbare Verbindung der Knochenfragmente, mit resorbierbaren Materialien, die eine glatte äußere Knochenoberfläche garantiert und so den ästhetischen Langzeiterfolg sichert. Dabei ist das gesamte Konstrukt im Rahmen eingespannt und erleichtert dadurch die sonst technisch aufwendige freihändige Fixierung. Im Zuge der bisherigen 14 Anwendungen erlaubte dies eine Reduktion der Knochenfragmente und des kostenintensiven resorbierbaren Plattenmaterials, da mit lediglich zwei Fragmenten gearbeitet werden konnte.



#### **4.4.5 Anschauungs- und Trainingstool**

Die Visualisierung bzw. die konkrete „Materialisierung“ der angestrebten Normalform eines Schädels ist in der Kommunikation mit den Eltern sowie in der Vorbereitung des Eingriffes im Team von Vorteil. Durch die Möglichkeiten einer digitalen Überlagerung dreidimensionaler Oberflächenstrukturen des Patienten und der zu diesem Patienten passenden Normalform könnte der Korrekturbedarf transparent gemacht werden.

Fehlerquellen, wie die subjektive ästhetische Vorstellung des Operateurs und deren exakter Transfer in eine tatsächliche plastische Form, die einer Lernkurve unterliegen, werden durch das rahmenbasierte Modellverfahren eliminiert. Verschiedene Arbeiten aus verwandten Disziplinen konnten nachweisen, dass erfahrene Teams signifikant geringere Komplikations- und Mortalitätsraten erreichen als Kliniken mit geringen Fallzahlen<sup>160</sup>. Obwohl sich die Mehrheit der Fachgesellschaft für eine Zentralisierung und damit für die Koordinierung personeller und therapeutischer Konzepte und Kompetenzen in der Behandlung von Patienten mit Kraniosynostosen ausspricht, wird dies nur in wenigen Ländern (z.B. Großbritannien und den Niederlanden) umgesetzt<sup>133</sup>.

Mit dem rahmenbasierten Modellverfahren haben weniger erfahrene Teams mit geringer Operationsfrequenz nun ein Instrument an der Hand, diese „Lernkurve am Patienten“ mit entsprechend suboptimalen Ergebnissen zu vermeiden. Die Vorlage ermöglicht es dem unerfahrenen Operateur auf, Anhieb ein schnelles, sichereres und präzises Ergebnis zu erzielen<sup>165</sup>. Durch eine ergänzende Kombination des rahmenbasierten Modellverfahrens mit verschiedenen, zunehmend eingesetzten Trainingstools könnte die chirurgische Ausbildung bzw. Fortbildung verbessert und in einem separaten Trainingssetting die Operation einer Kraniosynostose geübt werden. So erlaubt der technische Fortschritt heute, Operationssimulationen mit haptischer Rückmeldung an die Anwender zu erstellen. Komplikationen, wie eine Sinusblutung, die mit einem signifikanten Morbiditätsrisiko assoziiert sind, könnten simuliert werden<sup>135</sup>. In anderen neurochirurgischen Bereichen (beispielsweise der Ventrikulostomie) konnte bereits nachgewiesen werden, dass mithilfe solcher digitaler Trainingsmethoden die Fehlerraten und die Operationsdauer signifikant reduziert werden können<sup>222</sup>.

#### **4.4.6 Ergebnisqualität und Evaluation**

Neben ästhetischen Zielkriterien für das operative Vorgehen ist die Dokumentations- und Quantifizierungsmöglichkeit des postoperativen Ergebnisses ein entscheidender Fortschritt modellbasierter Operationsstrategien. Durch die Überlagerung der Ausgangsform mit der erreichten und dann sich weiterentwickelnden Form zu unterschiedlichen Zeitpunkten lässt sich bestimmen,

inwieweit die erreichte Normalform sich stabilisiert bzw. welche Wachstumsdynamik postoperativ einsetzt. Dies kann beispielsweise durch die Bestimmung der AUC entlang einer definierten Kurve der Stirnpartie am Modell und der AUC der entsprechenden erreichten Krümmung am Patienten erfolgen. Hierfür wäre die Überlagerung des 3D-Normmodells mit 3D-Daten des Patienten prä- und vor allem postoperativ denkbar. Khechoyan et al. haben bereits erste Erfahrungen mit der Kombination ihres frontoorbitalen Stirnbandes und der Überlagerung postoperativer CT-Bilder präsentiert<sup>162, 223</sup>. Mithilfe der Messung der AUC konnten sie belegen, dass ihr Modellverfahren eine genauere Annäherung an die Zielform erreicht als die freihändige frontorbitale Umformung und zudem einen Zeitgewinn von 45 Minuten ermöglicht<sup>162</sup>. 3D-Fotografien liefern heute ebenso valide Aussagen über die Änderungen des intrakraniellen Volumens sowie der äußeren Kopfform entsprechend der Güte von 3D-CT-Bildern. Darüber hinaus bilden sie die letztlich resultierende Oberfläche des Patienten und damit das tatsächliche ästhetische Ergebnis ab. Aus diesen Gründen wäre eine Nutzung von 3D-Fotografien, insbesondere als strahlungsfreie Alternative gegenüber CT-Bildern, zu bevorzugen<sup>224, 225</sup>.

Die Qualität der Ziel- respektive Normalform hängt entscheidend von der Qualität der statistischen Information, also der Datenbank und ihrer Handhabung, sowie von der Qualität der Umsetzung, also der Qualität des Operationsverfahrens, ab. Während die Qualität des Operationsverfahrens durch den Einsatz des rahmenbasierten Modells gesichert erscheint, besteht bezüglich der Formvorgaben noch Optimierungsbedarf. Da die Qualität der Normmodelle entscheidend vom Informationsgehalt der Datenbank abhängt, erfolgt derzeit die Erstellung einer umfassenderen MRT-Datenbank, begleitet von einem weiteren Promotionsvorhaben. Zudem wird geprüft, inwieweit durch das Einspeisen dreidimensionaler Fotos der Patienten nach dem Eingriff und Überlagerung mit der spezifisch für diesen Patienten ausgewählten Normalform eine Ergebniskontrolle möglich ist<sup>183</sup>.

#### **4.4.7 Bewusste Überkorrektur**

Da bis heute keines der bekannten Operationsverfahren in der Lage ist, die gestörte Nahtfunktion bei Patienten mit Kraniosynostosen wiederherzustellen, muss damit gerechnet werden, dass nach einem operativen Eingriff die pathologischen Prozesse fortlaufen und erneute Schädelformveränderungen herbeiführen können. Wes et al. bestätigen diese Annahme und mussten ernüchert feststellen, dass der einzige, zuverlässige Prädiktor für eine postoperativ erneut hervortretende, korrekturbedürftige Schädelfehlbildung (auch Korrekturverlust genannt) die Länge des Follow-up-Zeitraums zu sein scheint<sup>206</sup>. Aus diesem Grund erfolgt an den meisten Zentren eine routinemäßige, aber nicht quantifizierbare Überkorrektur. Welche Art und welches Ausmaß an opera-

tiver Überkorrektur zur Vorbeugung wachstumsbedingter „Korrekturverluste“ günstig ist, wäre ebenso durch den Vergleich verschiedener Operationsansätze unter Verwendung einer gemeinsamen Formvorlage und der erreichten Form am Patienten im Sinne von 3D-Fotos denkbar. Durch die Überlagerung prä- und postoperativen Bilddaten sowie der Verlaufsuntersuchungen könnte sowohl eine Qualitätskontrolle der Zielerreichung als auch ein Monitoring wachstumsbedingter Korrekturverluste, also eine Quantifizierung der pathologischen Wachstumsdynamik ermöglicht und die Modellerstellung gespiegelt werden. Langfristig wäre dadurch die Erweiterung der Modellpalette um alterskorreliert bewusst asymmetrisch gestaltete „Überkorrekturvarianten“ möglich.

#### **4.4.8 Reduktion der Operations- und Anästhesiedauer**

Das langfristige Ziel, durch das rahmenbasierte Modellverfahren auch bei älteren Patienten (nach Ausreifungen relevanter neuronaler Strukturen) ästhetisch zufriedenstellende Ergebnisse zu erreichen und zugleich die Operationsdauer zu verkürzen, unterstützt die aktuelle Diskussion um einen späteren Operationszeitpunkt. Der Grund hierfür ist die zunehmende Evidenz vermuteter neurotoxischer Effekte von Anästhetika und damit langfristiger kognitiver Defizite bei Kindern. Neumann et al. konnten dieses Phänomen kürzlich auch für kraniofaziale Eingriffe beschreiben und stellten einen Zusammenhang zwischen der Expositionsdauer gegenüber Anästhetika und dem Auftreten neurokognitiver Defizite her<sup>226</sup>. Noch ist es zu früh, um aus den bisherigen Erkenntnissen valide Rückschlüsse zu ziehen, da schlechteres neurokognitives Outcome bei Patienten mit längerer Operationsdauer auch durch eine Reihe anderer Störgrößen (z.B. Operationsstress, Schmerzen) beeinflusst sein kann<sup>227, 228</sup>.

## **Literaturverzeichnis**

1. Obladen M. In God's Image? The Tradition of Infant Head Shaping. *J Child Neurol.* 2012.
2. Mehta VA, Bettegowda C, Jallo GI, Ahn ES. The evolution of surgical management for craniosynostosis. *Neurosurgical focus.* 2010; **29**(6): E5.
3. Lombroso C. L'uomo delinquente. rapporto all'antropologia, alla giurisprudenza ed alle discipline carcerarie; 1876.
4. Rosenberg A. Der Mythos des 20. Jahrhunderts - Eine Wertung der seelisch-geistigen Gestaltenkämpfe unserer Zeit. Munich: Hoheneichenverlag; 1940.
5. Cohen MM, Jr. Craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis: incidence, genetics, penetrance, variability, and new syndrome updating. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1979; **15**(5B): 13-63.
6. Di Rocco F, Arnaud E, Renier D. Evolution in the frequency of nonsyndromic craniosynostosis. *Journal of neurosurgery Pediatrics.* 2009; **4**(1): 21-5.
7. Persing JA, Jane JA, Shaffrey M. Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work. *Plastic and reconstructive surgery.* 1989; **83**(4): 738-42.
8. Virchow R. Über den Cretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen. *Verh Phys Gesell Würzburg.* 1851; **2**: 230-71.
9. Fearon JA. Evidence-based medicine: Craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery.* 2014; **133**(5): 1261-75.
10. Cohen MM, Jr. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am.* 1991; **2**(3): 507-13.
11. Kimonis V, Gold JA, Hoffman TL, Panchal J, Boyadjiev SA. Genetics of craniosynostosis. *Seminars in pediatric neurology.* 2007; **14**(3): 150-61.
12. James AW, Levi B, Xu Y, Carre AL, Longaker MT. Retinoic acid enhances osteogenesis in cranial suture-derived mesenchymal cells: potential mechanisms of retinoid-induced craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery.* 2010; **125**(5): 1352-61.
13. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *The New England journal of medicine.* 2010; **362**(23): 2185-93.
14. Hyoun SC, Obican SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 2012; **94**(4): 187-207.
15. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011; **17**(5): 589-604.
16. Valentin M, Ducarme G, Yver C, Vuillard E, Belarbi N, Renier D, et al. Trigonocephaly and valproate: a case report and review of literature. *Prenat Diagn.* 2008; **28**(3): 259-61.
17. Hayward R, Jones B, Dunaway DJ, Evans R. *The Clinical Management Of Craniosynostosis.* London: Mac Keith Press; 2004.

18. Fitzpatrick DR. Filling in the gaps in cranial suture biology. *Nature genetics*. 2013; **45**(3): 231-2.
19. Speltz ML, Kapp-Simon KA, Cunningham M, Marsh J, Dawson G. Single-suture craniosynostosis: a review of neurobehavioral research and theory. *Journal of pediatric psychology*. 2004; **29**(8): 651-68.
20. Slater BJ, Lenton KA, Kwan MD, Gupta DM, Wan DC, Longaker MT. Cranial sutures: a brief review. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **121**(4): 170e-8e.
21. Speltz ML, Collett BR, Wallace ER, Starr JR, Craddock MM, Buono L, et al. Intellectual and academic functioning of school-age children with single-suture craniosynostosis. *Pediatrics*. 2015; **135**(3): e615-23.
22. Knight SJ, Anderson VA, Spencer-Smith MM, Da Costa AC. Neurodevelopmental outcomes in infants and children with single-suture craniosynostosis: a systematic review. *Developmental neuropsychology*. 2014; **39**(3): 159-86.
23. Da Costa AC, Anderson VA, Savarirayan R, Wrennall JA, Chong DK, Holmes AD, et al. Neurodevelopmental functioning of infants with untreated single-suture craniosynostosis during early infancy. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012.
24. Starr JR, Collett BR, Gaither R, Kapp-Simon KA, Craddock MM, Cunningham ML, et al. Multicenter Study of Neurodevelopment in 3-Year-Old Children With and Without Single-Suture Craniosynostosis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012.
25. Speltz ML, Kapp-Simon K, Collett B, Keich Y, Gaither R, Craddock MM, et al. Neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: presurgery comparisons with case-matched controls. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007; **119**(6): 1874-81.
26. Starr JR, Kapp-Simon KA, Cloonan YK, Collett BR, Craddock MM, Buono L, et al. Presurgical and postsurgical assessment of the neurodevelopment of infants with single-suture craniosynostosis: comparison with controls. *Journal of neurosurgery*. 2007; **107**(2 Suppl): 103-10.
27. Da Costa AC, Walters I, Savarirayan R, Anderson VA, Wrennall JA, Meara JG. Intellectual outcomes in children and adolescents with syndromic and nonsyndromic craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2006; **118**(1): 175-81; discussion 82-3.
28. Bellew M, Chumas P. Long-term developmental follow-up in children with nonsyndromic craniosynostosis. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2015; **16**(4): 445-51.
29. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of scaphocephaly. *Am J Med Genet*. 1996; **62**(3): 282-5.
30. Kolar JC. An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(1): 47-9.
31. Arnaud E, Renier D, Marchac D. Prognosis for mental function in scaphocephaly. *Journal of neurosurgery*. 1995; **83**(3): 476-9.

32. Garza RM, Khosla RK. Nonsyndromic craniosynostosis. *Seminars in plastic surgery*. 2012; **26**(2): 53-63.
33. Lajeunie E, Le Merrer M, Arnaud E, Marchac D, Renier D. [Trigonocephaly: isolated, associated and syndromic forms. Genetic study in a series of 278 patients]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1998; **5**(8): 873-9.
34. Forrest CR, Hopper RA. Craniofacial syndromes and surgery. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013; **131**(1): 86e-109e.
35. Engel M, Thiele OC, Muhling J, Hoffmann J, Freier K, Castrillon-Oberndorfer G, et al. Trigonocephaly: results after surgical correction of nonsyndromic isolated metopic suture synostosis in 54 cases. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012; **40**(4): 347-53.
36. Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, et al. Changing epidemiology of nonsyndromic craniosynostosis and revisiting the risk factors. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(5): 1245-51.
37. Di Rocco F, Arnaud E, Marchac D, Vergnaud E, Baugnon T, Vecchione A, et al. Anterior fronto-orbital remodeling for trigonocephaly. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012; **28**(9): 1369-73.
38. Lajeunie E, Le Merrer M, Bonaiti-Pellie C, Marchac D, Renier D. Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet*. 1995; **55**(4): 500-4.
39. Gosain AK, Steele MA, McCarthy JG, Thorne CH. A prospective study of the relationship between strabismus and head posture in patients with frontal plagiocephaly. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996; **97**(5): 881-91.
40. Al-Jabri T, Eccles S. Surgical Correction for Unilateral Lambdoid Synostosis: A Systematic Review. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014.
41. Rogers GF. Deformational plagiocephaly, brachycephaly, and scaphocephaly. Part I: terminology, diagnosis, and etiopathogenesis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(1): 9-16.
42. Koshy JC, Chike-Obi CJ, Hatf DA, Sharabi SE, Momoh AO, Dauser RC, et al. The variable position of the ear in lambdoid synostosis. *Annals of plastic surgery*. 2011; **66**(1): 65-8.
43. Rogers GF. Deformational plagiocephaly, brachycephaly, and scaphocephaly. Part II: prevention and treatment. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(1): 17-23.
44. Huang MH, Mouradian WE, Cohen SR, Gruss JS. The differential diagnosis of abnormal head shapes: separating craniosynostosis from positional deformities and normal variants. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1998; **35**(3): 204-11.
45. Goh JL, Bauer DF, Durham SR, Stotland MA. Orthotic (helmet) therapy in the treatment of plagiocephaly. *Neurosurgical focus*. 2013; **35**(4): E2.

46. Cohen MM, Jr. No man's craniosynostosis: the arcana of sutural knowledge. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(1): 338-42.
47. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Gasparini G, Pelo S, Di Rocco C. Complex craniosynostoses: a review of the prominent clinical features and the related management strategies. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012; **28**(9): 1511-23.
48. Greene AK, Mulliken JB, Proctor MR, Meara JG, Rogers GF. Phenotypically unusual combined craniosynostoses: presentation and management. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **122**(3): 853-62.
49. Czerwinski M, Kolar JC, Fearon JA. Complex craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011; **128**(4): 955-61.
50. Booth CD, Figueroa RE, Lehn A, Yu JC. Analysis of the jugular foramen in pediatric patients with craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(1): 285-8.
51. Hayward R. Venous hypertension and craniosynostosis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005; **21**(10): 880-8.
52. Hayward R, Gonzalez S. How low can you go? Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and respiratory obstruction in children with complex craniosynostosis. *Journal of neurosurgery*. 2005; **102**(1 Suppl): 16-22.
53. Maliepaard M, Mathijssen IM, Oosterlaan J, Okkerse JM. Intellectual, Behavioral, and Emotional Functioning in Children With Syndromic Craniosynostosis. *Pediatrics*. 2014.
54. Renier D, Cinalli G, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. [Oxycephaly, a severe craniosynostosis. Apropos of a series of 129 cases]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1997; **4**(8): 722-9.
55. Vinchon M, Pellerin P, Baroncini M, Wolber A, Dhellemmes P. Non-syndromic oxycephaly and brachycephaly: a review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012; **28**(9): 1439-46.
56. Badve CA, K MM, Iyer RS, Ishak GE, Khanna PC. Craniosynostosis: imaging review and primer on computed tomography. *Pediatric radiology*. 2013; **43**(6): 728-42; quiz 5-7.
57. Tessier P. [Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly]. *Annales de chirurgie plastique*. 1967; **12**(4): 273-86.
58. Rhodes JL, Kolar JC, Fearon JA. Mercedes Benz pattern craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; **125**(1): 299-304.
59. Pillai S, Cochrane D, Singhal A, Steinbok P. Bilateral lambdoid and posterior sagittal craniosynostosis--management, evolution, and outcome. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2013; **29**(11): 2117-21.
60. Soekarman D, Fryns JP, van den Berghe H. Pfeiffer acrocephalosyndactyly syndrome in mother and son with cloverleaf skull anomaly in the child. *Genet Couns*. 1992; **3**(4): 217-20.

61. Gill SK, Broussard C, Devine O, Green RF, Rasmussen SA, Reefhuis J. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2012; **94**(12): 1010-8.
62. Glaser RL, Jiang W, Boyadjiev SA, Tran AK, Zachary AA, Van Maldergem L, et al. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. *American journal of human genetics*. 2000; **66**(3): 768-77.
63. Rannan-Eliya SV, Taylor IB, De Heer IM, Van Den Ouweland AM, Wall SA, Wilkie AO. Paternal origin of FGFR3 mutations in Muenke-type craniosynostosis. *Human genetics*. 2004; **115**(3): 200-7.
64. Addo NK, Javadpour S, Kandasamy J, Sillifant P, May P, Sinha A. Central sleep apnea and associated Chiari malformation in children with syndromic craniosynostosis: treatment and outcome data from a supraregional national craniofacial center. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2013; **11**(3): 296-301.
65. de Jong T, Toll MS, de Gier HH, Mathijssen IM. Audiological profile of children and young adults with syndromic and complex craniosynostosis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011; **137**(8): 775-8.
66. Agochukwu NB, Solomon BD, Muenke M. Hearing loss in syndromic craniosynostoses: introduction and consideration of mechanisms. *American journal of audiology*. 2014; **23**(2): 135-41.
67. Tay T, Martin F, Rowe N, Johnson K, Poole M, Tan K, et al. Prevalence and causes of visual impairment in craniosynostotic syndromes. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2006; **34**(5): 434-40.
68. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: qualitative and quantitative findings. *The Journal of craniofacial surgery*. 2010; **21**(5): 1354-7.
69. Baranello G, Vasco G, Ricci D, Mercuri E. Visual function in nonsyndromic craniosynostosis: past, present, and future. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2007; **23**(12): 1461-5.
70. Vargervik K, Rubin MS, Grayson BH, Figueroa AA, Kreiborg S, Shirley JC, et al. Parameters of care for craniosynostosis: dental and orthodontic perspectives. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2012; **141**(4 Suppl): S68-73.
71. Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Marchac D, Brunet L, Sebag G, et al. [Mental prognosis of Apert syndrome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1996; **3**(8): 752-60.
72. Shipster C, Hearst D, Dockrell JE, Kilby E, Hayward R. Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *International journal of language & communication disorders / Royal College of Speech & Language Therapists*. 2002; **37**(3): 325-43.
73. Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D. Management of craniosynostoses. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2000; **16**(10-11): 645-58.



74. Muenke M, Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, et al. A unique point mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) defines a new craniosynostosis syndrome. *American journal of human genetics*. 1997; **60**(3): 555-64.
75. Jezela-Stanek A, Krajewska-Walasek M. Genetic causes of syndromic craniosynostoses. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*. 2013; **17**(3): 221-4.
76. Agochukwu NB, Doherty ES, Muenke M. Muenke Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews*. Seattle WA: University of Washington, Seattle; 1993.
77. Wilkie AO, Bochukova EG, Hansen RM, Taylor IB, Rannan-Eliya SV, Byren JC, et al. Clinical dividends from the molecular genetic diagnosis of craniosynostosis. *American journal of medical genetics Part A*. 2007; **143A**(16): 1941-9.
78. Gripp KW, McDonald-McGinn DM, Gaudenz K, Whitaker LA, Bartlett SP, Glat PM, et al. Identification of a genetic cause for isolated unilateral coronal synostosis: a unique mutation in the fibroblast growth factor receptor 3. *The Journal of pediatrics*. 1998; **132**(4): 714-6.
79. Cassileth LB, Bartlett SP, Glat PM, Gripp KW, Muenke M, Zackai EH, et al. Clinical characteristics of patients with unicoronal synostosis and mutations of fibroblast growth factor receptor 3: a preliminary report. *Plastic and reconstructive surgery*. 2001; **108**(7): 1849-54.
80. Keller MK, Hermann NV, Darvann TA, Larsen P, Hove HD, Christensen L, et al. Craniofacial morphology in Muenke syndrome. *The Journal of craniofacial surgery*. 2007; **18**(2): 374-86.
81. Agochukwu NB, Solomon BD, Doherty ES, Muenke M. Palatal and oral manifestations of Muenke syndrome (FGFR3-related craniosynostosis). *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(3): 664-8.
82. Honnebier MB, Cabiling DS, Hetlinger M, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Bartlett SP. The natural history of patients treated for FGFR3-associated (Muenke-type) craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **121**(3): 919-31.
83. Derderian C, Seaward J. Syndromic craniosynostosis. *Seminars in plastic surgery*. 2012; **26**(2): 64-75.
84. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Birth prevalence studies of the Crouzon syndrome: comparison of direct and indirect methods. *Clinical genetics*. 1992; **41**(1): 12-5.
85. Meyers GA, Orlow SJ, Munro IR, Przylepa KA, Jabs EW. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) transmembrane mutation in Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. *Nature genetics*. 1995; **11**(4): 462-4.
86. Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C, Arnaud E, Aliberti F, Brunelle F, et al. Chiari malformation in craniosynostosis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005; **21**(10): 889-901.

87. Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *American journal of human genetics*. 1995; **57**(2): 321-8.
88. Van Dissel-Emiliani FM, De Boer-Brouwer M, De Rooij DG. Effect of fibroblast growth factor-2 on Sertoli cells and gonocytes in coculture during the perinatal period. *Endocrinology*. 1996; **137**(2): 647-54.
89. Fearon JA, Podner C. Apert syndrome: evaluation of a treatment algorithm. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013; **131**(1): 132-42.
90. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet*. 1993; **45**(6): 758-60.
91. Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson CB, Mulliken JB, et al. Intracranial anomalies detected by imaging studies in 30 patients with Apert syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2006; **140**(12): 1337-8.
92. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *Journal of medical genetics*. 1988; **25**(3): 164-7.
93. Cohen MM, Jr., Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, et al. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet*. 1992; **42**(5): 655-9.
94. Renier D, El-Ghouzzi V, Bonaventure J, Le Merrer M, Lajeunie E. Fibroblast growth factor receptor 3 mutation in nonsyndromic coronal synostosis: clinical spectrum, prevalence, and surgical outcome. *Journal of neurosurgery*. 2000; **92**(4): 631-6.
95. Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, et al. A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nature genetics*. 1994; **8**(3): 269-74.
96. Cohen MM, Jr. Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes, and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet*. 1993; **45**(3): 300-7.
97. Pagnoni M, Fadda MT, Spalice A, Amodeo G, Ursitti F, Mitro V, et al. Surgical timing of craniosynostosis: What to do and when. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2013.
98. Vogels A, Fryns JP. Pfeiffer syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006; **1**: 19.
99. Vallino-Napoli LD. Audiologic and otologic characteristics of Pfeiffer syndrome. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1996; **33**(6): 524-9.
100. Fearon JA, Rhodes J. Pfeiffer syndrome: a treatment evaluation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009; **123**(5): 1560-9.
101. Tamburrini G, Caldarelli M, Massimi L, Santini P, Di Rocco C. Intracranial pressure monitoring in children with single suture and complex craniosynostosis: a review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2005; **21**(10): 913-21.

102. Fok H, Jones BM, Gault DG, Andar U, Hayward R. Relationship between intracranial pressure and intracranial volume in craniosynostosis. *British journal of plastic surgery*. 1992; **45**(5): 394-7.
103. Thompson DN, Harkness W, Jones B, Gonzalez S, Andar U, Hayward R. Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1995; **11**(5): 269-75.
104. Thompson DN, Jones BM, Harkness W, Gonzalez S, Hayward RD. Consequences of cranial vault expansion surgery for craniosynostosis. *Pediatric neurosurgery*. 1997; **26**(6): 296-303.
105. Bristol RE, Lekovic GP, ReKate HL. The effects of craniosynostosis on the brain with respect to intracranial pressure. *Seminars in pediatric neurology*. 2004; **11**(4): 262-7.
106. van Effenterre R, Houtteville JP, Philippon J, Horn YE. [Value of the intracranial pressure measurement in the craniosynostoses detected after the age of 1 year]. *Neuro-Chirurgie*. 1976; **22**(1): 59-67.
107. Gault DT, Renier D, Marchac D, Jones BM. Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992; **90**(3): 377-81.
108. Eide PK. The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography. *Acta neurochirurgica*. 2003; **145**(3): 171-9; discussion 9.
109. Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF. Intracranial pressure in craniostenosis. *Journal of neurosurgery*. 1982; **57**(3): 370-7.
110. Thompson DN, Malcolm GP, Jones BM, Harkness WJ, Hayward RD. Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Pediatric neurosurgery*. 1995; **22**(5): 235-40.
111. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; **75**(6): 813-21.
112. Wiegand C, Richards P. Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Dev Med Child Neurol*. 2007; **49**(12): 935-41.
113. Alizadeh H, Najmi N, Mehdizade M, Najmi N. Diagnostic accuracy of ultrasonic examination in suspected craniosynostosis among infants. *Indian pediatrics*. 2013; **50**(1): 148-50.
114. Tuite GF, Evanson J, Chong WK, Thompson DN, Harkness WF, Jones BM, et al. The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996; **39**(4): 691-9.
115. Tuite GF, Chong WK, Evanson J, Narita A, Taylor D, Harkness WF, et al. The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996; **38**(2): 272-8.
116. Da Costa AC, Anderson VA, Holmes AD, Lo P, Wray AC, Chong DK, et al. Longitudinal study of the neurodevelopmental characteristics of treated and untreated nonsyndromic craniosynostosis in infancy. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2013; **29**(6): 985-95.

117. Bellew M, Liddington M, Chumas P, Russell J. Preoperative and postoperative developmental attainment in patients with sagittal synostosis: 5-year follow-up. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011; **7**(2): 121-6.
118. Aldridge K, Kane AA, Marsh JL, Yan P, Govier D, Richtsmeier JT. Relationship of brain and skull in pre- and postoperative sagittal synostosis. *J Anat*. 2005; **206**(4): 373-85.
119. Kapp-Simon KA, Speltz ML, Cunningham ML, Patel PK, Tomita T. Neurodevelopment of children with single suture craniosynostosis: a review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2007; **23**(3): 269-81.
120. Aldridge K, Kane AA, Marsh JL, Panchal J, Boyadjiev SA, Yan P, et al. Brain morphology in nonsyndromic unicoronal craniosynostosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2005; **285**(2): 690-8.
121. Aldridge K, Marsh JL, Govier D, Richtsmeier JT. Central nervous system phenotypes in craniosynostosis. *J Anat*. 2002; **201**(1): 31-9.
122. Szpalski C, Weichman K, Sagebin F, Warren SM. Need for standard outcome reporting systems in craniosynostosis. *Neurosurgical focus*. 2011; **31**(2): E1.
123. Hankinson TC, Fontana EJ, Anderson RC, Feldstein NA. Surgical treatment of single-suture craniosynostosis: an argument for quantitative methods to evaluate cosmetic outcomes. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010; **6**(2): 193-7.
124. Ozgur BM, Aryan HE, Ibrahim D, Soliman MA, Meltzer HS, Cohen SR, et al. Emotional and psychological impact of delayed craniosynostosis repair. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2006; **22**(12): 1619-23.
125. Rumsey N, Harcourt D. Body image and disfigurement: issues and interventions. *Body image*. 2004; **1**(1): 83-97.
126. Rumsey N, Clarke A, White P, Wyn-Williams M, Garlick W. Altered body image: appearance-related concerns of people with visible disfigurement. *Journal of advanced nursing*. 2004; **48**(5): 443-53.
127. Eiser C, Varni JW. Health-related quality of life and symptom reporting: similarities and differences between children and their parents. *European journal of pediatrics*. 2013; **172**(10): 1299-304.
128. Bannink N, Maliepaard M, Raat H, Joosten KF, Mathijssen IM. Health-related quality of life in children and adolescents with syndromic craniosynostosis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2010; **63**(12): 1972-81.
129. Cloonan YK, Collett B, Speltz ML, Anderka M, Werler MM. Psychosocial outcomes in children with and without non-syndromic craniosynostosis: findings from two studies. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2013; **50**(4): 406-13.
130. van den Elzen ME, Versnel SL, Hovius SE, Passchier J, Duivenvoorden HJ, Mathijssen IM. Adults with congenital or acquired facial disfigurement: impact of appearance on social functioning. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012; **40**(8): 777-82.

131. Speltz ML, Greenberg MT, Endriga MC, Galbreath H. Developmental approach to the psychology of craniofacial anomalies. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1994; **31**(1): 61-7.
132. Speltz ML, Armsden GC, Clarren SS. Effects of craniofacial birth defects on maternal functioning postinfancy. *Journal of pediatric psychology*. 1990; **15**(2): 177-96.
133. Warren SM, Proctor MR, Bartlett SP, Blount JP, Buchman SR, Burnett W, et al. Parameters of care for craniosynostosis: craniofacial and neurologic surgery perspectives. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012; **129**(3): 731-7.
134. Nguyen C, Hernandez-Boussard T, Khosla RK, Curtin CM. A national study on craniosynostosis surgical repair. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 2013; **50**(5): 555-60.
135. Allareddy V. Prevalence and Impact of Complications on Hospitalization Outcomes Following Surgical Repair for Craniosynostosis. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2014.
136. Lane L. Pioneer craniectomy for relief of mental imbecility due to premature sutural closure and microcephalus. *Jama*. 1892; **18**: 49-50.
137. Lannelongue M. De la craniectomie dans la microcéphalie. *Compt Rend Seances Acad Sci* 1890; **50**: 1382-5.
138. Mehner A. Beiträge zu den Augenveränderungen bei der Schädeldeformität des sogenannten Turmschädels mit besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1921; **61**(204).
139. Faber H, Towne E. Early craniectomy as a preventive measure in oxycephaly and allied conditions: with special reference to the prevention of blindness. *Am J Med Sci* 173:701– 711, 1927. *Am J Med Sci* 1927; **173**: 701-11.
140. Shillito J, Jr., Matson DD. Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics*. 1968; **41**(4): 829-53.
141. Tessier P. The definitive plastic surgical treatment of the severe facial deformities of craniofacial dysostosis. Crouzon's and Apert's diseases. *Plastic and reconstructive surgery*. 1971; **48**(5): 419-42.
142. Clayman MA, Murad GJ, Steele MH, Seagle MB, Pincus DW. History of craniosynostosis surgery and the evolution of minimally invasive endoscopic techniques: the University of Florida experience. *Annals of plastic surgery*. 2007; **58**(3): 285-7.
143. Ingraham FD, Alexander E, Jr., Matson DD. Clinical studies in craniosynostosis analysis of 50 cases and description of a method of surgical treatment. *Surgery*. 1948; **24**(3): 518-41.
144. Barone CM, Jimenez DF. Endoscopic craniectomy for early correction of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 1999; **104**(7): 1965-73; discussion 74-5.

145. Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L. Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics*. 2002; **110**(1 Pt 1): 97-104.
146. Shah MN, Kane AA, Petersen JD, Woo AS, Naidoo SD, Smyth MD. Endoscopically assisted versus open repair of sagittal craniosynostosis: the St. Louis Children's Hospital experience. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2011; **8**(2): 165-70.
147. Jimenez DF, Barone CM. Multiple-suture nonsyndromic craniosynostosis: early and effective management using endoscopic techniques. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010; **5**(3): 223-31.
148. Proctor MR. Endoscopic cranial suture release for the treatment of craniosynostosis-is it the future? *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(1): 225-8.
149. Berry-Candelario J, Ridgway EB, Grondin RT, Rogers GF, Proctor MR. Endoscope-assisted strip craniectomy and postoperative helmet therapy for treatment of craniosynostosis. *Neurosurgical focus*. 2011; **31**(2): E5.
150. Boulos PT, Lin KY, Jane JA, Jr., Jane JA, Sr. Correction of sagittal synostosis using a modified Pi method. *Clinics in plastic surgery*. 2004; **31**(3): 489-98, vii.
151. Greene CS, Jr., Winston KR. Treatment of scaphocephaly with sagittal craniectomy and biparietal morcellation. *Neurosurgery*. 1988; **23**(2): 196-202.
152. Park DH, Chung J, Yoon SH. Rotating distraction osteogenesis in 23 cases of craniosynostosis: comparison with the classical method of craniotomy and remodeling. *Pediatric neurosurgery*. 2010; **46**(2): 89-100.
153. Koh KS, Kang MH, Yu SC, Park SH, Ra YS. Treatment of nonsyndromic bilateral coronal synostosis using a multiple bone flap rotation-reposition technique. *The Journal of craniofacial surgery*. 2004; **15**(4): 603-8.
154. Wagner W, Schwandt E, Huthmann A, Vulcu S, Tschan C. Posterior calvarial augmentation in premature craniosynostosis: a technique avoiding foreign implants or free bone flaps. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010; **26**(11): 1549-53.
155. Adolphs N, Klein M, Haberl EJ, Menneking H, Hoffmeister B. Frontofacial advancement by internal distraction devices. A technical modification for the management of craniofacial dysostosis in early childhood. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012; **41**(6): 777-82.
156. McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH. Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992; **89**(1): 1-8; discussion 9-10.
157. Fearon JA. Midterm follow-up of midface distraction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **122**(2): 674-5.
158. Derderian CA, Bartlett SP. Open cranial vault remodeling: the evolving role of distraction osteogenesis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(1): 229-34.

159. White N, Evans M, Dover MS, Noons P, Solanki G, Nishikawa H. Posterior calvarial vault expansion using distraction osteogenesis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2009; **25**(2): 231-6.
160. Czerwinski M, Hopper RA, Gruss J, Fearon JA. Major morbidity and mortality rates in craniofacial surgery: an analysis of 8101 major procedures. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; **126**(1): 181-6.
161. Burge J, Saber NR, Looi T, French B, Usmani Z, Anooshiravani N, et al. Application of CAD/CAM prefabricated age-matched templates in cranio-orbital remodeling in craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(5): 1810-3.
162. Khechoyan DY, Saber NR, Burge J, Fattah A, Drake J, Forrest CR, et al. Surgical outcomes in craniosynostosis reconstruction: The use of prefabricated templates in cranial vault remodelling. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2013.
163. Burstein F, Eppley B, Hudgins R, Williams J, Boydston W, Reisner A, et al. Application of the spanning plate concept to frontal orbital advancement: techniques and clinical experience in 60 patients. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006; **17**(2): 241-5.
164. Pappa H, Richardson D, Webb AA, May P. Individualized template-guided remodeling of the fronto-orbital bandeau in craniosynostosis corrective surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2009; **20**(1): 178-9.
165. Mommaerts MY, Jans G, Vander Sloten J, Staels PF, Van der Perre G, Gobin R. On the assets of CAD planning for craniosynostosis surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2001; **12**(6): 547-54.
166. Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE. Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography: Part II. Normal values and growth trends. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1992; **29**(2): 118-28.
167. Marcus JR, Domeshek LF, Loyd AM, Schoenleber JM, Das RR, Nightingale RW, et al. Use of a three-dimensional, normative database of pediatric craniofacial morphology for modern anthropometric analysis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009; **124**(6): 2076-84.
168. Saber NR, Phillips J, Looi T, Usmani Z, Burge J, Drake J, et al. Generation of normative pediatric skull models for use in cranial vault remodeling procedures. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2011.
169. Hughes C, Thomas K, Johnson D, Das S. Anesthesia for surgery related to craniosynostosis: a review. Part 2. *Paediatric anaesthesia*. 2013; **23**(1): 22-7.
170. Seruya M, Oh AK, Rogers GF, Boyajian MJ, Myseros JS, Yaun AL, et al. Factors related to blood loss during fronto-orbital advancement. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(2): 358-62.
171. Stricker PA, Fiadjoe JE. Anesthesia for craniofacial surgery in infancy. *Anesthesiology clinics*. 2014; **32**(1): 215-35.

172. van Uitert A, Megens JH, Breugem CC, Stubenitsky BM, Han KS, de Graaff JC. Factors influencing blood loss and allogeneic blood transfusion practice in craniosynostosis surgery. *Paediatric anaesthesia*. 2011; **21**(12): 1192-7.
173. White N, Bayliss S, Moore D. Systematic review of interventions for minimizing perioperative blood transfusion for surgery for craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2015; **26**(1): 26-36.
174. White N, Marcus R, Dover S, Solanki G, Nishikawa H, Millar C, et al. Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling. *The Journal of craniofacial surgery*. 2009; **20**(2): 378-81.
175. Stricker PA, Fiadjoe JE, Kilbaugh TJ, Pruitt EY, Taylor JA, Bartlett SP, et al. Effect of transfusion guidelines on postoperative transfusion in children undergoing craniofacial reconstruction surgery. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012; **13**(6): e357-62.
176. Dadure C, Sauter M, Bringuier S, Bigorre M, Raux O, Rochette A, et al. Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*. 2011; **114**(4): 856-61.
177. Duran de la Fuente P, Garcia-Fernandez J, Perez-Lopez C, Carceller F, Gilsanz Rodriguez F. [Usefulness of tranexamic acid in cranial remodeling surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003; **50**(8): 388-94.
178. Engel M, Bodem JP, Busch CJ, Horn D, Mertens C, Hoffmann J, et al. The value of tranexamic acid during fronto-orbital advancement in isolated metopic craniosynostosis. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015.
179. Goobie SM, Meier PM, Pereira LM, McGowan FX, Prescilla RP, Scharp LA, et al. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniosynostosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2011; **114**(4): 862-71.
180. Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, Soriano SG, Zurakowski D, Samant S, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniosynostosis surgery. *Clinical pharmacokinetics*. 2013; **52**(4): 267-76.
181. Maugans TA, Martin D, Taylor J, Salisbury S, Istaphanous G. Comparative analysis of tranexamic Acid use in minimally invasive versus open craniosynostosis procedures. *The Journal of craniofacial surgery*. 2011; **22**(5): 1772-8.
182. Schouten ES, van de Pol AC, Schouten AN, Turner NM, Jansen NJ, Bollen CW. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2009; **10**(2): 182-90.



183. Lamecker H, Zachow S, Hege H-C, Zöckler M, Haberl H. Surgical treatment of craniosynostosis based on a statistical 3D-shape model: First clinical application. *Int J Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2006; **1**: 253-4.
184. Haberl H, Hell B, Zockler MJ, Zachow S, Lamecker H, Sarrafzadeh A, et al. Technical aspects and results of surgery for craniosynostosis. *Zentralbl Neurochir*. 2004; **65**(2): 65-74.
185. Lamecker H, Zöckler M, Haberl H, Zachow S, Hege H. Statistical Shape Modeling for Craniosynostosis Planning. *Advanced Digital Technology in Head and Neck Reconstruction*; 2005.
186. Hochfeld M, Lamecker H, Thomale UW, Schulz M, Zachow S, Haberl H. Frame-based cranial reconstruction. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2014; **13**(3): 319-23.
187. Zöckler M. *Modellgebundene Cranioplastie*. Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2005.
188. Mathijssen IM, Arnaud E. Benchmarking for craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2007; **18**(2): 436-42.
189. Steinbok P, Heran N, Hicdonmez T, Cochrane DD, Price A. Minimizing blood transfusions in the surgical correction of coronal and metopic craniosynostosis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2004; **20**(7): 445-52.
190. Holcomb JB. Tranexamic acid in elective craniosynostosis surgery: it works, but how? *Anesthesiology*. 2011; **114**(4): 737-8.
191. Crantford JC, Wood BC, Claiborne JR, Ririe DG, Couture DE, Thompson JT, et al. Evaluating the safety and efficacy of tranexamic acid administration in pediatric cranial vault reconstruction. *The Journal of craniofacial surgery*. 2015; **26**(1): 104-7.
192. Fearon JA, Weinthal J. The use of recombinant erythropoietin in the reduction of blood transfusion rates in craniosynostosis repair in infants and children. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002; **109**(7): 2190-6.
193. Przybylo HJ, Przybylo JH. The use of recombinant erythropoietin in the reduction of transfusion rates in craniosynostosis repair in infants and children. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003; **111**(7): 2485-6; author reply 6-7.
194. Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA. A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *American journal of medical genetics Part A*. 2008; **146A**(8): 984-91.
195. Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, et al. The changing epidemiologic spectrum of single-suture synostoses. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **122**(2): 527-33.
196. van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, et al. The increase of metopic synostosis: a pan-European observation. *The Journal of craniofacial surgery*. 2009; **20**(2): 283-6.
197. Selber J, Reid RR, Gershman B, Sonnad SS, Sutton LN, Whitaker LA, et al. Evolution of operative techniques for the treatment of single-suture metopic synostosis. *Annals of plastic surgery*. 2007; **59**(1): 6-13.

198. Esparza J, Hinojosa J, Garcia-Recuero I, Romance A, Pascual B, Martinez de Aragon A. Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases. *Neurocirugia (Asturias, Spain)*. 2008; **19**(6): 509-29.
199. Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, et al. Analysis of morbidity and mortality in surgical management of craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2012; **23**(5): 1256-61.
200. Seruya M, Oh AK, Boyajian MJ, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF, et al. Age at initial consultation for craniosynostosis: comparison across different patient characteristics. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013; **24**(1): 96-8.
201. Guzman R, Looby JF, Schendel SA, Edwards MS. Fronto-orbital advancement using an en bloc frontal bone craniectomy. *Neurosurgery*. 2011; **68**(1 Suppl Operative): 68-74.
202. Jimenez DF, Barone CM, McGee ME, Cartwright CC, Baker CL. Endoscopy-assisted wide-vertex craniectomy, barrel stave osteotomies, and postoperative helmet molding therapy in the management of sagittal suture craniosynostosis. *Journal of neurosurgery*. 2004; **100**(5 Suppl Pediatrics): 407-17.
203. Persing JA. MOC-PS(SM) CME article: management considerations in the treatment of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2008; **121**(4 Suppl): 1-11.
204. Seruya M, Sauerhammer TM, Basci D, Rogers GF, Boyajian MJ, Myseros JS, et al. Analysis of routine intensive care unit admission following fronto-orbital advancement for craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2013; **131**(4): 582e-8e.
205. Song G, Yang P, Zhu S, Luo E, Feng G, Hu J, et al. Tranexamic Acid reducing blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery. *The Journal of craniofacial surgery*. 2013; **24**(1): 299-303.
206. Wes AM, Paliga JT, Goldstein JA, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA. An evaluation of complications, revisions, and long-term aesthetic outcomes in nonsyndromic metopic craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2014; **133**(6): 1453-64.
207. Goodrich JT, Sandler AL, Tepper O. A review of reconstructive materials for use in craniofacial surgery bone fixation materials, bone substitutes, and distractors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012; **28**(9): 1577-88.
208. Wong KW, Forrest CR, Goodacre TE, Klassen AF. Measuring outcomes in craniofacial and pediatric plastic surgery. *Clinics in plastic surgery*. 2013; **40**(2): 305-12.
209. Ciocca L, Mingucci R, Bacci G, Scotti R. CAD-CAM construction of an auricular template for craniofacial implant positioning: a novel approach to diagnosis. *Eur J Radiol*. 2009; **71**(2): 253-6.
210. Shah A, Patel A, Steinbacher DM. Simulated frontoorbital advancement and intraoperative templates enhance reproducibility in craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2012; **129**(6): 1011e-2e.

211. Fearon JA, Singh DJ, Beals SP, Yu JC. The diagnosis and treatment of single-sutural synostoses: are computed tomographic scans necessary? *Plastic and reconstructive surgery*. 2007; **120**(5): 1327-31.
212. Schweitzer T, Bohm H, Meyer-Marcotty P, Collmann H, Ernestus RI, Krauss J. Avoiding CT scans in children with single-suture craniosynostosis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2012.
213. Engel M, Castrillon-Oberndorfer G, Hoffmann J, Freudlsperger C. Value of preoperative imaging in the diagnostics of isolated metopic suture synostosis: a risk-benefit analysis. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2012; **65**(9): 1246-51.
214. Simanovsky N, Hiller N, Koplewitz B, Rozovsky K. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. *European radiology*. 2009; **19**(3): 687-92.
215. Regelsberger J, Delling G, Helmke K, Tsokos M, Kammler G, Kranzlein H, et al. Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006; **17**(4): 623-5; discussion 6-8.
216. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2001; **176**(2): 289-96.
217. Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekbom A, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004; **328**(7430): 19.
218. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *The New England journal of medicine*. 1988; **319**(16): 1033-9.
219. Kellermann R, Lamecker H, Haberl H, Zachow S. [Mathematik und Neurochirurgie Hand in Hand - Weltweit neuartige Operationsmethode macht sanfte Korrektur von Schädelverformungen bei Säuglingen möglich]. Matheon; 2006.
220. Zachow S, Lamecker H, Zoeckler M, Haberl H. [Computergestützte Planung zur chirurgischen Korrektur von frühkindlichen Schädelfehlbildungen (Craniosynostosen)]. *face - International Magazine of Orofacial Esthetics*. 2009; **02/09**: pp. 48-53.
221. Mommaerts MY, Janssens G, Jans G, Vander Sloten J, Van der Perre G. Clinical validation of individual templates in cranial reconstruction. *International Congress Series*. 2003; **1256**: 1263-8.
222. Flores RL, Deluccia N, Olikier A, McCarthy JG. Creating a virtual surgical atlas of craniofacial procedures: Part II. Surgical animations. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; **126**(6): 2093-101.
223. Weathers WM, Khechoyan D, Wolfswinkel EM, Mohan K, Nagy A, Bollo RJ, et al. A novel quantitative method for evaluating surgical outcomes in craniosynostosis: pilot analysis for metopic synostosis. *Craniofacial trauma & reconstruction*. 2014; **7**(1): 1-8.
224. McKay DR, Davidge KM, Williams SK, Ellis LA, Chong DK, Teixeira RP, et al. Measuring cranial vault volume with three-dimensional photography: a method of measurement comparable to the gold standard. *The Journal of craniofacial surgery*. 2010; **21**(5): 1419-22.

225. Schaaf H, Wilbrand JF, Boedeker RH, Howaldt HP. Accuracy of photographic assessment compared with standard anthropometric measurements in nonsynostotic cranial deformities. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association.* 2010; **47**(5): 447-53.
226. Naumann HL, Haberkern CM, Pietila KE, Birgfeld CB, Starr JR, Kapp-Simon KA, et al. Duration of exposure to cranial vault surgery: associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis. *Paediatric anaesthesia.* 2012.
227. Nemergut ME, Aganga D, Flick RP. Anesthetic neurotoxicity: what to tell the parents? *Paediatric anaesthesia.* 2014; **24**(1): 120-6.
228. Rappaport B, Mellon RD, Simone A, Woodcock J. Defining safe use of anesthesia in children. *The New England journal of medicine.* 2011; **364**(15): 1387-90.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Mascha Sofie Hochfeld, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [**Konstruktive versus rekonstruktive Chirurgie: Entwicklung eines modellgestützten OP-Verfahrens der Kranioplastik**] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: Berlin, den \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## **Anteilsklärung**

Mascha Sofie Hochfeld hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation 1:**

Hochfeld M, Lamecker H, Thomale UW, Schulz M, Zachow S, Haberl H. Frame-based cranial reconstruction. Journal of neurosurgery Pediatrics. 2014; **13**(3): 319-23.

**Teilnahme an der Entwicklung des Prototyps mit den beauftragten Ingenieuren, Begleitung und Dokumentation des operativen Einsatzes in 14 Fällen, Entwicklung von Behandlungsalgorithmen der betroffenen Kinder, inhaltliche Konzeption des Artikels, Anfertigung der Illustrationen, Bereitstellung der Literatur, Korrektur der Endfassung.**

**Publikation 2:** Mascha Hochfeld, Hannes Haberl: Frame based Remodelling. Konferenzbeitrag Jahrestagung der International Society for Pediatric Neurosurgery in Sydney 9.-13. September 2012

**Vorbereitung der Texte, Konzeption von PowerPoint Vorlagen, Aktualisierung der Literatur**

**Publikation 3:** ‘Closing the Loop‘ Presymposium (Veranstalter: Hannes Haberl) der Jahrestagung der International Society for Pediatric Neurosurgery in Mainz, 29. September 2013

**Vorbereitung und Revision der Texte, Mitarbeit am Programm, Aktualisierung der Literatur**

Datum: Berlin, den \_\_\_\_\_

Unterschrift: \_\_\_\_\_

## **Lebenslauf**

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

## **Publikationsliste**

### **Publikation 1:**

Hochfeld M, Lamecker H, Thomale UW, Schulz M, Zachow S, Haberl H. Frame-based cranial reconstruction. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2014; **13**(3): 319-23.

### **Publikation 2:**

Mascha Hochfeld, Hannes Haberl: Frame based Remodelling. Konferenzbeitrag Jahrestagung der International Society for Pediatric Neurosurgery in Sydney 9.-13. September 2012

### **Publikation 3:**

‘Closing the Loop‘ Presymposium (Veranstalter: Hannes Haberl) der Jahrestagung der International Society for Pediatric Neurosurgery in Mainz, 29. September 2013

Datum: Berlin, den \_\_\_\_\_ Unterschrift: \_\_\_\_\_