

Aus der Klinik für Neurochirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Modellgebundene Cranioplastie**

Operationstechnik zur Umformung frühkindlicher Schädeldeformitäten  
unter Verwendung dreidimensionaler Standardformmodelle aus MRT-  
basierten Rekonstruktionen nicht deformierter Kinder

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)  
vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Maja J. K. Zöckler  
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Haberl  
2. Prof. Dr. med. Dr. med. dent. J. Mühling  
3. Prof. Dr. med. W. Mühlbauer

Datum der Promotion: 12.12.2006

## VORWORT

Die Operation angeborener und erworbener Schädeldeformitäten des kleinen Kindes stellt auch heute noch eine besondere Herausforderung dar. Um die Risiken des umfangreichen und belastenden Eingriffs zu mindern, wird im Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie der Charité eine neue Operationsmethode entwickelt. Theoretische Vorarbeiten, Planung und Umsetzung in einer ersten Operation sind Gegenstand dieser Dissertation.

Die Arbeit ist als Vorbereitung für eine Weiterentwicklung klassischer Operationsmethoden unter Einbeziehung visueller Planungshilfen und deren Umsetzung in physische Modelle zu sehen. Die Anregung zu dieser Dissertation verdanke ich Herrn PD Dr. med. Hannes Haberl, dem Leiter des Arbeitsbereiches Pädiatrische Neurochirurgie an der Charité. Nach seiner Einschätzung ist die Operation angeborener oder erworbener Schädeldeformationen nach überlieferten chirurgischen Standardmethoden in ausschließlicher Abhängigkeit vom künstlerischen Geschick und der subjektiven Einschätzung respektive Erfahrung des Operateurs nicht mehr zeitgemäß. Objektive Planungskriterien setzten anatomische Referenzdaten voraus, die bisher jedoch nicht existieren. Aufgabe der vorliegenden Studie ist daher die Ermittlung der anatomischen Daten, ihre statistische Analyse und deren Umsetzung in plastische Kunststoffmodelle in Stereolithographietechnik. Die auf diese Weise entwickelten Modelle dienen somit als konkrete Arbeitsplattform für die Knochenumformung. Durch den neuen operativen Ansatz kann das ästhetische Ergebnis verbessert, die Operationszeit verkürzt und damit das Operationsrisiko gesenkt werden. Gleichzeitig wird die Orientierung an subjektiven, ästhetischen Kriterien bei der Operation kindlicher Schädeldeformationen vermieden und ersetzt. Das Anliegen, ein bisher nicht gelöstes, aber im kinderneurochirurgischen Alltag wesentliches Problem sowohl durch theoretische Planung und Entwicklung neuer Standardkriterien, als auch in der praktischen Umsetzung zu lösen, erforderte es, den theoretischen Hintergrund auszuarbeiten und die praktische Realisierung vorzubereiten. Die Umsetzung der komplexen theoretischen Vorarbeiten in ein operationstaugliches plastisches Modell, sowie dessen erfolgreiche Erstanwendung war eine motivierende Herausforderung. Besonders produktiv war dabei für mich die Kooperation mit der Arbeitsgruppe *Visualization and Data Analysis* des Konrad-Zuse-Zentrums für Informationstechnik Berlin (ZIB), deren Kerntätigkeit die Entwicklung und Anwendung komplexer mathematischer Verfahren auf Anwendungsprobleme der Naturwissenschaften, insbesondere der Biologie und Medizin, ist. Im Rahmen dieses Kooperationsprojektes war es für die Lösung der hier vorgestellten Probleme möglich,

innovative Algorithmen einzusetzen und diese in einer professionellen Softwareumgebung anwenderfreundlich und erfolgreich umzusetzen. Die hier vorgelegte Arbeit ist als Grundlage für eine neue Operationsmethode zu sehen, die eine Weiterentwicklung bisheriger Standardtechniken und gleichzeitig eine elegante Lösung des oben genannten Problems bietet.

# INHALTSVERZEICHNIS

<i>Vorwort</i> .....	<i>iii</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	<i>v</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>ix</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>x</i>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Überblick</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Krankheitsbilder</b> .....	<b>3</b>
1.2.1 Isolierte Craniosynostosen .....	5
1.2.1.1 Skaphozephalus (Kahn-/Langschädel) .....	5
1.2.1.2 Trigonocephalus (Kiel-/Dreiecksschädel).....	7
1.2.1.3 Anteriorer Plagiocephalus (Vorderer Schiefschädel).....	8
1.2.1.4 Posteriorer Plagiocephalus (Hinterer Schiefschädel) .....	9
1.2.2 Multiple Craniosynostosen.....	10
1.2.2.1 Brachycephalus (Kurz-/Breitschädel)/Turricephalus (Turmschädel) .....	10
1.2.2.2 Oxycephalus (Spitzschädel) .....	11
1.2.2.3 Seltenerer Typen .....	12
1.2.3 Sekundäre Craniosynostosen .....	12
1.2.3.1 Crouzon Syndrom (Dysostosis craniofacialis) .....	12
1.2.3.2 Pfeiffer-Syndrom (Akrocephalosyndaktylie Typ 5).....	14
1.2.3.3 Saethre-Chatzen-Syndrom (Akrocephalosyndaktylie Typ 3).....	16
1.2.3.4 Apert-Syndrom (Akrocephalosyndaktylie Typ 1) .....	17
<b>1.3 Aktuelle Praxis der Kopfumformung</b> .....	<b>20</b>
1.3.1 Beschreibung der klassischen Operationstechniken .....	22
1.3.1.1 Kraniektomie .....	22
1.3.1.2 Pi-procedure .....	23
1.3.1.3 Fragmentierungstechnik (Morcellierungstechnik) .....	24
1.3.1.4 Frontoorbitales Advancement.....	25
1.3.1.5 Schädelrekonstruktion durch Multisegmenttechnik.....	27
1.3.1.6 Komplette Umformung.....	29
1.3.1.7 Posteriore Expansion des Schädels .....	29
1.3.2 Operationstechnik bezogen auf das jeweilige Krankheitsbild .....	31
1.3.2.1 Einfache Craniosynostosen .....	31
1.3.2.2 Multiple Schädelnahtsynostosen .....	34
1.3.3 Neue Ansätze zur Schädelumformung.....	35
1.3.3.1 Endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie.....	35
1.3.3.2 Distractionstechniken (Feder-Technik und Fixateur externe).....	36
1.3.3.3 Getherapeutischer Ansatz .....	41
<b>1.4 Problemdefinition</b> .....	<b>43</b>
<b>1.5 Lösungsansatz</b> .....	<b>45</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>49</b>
<b>2.1 Entwicklung eines Normkollektivs</b> .....	<b>49</b>
2.1.1 Datenmaterial.....	49
2.1.1.1 Patienten.....	49
2.1.1.2 MRT-Sequenzen.....	49
2.1.2 Computergestützte Datenverarbeitung .....	51
<b>2.2 Methodik der statistischen Formanalyse</b> .....	<b>53</b>
2.2.1 Überblick .....	53
2.2.2 Korrespondenzfindung.....	53
2.2.3 Hauptkomponentenanalyse (PCA) .....	55

2.2.4	<i>Leave-one-out</i> -Test .....	56
2.3	Realisierungskonzept (Modellbau).....	56
2.4	Operationsplanung und -technik.....	57
3	<b>Ergebnisse</b> .....	59
3.1	Segmentierung (Oberflächengitter).....	59
3.2	Statistische Formanalyse .....	59
3.2.1	Das mittlere Schädelmodell aus 21 Datensätzen.....	59
3.2.2	Visualisierung der Hauptmoden .....	60
3.2.3	Kompaktheit .....	61
3.2.4	Vollständigkeit durch <i>leave-one-out</i> -Test .....	62
3.2.5	Schädelmodelle für drei verschiedene Altersgruppen.....	63
3.2.6	Größennormiertes Schädelmodell aus 21 Datensätzen.....	65
3.3	Prototyp Stereolithographiemodell .....	65
3.4	Erstanwendung des Prototyps .....	66
3.4.1	Patient .....	66
3.4.2	Vorbereitungen zur operativen Schädelumformung .....	68
3.4.3	Durchführung der modellgebundenen Schädelmodellierung.....	68
3.4.3.1	Eröffnung der Schädelkalotte und Entnahme des fehlgeformten Knochens .....	68
3.4.3.2	Modellierung des Schädelknochens anhand des Prototyps.....	70
3.4.4	Verlaufskontrollen.....	73
3.4.5	Endergebnis .....	74
4	<b>Diskussion</b> .....	77
4.1	Datenbasis .....	77
4.1.1	Einflüsse im Normkollektiv .....	77
4.1.2	MRT als Grundlage der Datenbasis.....	77
4.1.3	Einordnung der Methode in den Zusammenhang mit anderen neuen Ansätzen .....	78
4.1.3.1	Endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie.....	78
4.1.3.2	Distractionstechniken (Feder-Technik und Fixateur externe).....	79
4.2	Ergebnisse aus den Segmentierungen.....	81
4.3	Angewandte Methodik zur Modellerstellung .....	81
4.4	Operationstechnik.....	82
4.5	Beurteilung des Stellenwertes des vorgestellten neuen Ansatzes .....	84
5	<b>Zusammenfassender Ausblick</b> .....	85
	<i>Anhang I - Hauptkomponentenanalyse</i> .....	<i>I</i>
	<i>Anhang II - Maße zum 3D Formvergleich</i> .....	<i>V</i>
	<i>Anhang III - Videoanimation der Hauptmoden</i> .....	<i>VI</i>
	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	<i>VII</i>
	<i>Lebenslauf</i> .....	<i>XXII</i>
	<i>Danksagung</i> .....	<i>XXIII</i>
	<i>Erklärung über Selbstständigkeit</i> .....	<i>XXIV</i>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
3D	dreidimensional
a.a.O.	an anderem Ort
bzw.	beziehungsweise
CT	Computertomographie/Computertomogramm
d.h.	das heisst
ebd.	ebenda
ED	Einzeldosis
eigtl.	eigentlich
f	femininum
gr.	griechisch
i.d.R.	in der Regel
KG	Körpergewicht
lat.	lateralis
m	masculinum
Med.	Medizin
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm
nlat.	neulateinisch
od.	oder
OP	Operationssaal/Operation
STL	Stereolithographie
u.	und
u.a.	unter anderen/unter anderem
z.B.	zum Beispiel
ZIB	Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin
ZNS	Zentrales Nervensystem





## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Craniostyosen schematisch</i> .....	3
<i>Abbildung 2: Skaphozephalus</i> .....	5
<i>Abbildung 3: Anatomische Landmarken und Winkel schematisch</i> .....	6
<i>Abbildung 4: Trigonocephalus</i> .....	7
<i>Abbildung 5: Anteriorer Plagiocephalus</i> .....	8
<i>Abbildung 6: Posteriorer Plagiocephalus</i> .....	9
<i>Abbildung 7: Brachycephalus und Turricephalus</i> .....	11
<i>Abbildung 8: Crouzon-Syndrom</i> .....	14
<i>Abbildung 9: Pfeiffer-Syndrom</i> .....	16
<i>Abbildung 10: Saethre-Chatzen-Syndrom</i> .....	17
<i>Abbildung 11: Apert-Syndrom</i> .....	19
<i>Abbildung 12: Biparietale Kraniektomie mit floating bone flaps</i> .....	23
<i>Abbildung 13: Pi-procedure</i> .....	24
<i>Abbildung 14: Frontoorbitales Advancement</i> .....	27
<i>Abbildung 15: Multisegmenttechnik</i> .....	29
<i>Abbildung 16: Posteriore Expansion des Schädels</i> .....	30
<i>Abbildung 17: Helmtherapie bei posteriorem Plagiocephalus</i> .....	33
<i>Abbildung 18: Feder</i> .....	40
<i>Abbildung 19: Darstellung der MRT-Schichten (axial, koronal, sagittal)</i> .....	50
<i>Abbildung 20: Segmentierung im Image Segmentation Editor und Oberflächengenerierung aus dem labelfield</i> .....	52
<i>Abbildung 21: Auffindung korrespondierender Punkte</i> .....	53
<i>Abbildung 22: Darstellung der Landmarken</i> .....	54
<i>Abbildung 23: Darstellung der Schnittebenen und der Patches</i> .....	55
<i>Abbildung 24: Stabilisierungselemente und Knochenfragmente in Position auf dem Formmodul</i> .....	58
<i>Abbildung 25: 3D-Schädeloberfläche als Ergebnis aus der Segmentierung eines MRT-Datensatzes</i> .....	59
<i>Abbildung 26: Mittleres Modell aus 21 Datensätzen verschiedener Altersstufen</i> .....	60
<i>Abbildung 27: 21 individuelle Einzelschädeloberflächen dem Alter nach angeordnet</i> .....	60
<i>Abbildung 28: Minimale und maximale Formgewichtung in der ersten Hauptmode</i> .....	61
<i>Abbildung 29: Kumulative relative Varianz des Schädelformmodells</i> .....	62
<i>Abbildung 30: Ergebnis des leave-one-out-Testes</i> .....	62
<i>Abbildung 31: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe 3-4 Monate</i> .....	64
<i>Abbildung 32: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe 5-7 Monate</i> .....	64
<i>Abbildung 33: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe 8-10 Monate</i> .....	65
<i>Abbildung 34: Stereolithographie-Modell</i> .....	66
<i>Abbildung 35: 5 Monate alter männlicher Säugling mit Frontalnahtsynostose (Trigonocephalus)</i> .....	67
<i>Abbildung 36: 6,5 Monate alter, männlicher Säugling mit Frontalnahtsynostose präoperativ</i> .....	68
<i>Abbildung 37: Sieben Monate alter Säugling mit Frontalnahtsynostose intraoperativ</i> .....	68
<i>Abbildung 38: Koronaler Hautschnitt und Ablösen des Skalps vom Knochen</i> .....	69
<i>Abbildung 39: Markierung und Entnahme des fehlgeformten Knochens</i> .....	69
<i>Abbildung 40: Herauslösen des bifrontalen Knochenfragmentes</i> .....	69
<i>Abbildung 41: Schutz der Bulbi oculi von außen mit einem Spatel während der intraorbitalen Dissektion</i> .....	70
<i>Abbildung 42: Bifrontales Knochenfragment und Frontoorbitales Band, Vergleich mit der gewünschten Form</i> .....	70
<i>Abbildung 43: Zerlegen des Knochens in gleichmäßige Streifen</i> .....	71
<i>Abbildung 44: Ausdünnen eines Knochenstreifens</i> .....	71
<i>Abbildung 45: Formgebung der resorbierbaren Stützelemente auf dem Modell</i> .....	71
<i>Abbildung 46: Modellierung der Knochenstreifen an die durch das Modell vorgegebene Form</i> .....	72
<i>Abbildung 47: Geformte Knochenfragmente und resorbierbare Macropor<sup>TM</sup>-Platten der Firma Medtronic<sup>TM</sup></i> .....	72
<i>Abbildung 48: Einsatz der Kombinationsimplantate und Anpassen an die verbliebene Schädelkalotte</i> .....	73

*Abbildung 49: Patient intraoperativ nach abgeschlossener Schädelmodellierung..... 73*  
*Abbildung 50: Patient bei Entlassung sechs Tage postoperativ..... 74*  
*Abbildung 51: Patient drei Wochen postoperativ ..... 74*  
*Abbildung 52: Endergebnis ..... 75*

**TABELLENVERZEICHNIS**

*Tabelle 1: Wahl der Operationstechnik in Abhängigkeit vom Alter und Typ der Craniosynostose..... 22*  
*Tabelle 2: Parameter und Einstellungen der gewählten MRT-Sequenz..... 50*  
*Tabelle 3: Präoperativ vermessene Längen..... 67*

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Überblick

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, eine neue Methode zur Operation von Schädeldeformitäten bei Kindern zu entwickeln und praktisch zu erproben. Das neue Verfahren errechnet ein statistisches Standardmodell aus der Schädelform knochengesunder Kinder und stellt dem Operateur bei der Behandlung von Kindern mit Schädeldeformitäten die passende Variante als plastisches Modell und handwerkliche Arbeitsgrundlage im OP zur Verfügung. Mittels einer geeigneten Visualisierungssoftware und unter Nutzung von durch das Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB) hierfür entwickelter und angepasster statistischer Verfahren werden erstmalig Schädeloberflächen anhand kernspintomographischer Daten virtuell rekonstruiert und durch eine Formanalyse die altersbezogenen repräsentativen Formvarianten bestimmt. Hieraus lassen sich standardisierte plastische Formmodelle herstellen, die die Knochenumformung auf der Modelloberfläche ermöglichen. Diesem Verfahren kommt insofern entscheidende Bedeutung zu, als sich hiermit erstmals der notwendige Datenpool bereits durchgeführter frühkindlicher MRT-Untersuchungen für Schädelformanalysen eröffnet. Derzeitige OP-Verfahren bieten auch für den erfahrenen Operateur einen hohen Schwierigkeitsgrad bei der Formgebung und erzielen nicht selten in zumindest einer Ebene unbefriedigende Resultate. Auf Grund der geringen Inzidenz von 1:2.100 (Lajeunie *et al.*, 1995a) operationsbedürftiger primärer Craniosynostosen muss zudem an vielen behandelnden Kliniken eher geringere Erfahrung vorausgesetzt werden.

Die Nutzung standardisierter Modelle soll die Dauer des Eingriffs verkürzen, die Qualität des Ergebnisses verbessern und damit Operationsrisiken vermindern bzw. unnötige Zweiteingriffe vermeiden. Auch bietet die metrische Erfassung der modelgebundenen Umformung und ihr Vergleich mit dem gewählten Formmodell des Normkollektivs eine erstmalige Quantifizierbarkeit des Operationserfolges und damit die Grundlage für entsprechende Verlaufskontrollen. Diese Rückkoppelung erlaubt wiederum eine Selbstoptimierung des Systems, welche jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. In dieser Dissertation soll ein virtuelles mittleres statistisches Formmodell an einen zuvor bestimmten und für geeignet befundenen Patienten in den Dimensionen angepasst und dann als Prototyp in Stereolithographietechnik hergestellt werden. Das so fabrizierte sterilisierbare Kunststoffmodell dient in der Erstanwendung der Erprobung des vorgestellten Ansatzes.

Die Arbeit dient so als Vorbereitung dieser neuen, modellbasierten OP-Methode. Im Ausblick wird darauf verwiesen, wie durch diesen Ansatz mit einer nachhaltigen Vergrößerung des Datenpools ein repräsentatives Set wiederverwendbarer Modelle realisiert werden soll, das allen operativen Anforderungen genügt.

Die Arbeit gliedert sich in fünf Kapitel. Im folgenden Teil des ersten Kapitels werden die anatomisch-pathologischen Grundlagen sowie die derzeitigen operationstechnischen Standards erläutert. Der Stand der Forschung hinsichtlich neuer Operationstechniken und Ansätze zur Schädelmodellierung frühkindlicher Schädeldeformitäten wird vorgestellt. Hieraus wird die Problemdefinition abgeleitet sowie der in dieser Dissertation erarbeitete Lösungsansatz vorgestellt.

Das zweite Kapitel, ‚Material und Methoden‘, beschreibt die Entwicklung des Normkollektivs auf Basis von MRT-Bilddaten, geht dann auf die physikalisch-mathematische Methodik zur Formanalyse ein und erläutert die benötigten Grundlagen anhand derer ein konkretes, plastisches Modell auf Basis dieses Normkollektivs entsteht und im OP eingesetzt werden kann.

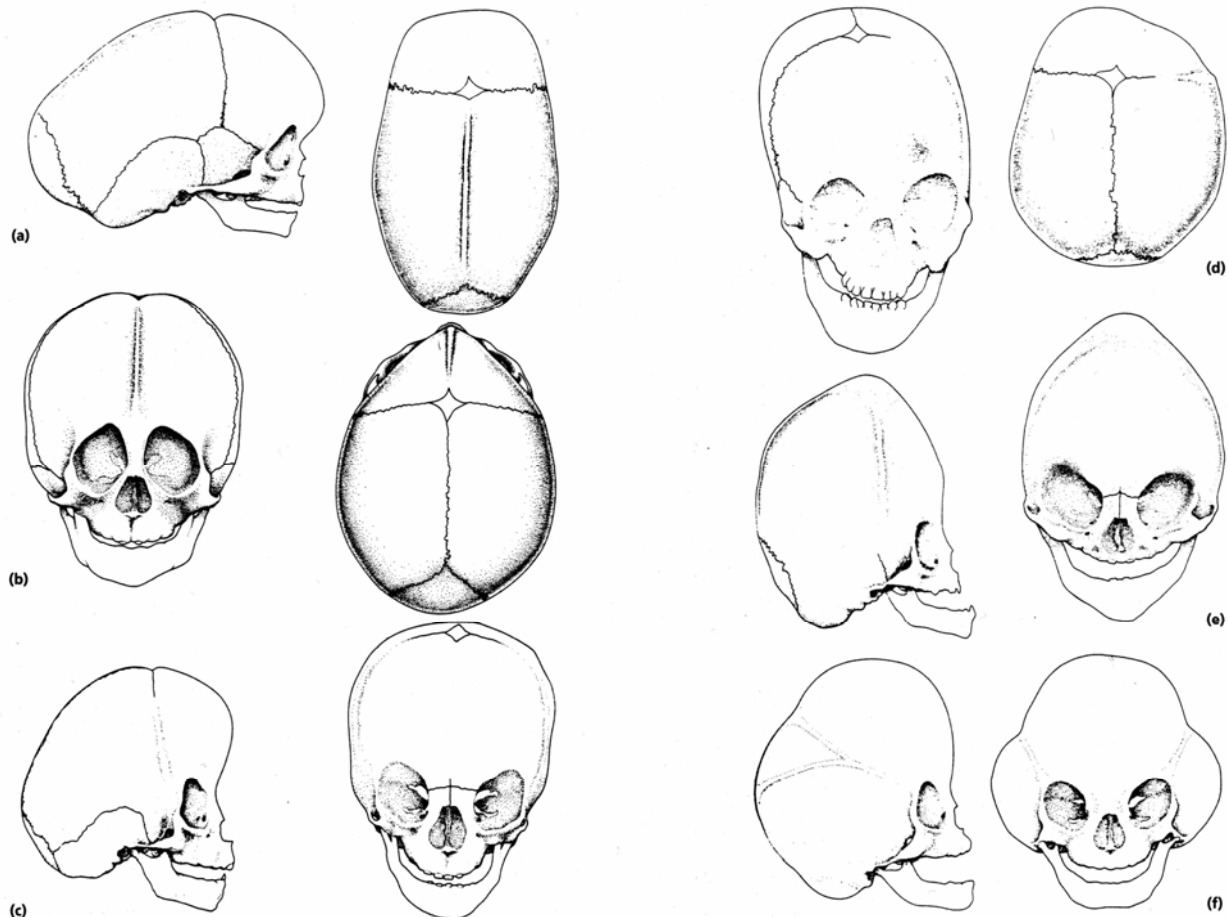
Im dritten Kapitel, ‚Ergebnisse‘, werden zunächst die erzielten Ergebnisse aus der Formanalyse des Normkollektivs und die Formenvariabilität des mittleren Schädelmodells dargestellt, sowie die Approximationsgüte dieses Modells untersucht. Hauptbestandteil dieses Kapitels ist die Darstellung der Erzeugung des Stereolithographiemodells als Prototyp sowie die Ergebnisse seiner Erstanwendung im OP.

Anknüpfend werden im vierten Kapitel, ‚Diskussion‘, Einflüsse auf die vorliegende Datenbasis erörtert, die Verwendung der MRT als Grundlage diskutiert, die angewandte Methodik besprochen und die gewonnenen Ergebnisse, insbesondere die der Erstanwendung des Prototyps im OP, interpretiert. Der Stellenwert dieser Ergebnisse sowie des vorgestellten neuen Ansatzes zur Lösung der im ersten Kapitel erarbeiteten Problemdefinition wird beurteilt.

Das letzte und fünfte Kapitel, ‚Ausblick‘, bietet einen zusammenfassenden Überblick über die vorliegende Arbeit und die erzielten Ergebnisse sowie einen Ausblick auf weitere Untersuchungen und Fragestellungen, die von der vorgestellten Anwendung des Prototyps zur Entwicklung einer Standard-OP-Methode führen.

## 1.2 Krankheitsbilder

Der Begriff ‚Craniosynostosen‘ bezeichnet den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte mit daraus resultierender Deformierung des Schädels (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1: Craniosynostosen schematisch (Thompson und Hayward 1999, 276): Auswirkungen auf die Schädelform durch die Fusion der jeweiligen Hauptschädelnähte: (a) Skaphozephalus (Sagittalnaht), (b) Trigonocephalus (Frontalnaht), (c) Brachycephalus (Sutura coronalis beidseitig), (d) Anteriorer Plagiocephalus (Sutura coronalis einseitig), (e) Oxy- oder Turrizephalus (Suturales coronales mit hohem, konischen Kopf), (f) Kleeblattschädel<sup>1</sup> (mehrere Nähte mit Konstriktion in der Fossa Sylvii<sup>2</sup>).**

<sup>1</sup> Der Kleeblattschädel resultiert aus einer frühzeitigen Fusion aller Schädelnähte, außer der Frontalnaht und der Sutura Squamosa, die zu einer dreigelappten (kleeblattförmigen) Gestalt des Schädels führt mit der Bildung einer bifrontalen und zwei posterolateralen Protrusionen.

<sup>2</sup> - „Sylvius, Franciscus, eigtl. François Deleboe, später de le Boë genannt, Mediziner, \* Hanau 15.3.1614, † Leiden 14.11.1672, seit 1658 Prof. ebd.; einer der bedeutendsten Ärzte seiner Zeit, Hauptvertreter der Iatrochemie. Die seitliche Gehirngrube heißt nach ihm Fossa Sylvii.“ In: dtv Lexikon. Band 18. München: Deutscher Taschenbuch Verlag, 1990;44.

- „... Fossa lateralis cerebri (†) f: in der Tiefe des Sulcus lat. des Gehirns...“ In: Pscyrembel. Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 1993;490.

Die Inzidenz dieser Fehlbildung wird auf 1:2.100 geschätzt (Lajeunie *et al.*, 1995a). Virchow postulierte 1852, dass die vorzeitige Verknöcherung einer Schädelnaht das Wachstum senkrecht zu der Naht vermindert und in Richtung der Naht stimuliert (Virchow 1851). Diese Arbeitshypothese eignet sich - auch wenn die tatsächlichen pathophysiologischen Grundlagen damals noch nicht zur Verfügung standen - gut zur anschaulichen Erklärung der aus einer Synostose resultierenden Verformung.

Die meisten Craniosynostosen sind bereits direkt nach der Geburt sichtbar. Der erste und auffälligste Hinweis ist die ungewöhnliche Kopfform, die jedoch nicht immer einer vorzeitigen Verknöcherung der Schädelnähte zuzuschreiben ist. Missproportionen entstehen z.B. auch durch ungünstige intrauterine Lage des Fetus oder Zangengeburt. Auch eine, wahrscheinlich muskulär bedingte, einseitige postnatale Lagerung des Neugeborenen kann Verformungen des Kopfes trotz altersentsprechend funktionstüchtiger Schädelnähte zur Folge haben. Diese lagebedingten Anomalien bessern sich spontan während des ersten Lebensjahres. Dagegen nehmen Deformationen aufgrund „echter“ vorzeitiger Craniosynostosen eher zu (Renier *et al.*, 2000). Man unterteilt in primäre und - seltener auftretende - sekundäre Nahtsynostosen, denen eine systemische Erkrankung, wie z.B. metabolischen (Rachitis, Schilddrüsenüberfunktion), hämatologischen (Thalassämie), teratogenen (Fluconazol) Ursprungs oder Mukopolysaccharidosen, zugrunde liegen. Bei letzteren steht, wenn möglich, die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Eine zusätzliche operative Indikation muss im Einzelfall abgewogen werden.

Die Ätiologie der primären Nahtsynostosen ist weitgehend unklar. Sie treten vorwiegend sporadisch, in etwa 8% auch familiär gehäuft auf (Cohen 2002). Es werden isolierte von multiplen Craniosynostosen unterschieden. Die kraniofaziale Beeinträchtigung ist abhängig von Lage und Umfang der Craniosynostose. Die unterschiedlichen Ätiologien und Ausprägungen werden im Folgenden beschrieben.

---

- Die Tiefe Sylvius Furche liegt an der seitlichen oberen Großhirnfläche zwischen Schläfen-, Stirn- und Scheitellappen des Gehirns und ist eine Vertiefung, die sich in der Fetalzeit auf der lateralen Oberfläche jeder Hemisphäre des Gehirns befindet und auf dessen Boden die Insula liegt. Später wird sie verschlossen durch das Operculum, dessen Ränder den lateralen Sulcus formen.

## 1.2.1 Isolierte Craniosynostosen

### 1.2.1.1 Skaphozephalus (Kahn-/Langschädel)



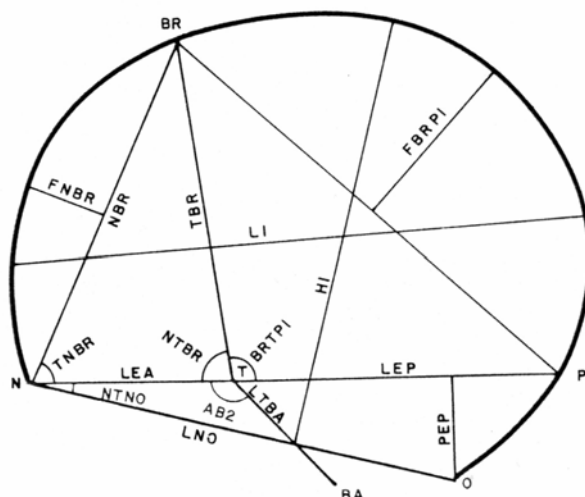
Abbildung 2: Skaphozephalus: Langer, schmaler Schädel mit prominenter Stirn.

Das Bild des Langschädels (Skaphozephalus, siehe Abbildung 2) entsteht durch frühzeitige Verknöcherung der **Sagittalnaht (Pfeilnaht)**. Es handelt sich mit 58% (Hunter und Rudd 1976) um die häufigste Form der Craniosynostose mit einer Frequenz von 1:1.000 Lebendgeburten (Boop *et al.*, 1996) und klarer männlicher Prävalenz von 4:1 (Greene und Winston 1988).

Der Schädel ist in seinem biparietalen Durchmesser verschmälert und in frontookzipitaler Richtung verlängert. Eine tastbare Prominenz der verknöcherten Naht kann auftreten. Kompensatorisch kann sowohl die Stirn prominent vorgewölbt, als auch der Hinterkopf übermäßig betont und spitz mit nach unten rotiertem Inion sein. Die Verformung kann stirn- oder hinterkopfbetont auftreten. Parietal ist die Höhe des Schädels verringert, so dass der *Vertex*<sup>3</sup> vor das *Bregma*<sup>4</sup> verschoben ist (Collmann *et al.*, 1999). Mitunter entsteht eine sattelförmige Gestalt des Schädels. Alle drei Schädelgruben sind in Längsrichtung gestreckt und der basale Winkel (Winkel N-T-BA, AB2) kann verkleinert, die Winkel NTNO und BRTPI vergrößert sein (Slomic *et al.*, 1992; siehe Abbildung 3).

<sup>3</sup> „Vertex („Scheitel“) der; -, ...tices [...titse:s]: 1. Scheitel, Spitze eines Organs, bes. der höchstgelegene Teil des Schädels (Med.)“ In: Duden. Das Fremdwörterbuch, 6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag, 1997;844.

<sup>4</sup> „Bregma (gr.) das; -s, -ta od. ...men: (Med.) a) Gegend der großen Fontanelle am Schädel, in der die beiden Stirnbeinhälften u. die beiden Scheitelbeine zusammenstoßen; b) Punkt am Schädel, in dem die Pfeilnaht auf die Kranznaht stößt“ In: Duden. Das Fremdwörterbuch, 6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag, 1997;130.



**Abbildung 3: Anatomische Landmarken und Winkel schematisch anhand einer seitlichen Röntgenaufnahme des Schädels. Landmarken: N, Nasion<sup>5</sup>; BR, Bregma<sup>6</sup>; PI, Protuberantia interna<sup>7</sup>; O, Opisthion<sup>8</sup>; BA, Basion<sup>9</sup>; T, Tuberculum sellae<sup>10</sup>. Winkel: Basaler Winkel (Winkel NTBA, AB2) zwischen Nasion (N), Tuberculum sellae (T) und Basion (BA), Winkel NTNO zwischen Tuberculum sellae, Nasion und Opisthion und Winkel BRTPI zwischen Bregma, Tuberculum sellae und Protuberantia interna (Slomic *et al.*, 1992).**

<sup>5</sup> „Nasion (lat) n: anthrop. Messpunkt an der Nasenwurzel, in dem die Sutura nasofrontalis die Mediansagittalebene schneidet.“ In: Zetkin/Schaldach, Lexikon der Medizin, 16. Auflage. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlag, 1999;1368.

<sup>6</sup> „Bregma (gr.) das; -s, -ta od. ...men: (Med.) a) Gegend der großen Fontanelle am Schädel, in der die beiden Stirnbeinhälften u. die beiden Scheitelbeine zusammenstoßen; b) Punkt am Schädel, in dem die Pfeilnaht auf die Kranznaht stößt“ In: Duden. Das Fremdwörterbuch, 6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag, 1997;130.

<sup>7</sup> „Protuberantia f, pl -ti|æ Syn: Protuberanz; höckerartiger Vorsprung.“  
 „Protuberantia occipitalis interna: Knochenvorsprung auf der Innenseite der Hinterhauptschuppe [Squama occipitalis ossis occipitalis], liegt der Protuberantia occipitalis externa genau gegenüber.“  
 „Protuberantia occipitalis externa: tastbarer Knochenvorsprung auf der Außenseite der Hinterhauptschuppe [Squama occipitalis ossis occipitalis]; liegt am Treffpunkt von rechter und linker Linea nuchalis suprema.“ In: Reuter, P., Springer-Lexikon Medizin. Berlin: Springer Verlag, 2004;1764.

<sup>8</sup> „Opisthion (gr.) n: anthrop. Messpunkt am Schädel; dorsaler Medianpunkt des Foramen magnum.“ In: Zetkin/Schaldach, Lexikon der Medizin, 16. Auflage. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlag, 1999;1450.

<sup>9</sup> „Basion (gr.-nlat.) das; -s: Messpunkt am Schädel, vorderster Punkt des Hinterhauptloches.“ In: Duden. Das Fremdwörterbuch, 6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag, 1997;109.

<sup>10</sup> - „Tuberculum sellae: Knochenvorsprung, der die Vorderwand der Sella turcica bildet.“ In: Reuter, P., Springer-Lexikon Medizin. Berlin: Springer Verlag, 2004;2170.

- „Sella turcica: Syn: Türkensattel; sattelförmige Grube auf dem Keilbeinkörper [Corpus ossis sphenoidalis], in der die Hypophyse liegt.“ In: Reuter, P., Springer-Lexikon Medizin. Berlin: Springer Verlag, 2004;1959.



### 1.2.1.2 Trigonocephalus (Kiel-/Dreiecksschädel)



**Abbildung 4: Trigonocephalus: Dreieckige Stirn, mangelhaft ausgebildete laterale Orbitadächer, Hypotelorismus.**

Ein Trigonocephalus (Kiel-/Dreiecksschädel, siehe Abbildung 4) entsteht durch vorzeitige Verknöcherung der **Frontalnaht (Stirnnaht)** und präsentiert sich bei 10-20% der zur Beurteilung überwiesenen Patienten mit Craniosynostosen. Die Inzidenz wird auf 1:2.500 Geburten geschätzt mit männlicher Prävalenz (65-85%). 10-20% der Fälle eines Trigonocephalus sind an komplexeren Syndromen beteiligt und 2-5% der Fälle kommen familiär vor (Collmann *et al.*, 1996).

Pathognomonisch sind keilförmig hervorspringende Stirn mit mittelständigem Knochenwulst und mangelhaft ausgebildeten lateralen oberen Orbitadächern, Hypotelorismus sowie Epikanthus. Die Schläfenregion ist kompensatorisch erweitert. Die Frontalschuppe ist verkürzt und die Koronarnaht nach vorne verlagert. Die vordere Schädelgrube hat ein vermindertes Volumen, das vor allem durch die reduzierte frontale Höhe und *interpterionale*<sup>11</sup> Distanz zustande kommt, weniger durch den verkürzten Boden der anterioren Schädelgrube (Oi und Matsumoto 1987; Di Rocco *et al.*, 1996; Sgouros *et al.*, 1999; Moss 1959). Die Schwere der Deformität variiert sehr stark, je nach zusätzlicher Beteiligung weiterer Nähte (frontoethmoidal, frontosphenoidal, sphenoethmoidal) der vorderen Schädelgrube (Di Rocco *et al.*, 1996; Madeline und Elster, 1995a/b; Ousterhout *et al.*, 1990).

<sup>11</sup> Pterion: Region der Zusammenkunft von vier Knochen (Os frontale, Os temporale, Os parietale, Ala major des Sphenoids) im Bereich der Schläfe, die den Ursprung der A. cerebri media tief im Gehirn markiert.

### 1.2.1.3 Anteriorer Plagiozephalus (Vorderer Schiefschädel)



**Abbildung 5: Anteriorer Plagiozephalus: Laterale Stirn und supraorbitaler Rand auf der Seite der Synostose nach hinten fliehend, kompensatorische Vorwölbung der Gegenseite, Ohr nach vorne verschoben, Torticollis mit typischer Kopfneigung zur gesunden Seite und Gesichtsskoliose.**

Ein anteriorer Plagiozephalus (Schiefschädel, siehe Abbildung 5) liegt bei **einseitiger Synostose der Sutura coronalis (Kranznaht)** vor und stellt zirka 17% der Synostosen (Genitori *et al.*, 1994). Auf der betroffenen Seite ist die Stirn abgeflacht und die Orbita liegt höher, auf der Gegenseite kann frontal eine kompensatorische Vorwölbung („*Bossing*“) entstehen. Die laterale Stirn und der supraorbitale Rand sind auf der Seite der Synostose nach hinten fliehend gerichtet, der Jochbeinbogen ist verkürzt, das Ohr und das Felsenbein sind nach vorne verschoben und die Temporalschuppe wölbt sich hervor (Genitori *et al.*, 1994). Die Orbita ist schrägoval verzerrt und zeigt den typischen Harlekin-Aspekt: Der laterale supraorbitale Bereich ist nach oben und hinten verzogen und in Richtung der erhöht liegenden Ala major des Sphenoids geneigt. Insgesamt ist die Orbita flach.

Klinisch fällt ein Torticollis zum Ausgleich der durch die asymmetrische Augenmuskulatur bedingten Abweichung der Blickachse mit typischer Kopfneigung zur gesunden Seite auf. Aus der einseitigen Beteiligung der Koronarnaht resultiert zusätzlich meist eine um das Nasion zentrierte Gesichtsskoliose, deren Konkavität in Richtung der verknöcherten Naht zeigt. Die vordere Schädelgrube ist auf der betroffenen Seite verkürzt. Bei ausgeprägteren Formen können weitere Nähte der vorderen Schädelgrube einbezogen sein (Seeger und Gabrielson 1971; Sgouros *et al.*, 1999; Moss 1959).

#### 1.2.1.4 Posteriorer Plagiozephalus (Hinterer Schiefschädel)



**Abbildung 6: Posteriorer Plagiozephalus: Einseitig abgeflachter Hinterkopf mit bevorzugter Kopfhaltung und Schiefhals zur abgeflachten Seite, Ohr nach vorne und unten verlagert.**

Ein posteriorer Plagiozephalus (hinterer Schiefschädel, siehe Abbildung 6) ist entweder auf einen **einseitigen Verschluss der Lambdanaht** oder auf die weitaus häufigere, differentialdiagnostisch schwierig abzugrenzende, lagerungsbedingte Verformung zurückzuführen. Der angenommene Anteil echter, isolierter Lamdanahtsynostosen an allen Craniosynostosen liegt bei ~ 3%, während sekundäre Schädeldeformationen des Hinterkopfes sehr häufig vorkommen (Huang *et al.*, 1996; Pollack *et al.*, 1997; Goodrich und Argamaso 1996). Klassisch präsentiert sich der posteriore Plagiozephalus mit einseitig abgeflachtem Okziput und gleichseitig bevorzugter Kopfhaltung sowie Schiefhals zur abgeflachten Seite hin. Das Felsenbein ist, erkennbar an der Asymmetrie des äußeren Ohres, nach vorne und unten verlagert.

In Abgrenzung zu anderen isolierten Nahtsynostosen entsteht die Abweichung oft erst in den ersten Lebensmonaten (Cinalli *et al.*, 1998). Radiologisch stellt sich die Lamdanaht bei positioneller Genese oft unauffällig dar. In der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres zeigt die sekundäre Schädeldeformität eine Tendenz zu spontaner Korrektur. Auf Grund dieser Aspekte wird vorerst konservativ durch Wechsel der Schlafposition des Kindes oder externe *Orthesen*<sup>12</sup> (Helm) behandelt (Pollack *et al.*, 1997). Konservative Maßnahmen führen in 85% der Fälle eines posterioren Plagiozephalus zu einer befriedigenden Verbesserung der Deformation (Goodrich und Argamaso 1996). Die chirurgische Intervention - bei offener oder geschlossener

Lambdanaht - wird bei Versagen der konservativen Therapie wegen der prinzipiell geringeren kosmetischen Beeinträchtigung nur im Ausnahmefall oder bei - in dem Patientengut des Arbeitsbereiches für pädiatrische Neurochirurgie der Charité nicht dokumentierter - Erhöhung des intrakraniellen Druckes vor Ablauf des ersten Lebensjahres empfohlen (Goodrich *et al.*, 1995; Goodrich und Argamaso 1996; Ventureyra und Tekkök 1997; Clarren 1981; Neufeld und Birkett 1999).

### 1.2.2 Multiple Craniosynostosen

Die anatomische Nomenklatur der multiplen Craniosynostosen ist uneinheitlich. So benutzen einige Autoren den Begriff ‚Brachycephalus‘ (Kurz-/Breitschädel) synonym mit ‚Turrizephalus‘ (Turmschädel) oder ‚Akrozecephalus‘ (Spitzschädel) bei Synostose der Koronar- oder Lamdanaht beidseits. Manche Autoren verwenden den Begriff ‚Turrizephalus‘ (Turmschädel) nur bei gleichzeitiger Synostose von Koronar- und Lamdanaht beidseits.

Die Bezeichnungen ‚Oxyzecephalus‘ oder ‚Akrozecephalus‘ (Spitzschädel) werden ebenfalls synonym gebraucht, jedoch unterschiedlich abgegrenzt. In der Regel beziehen sie sich vor allem auf die beidseitige Synostose der Koronar- und einer weiteren Naht, meist der Sagittalnaht (Pfeilnaht), können jedoch auch die Fusion aller Schädelnähte bezeichnen (Cohen 1986).

#### 1.2.2.1 Brachycephalus (Kurz-/Breitschädel)/Turrizephalus (Turmschädel)

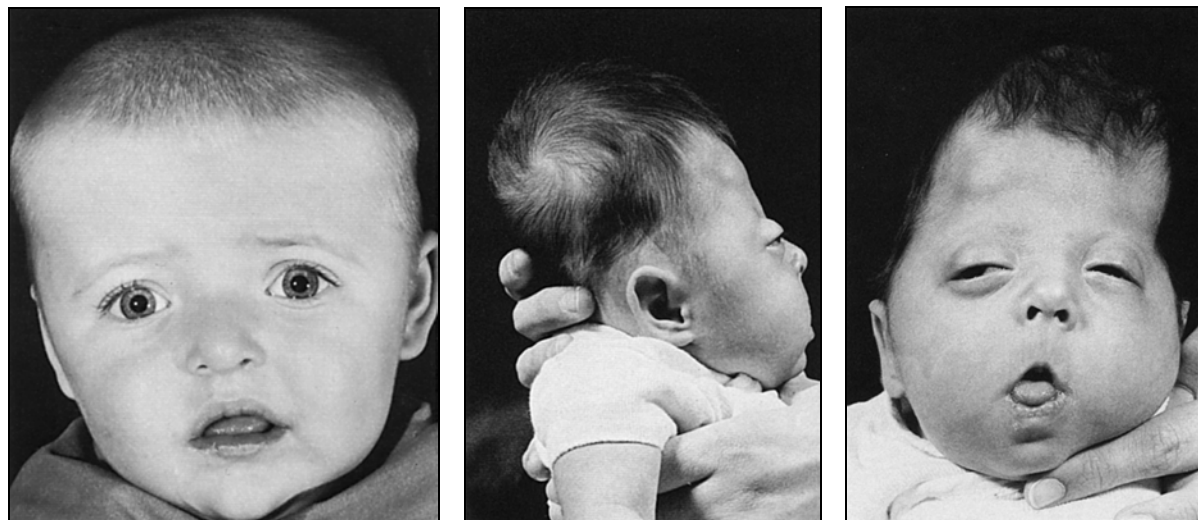
Beim Brachycephalus (Breitschädel, siehe Abbildung 7) sind beidseitig jeweils die Sutura coronalis (Kranznaht) oder die Lambdanaht oder beide Nähte vorzeitig verknöchert. Dies führt zu einem kurzen, breiten (Brachycephalus) und oft hohen (Turrizephalus) Schädel. Die vordere Schädelgrube ist verkürzt, die Fossae temporales sind geweitet (Sgouros *et al.*, 1999; Moss 1959). Die Stirn ist ungewöhnlich breit und hoch und nach hinten abgeflacht mit deutlicher Impression des supraorbitalen Randes und der Nasenwurzel. Hypertelorismus liegt häufig, echter Exorbitismus bei der mildereren isolierten Craniosynostose selten vor. Der Hinterkopf ist abgeflacht und die hintere parietale Region ist schmal. Der laterale Teil der Pars petrosa liegt niedriger, was mit tief sitzenden Ohren einhergeht.

Eine bilaterale Stenose der Kranznaht zeigt sich in rund 6% der Craniosynostosen und kommt in 14% der Fälle familiär vor (Lajeunie *et al.*, 1995a). Die bilaterale Beteiligung der Sutura coronalis kann isoliert auftreten, ist jedoch auch die häufigste Konfiguration von sekundären

---

<sup>12</sup> „Orthese f: orthopädischer Apparat, der zur Stabilisierung, Entlastung, Ruhigstellung, Führung oder Korrektur von Gliedmaßen oder Rumpf dient.“ In: Pschyrembel. Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage, Berlin: Walter

Craniosynostosen und sollte im Hinblick auf ein übergeordnetes Syndrom genetisch abgeklärt werden (Thompson und Hayward 1999).



**Abbildung 7: Links: Brachyzephalus. Mitte und rechts: Turrizephalus mit beidseitiger Synostose der Sutura lambdae und coronalis: Stirn hoch und nach hinten abgeflacht, Hinterkopf abgeflacht, deutliche Impression des supraorbitalen Randes und der Nasenwurzel, Hypertelorismus, tief sitzende Ohren (Cohen 1986).**

### 1.2.2.2 Oxyzephalus (Spitzschädel)

Der Oxyzephalus (Spitzschädel) wird durch die nicht notwendigerweise zeitgleich klinisch wirksam werdende Craniosynostose **der Sutura coronalis (Kranznaht) beidseits und der Sagittalnaht (Pfeilnaht)** verursacht. Die Inzidenz des Oxyzephalus variiert in der Literatur zwischen 6% und 82% (Genitori *et al.*, 1995). Extrem hohe Frequenzen finden sich in Nordafrika.

Der Begriff des Oxyzephalus wird auch bei anderen multisuturalen Craniosynostosen bei bestimmten genetischen Syndromen verwendet (Renier und Marchac 1995), wenn die Synostosen der Kranz- und der Pfeilnaht formprägend sind, auch wenn andere Nähte zusätzlich beteiligt sind. Der Oxyzephalus bildet sich oft erst im zweiten Lebensjahr aus und die Diagnose wird vergleichsweise spät gestellt. Die Stirn ist verkleinert und seitlich fliehend und zusätzlich nach okzipital geneigt mit resultierender Öffnung des frontonasalen Winkels. Der supraorbitale Rand ist wie bei der Frontalnahtsynostose eingesunken und erzeugt den Eindruck eines Exophthalmus. Im Gegensatz zum Brachyzephalus besitzt der Hinterkopf eine normale Kontur und das Pterion und die kleinen Keilbeinflügel befinden sich an üblicher Stelle.

Intrakranieller Hypertonus kommt beim Oxyzephalus von allen Craniosynostosen besonders oft vor und ist generell häufiger bei multisuturalen aber auch bei einfachen Craniosynostosen zu finden (Renier *et al.*, 2000; Renier *et al.*, 1982; Cohen und Persing 1998; Hockley *et al.*, 1988).

### **1.2.2.3 Seltene Typen**

Assoziationen von Skaphozephalus und Plagiozephalus, Plagiozephalus und Trigonozephalus oder Trigonozephalus und Skaphozephalus werden gelegentlich, in ihrer klinischen Ausprägung auch zeitlich versetzt, beobachtet. Ein kausaler Zusammenhang ist bisher nicht geklärt.

## **1.2.3 Sekundäre Craniosynostosen**

Craniosynostosen sind Bestandteil von über 140 in der Literatur beschriebenen Erkrankungsbildern (Thompson und Hayward 1999). Rund 15% aller Craniosynostosen sind wichtiger oder definierender Bestandteil eines genetischen Syndroms (Renier *et al.*, 2000).

### **1.2.3.1 Crouzon Syndrom (Dysostosis craniofacialis)**

Dieses von Louis E. O. Crouzon 1912 beschriebene Syndrom (siehe Abbildung 8) betrifft hauptsächlich Gesicht und Schädel (Crouzon 1912). Die auffälligsten Merkmale sind ein unterentwickeltes Mittelgesicht mit ungenügender Tiefe der Augenhöhlen und nachfolgendem Exorbitismus, ein verkürztes Jochbein bei maxillärer Hypoplasie, die umgekehrte Bissstellung und der Hypertelorbitismus (Arnaud *et al.*, 1999; Renier *et al.*, 2000).

Auf Schädelebene zeigt sich meist eine **beidseitige Synostose der Sutura coronalis (Brachycephalus)**, aber auch andere Nähte können involviert sein (**einseitige Synostose der Sutura coronalis, Sagittalnahtsynostose**) bis hin zu einer **Pansynostosis** oder einem **Kleeblattschädel** (Cinalli *et al.*, 1995; Kreiborg *et al.*, 1993). Die multiple Beteiligung der Schädelnähte erklärt das häufige Auftreten eines intrakraniellen Hypertonus beim Crouzon-Syndrom (Renier *et al.*, 1982; Thompson *et al.*, 1995).

Der Verschluss der Lamdanaht in den ersten 24 Lebensmonaten bzw. die damit verbundene Reduktion des Volumens der hinteren Schädelgrube wird auch herangezogen, um die häufig (in 72,7%) assoziiert vorkommende chronische Einklemmung der Kleinhirntonsillen<sup>13</sup> zu erklären (Cinalli *et al.*, 1995).

---

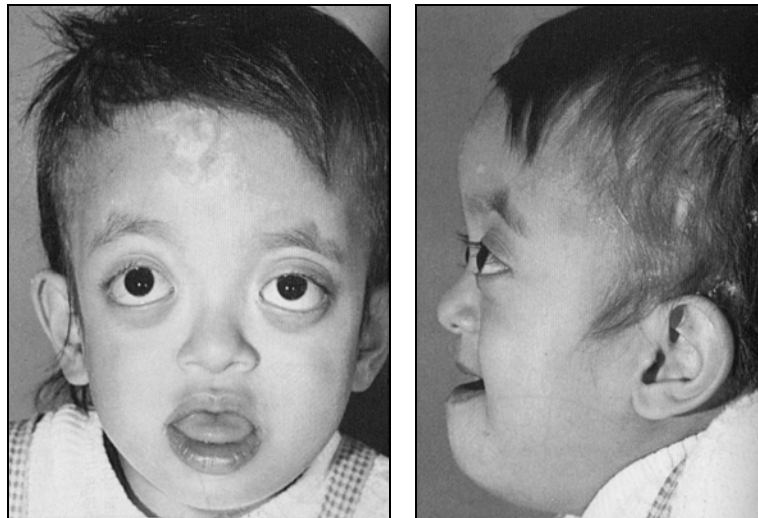
<sup>13</sup> Von einer unteren Einklemmung der Kleinhirntonsillen spricht man, wenn es auf Grund eines Anstiegs des intrakraniellen Druckes zu einer Verschiebung der Kleinhirntonsillen durch das Foramen magnum kommt mit

Ein wesentlicher Aspekt aller Syndrome liegt im erheblichen Korrekturverlust nach primärer Operation, der in der Regel zumindest eine Korrekturoperation erforderlich macht (Wong *et al.*, 2000). Auf Grund der offensichtlich geringeren Dynamik des fehlgerichteten Wachstums am wenigsten davon betroffen erscheint das Crouzon-Syndrom, das oft auch mit einer Operation ausreichend zu korrigieren ist (Wong *et al.*, 2000).

Die Schädelnahtsynostosen existieren beim Crouzon-Syndrom meistens noch nicht bei Geburt. Die Kranznaht- und Sagittalnahtsynostosen erscheinen ungefähr um das erste Lebensjahr, die der Lambdanaht später im Leben (Cinalli *et al.*, 1995). Dennoch gibt es auch früh auftretende und schwere Formen mit deutlicher frontofazialer Unterentwicklung. Bei ausgeprägtem Exorbitismus besteht ein hohes Risiko zu einer Expositionskeratitis, in extremen Fällen ist eine Luxation der Augäpfel möglich. Die Impression der Maxilla kann zur Verlegung der Luftwege mit zwingender Mundatmung führen (Renier *et al.*, 2000).

Extrakranielle Merkmale sind die Fusion von Halswirbeln, insbesondere im Bereich C2-3, und eine Ankylose der Ellenbogengelenke (Kreiborg 1981).

Die Inzidenz des Crouzon-Syndroms liegt bei ungefähr 1:25.000 Geburten (Lajeunie *et al.*, 1999) und der Anteil an familiären Fällen variiert in der Literatur zwischen 44% und 67% (Kreiborg 1981; Atkinson 1937), die übrigen entstehen als Neumutationen. Die Übertragung erfolgt autosomal-dominant. Die Ausprägung ist sehr unterschiedlich und sowohl schwere als auch milde Formen können in derselben Familie beobachtet werden. Die Lokalisation des Crouzon-Syndroms wurde auf dem Chromosom 10q25.3-q26 nachgewiesen (Preston *et al.*, 1994). Es wird verursacht durch multiple Mutationen in der extrazellulären Domäne des Gens, das den Fibroblasten-Wachstums-Faktor-Rezeptor-2 (FGFR 2) kodiert (Reardon *et al.*, 1994). Folge ist eine Autoaktivierung des Rezeptors. Heutzutage sind bei annähernd 60% der Patienten mit Crouzon-Syndrom derartige Mutationen identifiziert worden (Renier *et al.*, 2000; Lajeunie *et al.*, 1999).



**Abbildung 8: Crouzon-Syndrom: Brachyzephalus, unterentwickeltes Mittelgesicht, maxilläre Hypoplasie, umgekehrte Bissstellung und Exorbitismus (Cohen 1986).**

### **1.2.3.2 Pfeiffer-Syndrom (Akrozephalosyndaktylie Typ 5)**

Dieses Syndrom wurde 1964 von Rudolf A. Pfeiffer beschrieben (Pfeiffer 1964). Es handelt sich hierbei um eine Assoziation von kraniofazialen Synostosen mit Anomalien der Hände und Füße (siehe Abbildung 9).

Auf Schädelebene zeigt sich fast immer eine **bilaterale Synostose mit Brachyzephalus**, häufig ein **Turrizephalus** und selten ein **Kleeblattschädel**. Die verkürzte Schädelbasis geht mit Orbitostenosis einher und kann zu extremer Proptosis und Exorbitismus führen (Moore *et al.*, 1995). Die Hypoplasie des Mittelgesichts verstärkt die Augenproblematik und führt in besonders schweren Fällen zu signifikanter Kompression der oberen Luftwege mit folgenschwerer respiratorischer Behinderung. Die Ventrikel sind fast immer dilatiert, makroskopische zerebrale Anomalien liegen in der Regel jedoch selten vor. Daumen und große Zehen sind vergrößert und stark verbreitert und zeigen eine Varusdeviation; unterschiedliche Grade bindegewebiger Syndaktylien sind möglich. Spinale Anomalien, z.B. die Fusion von Halswirbeln, und Ankylose der Ellenbogengelenke kommen vor (Arnaud *et al.*, 1999).



Im Kontrast zu dem erstmals von Pfeiffer beschriebenen benignen Verlauf (Pfeiffer 1964) hat Cohen Subpopulationen mit hochgradig ausgeprägter klinischer Symptomatik, schlechter Prognose und frühem letalen Ausgang beobachtet und folgende Einteilung aufgestellt (Cohen 1993; Moore *et al.*, 1995):

-Typ 1: Klassisches Pfeiffer-Syndrom, befriedigende Prognose

-Typ 2: Kleeblattschädel, schlechte Prognose

-Typ 3: Kein Kleeblattschädel, multisuturale Beteiligung, schlechte Prognose

Die Häufigkeit des Pfeiffer-Syndroms wird auf 1:200.000 geschätzt (Arnaud *et al.*, 1999). Die Übertragung erfolgt autosomal-dominant mit kompletter Penetranz und variabler Ausprägung. 41% kommen familiär vor (Renier *et al.*, 2000). Das Pfeiffer-Syndrom ist genetisch heterogen, es sind zwei Orte beschrieben worden: auf Chromosom 8p11.2-p12 (Robin *et al.*, 1994) und 10q25.3-q26 (Schell *et al.*, 1995). Drei Gene werden mit der Störung in Zusammenhang gebracht: Eine einzelne wiederholt auftretende Mutation (Pro252Arg) des FGFR1-Gens (Muenke *et al.*, 1994), mehrere unterschiedliche Mutationen des FGFR2-Gens (Lajeunie *et al.*, 1995b; Rutland *et al.*, 1995) (Exons IIIa und IIIc betreffend) und FGFR3-Gens (Pro250Arg) sind festgestellt worden. Einige dieser Mutationen sind identisch mit denen des Crouzon-Syndroms, so dass zusätzlich beteiligte Gene vermutet werden, die die klinische Ausprägung der beiden Krankheiten unterschiedlich beeinflussen. Unter allen untersuchten klinischen Fällen der vorliegenden Studie lag bei 60% eine Mutation vor (Renier *et al.*, 2000). Es scheint, dass die Mutationen des FGFR2 im Allgemeinen zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Phänotyps führen (Lajeunie *et al.*, 1995b; Renier *et al.*, 2000).

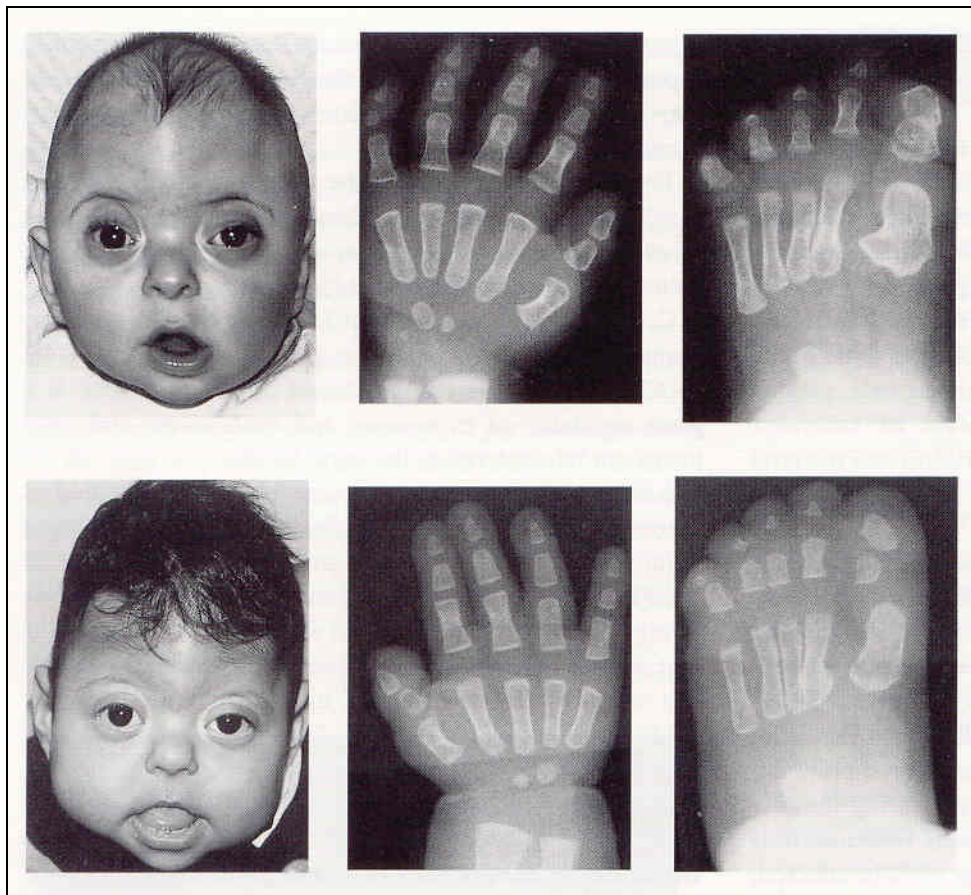


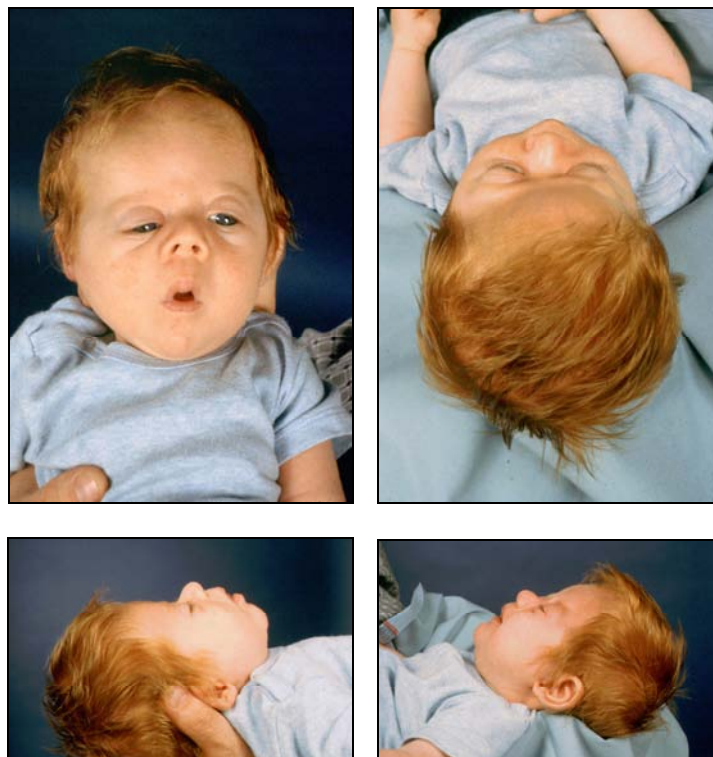
Abbildung 9: Pfeiffer-Syndrom: Brachyzecephalus, Hypoplasie des Mittelgesichts und Exorbitismus sowie Anomalien der Hände und Füße (Arnaud *et al.*, 1999).

### 1.2.3.3 Saethre-Chotzen-Syndrom (Akrozephalosyndaktylie Typ 3)

Beschrieben wurde diese Syndromeinheit von Haakon Saethre 1931 und F. C. Chotzen 1932 (Saethre 1931; Chotzen 1932). Sie ist charakterisiert durch eine Assoziation von Kranznahtsynostose, maxillärer Hypoplasie, Ptosis und Ohranomalien (siehe Abbildung 10). Meist handelt es sich bei der Kraniosynostose um einen **Brachyzecephalus**, in einigen Fällen um einen **Plagiozecephalus** mit Gesichtsskoliose oder sogar um einen **Oxyzecephalus**. Nicht immer ist eine Craniosynostose präsent. Die Mittelgesichtshypoplasie fällt meistens mild aus. Kennzeichnend sind weiterhin ein tiefliegender frontaler Haaransatz, Ptosis, Strabismus, Hypertelorismus und Deviation des Nasenseptums. Die Ohren sind klein und rund mit prominenten Crus helices. Charakteristisch ist ein breiter Hallux valgus, während die Daumen entweder gar nicht betroffen sind oder hingegen kurz, flach und abgewinkelt vorkommen. Manche weisen Bindegewebssyndaktylien, insbesondere des zweiten interdigitalen Zwischenraums an den Händen oder Füßen auf (Arnaud *et al.*, 1999). Seltene skelettale

Anomalien sind eine radioulnare Synostose oder die Fusion von Wirbeln (Reardon und Winter 1994).

Auch das Saethre-Chotzen-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Die Penetranz ist inkomplett und die Ausprägung variabel. 42% kommen familiär vor (Renier *et al.*, 2000). Das betroffene Gen kodiert den Transkriptionsfaktor TWIST. Im Zusammenhang mit dem Saethre-Chotzen-Syndrom wurden multiple Mutationen dieses Gens identifiziert (El Ghouzzi *et al.*, 1997). Das Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 7 (7p21) (Bructon *et al.*, 1992; Renier *et al.*, 2000).



**Abbildung 10: Saethre-Chotzen-Syndrom: Anteriorer Plagiozephalus mit Gesichtssymmetrie, eingesunkener supraorbitaler Rand, Ptosis, offene Bissstellung.**

#### 1.2.3.4 Apert-Syndrom (Akrozephalosyndaktylie Typ 1)

Erstmals beschrieben wurde diese Form der Akrozephalosyndaktylie von Eugène C. Apert 1906 (Apert 1906). Das Syndrom (siehe Abbildung 11) ist leicht an den vergesellschafteten symmetrischen Syndaktylien der Hände und Füße zu erkennen, deren Schweregrad nach Cohen und Kreiborg eingestuft werden kann: Typ 1 ist die Syndaktylie der mittleren drei Finger, Typ 2 die Syndaktylie der Finger 2-5 und Typ 3 ist die Syndaktylie aller fünf Finger (Cohen und Kreiborg 1995). Es kommen sowohl kutane als auch knöcherne Syndaktylien vor (Schauerte und Aubin 1966).

Die kraniofaziale Beteiligung, meist ein Akrobrachyzephalus mit Hypoplasie des Mittelgesichts, zeigt sich immer direkt nach der Geburt und fällt erheblich schwerer aus als bei anderen kraniofazialen Syndromen. Der Kopf erscheint hoch und in anteroposteriorer Richtung verkürzt. Der Hinterkopf ist deutlich abgeflacht. Die **Sutura coronalis ist beidseitig** verknöchert, obgleich in seltenen Fällen auch nur eine **einseitige Synostose der Sutura coronalis** vorliegen kann oder gar keine Craniosynostose, so dass bei letzterem auch keine Schädeldeformation auffällt. In den ersten Lebensmonaten und -jahren können weitere Nähte einbezogen werden und die Synostosen fortschreiten (Kreiborg und Cohen 1990). Im Gegensatz zum Crouzon-Syndrom indessen schließt sich die Sagittalnaht viel später und die Lamdanaht ist selten (in 1,9% d. F.) involviert (Cinalli *et al.*, 1995). Eine Gaumenspalte wurde in 42% der Fälle beobachtet (Lajeunie *et al.*, 2000). Eine Fusion von Halswirbeln tritt in zwei Drittel der Fälle auf (Thompson *et al.*, 1996; Kreiborg *et al.*, 1992). Die offene Bissstellung und Syndaktylien aller vier Gliedmaßen tragen zur Unterscheidung vom Crouzon-Syndrom bei.

Assoziierte Beteiligungen des ZNS (partiell oder komplettes Fehlen des Corpus Callosum, Zyste oder Agenesie des Septum pellucidum, Ventrikulomegalie, gyrale Anomalien, fehlentwickelte limbische Strukturen) sind häufiger als bei anderen Syndromen mit Craniosynostosen zu finden (Cohen und Kreiborg 1990; Renier *et al.*, 1996). Nur 25% der Patienten mit Apert-Syndrom haben im MRT ein normal erscheinendes Gehirn. Die meisten Patienten mit Apert-Syndrom sind mental retardiert.

Malformationen des Corpus callosum und die Größe der Ventrikel scheinen keine Rolle zu spielen, während Anomalien des Septum pellucidum mit der geistigen Entwicklung korreliert sind. Die eigentlich benignen Anomalien des funktionslosen Septum pellucidum scheinen kennzeichnend für assoziierte entscheidendere Fehlbildungen des Gehirns zu sein. Ein operativer Eingriff vor dem ersten Lebensjahr geht mit einem bedeutend besseren mentalen Ergebnis einher. Ebenso beeinflusst ein qualitativ anspruchsvolles psychosoziales und familiäres Umfeld die mentale Prognose günstig, die beim Apert-Syndrom schlechter als bei anderen Syndromen mit Craniosynostosen ausfällt (Renier *et al.*, 1996; Arnaud *et al.*, 1999).

Das Auftreten des Apert-Syndroms wird auf 1:55.000 Geburten geschätzt (Renier *et al.*, 1996; Lajeunie *et al.*, 1999). Die große Mehrheit der Fälle tritt sporadisch durch Neumutationen auf, begünstigt durch hohes väterliches Alter bei der Konzeption (Moloney *et al.*, 1996). Die Vererbung ist selten auf Grund der eingeschränkten Reproduktionsfähigkeit der Patienten. Es wurde jedoch in einigen Fällen von einer autosomal-dominanten Übertragung mit kompletter Penetration berichtet. Die Lokalisation des Apert-Syndroms wurde auf dem Chromosom

10q25.3-q26 nachgewiesen. Bei fast allen untersuchten Patienten wurde eine FGFR2-Genmutationen (entweder Ser252Trp oder Pro253Arg) als Ursache für das Apert-Syndrom festgestellt (Lajeunie *et al.*, 2000; Wilkie *et al.*, 1995). Das auf zwei Kodons beschränkte, sehr eingegrenzte und spezifische Mutationsspektrum zeigt eine variable klinische Ausprägung und steht im Kontrast zu den multiplen Mutationen des FGFR2-Gens anderer Craniosynostosen (Arnaud *et al.*, 1999; Renier *et al.*, 2000).



**Abbildung 11: Apert-Syndrom: Obere Reihe: Hoher, verkürzter Schädel, meist Akrobrachyzecephalus mit abgeflachtem Hinterkopf und Hypoplasie des Mittelgesichts, Gaumenspalte. Mittlere und untere Reihe: symmetrische Syndaktylien der Hände und Füße.**

### 1.3 Aktuelle Praxis der Kopfumformung

Die chirurgische Behandlung von Craniosynostosen strebt eine Korrektur der abweichenden Erscheinung an. Das Ausmaß der Umformung soll möglichst das weiterhin disproportionierende Wachstum des Schädels berücksichtigen. Im Endergebnis beabsichtigt sie, sich der normalen Anatomie des knöchernen Schädels und der Stirn weitgehend anzunähern und ein mechanisch ungehindertes Wachstum des Gehirns zu gewährleisten (Collmann *et al.*, 1999).

Der optimale Operationszeitpunkt und die geeignete Operationstechnik richten sich nach der Art der Craniosynostose, ihrer Wachstumsdynamik und dem Alter des Patienten. Chirurgische Ziele müssen für jeden Patienten einzeln nach einer sorgfältigen Risiko-Nutzen-Abwägung definiert werden (Marsh *et al.*, 1991). Unbedingt empfohlen wird die Operation, wenn der Spontanverlauf funktionelle Folgeschäden erwarten lässt (Hayward *et al.*, 1999). Manifeste Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes stellen eine absolute Operationsindikation dar (Tuite *et al.*, 1996a/b).

Lange Zeit wurde versucht, regelrechtes Wachstum durch einfache Eröffnung bzw. Entfernung der betroffenen Naht wiederherzustellen (Shillito und Matson 1968). Diese sogenannte Suturektomie wurde verlassen, da das Schädelknochenwachstum anscheinend einem weitflächigen, abnormen, intrinsischen Muster folgt, das so nicht beeinflusst werden kann (Marsh *et al.*, 1991; David *et al.*, 1982; Friede *et al.*, 1986; Collmann *et al.*, 1999).

In der steten Auseinandersetzung bezüglich der Entwicklung geeigneter Operationsmethoden und durch die Erfahrungen in der Behandlung von Craniosynostosen haben sich binnen der letzten drei bis vier Jahrzehnte die von Paul Tessier entwickelten und u.a. von Daniel Marchac und Dominique Renier modifizierten Standards etabliert (Tessier 1967; Renier *et al.*, 2000; Marchac und Renier 1980; Marchac und Renier 1979), die mit geringfügigen Modifikationen weithin angewandt werden (Jane und Francel 1995; Roddi *et al.*, 1993; Kanev *et al.*, 1995).

Folgende Grundtechniken werden bei der chirurgischen Behandlung von Craniosynostosen genutzt (Collmann *et al.*, 1999):

- Die „passive Umformung“, die durch Schwächung seiner knöchernen Hülle ausschließlich die expandierenden Kräfte des wachsenden Gehirns zur Formgebung nutzt. Dieses Prinzip wird bei Streifenkraniektomien und Fragmentierungstechniken eingesetzt.



- Die „aktive Umformung“ durch Verschiebung, Umformung und Fixierung von Knochenfragmenten zur direkten Volumenvergrößerung. Beispiele sind das *frontoorbitale Advancement* und die knöcherne Schädelrekonstruktion durch Multisegmenttechnik, die kombiniert (totale Rekonstruktion des Schädels) oder isoliert durchgeführt werden können.

Der geeignete Zeitpunkt für eine chirurgische Intervention wird zwischen dem 4. und 12. Lebensmonat angegeben (Ghali *et al.*, 2002): Vorteile einer frühzeitigen Operation liegen in der frühen Druckprävention durch den Volumengewinn - das kindliche Gehirn erfährt im ersten Lebensjahr über 50% seiner gesamten postnatalen Größenzunahme - und der hohen osteoplastischen Kapazität des Schädels (Di Rocco und Velardi 1995), die durch den spontanen Verschluss von Knochenlücken weniger komplizierte Verfahren in den ersten Lebensmonaten zulässt (einfache Entfernung des Knochens, *floating-bone-flap*-Techniken<sup>14</sup>). Die osteogene Potenz von Dura und Kopfhaut ist in dieser Entwicklungsphase größer (Persing *et al.*, 1981; Marchac *et al.*, 1994). Von Nachteil ist die Verlängerung der Phase des möglichen Korrekturverlustes (Friede *et al.*, 1986; Marsh *et al.*, 1991; Wall *et al.*, 1994). Das allgemeine Risiko einer chirurgischen Intervention liegt bei jüngeren Kindern, insbesondere durch das geringere Blutvolumen und die Sensibilität des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes deutlich höher (Faberowski *et al.*, 2000).

Mit zunehmendem Alter nehmen diese Risiken ab, Patienten können dann aber bereits Perioden eines erhöhten intrakraniellen Druckes erlitten haben. Das Potenzial zur Reossifikation und die Wachstumsrate des Gehirns nehmen bis zum Ende des ersten Lebensjahres ebenfalls deutlich ab, so dass sich die Umformung danach wesentlich komplexer gestaltet, um persistierende Knochenlücken zu vermeiden (Marchac *et al.*, 1994). Unter Beachtung dieser Faktoren und Berücksichtigung des natürlichen Verlaufes der Erkrankung, der psychosozialen Auswirkungen und der Risiken eines ausgedehnten chirurgischen Eingriffs wurden von Haberl folgende Richtlinien (siehe Tabelle 1) zur Wahl des Operationszeitpunktes und der -technik vorgeschlagen (Haberl *et al.*, 2004), die anknüpfend in Abschnitt 1.3.1 erläutert werden.

---

<sup>14</sup> Floating-bone-flap-Techniken: Techniken der schwimmenden Knochenstücke. Die Knochenstücke werden nicht stabil befestigt, sondern auf der Dura belassen bzw. mit ihr vernäht.

Alter Synostosentyp	< 6 Monate	6-10 Monate	> 10 Monate
Sagittalnahtsynostose	Biparietale Kraniektomie	Biparietale Kraniektomie und floating bone flaps	Komplette Umformung
Einseitige Synostose der Sutura coronalis	Frontoorbitale Umformung	Frontoorbitale Umformung	Frontoorbitale Umformung
Beidseitige Synostose der Sutura coronalis	Frontoorbitales Advancement	Frontoorbitales Advancement	Komplette Umformung
Frontalnahtsynostose	Frontoorbitale Umformung	Frontoorbitale Umformung	Komplette Umformung
Lamdanahtsynostose	Okzipitales Advancement	Okzipitales Advancement	Parietookzipitale Umformung
Multiple Synostosen	Komplette Umformung	Komplette Umformung	Komplette Umformung

Tabelle 1: Wahl der Operationstechnik in Abhängigkeit vom Alter und Typ der Craniosynostose (Haberl *et al.*, 2004).

### 1.3.1 Beschreibung der klassischen Operationstechniken

#### 1.3.1.1 Kraniektomie

Die Kraniektomie beabsichtigt, die direkte Expansion des Gehirns und der Dura an der von Knochen befreiten Stelle zuzulassen und den verbleibenden Schädelknochen so zu schwächen, dass er dem wachsenden Gehirn nachgibt. Schmale Streifen- oder Nahtektomien sind obsolet.

Bei der biparietalen Kraniektomie oder weiten Vertexektomie (siehe Abbildung 12) zur Behandlung eines Skaphozephalus werden zwei symmetrische Knochenstücke unterschiedlicher Breite zu beiden Seiten des Sinus sagittalis entfernt, die von der Koronar- bis zur Lamdanaht reichen. Das verbleibende Knochenstück, das den Sinus longitudinalis bedeckt, wird anschließend entfernt, so dass eine Lücke mit einer Gesamtweite von ~ 10 cm entsteht. In der temporalen Übergangsregion werden fassdaubenartige Einschnitte bis zur Sutura squamosa hinzugefügt (Haberl *et al.*, 2004).

Bei über 6 Monate alten Patienten, bei denen man sich der Technik der *floating-bone-flaps*<sup>15</sup> bedient, werden die entnommenen Knochenstücke gekürzt, rotiert und auf die parietale Dura der Gegenseite genäht, um eine vorteilhaftere Kontur unter Betonung der Parietalhöcker zu erreichen. Diese Methode schafft unter Berücksichtigung der initial durchgeführten ausgedehnten Kraniotomie eine bilaterale Lücke von annähernd 14 cm Weite.

<sup>15</sup> floating-bone-flaps: schwimmende Knochenstücke



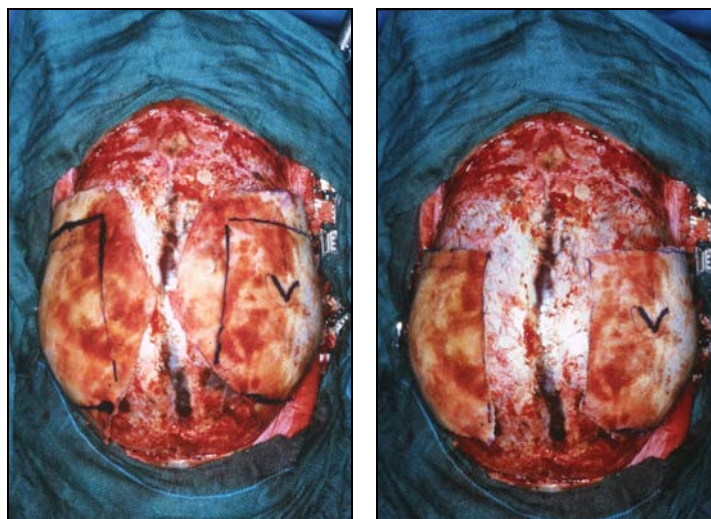


Abbildung 12: Biparietale Kraniektomie mit *floating bone flaps*.

Bei der im Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie der Charité nicht praktizierten totalen Vertexektomie wird das gesamte Schädeldach zwischen Koronar- und Lamdanaht vollständig reseziert, wobei die squamösen Nähte eine Grenze darstellen. Die Reossifikation beginnt zwei bis drei Wochen nach der Operation mit kleinen, im Verlauf konfluierenden Inseln von der Dura aus. Bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose kann bis zum 6. bis 7. Lebensmonat eine subtotale Vertexektomie von 8-12 cm durchgeführt werden, da auch große Knochendefekte meist bis zum ersten Lebensjahr verknöchern (Smith und Tondury 1978). Nach dem 6. bis 7. Lebensmonat können ausgedehnte ersatzlose Knochenentnahmen zu bleibenden Defekten führen.

### 1.3.1.2 Pi-procedure

Die *pi-procedure* (siehe Abbildung 13) kombiniert die „passive Umformung“ mit aktiver Remodellierung (Jane *et al.*, 1978; Vollmer *et al.*, 1984). Beim Standardverfahren werden zwei großzügige paramediane Kraniektomien zwischen Koronar- und Lamdanaht mit einer querverlaufenden Kraniektomie bis in die Temporalregion im Bereich des Bregmas verbunden, so dass sich die Gestalt des griechischen Buchstaben  $\pi$  bildet. Nachdem der  $\pi$ -förmige Knochenflügel im Ganzen oder in Form von zwei L-förmigen Fragmenten herausgenommen wurde, wird die Dura vom frontalen Knochen, von der Koronar- und Sagittalnaht abpräpariert, so dass sie frei beweglich ist und gut ausweichen kann. Der mittlere Knochenstreifen wird dann zum frontalen Knochen bewegt und dort angenäht, so dass Zugnähte entstehen. Es resultiert eine unmittelbare Verkürzung des longitudinalen Durchmessers um 1-2,5 cm mit einer gleichzeitigen kompensatorischen Erweiterung lateral im Bereich der parietalen Kraniektomien. Die lateralen Knochenstücke werden zurechtgeschnitten und dann locker wieder auf der Dura angebracht um

die parietalen Defekte zu schließen (Jane *et al.*, 1978; Collmann *et al.*, 1999). Diese Methode zeigt besonders bei drei bis sechs Monate alten Kindern mit Skaphozephalus sehr gute Ergebnisse (Kanev und Lo 1995; Boop *et al.*, 1996).

Dieses Verfahren kann modifiziert oder ergänzt werden. Beispiele dafür sind sprossenförmige Einschnitte an den Knochenrändern, um die weitere Expansion zu erleichtern, die *reverse pi procedure*<sup>16</sup> bei kompensatorischer posteriorer Ausbeulung, eine Kombination aus *pi*- und *reverse-pi-procedure* und die zusätzliche Modellierung des frontalen und okzipitalen Knochens (Persing und Jane 1996; Jane und Francel 1995; Vollmer *et al.*, 1984; Collmann *et al.*, 1999).

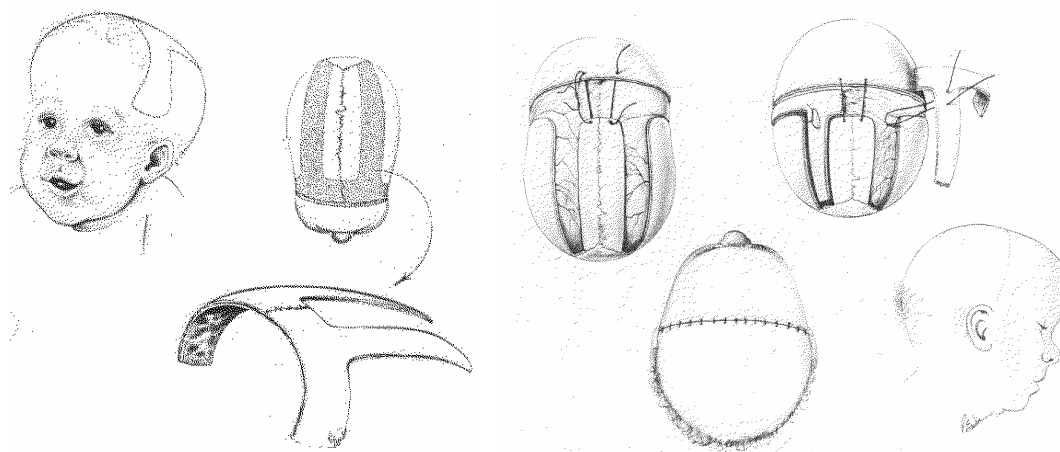


Abbildung 13: *Pi-procedure* (Jane *et al.*, 1978): Zwei paramediane Kraniektomien zwischen Koronar- und Lamdanaht mit einer querverlaufenden Kraniektomie bis in die Temporalregion im Bereich des Bregmas, so dass sich die Gestalt des griechischen Buchstaben  $\pi$  ergibt. Der mittlere Knochenstreifen wird dann zum frontalen Knochen bewegt und dort angenäht.

### 1.3.1.3 Fragmentierungstechnik (Morcellierungstechnik)

Die Fragmentierungstechnik schafft die Voraussetzung für eine umfangreiche durale Dekompression ohne ausgedehnte Areale des schützenden Knochens vom Gehirn entfernen zu müssen. Der knöcherne Schädel wird in mehrere Fragmente zerlegt, die nicht von der Dura abgelöst werden. Ein Netzwerk aus schmalen Streifenektomien entsteht, das die einzelnen Knochenplatten voneinander trennt (Collmann *et al.*, 1999). Ursprünglich wurde diese Technik zur Behandlung des Oxyzephalus beschrieben (King 1942). Mit einigen Änderungen wird diese Methode noch zur Behandlung des Skaphozephalus und Oxyzephalus eingesetzt (Greene und Winston 1988; Reddy *et al.*, 1990; Mori *et al.*, 1992).

---

<sup>16</sup> Reverse pi-procedure: umgekehrte Pi-Prozedur

### 1.3.1.4 Frontoorbitales Advancement

Das frontoorbitale *Advancement*<sup>17</sup> (siehe Abbildung 14) stellt das Standard-Verfahren (Tessier 1967; Marchac und Renier 1979; Marchac *et al.*, 1978) zur Erweiterung der vorderen Schädelgrube und zur Korrektur von symmetrischen und asymmetrischen Deformierungen der Stirn und des *supraorbitalen Bandeaues*<sup>18</sup> dar (McCarthy *et al.*, 1995; Whitaker *et al.*, 1987; Mühling *et al.*, 1989). Der frontale Knochen wird in zwei Stücken entfernt, umgeformt und vorgerückt wieder angebracht. Dies liefert eine unmittelbare Korrektur der frontalen Deformität (Collmann *et al.*, 1999).

Die Stirn wird als Zusammensetzung aus einem unteren Teil, dem *supraorbitalen Bandeau*, und einem oberen Teil, dem verbleibenden Anteil der Stirn bis zur Koronarnaht betrachtet. Diese beiden Abschnitte werden separat behandelt. Sofern nötig, wird der Schädel in der temporalen bzw. parietalen Übergangsregion anschließend ebenfalls angepasst.

Die subperiostale Dissektion wird an der Linie der Koronarnaht im Bereich des Pterions begonnen und bis zu den supraorbitalen Rändern und den vorderen Fortsätzen des Jochbeinbogens (Processus frontales ossi zygomatici) fortgeführt. Die frontozygomatikale und nasofrontale Naht werden dargestellt. Die intraorbitale Dissektion wird bis zum lateralen und medialen Canthus fortgeführt, um freien und direkten Zugang zu dem oberen Teil beider Orbitae zu erlauben.

Ein bifrontales Knochenstück wird herausgeschnitten, dessen hintere Begrenzung etwa der Koronarnaht folgt. Die kaudale Grenze folgt einer horizontalen Ebene ungefähr 1,5-2 cm oberhalb der Orbitalränder entsprechend dem oberen Rand des *frontoorbitalen Bandeaues*. Eine epidurale Dissektion wird im Bereich der Orbitadächer und nach lateral über den Keilbeinflügel hinaus in den vorderen Bereich der mittleren Schädelgrube durchgeführt. Die laterale Ausdehnung des supraorbitalen Bandeaues hängt vom Alter des Kindes ab. Die offene Koronarnaht bildet hier im Kleinkindesalter eine natürliche Grenze. Nach ihrem Verschluss kann sie im Sinne einer *Tongue-in-groove*-Technik überschritten werden. Im ersteren Falle wird im temporobasalen Winkel der Resektion der Frontalschuppe ein vertikaler Schnitt bis nahezu zur Schädelbasis angelegt. Danach wird das Bandeau über eine horizontale Schnittführung nach frontal zur Sutura frontozygomatica, entlang des inneren oberen Orbitalrandes, über die Nasenwurzel und spiegelbildlich weiter zum kontralateralen temporobasalen Winkel der

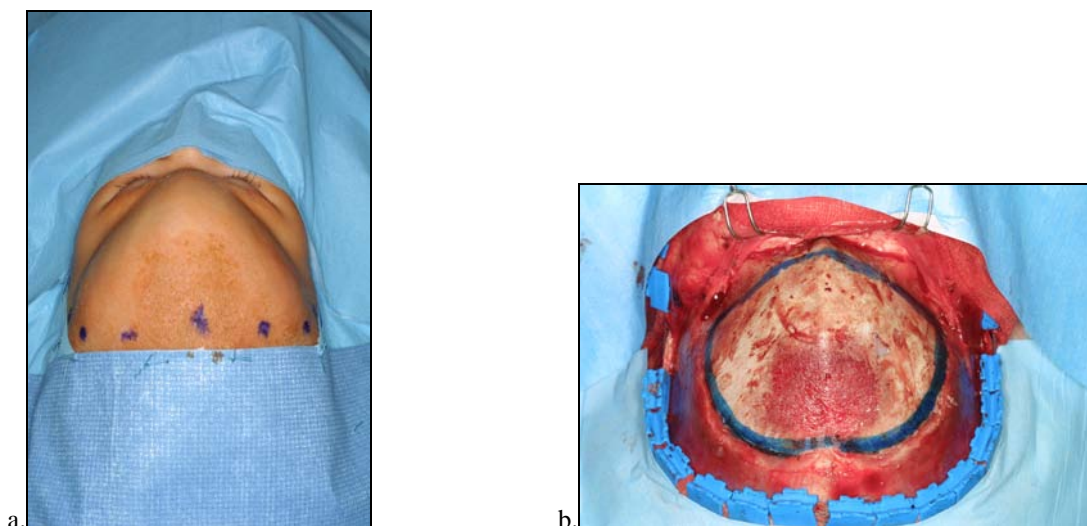
<sup>17</sup> Advancement: Vorrücken, Vorziehen

<sup>18</sup> Supraorbitales Bandeau: Stirnband

Freilegung herausgetrennt. Bei möglicher *Tongue-in-groove*-Technik werden die lateralen Enden des *Bandeaus* bis in die mittlere Schädelgrube hinein verlängert.

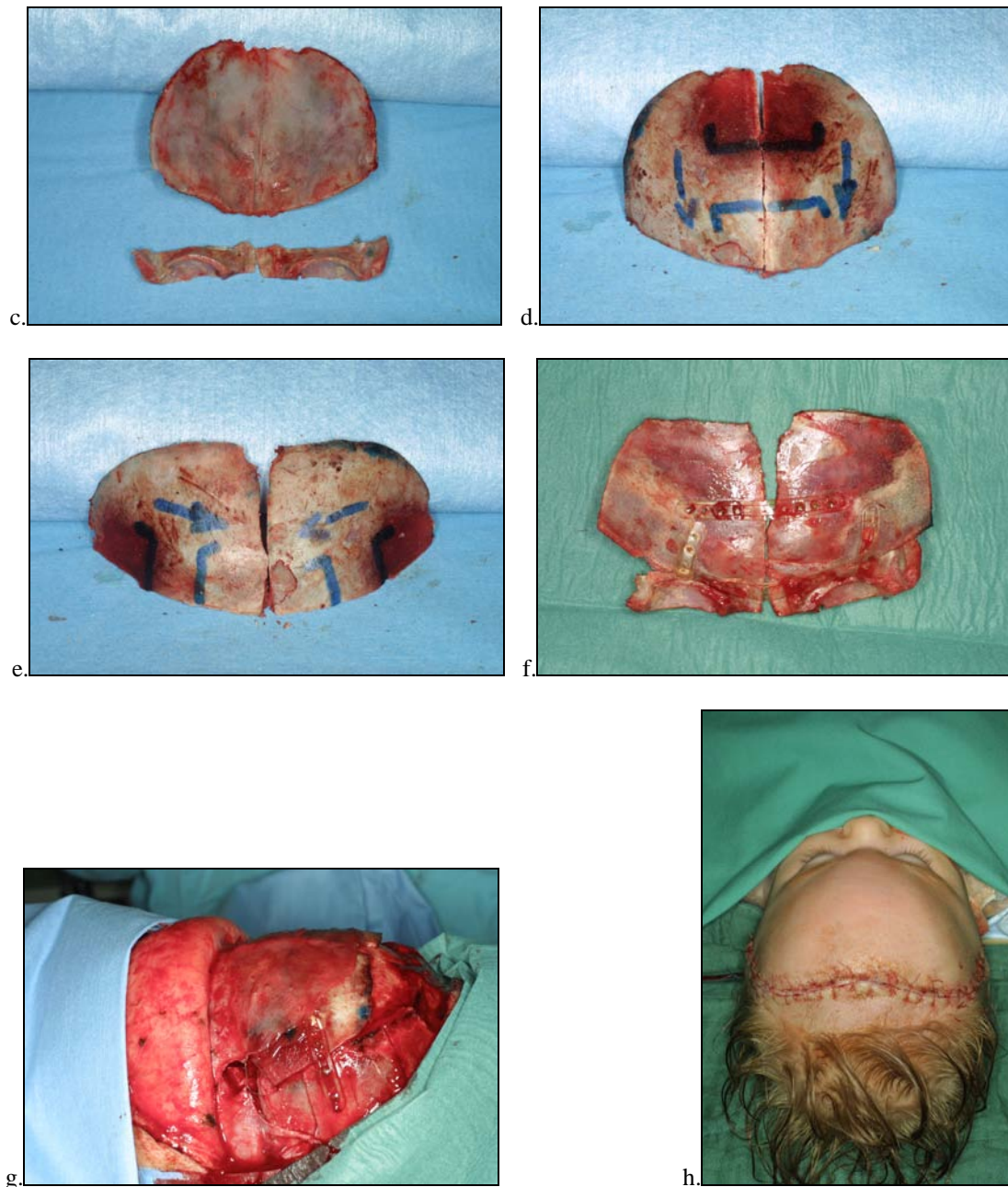
Durch Reduktion der Knochenstärke oder Zufügen multipler Mikrofrakturen mit einer Perforationszange kann der Knochen geschwächt und dann geformt werden. Das neugeformte *Bandeau* wird mit resorbierbaren Miniplatten stabil in vorgezogener Position fixiert. Eine gewisse Überkorrektur wird in Hinblick auf das fortschreitende abnorme Wachstum vorgenommen. Bei jüngeren Kindern (< 6 Monate alt) wird eine weniger starke Befestigung am Jochbeinbogen vorgeschlagen, um die Stirn auf dem Frontallappen des Gehirns „schwimmen“ zu lassen (*floating-bone-flap technique*<sup>19</sup>) (Marchac *et al.*, 1988; Marchac und Renier 1979). Bei über sechs Monate alten Kindern, wird das stabilere *tongue-in-groove advancement* gewählt. Bei extrem reduzierter Breite der Stirn, z.B. beim Trigonozephalus, kann ein Knochenstück in der Mittellinie zwischen die beiden Hälften des supraorbitalen *Bandeaus* eingesetzt werden. Analog erfolgt durch Entfernen eines derartigen Knochenstückes eine Reduktion einer übermäßig breiten Stirn, wie z.B. beim Brachyzecephalus.

Der obere Teil der Stirn wird aus den resezierten Frontalschuppen neu rekonstruiert. Es wird in der Mitte geteilt und in geeigneter Krümmung, Rotation und Neigung an das basale Segment angepasst. Gleichzeitig werden frontale Eminenzen an üblicher Stelle hergestellt. Ein gutes Ergebnis resultiert in der Mehrheit der Fälle durch Austausch und Rotation der Stirnhälften um 90° (Haberl *et al.*, 2004).



---

<sup>19</sup> floating-bone-flap technique: Technik der „schwimmenden Stirn“



**Abbildung 14:** Frontoorbitales Advancement bei einer Patientin mit Trigonozephalus: a. unmittelbar präoperativ, b. markierter Knochen, c. entferntes supraorbitales Band sowie Frontalschuppen, d. Ausgangsform der Frontalschuppen, e. Austausch und geeignete Drehung um 90°, f. Stabilisierung mittels resorbierbarer Platten, g. Fixierung an den verbleibenden Knochenrändern, h. unmittelbar postoperativ nach abgeschlossener Formgebung.

### 1.3.1.5 Schädelrekonstruktion durch Multisegmenttechnik

Eine Schädelrekonstruktion durch Multisegmenttechnik (siehe Abbildung 15) wird herangezogen, wenn ein umgehendes und stabiles Ergebnis der Umformung gewünscht ist. Der Schädel wird in passende Segmente zerlegt, die entfernt und gegebenenfalls neu geformt und in geeigneterer Position wieder fixiert werden. Die Multisegmenttechnik erlaubt neben der aktiven

Schädelmodellierung die gewünschte Volumenexpansion (Rougerie *et al.*, 1972; Marchac und Renier 1982).

Ein sich vom Haaransatz bis zum *supraorbitalen Bandeau* erstreckendes frontales Knochenstück wird nach hinten verlagert, um die gewölbte Stirn zu korrigieren. Hierzu korrespondierend wird bei Korrekturbedarf die Wölbung des Hinterkopfes durch sprossenförmige Einschnitte reduziert. Ein frontoparietales Knochenstück wird gegen ein parietookzipitales getauscht, um die Höhe des Bregmas und die der parietalen Areale anzugleichen. Durch Biegen dieser Knochenfragmente in eine rundere Kontur kann der Querdurchmesser verbreitert werden. Im Gegensatz zur passiven *floating-bone-flap*-Technik kann durch *tongue-in-groove*-Technik<sup>20</sup> die bikoronare Ausdehnung des Schädels aktiv vergrößert und fixiert werden: Jedes Knochensegment wird durch einen Z-förmigen Schnitt in zwei Fragmente geteilt, die dann in die endgültige Position auseinander gezogen und anschließend aneinander befestigt werden können. Durch Einbringen der einzelnen Knochensegmente in geeigneter Krümmung, Rotation und Neigung kann gleichzeitig eine weitere Modellierung vollführt werden.

Bei Kindern im Alter von unter zwei Jahren kann der Knochen noch mittels einer Perforationszange/eines *Tessier rip benders*<sup>21</sup> bearbeitet und geformt werden, bei älteren Kindern muss der Knochen im Bereich der inneren Kortikalis reduziert werden. Eine stabile Befestigung der Knochenplatten wird in der Regel durch Miniplatten erreicht, die entweder aus Titan oder resorbierbarem Milchsäurepolymer bestehen (Pistner *et al.*, 1993; Eppley und Sadove 1994; Eppley und Reilly 1997; William *et al.*, 1997). Am Virchow-Klinikum wurde seit 1996 mit der Verfügbarkeit von *PLA fixation devices*<sup>22</sup> die Fixierung der Knochensegmente mit metallischen Platten auf Grund der psychologischen Implikationen eines im weiteren Verlauf des Schädelwachstums wandernden Implantates sowie ihrer bestehenden Nachteile (Knochenatrophie, niedriges Karzinomrisiko, Interferenz mit bildgebender Technik, beeinträchtigt Schädelwachstum, sichtbare und tastbare Unregelmäßigkeiten) weitgehend verlassen und die Anwendung der Milchsäurepolymerplatten mit guten Ergebnissen etabliert (Goldstein *et al.*, 1997; Pietrzak *et al.*, 1997).

Eine sehr schmale Stirn und grobe bitemporale Vertiefung kann durch Einbringen eines Knochenstücks in der Mittellinie des frontoorbitalen Bandeaus und Formen der lateralen Anteile beeinflusst werden. Entsprechend kann bei einer besonders breiten Stirn ein Mittelstück entnommen werden und eine übermäßige Ausbuchtung der Fossae temporales durch ein

---

<sup>20</sup> Tongue-in-groove-Technik: Nut-und-Feder-Technik

<sup>21</sup> Tessier rip bender: Tessier-Rippenzange



schmales Knochenstück korrigiert werden, das mit der Konkavität nach außen zeigend wieder eingebracht wird oder die gewölbte Temporalschuppe durch Grünholzfrakturen und Einkerbungen auf der Innenseite geschwächt und nach innen gebogen wird.

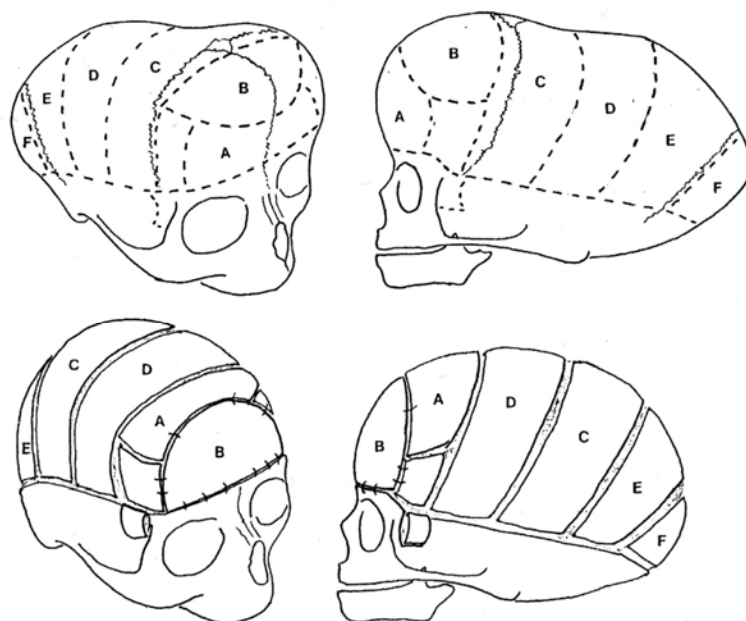


Abbildung 15: Multisegmenttechnik bei einem Skaphozephalus (Renier *et al.*, 2000).

### 1.3.1.6 Komplette Umformung

Eine komplette Schädelrekonstruktion umfasst eine individuelle Kombination der oben beschriebenen Techniken je nach der sich beim Patienten präsentierenden Ausprägung der Deformation. Die totale Schädelumformung ist häufig beim Oxy- oder Turrizephalus erforderlich. Weiterhin wird sie in ungünstigen Situationen durchgeführt, bei denen ein aus kosmetischen Gründen erfolgtes frontoorbitales Advancement nicht ausreicht, um das extreme intrakranielle Volumendefizit zu beheben.

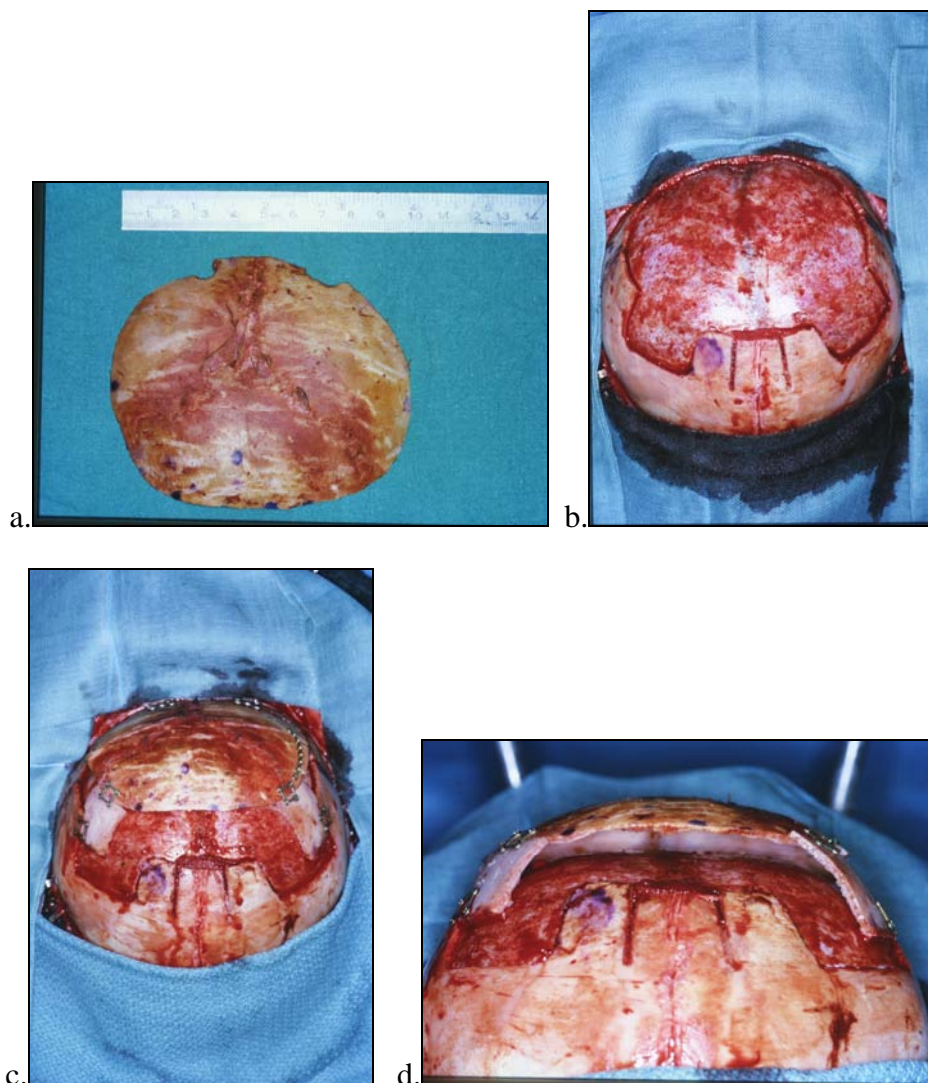
### 1.3.1.7 Posteriore Expansion des Schädels

Die posteriore Expansion des Schädels (siehe Abbildung 16) ähnelt dem Prinzip des frontoorbitalen Advancements. Ein posteriorer koronaler Einschnitt wird gemacht, das Okziput exponiert und unter vorsichtiger Ablösung en bloc reseziert. Bei vorliegender Einklemmung der Kleinhirntonsillen könnte die Osteotomie bis zum Foramen magnum fortgeführt werden und somit eine kombinierte kraniozervikale Dekompression erlauben (Cinalli *et al.*, 1998).

<sup>22</sup> PLA fixation devices: Polylactacid (Milchsäurepolymer) Fixationsvorrichtungen

Die Krümmung des Hinterhauptes kann durch keilförmige radiäre Einschnitte in das Resektat sowie anpassende radiäre Einschnitte der Übergangsregion nach temporal und parietal modifiziert werden.

Das okzipitale Advancement des Schädels wird besonders bei sehr jungen Kindern mit dominierendem, abgeflachten Hinterkopf in schweren und komplexen Synostosen als erster Schritt vorgeschlagen, um einen erhöhten intrakraniellen Druck zu behandeln respektive einer chronischen Herniation der Kleinhirntonsillen vorzubeugen. Die notwendige frontoorbitale Remodellierung kann dann auf einen späteren Operationszeitpunkt verschoben werden mit dem Vorteil, dass ein erneutes Auftreten der Dysmorphien und damit verbundene Reoperationen verhindert wird.



**Abbildung 16: Posteriore Expansion des Schädels: a. Abgelöste Okzipitalschuppe, b. verbleibende Kalotte mit Blick auf das durch die Dura geschützte Gehirn, c. Fixierung in *tongue-in-groove*-Technik, d. sichtbare posteriore Volumenexpansion.**



## 1.3.2 Operationstechnik bezogen auf das jeweilige Krankheitsbild

### 1.3.2.1 Einfache Craniosynostosen

Die meisten einfachen Craniosynostosen (Frontalnaht-, Kranznaht- oder Lamdanahtsynostosen), auch manche Sagittalnahtsynostosen eingeschlossen, müssen durch frontoorbitale bzw. okzipitale Remodellierung behandelt werden.

Bei den recht selten vorkommenden äußerlich harmlosen Craniosynostosen mit intrakranieller Hypertension wird durch Einsatz der „floating bone flap“-Technik eine einfache Dekompression durchgeführt (Renier *et al.*, 2000).

#### 1.3.2.1.1 Skaphozephalus

Gegenwärtig finden altersabhängig verschiedene Operationstechniken zur Korrektur eines Skaphozephalus weite Akzeptanz. Zu diesen zählen die *breite Kraniektomie des Vertex* oder *totale Vertexektomie*, verschiedene *Fragmentierungstechniken* und die *aktive Rekonstruktion des Schädels* (Collmann *et al.*, 1999). Bei früh erkannten (< 6 Monate alten) Fällen, ohne auffällige Verformung der Stirn, kann eine *einfache Kraniektomie* entlang der Sagittalnaht und im Bereich der parietalen Region ergänzt durch streifenförmige Inzisionen beidseits temporal durchgeführt werden (Shillito und Matson 1968; Shillito 1992; Stein und Schut 1977; Czorny *et al.*, 1987).

Die Kombination von *bilateraler Streifenkraniektomie* (Haberl *et al.*, 2004), bei der Knochenstreifen unterschiedlicher Breite zu beiden Seiten der Mittellinie zwischen Koronar- und Lamdanaht entfernt werden, und *weiter Vertexektomie* (Stein und Schut 1977; Epstein *et al.*, 1982), bei der ein mittelständiges Knochenfragment reseziert und bilateral mit keilförmigen temporalen Einschnitten der Sutura squamosa ergänzt wird, stellen bevorzugte Varianten dar.

Spezifische Modifikationen wie die *pi-procedure* kombinieren Kraniektomie und aktive Umformung (Jane *et al.*, 1978).

Vornehmlich bei Sagittalnahtsynostosen mit frontaler Vorwölbung kann eine *Reduzierung des supraorbitalen Bandes* um 1,5 bis 2 cm unter Vergrößerung des frontonasalen Winkels sehr effektiv sein (Haberl *et al.*, 2004).

Eine *komplette Umformung* des gesamten Schädels ist vor allem bei älteren Kindern notwendig, da eventuelle Knochenlücken nicht mehr spontan gedeckt werden. Hier kommen

**multisegmentale Transpositions- und Fragmentierungstechniken** zur Anwendung (Marchac und Renier 1982; Persing und Jane 1996; Hudgins *et al.*, 1993; Sutton *et al.*, 1993; King 1942).

Chirurgisches Ziel: Eine nachhaltige biparietale Verbreiterung, die den bifrontalen Durchmesser überschreitet. Verringerung beträchtlicher frontaler und okzipitaler Vorwölbungen.

#### 1.3.2.1.2 Trigonocephalus

Bei jüngeren Kindern und diskreten Formen mit nur mäßiger Beeinträchtigung des *supraorbitalen Bandeaus* können mit **Fragmentierungstechniken** oder durch **Rotation eines frontalen Knochenstückes** gute kosmetische Ergebnisse erzielt werden (David *et al.*, 1982; Matson 1960). Gegenwärtig wird überwiegend eine **aktive Modellierung der V-förmigen Stirn mit frontoorbitaler Umformung** vorgeschlagen (McCarthy *et al.*, 1995; Goodrich und Hall 1995; Czorny *et al.*, 1994; Collmann *et al.*, 1999).

Chirurgisches Ziel: Die Korrektur der keilförmigen Stirn, des mittelständigen Kiels, Vorziehen der lateralen oberen Orbitalränder, eine breitere *interpterionale* Weite und die Bildung frontaler *Eminenzen*<sup>23</sup>.

#### 1.3.2.1.3 Anteriorer Plagiocephalus

Die meisten Operationsstrategien beruhen auf einer **allgemeinen Remodellierung einschließlich des supraorbitalen Bandeaus** (Marchac und Renier 1982; Hoffman und Mohr 1976; Mohr *et al.*, 1978; Persing *et al.*, 1990b). Es ist mittlerweile anerkannt, dass ein Plagiocephalus kaum durch unilaterales Vorgehen behoben werden kann (Bartlett *et al.*, 1990). Im Arbeitsbereich pädiatrische Neurochirurgie an der Charité wird grundsätzlich zweiseitig operiert, um die kontralaterale Fehlforn mitzukorrigieren.

Chirurgisches Ziel: Wiederherstellen der Symmetrie der Stirn und der Orbitae.

#### 1.3.2.1.4 Posteriorer Plagiocephalus

Die Indikation zur chirurgischen Intervention wird im Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie der Charité sehr zurückhaltend gestellt. Relevantes Kriterium ist das Versagen konservativer Maßnahmen wie Lagerung oder Helmtherapie (siehe Abbildung 17) mit weiterer Progression der Asymmetrie.

---

<sup>23</sup> „Eminentia (lat. eminere herausragen) f: (anat.) Vorsprung, Erhöhung; z.B. bei Knochen.“ In: Pschyrembel. Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 1993;395.



Abbildung 17: Helmtherapie bei posteriorem Plagiozephalus.

Chirurgisches Ziel: Ein *okzipitales Advancement* von ca. 1,5 cm. Korrektur der Kontur und Herstellen der Symmetrie des Hinterhauptes durch Verlagerung und Umformung eines Knochendeckels sowie gleichmäßige Anpassung des parietookzipitalen Überganges durch radiäres Aufbiegen streifenförmig angelegter Knochenlamellen.

#### 1.3.2.1.5 Brachyzephalus

Die Behandlung des Brachyzephalus richtet sich vor allem auf die abnorme Dimension der Stirn und die hypoplastischen Orbitalränder. Es wird versucht Höhe und Breite des vorderen Schädels zu reduzieren. Eine Verlängerung der vorderen Schädelgrube durch das gegenwärtig bevorzugte *frontoorbitale Advancement der unteren Stirn* stellt einen wesentlichen Schritt dar. In einigen Fällen wird zusätzlich die *Korrektur des Hinterkopfes* empfohlen (Persing *et al.*, 1990a; Pollack *et al.*, 1996b; Collmann *et al.*, 1999).

Chirurgisches Ziel: Ein *frontoorbitales Advancement* von 1,5-2 cm und eine Reduktion des frontonasalen Winkels.

#### 1.3.2.1.6 Oxyzephalus

Der Oxyzephalus entwickelt sich oft erst im 2. bis 3. Lebensjahr und sollte direkt nach der Diagnosestellung behandelt werden. Es wird versucht, durch ein *frontoorbitales Advancement* die räumliche Kapazität im Schädelinneren zu erhöhen, um den intrakraniellen Druck zu senken und gleichzeitig die Korrektur der Stirn vorzunehmen (Marchac und Renier 1982; Genitori *et al.*, 1995; Cohen, 1993).

Die Herausforderung liegt in der notwendigen, aber bezüglich einer eventuellen Kompression des Gehirns riskanten Reduktion der Breite und der Höhe. Dies ist unter Ausbildung von Zugnähten durch Kürzen der einzelnen Segmente durchführbar, wenn an anderer Stelle, z.B. im Bereich der vorgezogenen Stirn, genügend Ausweichmöglichkeit besteht (Persing *et al.*, 1990a; Pollack *et al.*, 1996b). Im Falle eines ausgeprägten Befundes wird eine totale Schädelrekonstruktion, eventuell unter invasiver Kontrolle des intrakraniellen Druckes durchgeführt.

Chirurgisches Ziel: Reduktion der Höhe des Neurokraniums und Volumengewinn über Vergrößerung des frontookzipitalen Durchmessers.

### 1.3.2.2 Multiple Schädelnahtsynostosen

Die chirurgische Behandlung multipler Craniosynostosen stellt eine besondere Herausforderung dar. Sie kann mehrere ausgedehnte chirurgische Prozeduren erfordern (Tantipawasasin *et al.*, 2002). Die Behandlung ist im Hinblick auf die Senkung des intrakraniellen Hypertonus obligat. Der Operationszeitpunkt sollte abhängig von der Entwicklung des intrakraniellen Druckes von einem sorgfältigen neurologischen Monitoring einschließlich regelmäßiger Kontrollen des Augenhintergrundes abhängig gemacht werden und im Prinzip früh erfolgen (Pollack *et al.*, 1996a).

Kraniofaziale Synostosen erfordern ein *frontoorbitales Advancement kombiniert mit einer LeFort III Osteotomie*<sup>24</sup>. Das klassische Verfahren beinhaltet eine initiale vordere Schädelmodellierung und in einem zweiten Schritt das Vorziehen des Gesichts mit oder ohne Korrektur des Hypertelorismus.

Die Nachteile des simultanen Monobloc-Advancement liegen in der größeren Operation in Bezug auf den Blutverlust und die Dauer, sowie im höheren Infektionsrisiko durch die Verbindung der anterioren Schädelbasis mit den Nasennebenhöhlen. Zudem erfolgt nur eine horizontale Korrektur, die eine offene Bissstellung nicht korrigieren würde (Marchac *et al.*, 1994). Da die Dynamik komplexer kraniofazialer Synostosen einen erheblichen Korrekturverlust erwarten lässt, wird meistens eine *komplette Schädelumformung* angestrebt. Ein alternativer Ansatz zum einzeitigen kompletten Eingriff besteht in einer *initialen posterioren Schädelexpansion*, die bei engen räumlichen Verhältnissen mit Eröffnung der hinteren

---

<sup>24</sup> Bei der Le-Fort-III-Osteotomie werden die unteren drei Viertel der Orbitae, die Nase, das Wangenbein und die obere Maxilla mobilisiert und vorgezogen fixiert.

Schädelgrube kombiniert werden kann (Cinalli *et al.*, 1998), und die mit einem *frontoorbitalen Remodelling* zu einem späteren Zeitpunkt ergänzt wird.

Chirurgisches Ziel einer kompletten Schädelumformung: Korrektur der individuellen Deformation und Vergrößerung des intrakraniellen Volumens.

### 1.3.3 Neue Ansätze zur Schädelumformung

Neue operative Ansätze wurden entwickelt, um Probleme der bestehenden OP-Methoden zu mindern oder zu vermeiden (Lorenz und Longaker 2004; Tatum 1999; Guimaraes-Ferreira *et al.*, 2004). Diese neueren Ansätze lassen sich in folgende drei Gruppen einteilen:

- a) Endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie
- b) Distractionstechniken
- c) Gentechnische und molekularbiologische Ansätze

Die drei verschiedenen Ansatzgruppen werden im Folgenden erläutert.

#### 1.3.3.1 Endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie

Eine neue Methode zur frühen Behandlung von Craniosynostosen ist die endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie und Schädelumformung durch externe *Orthesen*<sup>25</sup> (Jimenez *et al.*, 2002/2004; Johnson *et al.*, 2000; Stelnicki 2002).

#### Procedere

Es werden kleine Hautinzisionen von 2-3 cm Länge quer über den Enden der jeweiligen Schädelnaht durchgeführt. Mithilfe eines Endoskops und eines *monopolaren Elektrokoagulators*<sup>26</sup> wird zwischen Kopfhaut und Schädelknochen eine subgaleale Dissektion vollführt. Kleine querverlaufende Osteotomien an den Enden der Naht erlauben den Zugang des Endoskops unter den Schädelknochen. Die Dura mater wird dann vom aufgelagerten Knochen entlang der stenosierte Naht endoskopisch freipräpariert und abgelöst. Anschließend werden zwei Osteotomien längs der Naht durchgeführt und der Knochenstreifen, der die verknöcherte Naht enthält, entnommen. Sprossenförmige oder keilförmige Einschnitte in die verbleibenden

---

<sup>25</sup> „Orthese f: orthopädischer Apparat, der zur Stabilisierung, Entlastung, Ruhigstellung, Führung oder Korrektur von Gliedmaßen oder Rumpf dient.“ In: Pschyrembel. Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 1993;1113.

<sup>26</sup> „Elektrokoagulation f: (engl.) electrocoagulation; sog. Kaltkaustik; operative Zerstörung von Gewebebezirken durch mono- oder bipolaren Diathermiestrom; Anwendung: zur Blutstillung,..., bei endoskopischen Operationen,

Knochenränder können hinzugefügt werden, um durch die erreichte Destabilisierung eine weitere Expansion zu ermöglichen. Die Hämostase wird durch Thrombin-Spray und Elektrokoagulation erreicht. Die Kopfhaut wird mit subgalealen selbstresorbierbaren Nähten und Steri-Strips verschlossen.

Nachdem die postoperative Schwellung der Haut abgeklungen ist, wird ein Gipsabdruck hergestellt und ein Helm aus Polypropylen maßgerecht angefertigt, der das abnorme Wachstum der Schädelknochen einschränken und eine Expansion in Arealen mit vermindertem Wachstum zulassen soll. Der Helm muss 20-23 Stunden am Tag während der Phase des schnellen Gehirnwachstums in den ersten sechs bis zwölf Lebensmonaten getragen werden. Je nach Alter des Patienten müssen nacheinander zwei oder drei entsprechend korrigierte Helme hergestellt und getragen werden.

### **Indikationen**

Die endoskopisch-assistierte Suturektomie kann zur Behandlung von isolierten Schädelnahtsynostosen (Sagittal-, Koronar-, Frontal- und Lambdanaht) ohne ausgeprägte Deformation bei Kindern in einem Alter von unter sechs Monaten, bevorzugt um den dritten Lebensmonat, eingesetzt werden. Die Helmtherapie erfordert ein großes Engagement der Eltern und des Patienten.

### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse sind mit denen anderer invasiver Umformungsoperationen bei früh erkannten und isolierten Craniosynostosen vergleichbar.

#### **1.3.3.2 Distractionstechniken (Feder-Technik und Fixateur externe)**

Das Prinzip der Distractionsosteogenese wurde erstmals 1905 durch Codivilla (Codivilla 1904/1994) und später durch Ilizarov (Ilizarov 1989) zur Verlängerung enchondraler langer Knochen beschrieben. Die Übertragung des Prinzips auf das kraniofaziale Skelett wurde erstmals 1992 von McCarthy zur Verlängerung der menschlichen Mandibula angewendet (McCarthy *et al.*, 1992). Seither finden sich zahlreiche weitere Indikationen zur Distractionsosteogenese im Bereich des kraniofazialen Skeletts, so z.B. die Behandlung von Craniosynostosen (Arnaud *et al.*, 2001; Cho *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2000; David *et al.*, 2002; Davies *et al.*, 1998; Gwalli *et al.*, 2001; Gosain 2001; Guimaraes-Ferreira *et al.*, 2003; Hirabayashi *et al.*, 1998; Hirabayashi *et*

---

z.B. zur Abtragung...“ In: Pschyrembel. Medizinisches Wörterbuch, 257. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter

al., 2002; Imai *et al.*, 2002; Kobayashi *et al.*, 1999; Matsumoto *et al.*, 2003; Nishimoto *et al.*, 2004; Nonaka *et al.*, 2004; Pittman *et al.*, 1997; Polley *et al.*, 1995; Rinehart *et al.*, 1998; Ririe *et al.*, 2003; Talisman *et al.*, 1997; Uemura *et al.*, 2003; Yonehara *et al.*, 2003).

### **Prinzip und Prozedere**

Das der Distraktionsosteogenese zugrundeliegende Prinzip ist eine mechanische Induktion neuer Knochenmatrix zwischen vaskularisierten Knochenoberflächen, die allmählich auseinandergezogen werden.

In einer initialen Operation werden geeignete Osteotomien durchgeführt und die Distraktionsvorrichtung in der Richtung des vorher bestimmten Distraktionsvektors angebracht. Nach erfolgter Osteotomie wird einige Tage gewartet (**Latenzphase**) bis die Knochenheilung in dem Knochenspalt einsetzt. In dieser Anfangsphase bildet sich hochvaskularisierter Kallus und die Integrität des Periosts wird wieder hergestellt. Die Knochensegmente zu beiden Seiten des Zwischenraumes werden dann über mehrere Tage zunehmend auseinandergezogen (**Distraktionsphase**). Dieser Vorgang induziert die Osteogenese zwischen den beiden auseinandergeschnittenen Knochenrändern. Es bildet sich ein sogenanntes „*Regenerat*“ unreifen Knochens.

Nach einigen Wochen der graduellen Streckung erlaubt die Immobilisierung dem Kallus zu mineralisieren und eine reife, feste Knochensubstanz zu bilden (**Konsolidierungsphase**). Das umgebende Weichgewebe passt sich in Form und Position an die neuen Gegebenheiten an.

### **Pathophysiologie**

Die Knochenformation beginnt in Antwort auf Spannungsstress-Kräfte, die während der Distraktionsphase auf das Regenerat ausgeübt werden. Der Heilungsprozess wird primär durch regenerative membranöse Ossifikation fortgesetzt. Eine fibröse zentrale Zone, in der Osteoid mit parallel zur Zugrichtung ausgerichteten Kollagenfasern eingelagert wird, bildet den Kern des Regenerats. Ausgehend von dieser zentralen fibrösen Zone schreitet die Ossifikation in Form einer primären Mineralisationsfront voran und bildet eine Brücke unreifen Knochens über den Knochenspalt.

Die Knochenbildung beginnt in der Konsolidierungsphase, schreitet über ein bis zwei Jahre fort und wandelt das Regenerat nach und nach in reife Knochensubstanz und -struktur von Dimension und Gestalt der angrenzenden Knochen um.

### **Knochenfaktoren**

Funktionsfähige Osteozyten sind wesentlich, um eine ausreichende Quelle osteoblastischer Aktivität am Ort der Distraction bereitzustellen. In den membranösen, gut vaskularisierten Knochen des kraniofazialen Skeletts sind ein intaktes Periost und eine gute Durchblutung im betroffenen Gebiet besonders entscheidend, um die osteogenetische Kapazität für ein gesundes Regenerat zu ermöglichen. Thermischer oder mechanischer Schaden am Knochen durch den chirurgischen Eingriff muss daher minimiert werden und so viel Periost wie möglich erhalten bleiben.

Arterielle Insuffizienz kann zu ischämischer Fibrogenese innerhalb des Regenerats führen, die ein lockeres, unregelmäßiges Kollagenfasermuster, an Stelle des gewünschten dichten, regelmäßigen Musters hervorbringt. Behinderung des venösen Abflusses wird mit zystischer Degeneration des Regenerats in Verbindung gebracht.

### **Distraktionsfaktoren**

Die Distraktionsfaktoren Latenz, Umfang und Rhythmus beeinflussen die Qualität des Regenerats. Optimale Angaben für diese Distraktionsfaktoren liegen im Bereich membranöser, kraniofazialer Knochen bisher noch nicht vor. Die meisten Studienprotokolle beruhen auf empirisch ermittelten Werten auf Basis der Erfahrungen an enchondralen Knochen, Tiermodellen und vorliegenden Ergebnissen anderer Studien. In der Regel besteht die Latenz in einer Wartezeit von vier bis sieben Tagen.

Der noch höhere Knochenmetabolismus jüngerer Kinder spricht für eine kürzere Wartezeit. Ein Beginn der Distraction direkt im Anschluss an die Osteotomie wurde in einigen Studien ebenfalls ohne nachteilige Effekte auf das Ergebnis und mit deutlich verkürzter Behandlungszeit angegeben. Eine zu lange Wartezeit (> 10-14 Tage) vor Beginn der Distraction erhöht das Risiko der vorzeitigen Verknöcherung.

Der Rhythmus (Umfang und Frequenz) der Distraction bewegt sich im Kontrast zur Latenz in engeren Grenzen: wird der Knochenzwischenraum zu schnell geweitet (> 2 mm/d), resultiert eine nur unzureichende, instabile fibröse Verbindung; geschieht die Distraction zu langsam (< 0,5 mm/d), verhindert eine vorzeitige knöcherne Verbindung die angestrebte Verlängerung. Für kraniofaziale Knochen hat sich eine Rate um 1 mm/d bewährt, nach Möglichkeit in einer Frequenz von 2 mal 0,5 mm pro Tag.



Ideal wäre eine kontinuierliche Distraction, die praktisch jedoch bisher nicht durchführbar ist. Die Konsolidierungsphase sollte wenigstens doppelt so lange wie die Distaktionsphase andauern und wird im Bereich des kraniofazialen Skeletts, in Abhängigkeit des erstrebten Umfanges der Umformung, mit vier bis acht Wochen angegeben.

Die Stabilität der Prothese während der Konsolidierung ist entscheidend, um Biegungs- oder Scherungskräfte mit nachfolgenden Mikrofrakturen in der unreifen Knochensäule des Regenerats zu verhindern und somit fokalen Hämorrhagien oder Knorpelinterposition vorzubeugen. In der Umsetzung wird unterschieden zwischen internen und externen Vorrichtungen:

### **Interne Vorrichtung**

In der Mehrzahl werden interne Apparate (siehe Abbildung 18) unter dem Weichteilgewebe getragen, die sowohl die Befestigung als auch den Distaktionsmechanismus verbergen. Ein kleines Stäbchen ragt aus der Haut oder Mukosa, um Einstellungen am Distaktionsmechanismus vornehmen zu können.

Interne Apparate sind geeignet für große Knochen und haben den Vorteil, dass sie während der Distaktions- und Konsolidierungsphase weniger auffällig und sichtbar sind. An kleinen Knochenfragmenten können sie allerdings nicht angemessen angebracht werden. Ein zweiter größerer Eingriff zur Entfernung des Materials ist erforderlich.

Eine spezifische Form der Distaktionsosteogenese mittels interner implantierbarer Vorrichtungen ist die *Feder-vermittelte Cranioplastie* (Lauritzen *et al.*, 1998). Die Feder-vermittelte Cranioplastie, die erstmals 1998 von Claes Lauritzen anhand zweier exemplarischer Fälle mit schweren syndromalen Craniosynostosen vorgestellt wurde, nutzt implantierbare dynamische Elemente in Form von expansiven oder komprimierenden Federn aus rostfreiem Stahl (siehe Abbildung 18) zur graduellen postoperativen Schädelumformung von Craniosynostosen.

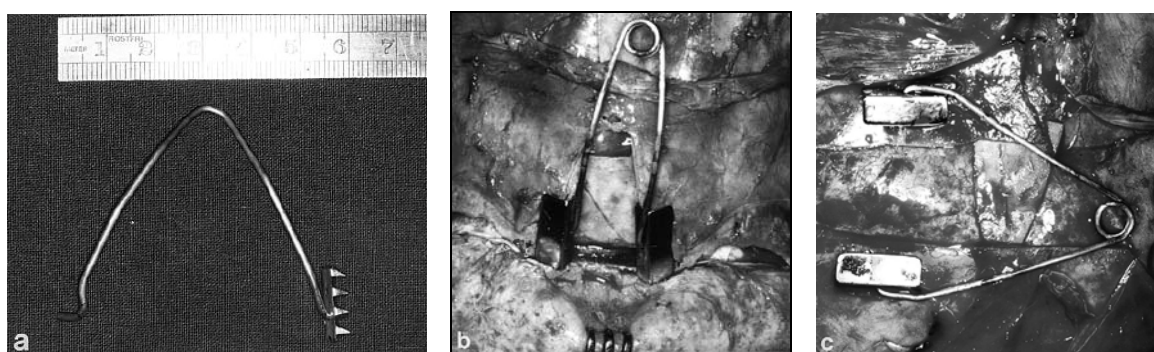
Dabei werden die expandierenden Kräfte des Gehirnwachstums im Bereich einfacher Kraniektomien durch die mechanische Kraft der Expander-Elemente verstärkt. Betroffene Nähte werden durch lineare Kraniektomien reseziert und gegebenenfalls weitere Osteotomien an geeigneten Stellen hinzugefügt. Ein Set omegaförmiger Expander-Elemente wird dann im OP aus unterschiedlich starkem rostfreiem Stahldraht präpariert und kalibriert. Federkraft und die Distanz der Federenden - die den Knochenzwischenraum überbrücken sollen - hängen ab von der

Dicke des Drahtes, der Federstahllegierung, der Anzahl der Windungen und der Länge der Enden.

Diese handgefertigten Federn werden in den Knochenzwischenraum eingefügt und durch die mechanische Federspannung und hakenförmigen Zinken (an den Füßen der Federenden) an den Knochenrändern fixiert. Je nach individuellen Erfordernissen können sie entweder Knochenfragmente auseinanderziehen oder zusammenpressen.

Die Expander werden an die obere Schädelkontur angepasst, damit sie nicht sichtbar sind und keinen Druck auf das Weichteilgewebe ausüben.

Die implantierbaren dynamischen Elemente tragen gegenüber den externen Fixateuren den deutlichen Vorteil, weder die Haut zu penetrieren, noch sperrig und unbequem zu erscheinen.



**Abbildung 18:** a. Feder. Mitte: Feder, die die Knochen auseinander presst. Rechts: Feder die die Knochen zusammen bringt (Lauritzen *et al.*, 1998).

### Externe Vorrichtung (Fixateur externe)

Der Distraktionsmechanismus befindet sich bei dieser Methode außerhalb von Haut oder Mukosa und ist mit transkutanen Drähten oder Nadeln (*pins*<sup>27</sup>) am Knochen befestigt. Externe Vorrichtungen besitzen meist einen flexibleren Bewegungsradius und erlauben noch während der Distraktionsphase eine Änderung des Vektors. Neuere multiplanare Vorrichtungen ermöglichen komplexere Bewegungsführung der Knochensegmente. Sie können auch an kleineren Knochen angebracht werden und lassen sich hinterher leichter entfernen als implantierte interne Federn. In situ sind sie jedoch sperrig, unbequem und sichtbar. Sie können signifikante Narben des Weichteilgewebes an den Nadelkanälen verursachen.

---

<sup>27</sup> Pin: Nadel, Sicherungsstift, Befestigung

### **Indikationen im Bereich des kranio-maxillofazialen Skeletts**

Kongenitale Indikationen sind z.B. isolierte und syndromale Craniosynostosen, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, die hemifaziale Mikrosomie, das Pierre-Robin-Syndrom, u.a.; erworbene Indikationen stellen z.B. posttraumatische Deformitäten, onkologische Defekte, u.a.

Je nach Lokalisation werden folgende Indikationsgruppen unterteilt: unteres Gesicht (Mandibula), Mittelgesicht (Maxilla, Orbitae), oberes Gesicht (frontoorbitaler Schädel).

Im Bereich des Schädels kann hier z.B. das Advancement des *frontoorbitalen Bandeaux* mit oder ohne Korrektur des Mittelgesichts oder auch die graduelle Trennung resezierter stenosierter Nähte mittels Distractionsosteogenese erfolgen.

### **Kontraindikationen**

Zur Anwendung von Distractionstechniken ist ein adäquater Knochenbestand notwendig, um der Montage des Distractionsapparates Stand zu halten und zur Osteogenese fähige und geeignete Oberflächen bereitzustellen. Patienten mit stattgehabten kraniofazialen Operationen, bei denen das kraniofaziale Skelett aus vielen diskontinuierlichen Fragmenten besteht, sind für die Distractionsosteogenese nicht geeignet. Bei sehr jungen Patienten ist die Bearbeitung der extrem schmalen und fragilen Knochen besonders schwierig und zeitaufwendig.

#### **1.3.3.3 Getherapeutischer Ansatz**

Das Krankheitsbild der primären Craniosynostosen beruht auf einem genetischen Defekt, der die vorzeitige Verknöcherung der Schädelnähte bewirkt und oft mit vielfältigen neurologischen und anderweitigen Manifestationen assoziiert ist.

Die Perspektive der Gruppe mit diesen Störungen hat sich durch die Fortschritte in der Molekulargenetik sehr verändert. Mehr als 130 Syndrome, die mit Craniosynostosen vergesellschaftet sind, wurden beschrieben und bei etwa einem Dutzend wurde der genetische Defekt identifiziert. Im letzten Jahrzehnt ist eine große Bandbreite an Literatur mit neuen Konzepten im Umgang mit Craniosynostosen erschienen. Genetische Studien syndromaler Craniosynostosen haben zur Charakterisierung von Genen geführt, die die regelrechte Entwicklung der Schädelknochen regulieren. Eine einschneidende Rolle spielen diesen Studien zufolge die FGF-/FGFR-Signalübertragung. Zahlreiche Mutationen, die für die Gene des FGFR1, 2 oder 3 kodieren, sind verantwortlich für die Syndrome.

Die Gene kodieren transmembranöse Rezeptoren, die zu der Familie der Tyrosinkinase-Rezeptoren gehören. Diese besitzen eine extrazelluläre Domäne, die bei der Ligandenerkennung beteiligt ist, sowie eine transmembranöse hydrophobe Domäne und eine intrazelluläre Domäne, die zwei Tyrosinkinasen enthält. Es existieren verschiedene FGF-Rezeptoren (FGFR 1-4). Die FGFRs werden vermutlich durch ligandenassoziierte Dimerisierung aktiviert, die in Autophosphorylierung des Rezeptors und Rekrutierung intrazellulärer Signalübertragungsmoleküle - Phospholipase C und Moleküle, die die mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kaskade aktivieren - mündet (Lajeunie *et al.*, 1999).

Interessanterweise verursachen identische Mutationen verschiedene unterschiedliche Phänotypen, so dass angenommen werden muss, dass weitere Gene die phänotypische Ausprägung modulieren. Die anderen in diesen Syndromen involvierten Gene kodieren für Proteine wie Msx2 oder TWIST, die auf zellulärer Ebene interagieren und die Aktion der Wachstumsfaktoren (FGF) beeinflussen. Msx2 spielt eine repressive Rolle, während FGF-Rezeptoren eine fördernde Rolle in der Osteogenese bei der Entwicklung des Schädels spielen. In der Zukunft wird es wichtig sein, das Verständnis dieser Phänomene auszuweiten, um spezifische frühe Behandlungsmöglichkeiten testen und die Entwicklung solcher Syndrome verhindern zu können.

Die Analyse der Morphogenese und der Fusion der Schädelnähte anhand von Tiermodellen, die eine Beobachtung der Nähte vor, während und nach der Fusion ermöglichen, spielt eine entscheidende Rolle bei der Erklärung der biomolekularen Mechanismen der Schädelnahtverknöcherung (Mehrara und Longaker 1999; Sherick *et al.*, 2000; Warren und Longaker 2001). Studien haben gezeigt, dass die unter den sich entwickelnden Schädelnähten liegende Dura mater über lösliche Faktoren den Fusionszeitpunkt der Naht beeinflusst (Alden 1999). Zusätzlich haben diese Studien begonnen die biologischen Leitwege, die die Schädelnahtmorphogenese regulieren, zu analysieren und die exakten ätiologischen Mechanismen zu entziffern, durch die Punktmutationen in homodomänen Proteinen und FGF-Rezeptoren die Entwicklung der Schädelnähte beeinflussen. Durch einen solchen „molekularen Fingerabdruck“ programmierter und pathologischer Schädelnahtfusion könnten gezielte gentherapeutische Interventionen ausgearbeitet werden.

Potente Behandlungsalternativen für kraniofaziale Erkrankungen werden so lange schwer fassbar bleiben, wie die genetischen Mechanismen noch nicht aufgeklärt sind (Lorenz *et al.*, 2000; Bower *et al.*, 2000).

## 1.4 Problemdefinition

Die operative Korrektur frühkindlicher Schädeldeformitäten ist gegenwärtig häufig nicht zu vermeiden, wenn eine mechanisch ungehinderte Entwicklung des wachsenden Gehirns gewährleistet und funktionelle Schäden verhindert werden sollen. Gleichzeitig wird allgemein aber auch eine soziale Indikation im Zusammenhang mit drohenden beruflichen und privaten Nachteilen<sup>28</sup> akzeptiert, die bei denjenigen Schädelmalformationen, die keinen unmittelbaren funktionellen Schaden erwarten lassen, zur Anwendung kommt, um eine zunehmende Entstellung der Erscheinung durch fortschreitende Gesichts- und Schädeldeformation zu verhindern und bestehende Abweichungen zu korrigieren. Trotz des hohen sozialen Druckes hat der historische Missbrauch des seit der Aufklärung in Europa umfangreich entstandenen anthropomorphologischen Wissens (Lavater 1772; Camper 1792) als Grundlage und Rechtfertigung für Rassendiskriminierung und -vernichtung (Lombroso 1876; Rosenberg 1940), insbesondere während des dritten Reiches bis heute verhindert, *ästhetische Kriterien* für die gewünschte Veränderung des Aussehens zu definieren.

Bisher haben sich deshalb ästhetisch wenig präzise Standardmethoden etabliert, die im Wesentlichen auf einer aktiven, zumeist totalen Schädelrekonstruktion und -modellierung durch Verschiebung, Umformung und Fixierung von Knochenfragmenten abhängig vom subjektiven Formgefühl des Operateurs beruhen.

Die Formveränderung größerer Fragmente des Schädelknochens ist auf Grund der Materialsteifigkeit unterschiedlich stark gekrümmter Kalottenabschnitte, insbesondere im Stirnbereich, mit beträchtlichen Schwierigkeiten verbunden. Sie wird unter Anwendung bekannter handwerklicher Techniken mit handelsüblichen Spezialwerkzeugen individuell improvisiert. Sie gelingt - ohne klare Formkriterien - auch dem erfahrenen Operateur nicht immer einwandfrei und zeigt nicht selten in zumindest einer Ebene unbefriedigende Ergebnisse.

Objektive Kriterien einer gesunden Schädelform im ersten Lebensjahr fehlen. Die Wahl eines Formziels bleibt dem ästhetischen Empfinden des Operateurs respektive seinen willkürlichen subjektiven Kriterien sowie seinem Geschick überlassen. Demzufolge kann auch das

---

<sup>28</sup> "We may pretend that beauty is only skin deep, but Aristotle was right when he observed that "Beauty is a greater recommendation than any letter of introduction." The sad truth is that attractive people do better: in school where they receive more help, better grades, and less punishment; at work where they are rewarded with higher pay, more prestigious jobs, and faster promotion; in finding mates, where they tend to be in control of the relationship and make most of the decisions; and among strangers, who assume them to be more interesting, honest, virtuous and successful." (Ackerman 1991)

postoperative Ergebnis nicht objektiv bewertet werden und eine Erfolgskontrolle ist ausgeschlossen (Maugans 2002).

Trotz umfassender Literatur zur operativ-technischen Vorgehensweise bei der Schädelmodellierung fällt auf, dass dieser grundlegende Umstand bisher keine adäquate Diskussion erfahren hat. Die wichtigste und oft einzige Operationsindikation besteht mit Ausnahme der funktionell relevanten Fehlformen in einer möglichst perfekten Annäherung an die fiktive „gesunde“ Schädelform des Patienten. Das beabsichtigte Ziel bleibt jedoch ohne objektive Planungskriterien dem Formgefühl des Operateurs überlassen.

Der zeitaufwendige und daher risikoreiche Eingriff erfordert einen sehr versierten Operateur. Auf Grund der geringen Inzidenz von Craniosynostosen muss bei der in Deutschland bisher fehlenden Zentralisierung seltener Eingriffe von einer vergleichsweise geringen Erfahrung der meisten behandelnden Kliniken ausgegangen werden. Die fehlenden objektiven Angaben zu konkreten Zielkriterien erschweren ferner die Anleitung und Einarbeitung in die operative Schädelmodellierung für auf diesem Gebiet bislang nicht kundige Chirurgen.

Neue Ansätze zur Schädelumformung - wie die endoskopisch assistierte Vorgehensweise oder die Distractionsosteogenese - haben sich bislang auf die Reduktion der allgemeinen Operationsrisiken sowie die Simplifizierung der bestehenden Verfahren konzentriert und in diesen Bereichen relevante Fortschritte und Erfolge erreicht. Neben den respektablen Vorteilen und neuen Perspektiven, weisen die genannten Verfahren dennoch erhebliche Nachteile auf und lassen oft noch weniger Kontrolle über das End- und Langzeitergebnis zu als bisherige Standardverfahren.

Die Erforschung der Korrekturmöglichkeiten genetischer Störungen des Schädelwachstums auf zellulärer Ebene hat bisher nicht zu praktisch verwendbaren Ergebnissen geführt (Flores-Sarnat 2002). Patienten mit prämaturnen Schädelnahtsynostosen sind deshalb weiterhin auf eine operative Korrektur angewiesen, um ihr Aussehen zu verbessern oder das Risiko eines funktionellen Schadens zu senken.

Die erörterte Problematik, die durch den Mangel objektiver Kriterien einer gesunden Schädelform der operationsrelevanten Altersstufe entsteht, wird durch die vorgestellten Ansätze nicht berücksichtigt und gelöst. Vor allem besteht kein Vorschlag zu einer vereinfachten, risikomindernden Operationsausführung unter Berücksichtigung einer unmittelbar erreichbaren „gesunden“ Schädelform. Auch die erwünschte Erfolgskontrolle orientiert sich weiterhin an subjektiven, diffusen Aspekten.

Zusammenfassend ergeben sich bei der Operation von frühkindlichen Schädeldeformationen heute zwei wesentliche Problemfelder:

- (a) Wie soll ein ideales Ergebnis respektive der rekonstruierte Schädel nach der OP aussehen (Zielform)?
- (b) Wie wird sichergestellt, dass das unter (a) festgelegte OP-Ziel mit möglichst minimalem Risiko und möglichst kurzer OP-Zeit praktisch und zielsicher erreicht werden kann?

Im folgenden Lösungsansatz soll aufgezeigt werden, wie beide Probleme gelöst werden können.

## **1.5 Lösungsansatz**

Ziel des in dieser Arbeit reflektierten Projektes ist es, erstmals objektive Kriterien einer „gesunden“, „normalen“ und gleichzeitig patientenspezifischen, also individuellen Schädelform, im ersten Lebensjahr zu erstellen. Auf der Basis dieser Kriterien soll dann eine Operationstechnik zur operativen Korrektur von frühkindlichen Schädeldeformitäten durch aktive intraoperative Verwendung von dreidimensionalen Formmodellen entwickelt werden.

Anstelle einer problematischen Diskussion über allgemeine ästhetische Kriterien und der bisher unvermeidbar subjektiven Beurteilung der Schädelkonfiguration soll ein statistischer Lösungsansatz dreidimensionale Schädelformkriterien definieren. Statistische Daten knochengesunder, nichtdeformierter Kinder sollen die Grenzen einer Normalverteilung festlegen und dem Operateur erstmals ein Instrument an die Hand geben, das ihn dazu befähigt, das Ausmaß der Umformung im Verhältnis zum Spektrum der normalen Schädelformen objektiv einzuschätzen und die Ausgangsform des Patienten innerhalb dieser Normverteilung individuell anzupassen.

Nicht nur die Erstellung objektiver Zielkriterien, sondern auch die Lösung der handwerklich-technischen Schwierigkeiten bei der Schädelmodellierung angeborener oder erworbener Schädeldeformitäten, sind zentrales Anliegen dieser Arbeit. Zur operationstechnischen Umsetzung einer gewünschten Zielform schlägt diese Arbeit daher patientenspezifisch ausgewählte aber standardisierte plastische Modelle vor, die auf den charakteristischen Formvarianten innerhalb des Normkollektivs beruhen.

Zur Abrundung der vorliegenden Studie soll dieser Lösungsansatz mit einem Prototypmodell und dessen erstem operativen Einsatz demonstriert werden (Lamecker *et al.*, 2006). Ziel dieses Ansatzes ist, durch den Ersatz der bisherigen „freihändigen“ Rekonstruktion mit langsamer

Annäherung an eine willkürliche Form, die unter den erheblich erschwerten Bedingungen einer sterilen Teilabdeckung des Kopfes während des Eingriffs nie mit letzter Sicherheit zu beurteilen ist, ein adäquates Umformungsergebnis bei gleichzeitiger Reduktion der Operationsdauer zu gewährleisten. Somit sollen auch Operationsrisiken, wie z.B. hoher Blutverlust, vermindert und unnötige Zweiteingriffe vermieden werden. Der Vergleich der modellgebundenen Umformung mit dem gewählten Modell kann zudem erstmals eine objektiv messbare postoperative Erfolgskontrolle erlauben.

Bisher existieren allerdings in der betroffenen Altersgruppe (drei bis zwölf Monate) weder in historischen noch in aktuellen zweidimensionalen Messverfahren valide Referenzwerte (Farkas 1994; Kovacs 1999). In dieser Arbeit wird ein solches Referenzkollektiv dreidimensionaler Schädelformen erstellt und zur Formanalyse genutzt. Dazu werden die typischen Formvariationen des Schädels innerhalb eines Normkollektivs über statistische Hauptkomponentenanalyse (Principal Components Analysis, PCA) erfasst.

Vorraussetzung zur Erzeugung eines solchen statistischen Formmodells und seiner Nutzung zur Formanalyse ist die Segmentierung (Gewebeklassifikation) tomographischer Bilddaten und ihre dreidimensionale Rekonstruktion (Thompson und Toga 1996). In dieser Studie wird die Magnetresonanztomographie zur Erstellung von Schädelaufnahmen nicht deformierter Kinder der entsprechenden Altersstufe gewählt, um diese nicht einer unnötigen Belastung durch ionisierende Strahlung auszusetzen, wie es bei der Computertomographie der Fall wäre.

Der Segmentierungsvorgang und die dreidimensionale Rekonstruktion der Schädeloberflächen aus den bearbeiteten MRT-Datensätzen wird in der vorliegenden Arbeit durch das erweiterbare Softwaresystem Amira<sup>®</sup> mittels manueller und semiautomatischer Werkzeuge unterstützt. Ein Formvergleich erlaubt die Darstellbarkeit der Stichprobe in einem hochdimensionalen Vektorraum als Grundlage zur Hauptkomponentenanalyse.

Das Ziel dieser Hauptkomponentenanalyse ist es, die Gesamtheit aller im Normkollektiv enthaltenen Formen respektive die in der Stichprobe enthaltenen Ähnlichkeiten und Unterschiede der Schädelformen mit möglichst wenigen, voneinander unabhängigen Parametern zu beschreiben und neue Schädelformen durch Variation dieser Parameter zu rekonstruieren.

Die Formgewichtung der einzelnen Hauptkomponenten kann dann im Ergebnis innerhalb der durch das Normkollektiv festgelegten Grenzen in beliebigen Standardabweichungen variiert werden. Aus diesem statistischen Modell sollen nach Inspektion der Formmoden (charakteristischen Varianzen) eine repräsentative Menge an Parametersätzen bestimmt werden,



die das Spektrum der Formvariabilität in geeigneter Weise abdeckt. Diese typischen Formvariationen können dann in Form massiver, resterilisierbarer Modelle hergestellt werden und im OP der Modellierung dienen.

Die individuelle Anpassung der gegebenen Schädelform (Ausgangsform) des Patienten an ein Modell innerhalb der gegebenen Normverteilung berücksichtigt eine „individuelle Norm“. Sie stülpt also nicht allen Kindern den gleichen „Schädel“ über, sondern „verschiebt“ die pathologische Form gerade eben in die Grenzen der Normalverteilung ohne dabei einen absoluten Durchschnittsschädel anzustreben.

Es wird eine objektive Grundlage angeboten, das Aussehen von Kindern mit sichtbaren Gesichts- und Schädeldeformationen verbessern zu können und gleichzeitig zu den funktionellen auch potentielle soziale Nachteile für sie einzuschränken.

Kern dieser Arbeit ist es, die Methodik der Nutzung von MRT-Bilddaten als objektive Basis eines statistischen Referenzschädels sowie die Tauglichkeit und Umsetzbarkeit dieses Referenzschädels in ein Schädelmodell als Basis einer neuen Operationsmethode zu erproben. Anhand eines kleinen Datenpools sowie der prototypischen Herstellung eines einzelnen Schädelmodells soll erstens die Methode getestet und zweitens die Umsetzbarkeit in die Praxis demonstriert werden.



## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Entwicklung eines Normkollektivs

#### 2.1.1 Datenmaterial

Zur Erzeugung der statistischen Formmodelle ist es notwendig, eine Stichprobe nicht-pathologischer Schädelformen (Normkollektiv) zu erheben. In dieser Arbeit wurden axiale MRT-Sequenzen des Neurokraniums einschließlich der Orbitae von 21 knochengesunden Kindern im Alter von 14 - 42 Wochen segmentiert und dreidimensional rekonstruiert (Software: Amira<sup>®</sup>, Hersteller: Mercury Computer Systems, [www.mc.com/tgs](http://www.mc.com/tgs)).

##### 2.1.1.1 Patienten

Es handelt sich um Kinder im Alter von 14 - 42 Wochen (3,5 - 10,5 Monate), die im Zeitraum 01/2003 bis 02/2005 auf Grund anderer Indikationen und Diagnosen (z.B. Stoffwechselanomalien, vaskuläre Störungen, Infektionen, Hirntumoren, Phakomatosen, altersentsprechender MRT-Befund) ein MRT des Kopfes erhalten haben, dabei aber keine Schädeldeformitäten oder Anomalien des Knochens aufwiesen. Das Alter der Kinder wurde festgelegt auf Grund der operationsrelevanten Alterstufen vier und acht Monate. Das Normkollektiv umfasst neun Mädchen und zwölf Jungen.

Die Angaben zu den Patienten wurden anonymisiert. Anhand der Befunde und MRT-Bilddaten erfolgte eine Überprüfung auf Eignung für die weitere Verwendung durch Frau Prof. Dr. Stöver, Chefarztin der Kinderradiologie, und Herrn PD Dr. Haberl, Leiter des Arbeitsbereiches Pädiatrische Neurochirurgie der Charité. Kriterien zum Ausschluss waren z.B. auffällige Schädelkonfigurationen, Mikro- oder Makrozephalus - z.B. nach frühkindlichem Hirnschaden, Störungen in der Perinatalperiode mit Entwicklungsretardierung oder bei tumorösen Raumforderungen, schwere Fehlbildungen des Zentralnervensystems, deutliche Asymmetrien o.ä. sichtbare und auffällige Abweichungen von einer „normalen“ Schädelform.

##### 2.1.1.2 MRT-Sequenzen

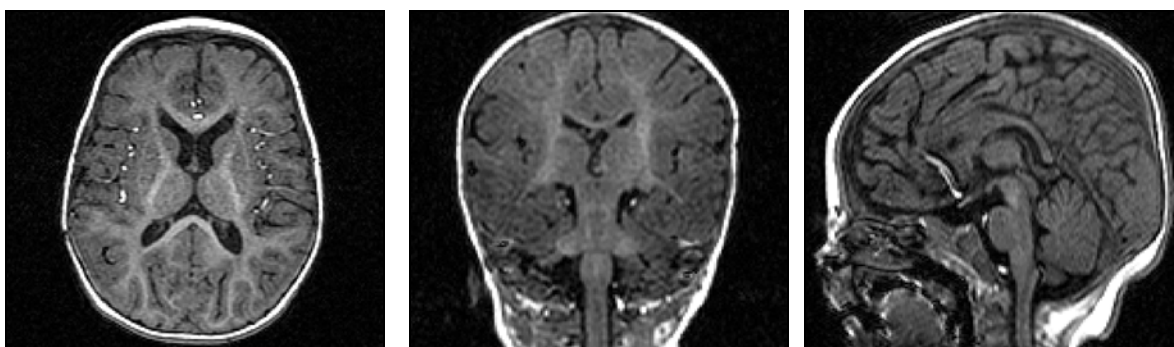
Vorraussetzung für die weitere Datenbearbeitung ist eine geeignete Abstimmung von MRT-Gerät (Signa 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnet-Resonanz-Tomograph (MRT) der amerikanischen Firma "General Electric Medical Systems"), Sequenzeinstellungen und der Software Amira<sup>®</sup>.

Hierzu wurden die einzelnen Parameter der MRT-Sequenzen variiert und das resultierende Bildmaterial mit der Software *Amira*<sup>®</sup> testsegmentiert. Auf Grund der Ergebnisse dieser Teilsegmentierungen und deren Vergleich in Abhängigkeit des benutzten Gerätes und der zur Verfügung stehenden Software wurden für diese Arbeit folgende Scanparameter (siehe Tabelle 2) bestimmt:

Parameter	Einstellungen
Scansequenz	T1-gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz
Magnetfeldstärke	1,5 Tesla
Repetitionszeit	12,5 ms
Echozeit	4,2 ms
Inversionszeit	400 ms
Schichtdicke	1,6 mm
Auflösung (Voxelgröße)	(x) 0,9 mm × (y) 0,9 mm × (z) 0,8 mm

**Tabelle 2: Parameter und Einstellungen der gewählten MRT-Sequenz.**

In Abbildung 19 sind drei sich aus diesen Sequenzeinstellungen ergebende Schichten aus jeweils einer Ebene exemplarisch illustriert.



**Abbildung 19: Darstellung der MRT-Schichten (axial, koronal, sagittal) als Ergebnis der obigen Sequenzeinstellungen.**

Eine MRT-Untersuchung des Kopfes dauert bei der Standardeinstellung in der Abteilung Pädiatrische Radiologie der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité Campus Virchow, durchschnittlich etwa 30 Minuten. Die zusätzliche Untersuchungszeit für die oben genannte MRT-Sequenz beträgt 7,3 Minuten (438 Sekunden). Während der Untersuchung sind die Kinder entweder mit Chloralhydrat sediert oder befinden sich in Allgemeinnarkose.

Bei einer Schichtdicke von 1,6 mm ergaben sich in der Regel rund 170 Schichten pro Schädel. In der weiteren Vorgehensweise wurden davon nur jene Schichten bearbeitet, die den für eine Korrekturoperation des Schädels relevanten Bereich darstellen. Dieser Ausschnitt schließt die gesamte Kalotte bis zum oberen Orbitadrittel ein, berücksichtigt jedoch nicht den darunter gelegenen Anteil des Gesichtsschädel.

## 2.1.2 Computergestützte Datenverarbeitung

Die sich anschließende computergestützte Verarbeitung der vorliegenden Bilddaten wurde mit der vom ZIB und Mercury Computer Systems gemeinsam entwickelten Software *Amira*<sup>®</sup> (amira.zib.de) durchgeführt. *Amira*<sup>®</sup> ist ein objektorientiertes System zur Verarbeitung, Visualisierung, Analyse und Modellierung dreidimensionaler wissenschaftlicher Daten.

Alle Berechnungen für diese Arbeit wurden auf einem DELL Precision M50 Notebook mit 2GHz Pentium 4M Prozessor, 1GB RAM und Quadro4-500 Go Grafikkarte unter Windows XP Professional durchgeführt. Der Datenimport erfolgte durch Einlesen der MRT-Bildstapel über die *Amira*<sup>®</sup>-eigene DICOM-Schnittstelle von der lokalen Festplatte.

*Amira*<sup>®</sup> liefert eine Methode, um Oberflächenmodelle von dreidimensionalen Objekten, die in Bilddaten enthalten sind, zu erzeugen. Dazu stellt *Amira*<sup>®</sup> Werkzeuge zur Segmentierung, Gittergenerierung sowie zur Weiterverarbeitung und Darstellung solcher Gitter bereit. Das *Amira*<sup>®</sup>-System ist erweiterbar, so dass auch die für diese Arbeit vom ZIB spezifisch entwickelten Module zur statistischen Analyse leicht integriert werden konnten.

### Segmentierungen und Gittergenerierungen

Die Voraussetzung für die dreidimensionale Modellierung ist die Segmentierung der relevanten Strukturen aus den MRT-Bilddaten. Ziel der Segmentierung ist es, jeden Bildpunkt (*Voxel*) einer anatomischen Struktur zuzuordnen. Da sich der Knochen der sehr jungen Patienten im MRT nicht gut abhebt, ist eine Segmentierung allein auf Grund der Intensitäten (Schwellwertsegmentierung) nicht möglich. Stattdessen wurde eine Kombination aus dreidimensionalem halbautomatischem Regionenwachstum (*3D-region-growing*) und schichtbasiertem manuellen Markieren des Knochengewebes angewendet.

Das Prinzip des *3D-region-growing* in *Amira*<sup>®</sup> wird mit dem *Magic-Wand-Werkzeug*<sup>29</sup> ausgeführt. Ausgehend von einem manuell gewählten Startpunkt werden rekursiv solche benachbarten Bildpunkte selektiert, deren Intensität nur innerhalb einer vorgegebenen Toleranz von der Intensität des Startpunktes abweicht. Damit ist es möglich, zusammenhängende dreidimensionale Objekte in wenigen Schritten zu extrahieren.

Das Ergebnis der Segmentierung ist eine Markierung der Bildpunkte, die das Innere des Kopfes einschließlich des Knochens beschreiben. Diese Klassifikation wird in *Amira*<sup>®</sup> in einem speziellen Datentyp, dem *labelfield*, gespeichert. Das *labelfield* dient als Eingabe der

---

<sup>29</sup> Magic-Wand-Werkzeug: Zauberstab-Werkzeug

Flächengenerierung. Das *Amira*<sup>®</sup>-Modul *SurfaceGen* erzeugt eine triangulierte Fläche, die benachbarte Voxel verschiedener Klassifikationen voneinander separiert. In diesem Fall entspricht sie der Knochenoberfläche des Schädels. Dieser Abschnitt der Datenverarbeitung ist in Abbildung 20 illustriert.

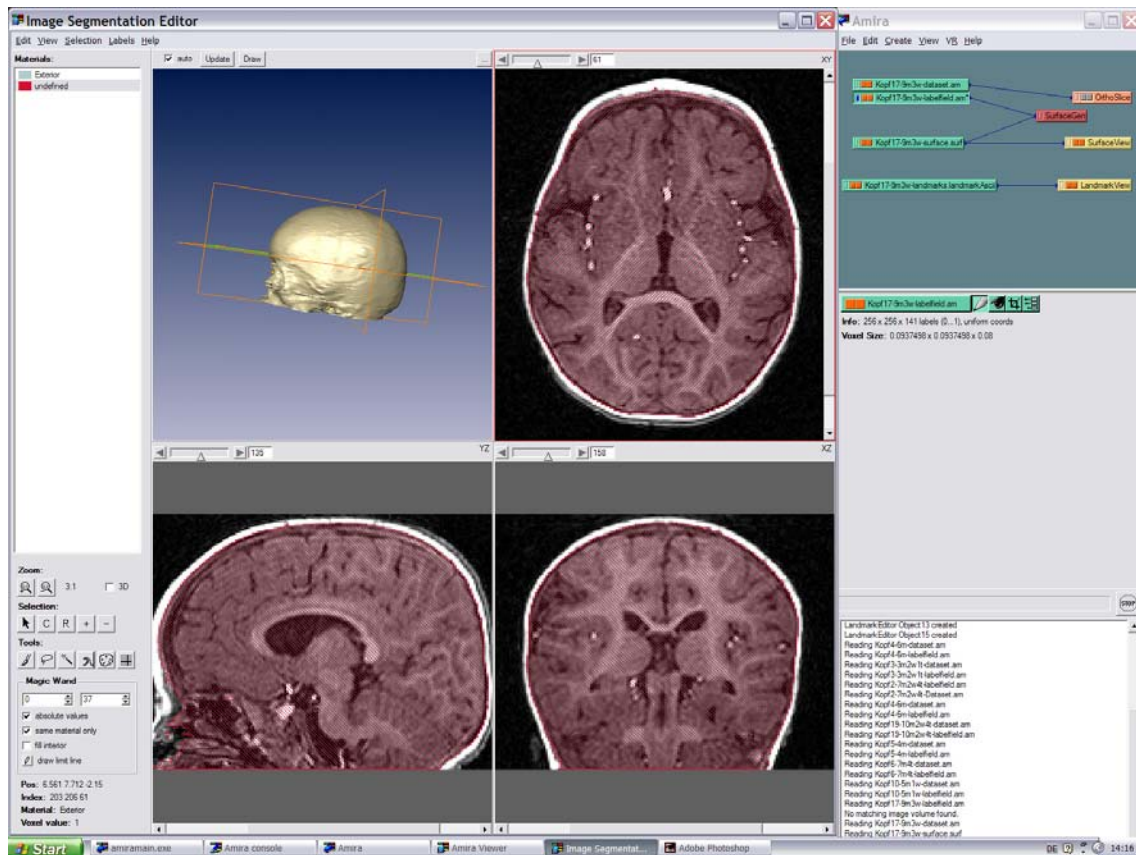


Abbildung 20: Segmentierung im *Image Segmentation Editor*<sup>30</sup> in drei verschiedenen Orientierungen und Oberflächengenerierung aus dem *labelfield* mittels *SurfaceGen* (links oben).

Der Aufwand einen Schädel zu segmentieren nimmt circa 6 Stunden in Anspruch. Dabei wurde der Großteil der Zeit für die kritischen Bereiche der Orbitaländer, der Gehörgänge und des Nasions aufgewendet. Der Rest der Schädelkalotte ließ sich befriedigend innerhalb kurzer Zeit manuell herausarbeiten. Die automatische Oberflächengenerierung aus dem *labelfield* dauerte einige Sekunden. Die Segmentierung ist nur einmalig zur Erstellung des Referenzkollektivs erforderlich und muss nicht für den individuellen, operationsbedürftigen Patienten durchgeführt werden.

<sup>30</sup> Image Segmentation Editor: Bildsegmentierungseditor

## 2.2 Methodik der statistischen Formanalyse

### 2.2.1 Überblick

Die Erstellung von statistischen 3D Modellen und deren Nutzung zur 3D Formanalyse ist derzeit Gegenstand der Forschung in diversen Bereichen, wie z.B. der Anthropometrie, der medizinischen Bildanalyse und Ergonomiestudien (CAESAR; Cootes *et al.*, 1994). In der Literatur existieren eine Reihe von Verfahren zur Extraktion relevanter statistischer Parameter, die zum Aufbau eines solchen statistischen Formmodells verwendet werden (Basilevsky 1994). Ein statistisches 3D Formmodell beschreibt dabei die mittlere Form eines Objektes sowie die Gesamtheit aller in einem Normkollektiv enthaltenen Formen und beliebiger Kombinationen davon. Das statistische Formmodell kann dabei nur innerhalb des durch das Normkollektiv vorgegebenen Variationenspielraums variieren.

Die statistische Formanalyse beinhaltet folgende Schritte: Zunächst wird eine Abbildung der einzelnen Schädel aufeinander berechnet (*Korrespondenzfunktion*). Dazu wird ein *Remeshing* durchgeführt, so dass alle Schädel sich durch einen *Koordinatenvektor* gleicher Dimension darstellen lassen. Diese Vektoren bilden den Formenraum, der anschließend durch die *Hauptkomponentenanalyse* auf typische Variationen untersucht wird. Mittelung und Erzeugung von Repräsentanten sind damit möglich (Lamecker *et al.*, 2003/2004a/2004b).

### 2.2.2 Korrespondenzfindung

Ziel der Korrespondenzfindung ist es, für jeweils zwei Schädel eine Funktion zu errechnen, die jeden Punkt des einen Schädels auf einen anatomisch korrespondierenden Punkt des anderen Schädels abbildet (siehe Abbildung 21).

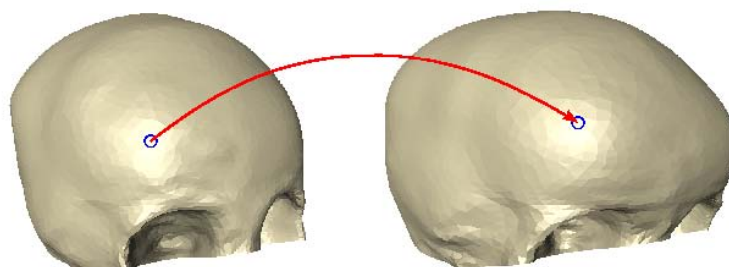
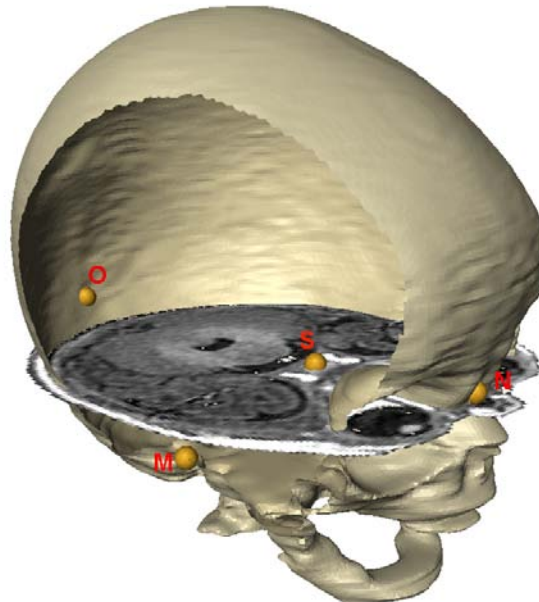


Abbildung 21: Die Auffindung korrespondierender Punkte ist Voraussetzung für die statistische Analyse.

Hierzu ist die interaktive Kennzeichnung einiger anatomischer Punkte (*Landmarken*) und Linien Voraussetzung. Folgende Landmarken wurden für sinnvoll und eindeutig festlegbar erachtet (siehe Abbildung 22):



**Abbildung 22:** Darstellung der Landmarken: Okziput (O), Sella turcica (S), Nasion (N), Meatus acusticus externus (M).

- **Nasion (N):** Messpunkt an der Nasenwurzel, in dem die Sutura nasofrontalis die Mediansagittalebene schneidet (Zetkin und Schaldach 1999).
- **Protuberantia occipitalis externa oder Inion (O):** Tastbarer Knochenvorsprung auf der Außenseite der Hinterhauptschuppe; liegt am Treffpunkt von rechter und linker Linea nuchalis suprema.
- **Sella turcica (S):** Sattelförmige Grube auf dem Keilbeinkörper, in der die Hypophyse liegt. Der Punkt (S) liegt in der Median-Sagittalebene im Zentrum der knöchernen Krypte der Sella turcica. Zum Auffinden des Punktes wird der größte Durchmesser der Sella turcica halbiert.
- **Meatus acusticus externus<sup>31</sup> (M):** Der Punkt (M) wurde am Eingang in den knöchernen Gehörgang beidseits am oberen und vorderen Winkel gewählt.

---

<sup>31</sup> „Meatus acusticus externus: Syn: äußerer Gehörgang; ca. 3,5 cm langer Gang von der äußeren Ohröffnung [Porus acusticus externus] bis zum Trommelfell; das vordere Drittel wird von Knorpel [Meatus acusticus externus cartilagineus] gebildet, die hinteren zwei Drittel liegen in der Pars tympanica des Schläfenbeins [Os temporale]“ In: Reuter, P., Springer-Lexikon Medizin. Berlin: Springer Verlag, 2004.



Diese wurden mit Hilfe des *Landmark-Editors* in *Amira*<sup>®</sup> manuell in allen Schädeln definiert. Die einzelnen Landmarken auf der Oberfläche eines Schädels werden verwendet um räumliche Schnittebenen zu definieren. Diese zerlegen die Gesamtoberfläche in einzelne Flächenstücke (Patches), deren Begrenzung die Schnittlinien der Ebenen mit der Oberfläche sind (siehe Abbildung 23). Zusätzlich wurden die Orbitae als einzelne Patches behandelt, deren Begrenzung semi-automatisch entlang der größten lokalen Krümmung verläuft. Während die Korrespondenz der einzelnen Landmarken auf jeweils zwei Schädeln aus der Definition folgt, muss sie für alle anderen Punkte berechnet werden. Dazu wurde ein spezielles am ZIB entwickeltes Verfahren verwendet (Zöckler *et al.*, 2000; Lamecker *et al.*, 2003/2004a/2004b). Dieses bildet die zwischen den Landmarken liegenden Flächenstücke unter minimaler Verzerrung aufeinander ab.

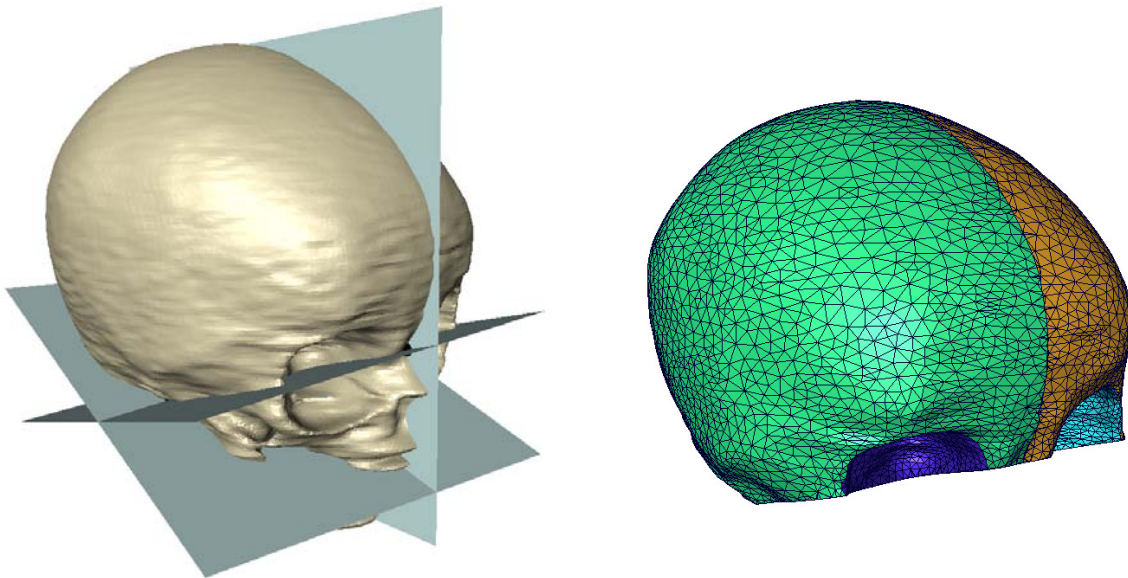


Abbildung 23: Darstellung der Schnittebenen und der Patches.

### 2.2.3 Hauptkomponentenanalyse (PCA)

Die Hauptkomponentenanalyse (*Principal Components Analysis*) ist eine Methode zur Identifizierung von Grundmustern in Datensätzen und zur Darstellung dieser Daten unter Herausstellen der Ähnlichkeiten und Unterschiede. Sie ist insbesondere zur Analyse von hochdimensionalen Daten geeignet und effektiv, bei denen Muster schwer zu finden sind und eine graphische Darstellung nicht verfügbar ist. Nach Identifikation eines Grundmusters, liegt ein weiterer Vorteil in der potenziellen Kompression der Daten, z.B. durch Reduktion der Dimensionen, ohne großen Verlust relevanter Informationen.

Das Ergebnis ist ein lineares Modell der im Normkollektiv enthaltenen Formvariationen, im Folgenden statistisches Formmodell genannt. Dieses statistische Formmodell beschreibt die Gesamtheit aller im Normkollektiv enthaltenen Formen, sowie beliebiger Kombinationen davon, mit Hilfe einer Zahl von Formgewichten. Die mathematischen Details der PCA sind im Anhang I beschrieben.

#### **2.2.4 Leave-one-out-Test**

Obwohl das statistische Modell aus 21 individuellen Datensätzen gewonnen wurde, sollte sich eine beliebige nicht-pathologische Schädelform damit möglichst genau beschreiben lassen. Der sogenannte *leave-one-out-Test* soll zeigen, wie gut das statistische Formmodell aus 21 segmentierten Schädelformen, einen neuen, dort nicht enthaltenen Datensatz beschreibt. Dabei werden für jeden einzelnen der 21 Datensätze folgende Schritte durchgeführt. Zunächst wird ein Formmodell aus den übrigen 20 Schädeloberflächen erstellt. Dann werden die Formgewichte dieses Modells in einem Optimierungsprozess automatisch so berechnet, dass der einzelne Schädel möglichst wenig vom statistischen Formmodell abweicht. Diese Abweichung (Distanz) wird durch den mittleren quadratischen Flächenabstand gemessen und ist ein Maß für die Güte, mit der das statistische Formmodell den individuellen Datensatz beschreibt. Ist diese Abweichung für eine relevante Zahl von individuellen Schädeln gering, so kann geschlossen werden, dass das statistische Formmodell beliebige mit dem Normkollektiv konsistente Schädelformen darstellen kann. Das zur Distanzbestimmung verwendete symmetrische Flächenabstandsmaß (RMS-Abstand) wird im Anhang II beschrieben.

### **2.3 Realisierungskonzept (Modellbau)**

Die bisherige Methodik orientiert sich an der später angestrebten Erstellung vieler Modelle. Sie wird in dieser Arbeit an einem einzelnen Stereolithographie-Prototyp erprobt. Die Schritte, die notwendig sind, um dieses Projekt auf viele Modelle auszubauen sind im Ausblick erwähnt, nicht jedoch Gegenstand dieser Dissertation.

In dieser Arbeit wurde ein einzelnes mittleres Modell einer operationsrelevanten Altersstufe als Prototyp hergestellt, um die Tauglichkeit der vorgeschlagenen Operationstechnik in der handwerklichen Umsetzung zu erproben.

Aus dem Patientengut, das in der kraniofazialen Sprechstunde an der Charité Campus Virchow-Klinikum eine chirurgisch behandlungsbedürftige Craniosynostose aufwies, wurde ein Kind

ausgewählt, dass einer frontoorbitalen Modellierung unterzogen werden sollte und für eine Erstanwendung passend erschien. Es handelte sich um einen sieben Monate alten männlichen Säugling (siehe Abbildung 36) mit deutlichem Trigonocephalus (Frontalnahtsynostose).

Aus dem vorliegenden statistischen Formmodell in Amira<sup>®</sup> wurde dann ein individuelles Schädelmodell generiert. Dieses individuelle Modell sollte an die gegebene Kopfform bzw. die unveränderlichen Ränder der verbleibenden Schädelbasis des Patienten angepasst werden. Gleichzeitig wurde durch die Verwendung des statistischen Formmodells sichergestellt, dass diese Zielform einer gesunden, nicht-pathologischen Kopfform entspricht.

Dazu wurden 13 Tage vor der geplanten OP die folgenden Maße am äußeren Kopf des Patienten ermittelt, die sich durch die Schädelumformung nicht verändern würden und gut in die virtuellen Daten integriert werden können:

- Breite zwischen den Eingängen der Gehörgänge
- Länge von Nasion zu Okziput
- Höhe zwischen Vertex und dem Mittelpunkt der Verbindung der beiden Gehörgänge

Nachfolgend wurden die Gewichte des statistischen Formmodells so bestimmt, dass die Maße an der resultierenden Oberfläche mit den ermittelten Werten - reduziert um die Dicke des Skalps und des Knochens - übereinstimmten.

Anschließend wurde aus den dreidimensionalen Datensätzen ein maßstabgetreues, sterilisierbares Kunststoffmodell in Stereolithographietechnik produziert (Herstellung: Firma cp<sup>32</sup>).

## **2.4 Operationsplanung und -technik**

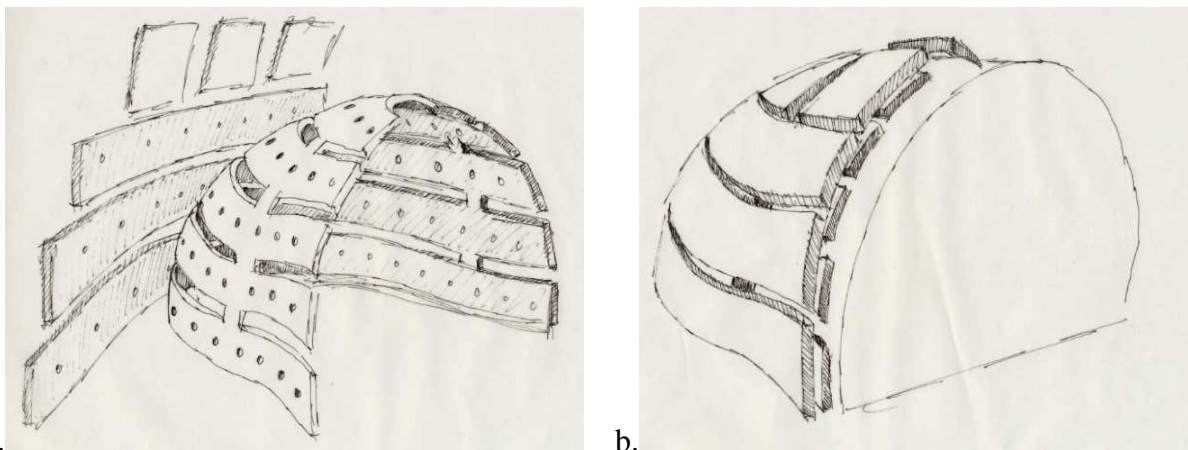
Bei bisher üblichem Vorgehen wird ein größeres umzuformendes Knochenfragment individuell über verschiedenste individuelle Teilinzisionen destabilisiert, geknickt oder entlang einer gedachten Krümmungsänderung durchtrennt und die Fragmente in korrigiertem Winkel durch Platten verbunden. Dabei wird eine Konturveränderung durch Fraktur und Winkelbildung zwischen benachbarten verschieden großen Knochensegmenten mit jeweils unpassendem Krümmungsradius erzeugt.

Beim hier konzipierten Vorgehen wird das Knochenfragment in regelmäßige schmale Streifen

---

<sup>32</sup> Centrum für Prototypenbau GmbH, Straßburger Allee 15, 41812 Erkelenz

geschnitten, die parallel zum änderungsbedürftigen Krümmungsradius angeordnet sind. Die einzelnen Streifen werden von innen ausgedünnt oder engmaschig perforiert bis die erforderliche Biegsamkeit erreicht ist und dann anhand des Formmodells modelliert. Die resorbierbaren Stützelemente werden ebenfalls gleichmäßig auf das Formmodell aufgebracht und für einige Zeit belassen. Nach abgeschlossener Formgebung, das heißt, wenn eine gleichmäßige Kontur in allen Ebenen erzielt ist, werden die Knochenfragmente in der festgelegten Anordnung auf die formidentisch gehärteten Stützelemente aufgebracht und stabil miteinander verschraubt (siehe Abbildung 24). Die so entstandenen umgeformten, fertigen Kombinationsimplantate werden dann en bloc eingesetzt, an den Anschlussflächen ausgerichtet und den Übergängen zur verbliebenen Kalotte angepasst und mit ebenfalls resorbierbaren Platten fixiert. Die verwendeten Materialien sind alle resorbierbar und verhindern so einen Zweiteingriff zur Materialentfernung. Sie besitzen dadurch zusätzlich den Vorteil, an den Innenseite des Knochens eingesetzt werden zu können und keine störenden Ausbuchtungen der Haut zu verursachen.



**Abbildung 24: a. Vorgeformte Stabilisierungselemente und vorbereitete Knochenfragmente  
b. Stabilisierungselemente und Knochenfragmente in Position auf dem Formmodul.**

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Segmentierung (Oberflächengitter)

Die aus den segmentierten MRT-Datensätzen berechneten Schädeloberflächen werden inspektorisch realitätsgetreu abgebildet. Eine genaue Betrachtung und Kontrolle der in die zweidimensionalen Schichten eingeblendeten dreidimensional generierten Schädeloberflächen zeigt in allen Ebenen eine überzeugende Übereinstimmung mit den im MRT als Knochen erkennbaren Strukturen (siehe Abbildung 25). Im relevanten Bereich der Kalotte ist im Ergebnis inspektorisch ein höherer Perfektionsgrad erreicht als in den komplexeren Bereichen des Nasions, der Orbitae und der Gehörgänge.

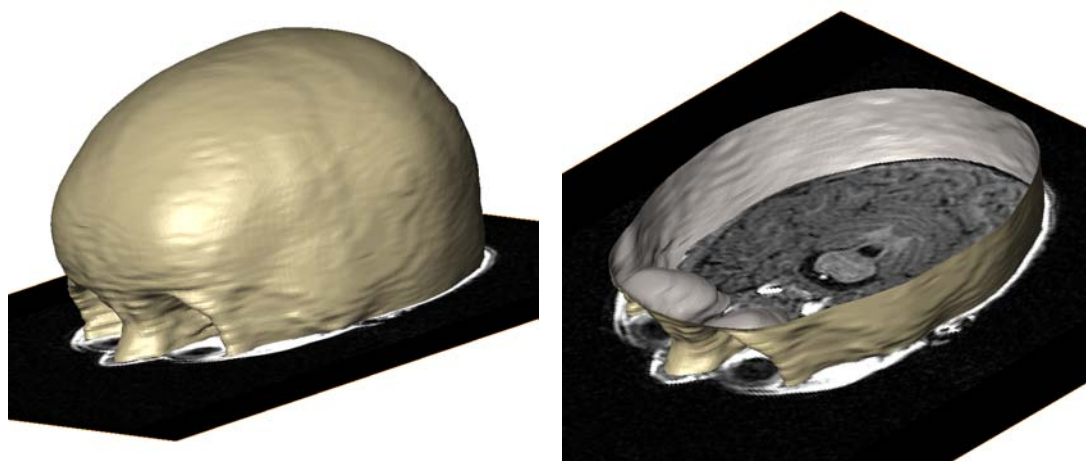


Abbildung 25: 3D-Schädeloberfläche als Ergebnis aus der Segmentierung eines MRT-Datensatzes eines 9 Monate und 3 Wochen alten Kindes. Rechts: Zur Verdeutlichung der Übereinstimmung mit dem MRT Bild ist die Oberfläche visuell aufgeschnitten.

### 3.2 Statistische Formanalyse

Unter Anwendung der in Abschnitt 2.2 beschriebenen Methoden werden folgende Ergebnisse aus der Formanalyse des mittleren Schädelmodells aus den vorliegenden Daten gewonnen.

#### 3.2.1 Das mittlere Schädelmodell aus 21 Datensätzen

Das aus 21 Datensätzen unterschiedlicher Altersstufen erstellte Modell ist in Abbildung 26 abgebildet. Die dort enthaltenen 21 individuellen Einzelschädeloberflächen der Alterstufen 3,5 bis 10,5 Monate sind in Abbildung 27 dem Alter nach angeordnet dargestellt.

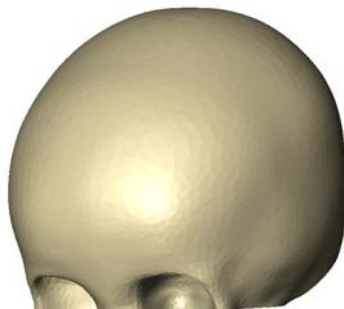


Abbildung 26: Mittleres Modell aus 21 Datensätzen verschiedener Altersstufen.

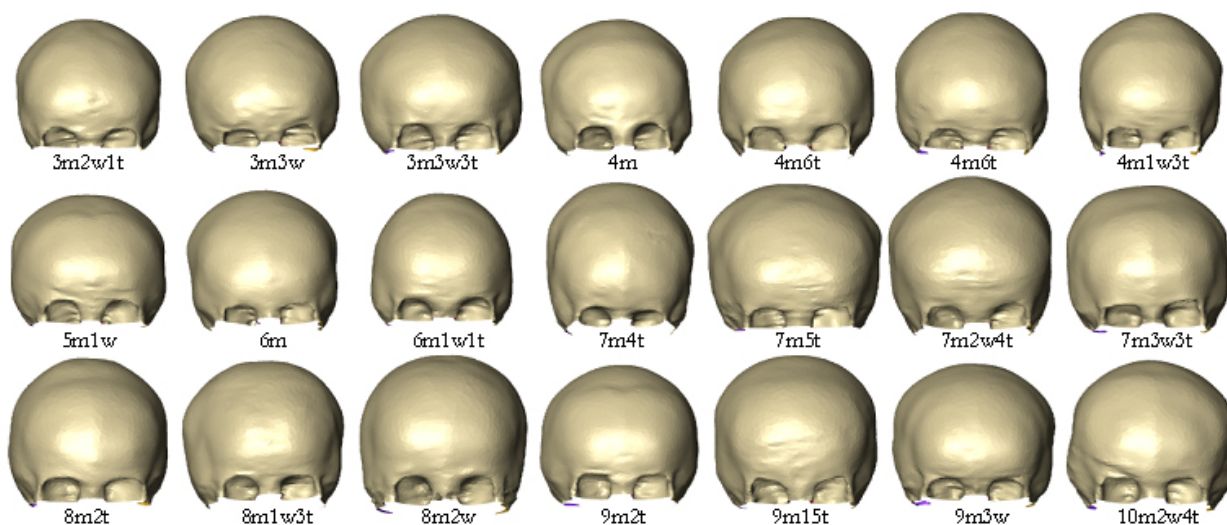


Abbildung 27: Die in dem mittleren Modell enthaltenen 21 individuellen Einzelschädeloberflächen dem Alter nach angeordnet (Alter in m = Monate, w = Wochen, t =Tage).

### 3.2.2 Visualisierung der Hauptmoden

Der anknüpfende Abschnitt hilft, eine intuitive Vorstellung der Eigenart des statistischen Formmodells zu gewinnen, indem die ersten drei Moden, d.h. die drei charakteristischsten Formvariationen innerhalb des Normkollektivs, illustriert werden. Hierzu findet sich in Anhang III eine Videoanimation auf CD-ROM, die die ersten drei Hauptmoden veranschaulicht.

Betrachtet man die Hauptkomponenten in der Reihenfolge ihrer Eigenwerte, so zeigt sich an erster Stelle eine - bei den in das Normkollektiv eingeschlossenen Altersdifferenzen zu erwartende - Größenänderung (siehe Abbildung 28 und Anhang III, Video 1). Sie begründet sich durch die bekanntlich entsprechend der Kopfumfangskurve im ersten Lebensjahr zunehmende Schädelgröße. Die nächsten beiden Hauptkomponenten zeigen besonders typische



Formvariationen des statistischen Formmodells (siehe Abbildung 28 und Anhang III, Video 2 und Video 3).

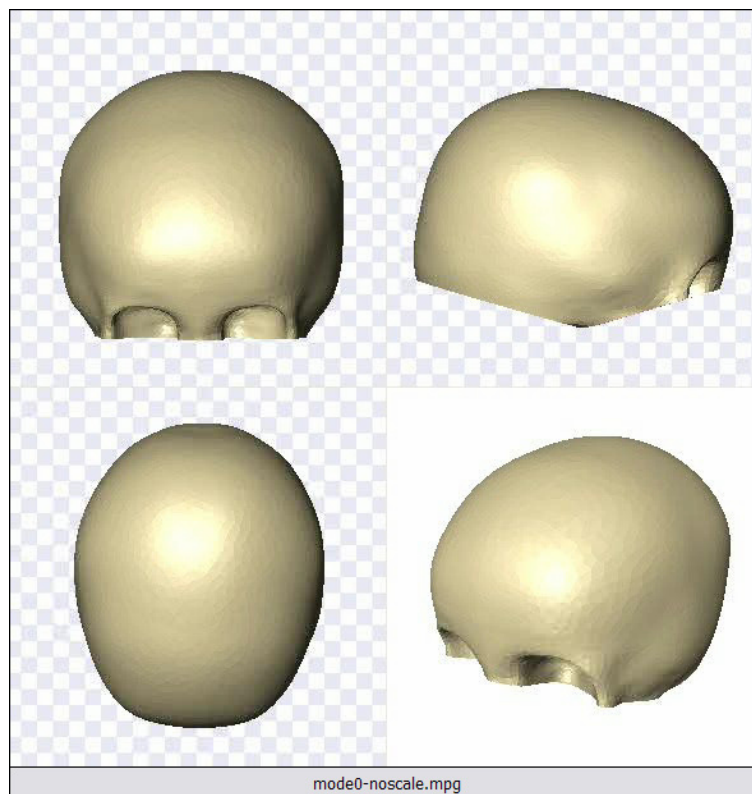


Abbildung 28: Minimale und maximale Formgewichtung in der ersten Hauptmode (Animation siehe Anhang III).

### 3.2.3 Kompaktheit

Die *Kompaktheit* eines statistischen Formenmodells ist das Vermögen, die Formenvariabilität mit der kleinstmöglichen Anzahl an Moden (Hauptkomponenten) zu beschreiben. In dem Modell aus 21 Datensätzen beschreiben bereits die ersten elf Hauptkomponenten mehr als 90% der Gesamtvarianz. Diese kumulative relative Varianz ist in Abbildung 29 graphisch dargestellt.

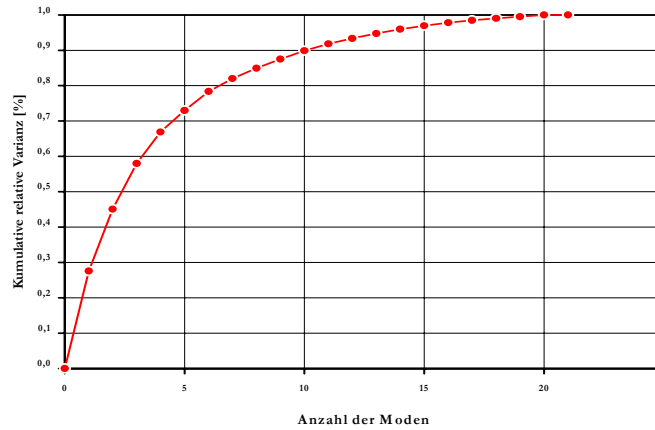


Abbildung 29: Kumulative relative Varianz des aus 21 Datensätzen bestehenden statistischen Schädelformmodells.

### 3.2.4 Vollständigkeit durch leave-one-out-Test

Die *Vollständigkeit* eines statistischen Formmodells ist sein Vermögen, Formen zu beschreiben, die nicht im Ausgangskollektiv enthalten sind. Die Vollständigkeit des vorliegenden Modells wird mittels *leave-one-out*-Test (Abschnitt 2.2.4) geprüft. Der mittlere Flächenabstand vom statistischen Formmodell für jeden dieser 21 Datensätze ist graphisch in Abbildung 30 dargestellt.

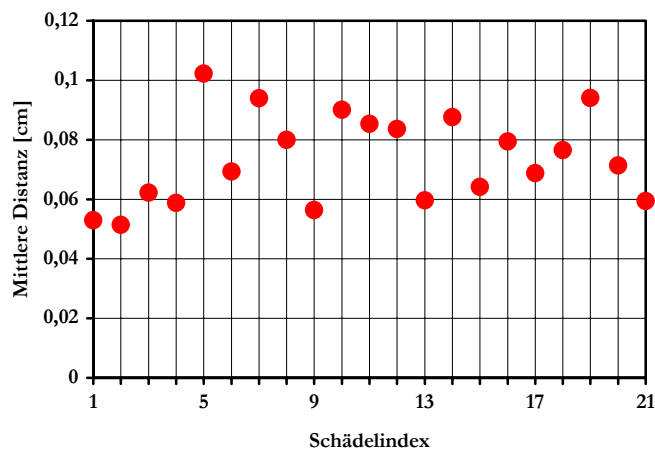


Abbildung 30: Ergebnis des *leave-one-out*-Testes: Die Graphik zeigt, dass jede der betrachteten 21 Schädelformen mit einer mittleren Genauigkeit von besser als 1 mm durch das statistische Formmodell beschrieben werden kann.

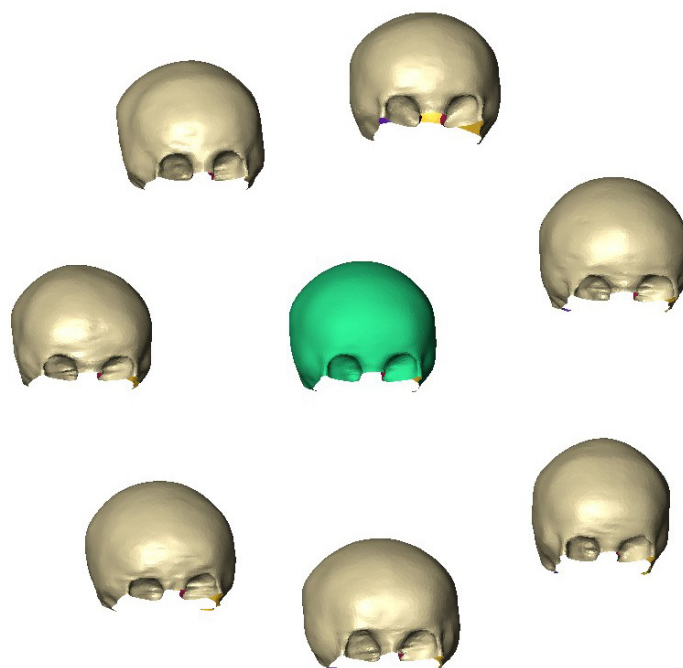


Im Durchschnitt können die vorliegenden 21 Schädelformen mit einem mittleren Distanzfehler von 0,7 ( $\pm 0,2$ ) mm repräsentiert werden. Das statistische Formmodell ermöglicht es, individuelle, nicht-pathologisch geformte Schädeloberflächen durch einen Satz von Formgewichten zu beschreiben. Der *leave-one-out-Test* belegt, dass das statistische Formmodell eine hohe Flexibilität besitzt, um beliebige, mit dem Normkollektiv konsistente Formen zu modellieren. Der aus dem Normkollektiv gewonnene Wertebereich der einzelnen Formgewichte gibt gleichzeitig einen objektiven Anhaltspunkt für die Modellierung einer nicht-pathologischen Form für die OP-Planung und -Durchführung.

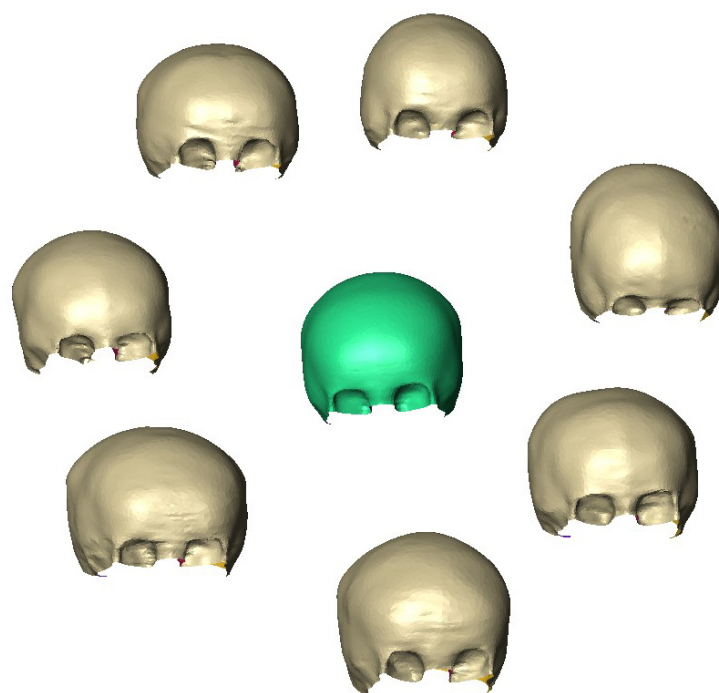
Der wesentliche Grund dafür, dass angenommen werden kann, dass die Kombination beliebiger Formgewichte, die einzeln jeweils im Bereich der im Normkollektiv vorkommenden Werte liegen, insgesamt wieder eine natürliche, nicht-pathologische Gesamtform ergeben, ist die Orthogonalität der einzelnen Moden auf Grund der Konstruktion des Verfahrens. Die einzelnen Moden sind dabei so errechnet, dass alle im Normkollektiv vorhandenen korrelierten Formeigenschaften jeweils in einer Mode repräsentiert sind. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass zwischen den Formgewichten der einzelnen Moden keine Korrelation auftritt, und diese Formgewichte bei der Rekonstruktion neuer Schädelformen daher unabhängig voneinander gewählt werden können.

### **3.2.5 Schädelmodelle für drei verschiedene Altersgruppen**

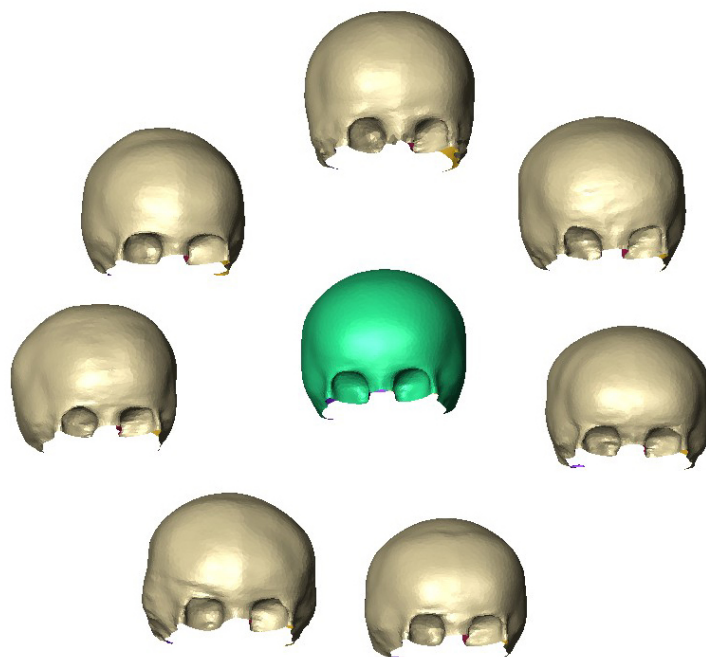
Im nächsten Schritt wurden aus den 21 Einzelschädeloberflächen drei verschiedene – auf Grund der geringen Datenbasis in diesem Fall gleich große – Altersgruppen à sieben Kindern gebildet und jeweils ein entsprechendes mittleres Schädelmodell aus diesen berechnet. Diese sind analog dem vorausgehenden Modell in den folgenden drei Abbildungen (Abbildung 31, Abbildung 32, Abbildung 33) illustriert.



**Abbildung 31: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe drei bis vier Monate und die jeweils sieben darin enthaltenen individuellen Einzelschädeloberflächen.**



**Abbildung 32: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe fünf bis sieben Monate und die jeweils sieben darin enthaltenen individuellen Einzelschädeloberflächen.**



**Abbildung 33: Mittleres Schädelmodell für die Altersstufe acht bis zehn Monate und die jeweils sieben darin enthaltenen individuellen Einzelschädeloberflächen.**

### **3.2.6 Größennormiertes Schädelmodell aus 21 Datensätzen**

Betrachtet man die altersbedingte Größenänderung nicht als eigene Formänderung, besteht ein weiterer Ansatz darin, diese das Alter betreffend uneinheitlichen Datensätze in einem Modell zu belassen und alle Schädel auf eine gewünschte Kopfgröße zu skalieren.

Gemäß diesem Ansatz wurde das Schädelmodell aus 21 Datensätzen auf die willkürlich gewählte Alterstufe „3 Monate, 3 Wochen“ skaliert und somit die altersbedingte Größenänderung herausgerechnet.

### **3.3 Prototyp Stereolithographiemodell**

Im Rahmen dieser Vorarbeit zu einer allgemeinen neuen Operationsmethode hat sich die Autorin zu einem individuellen Verfahren entschlossen, bei dem präoperativ gut messbare Strecken bestimmt wurden. Trotz des im Folgenden beschriebenen guten Erfolges könnte durch eine präoperative Vermessung des Patienten mit mehr Parametern, z.B. durch einen Laserscan der Kopfoberfläche, die Zielform noch besser definiert werden. Des Weiteren ist die individuelle Anfertigung eines Kunststoffmodells mit relativ hohem logistischen Aufwand und Kosten verbunden. In der Zukunft ist es vorstellbar, dass mit einer genügend großen Sammlung von

Formvorlagen und geeigneten Auswahlkriterien eine ausreichende Genauigkeit erreicht werden kann. In diesem Sinne ist das vorgestellte Vorgehen noch nicht endgültig.

Die an dem ausgewählten Kind präoperativ vermessenen Strecken wurden zur individuellen Anpassung des statistischen mittleren Formmodells an die vorgegebene Ausgangsform des Patienten verwendet. Das Kunststoffmodell konnte nach dem in Abschnitt 2.3 erläuterten Verfahren durch die Firma cp im STL-Format aus dem so errechneten Datensatz hergestellt werden (siehe Abbildung 34).

Die Vermittlung des berechneten Datensatzes an die Firma cp im STL-Format erwies sich als reibungslos. Die Fabrikation des plastischen Kunststoffmodells erfolgte fristgemäß vor der geplanten OP. Zur Erprobung und Erstanwendung wurde ein gassterilisierbares Modell aus Acrylharz gewählt. Es erfüllt die gewünschten Anforderungen an eine widerstandsfähige, stabile und sterile Vorrichtung. Aus Vorsichtsgründen wurde das Modell während der OP zusätzlich mit einer sterilen, dünnen Plastikfolie abgeklebt.



**Abbildung 34: Stereolithographie-Modell.**

## **3.4 Erstanwendung des Prototyps**

### **3.4.1 Patient**

Der zur Erstanwendung ausgewählte Patient ist zum Zeitpunkt der Operation ein sieben Monate alter männlicher Säugling, der erstmals im Alter von fünf Monaten (siehe Abbildung 35) mit einer deutlichen Frontalnahtsynostose (Trigonocephalus) in der kraniofazialen Sprechstunde der Charité, Campus Virchow-Klinikum, vorgestellt wurde.



**Abbildung 35: 5 Monate alter männlicher Säugling mit Frontalnahtsynostose (Trigonocephalus) mit den typischen Stigmata einer Frontalnahtsynostose mit keilförmig zulaufender, lateral fliehender Stirn und unzureichender Ausprägung des Orbitadaches.**

Auf Grund der 10%igen Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines latenten intrakraniellen Hochdrucks mit potentiellen funktionellen Folgeschäden wie mentaler Retardierung bei dieser Form einer primären, isolierten Craniosynostose sowie der zu erwartenden Progredienz der Schädeldeformation wurde die Indikation zu einer zeitnahen frontoorbitalen Umformung gestellt.

Bei dem Patienten handelt es sich mit Ausnahme des Lokalbefundes um ein anamnestisch und bei der körperlichen Untersuchung altersentsprechend und regelrecht entwickeltes, munteres und interessiertes Kind. Schädeldeformitäten oder andere angeborene Fehlbildungen sind in der Familie nicht bekannt. Auf Grund einer nachgewiesenen Gehörgangsatresie, einer Auriculafehlbildung mit dysplastischer Helix rechts und beidseitigen Ohranhängseln, die auf ein komplexeres Syndrom hinweisen können, wurde der erfolgreiche Ausschluss einer genetischen Störung veranlasst.

Bei der 13 Tage vor der geplanten OP durchgeführten Untersuchung (siehe Abbildung 36) konnten folgende Längen vermessen werden (siehe Tabelle 3):

Anatomische Strecke	Länge
Breite zwischen den Gehörgangseingängen:	10,8 cm
Länge zwischen Nasion und Okziput:	13,7 cm
Höhe zwischen Mittelpunkt der Strecke unter 1. und dem Vertex:	11,5 cm

**Tabelle 3: Präoperativ vermessene Längen.**



Abbildung 36: 6,5 Monate alter, männlicher Säugling mit Frontalnahtsynostose (Trigonozephalus) im Verlauf, 13 Tage präoperativ zum Zeitpunkt der „Vermessung“ der oben genannten Längen.

### 3.4.2 Vorbereitungen zur operativen Schädelumformung

Das Acrylharz-Schädelmodell wurde präoperativ einem Gassterilisationsverfahren unterzogen. Bei dem Patienten wurden die üblichen Vorkehrungen zur OP getroffen (Klinische Untersuchung, Ausschluss einer floriden Infektion, Blutbild, Blutgruppe, Anforderung von Erythrozytenkonzentraten für den Operationstag, anästhesiologische Voruntersuchung und Narkoseaufklärung, Vorgespräch mit dem Operateur).

### 3.4.3 Durchführung der modellgebundenen Schädelmodellierung

#### 3.4.3.1 Eröffnung der Schädelkalotte und Entnahme des fehlgeformten Knochens

Die Operation wird zunächst wie bei einer aktiven frontoorbitalen Schädelumformung bei Frontalnahtsynostose (Trigonozephalus) begonnen (siehe Abbildung 37).



Abbildung 37: Sieben Monate alter Säugling mit Frontalnahtsynostose intraoperativ vor Schädelrekonstruktion. Keilförmig hervorspringende Stirn mit mittelständigem Knochenwulst und deutlich mangelhaft ausgebildeten lateralen oberen Orbitaländern.

Im ersten Schritt (siehe Abbildung 38) wird ein koronaler Hautschnitt gesetzt, um Skalp und Periost von der knöchernen Schädelkalotte frei zu präparieren.





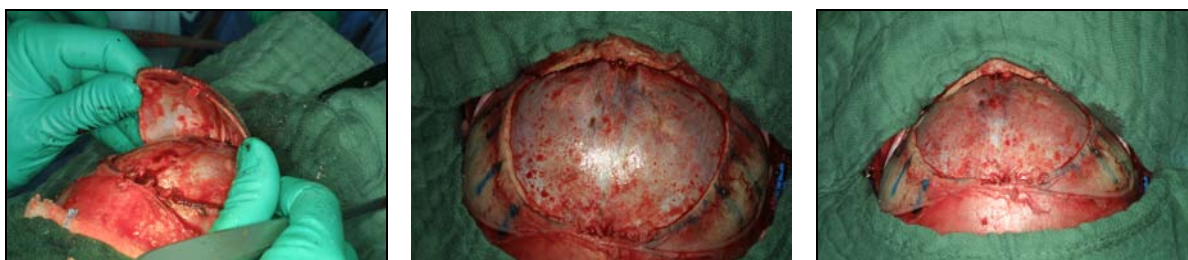
**Abbildung 38:** Koronaler Hautschnitt und Ablösen des Skalps vom Knochen. Sicht auf die freiliegende Kalotte. Die verschiebliche Koronarnaht ist als offen zu erkennen, während die Frontalnaht verknöchert ist.

Mit Methylenblau werden die Grenzen der geplanten Knochenentnahmen gekennzeichnet. Über zwei Bohrlöcher im Bereich des Bregmas wird dann die subperiostale Dissektion vor der Koronarnaht begonnen und über den Bereich des Pterions bis zu den Processus frontales des Jochbeinbogens vollführt (siehe Abbildung 39).



**Abbildung 39:** Markierung der Bezirke zur Eröffnung der Kalotte und Entnahme des fehlgeformten Knochens mit Methylenblau. Setzen der Bohrlöcher im Bereich des Bregmas. Durchführung der subperiostalen Dissektion entlang der Koronarnaht.

Anschließend wird das so markierte bifrontale Knochenfragment mit der enthaltenen verknöcherten Frontalnaht entnommen. Seine basale Grenze folgt einer horizontalen Ebene ungefähr 1,5 cm über den Orbitalrändern - entsprechend dem oberen Rand des frontoorbitalen Bandes (siehe Abbildung 40).



**Abbildung 40:** Herauslösen des bifrontalen Knochenfragmentes.

Um freien und direkten Zugang zu dem oberen Teil beider Orbitae zu erlauben, wird eine intraorbitale ossäre Schnittführung bis zum lateralen und medialen Canthus fortgeführt.

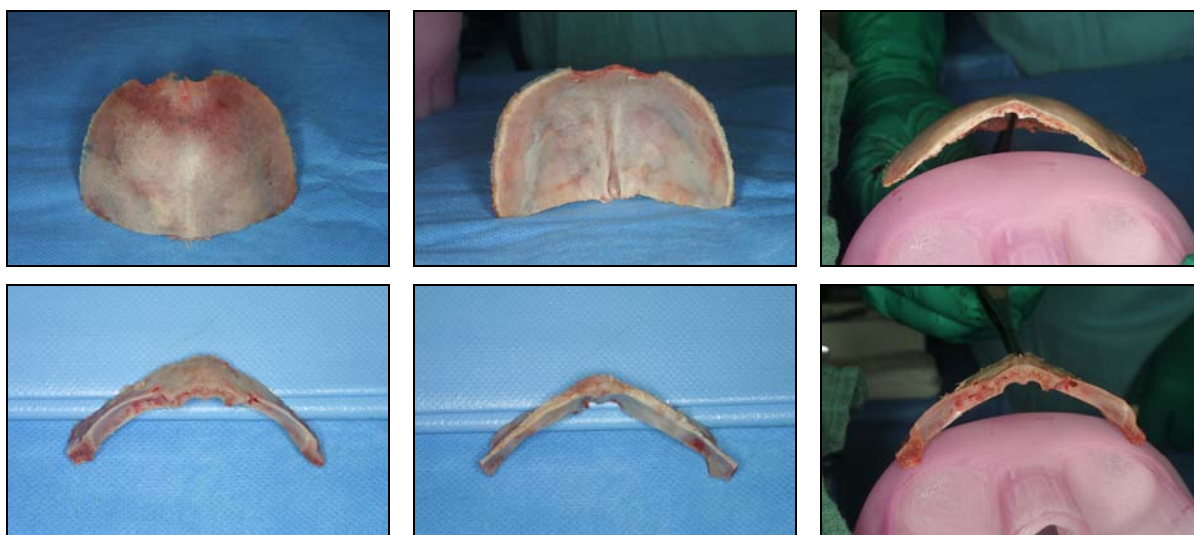
Weiterhin erfolgt eine Trennung durch die Nasenwurzel in der Mittellinie und lateral bis zur mittleren Schädelgrube. Ein horizontaler Schnitt trennt die laterale Orbitawand an der Sutura frontozygomata von außen, schneidet den Flügel des Sphenoids quer und reicht bis zur mittleren Schädelgrube. Der vertikale Einschnitt erfolgt endokraniel von der mittleren Schädelgrube aus durch den Flügel des Sphenoids sowie die laterale Orbitawand und kreuzt dort den horizontalen Schnitt. Anschließend kann das so umfahrene frontoorbitale Band herausgelöst werden (siehe Abbildung 41).



**Abbildung 41:** Schutz der Bulbi oculi von außen mit einem Spatel während der intraorbitalen Dissektion von endokraniel. Sicht auf das durch die Dura mater umhüllte Gehirn und die Bulbi oculi.

### 3.4.3.2 Modellierung des Schädelknochens anhand des Prototyps

Nun kann der entfernte Knochen (siehe Abbildung 42) bearbeitet und dem neuen Ansatz entsprechend mittels des Stereolithographie-Modells umgeformt werden.



**Abbildung 42:** Oben: Bifrontales Knochenfragment von außen und innen mit deutlicher Impression durch den Sinus sagittalis in der Mittellinie. Unten: Frontoorbitales Band von oben und unten. Rechts: Jeweiliger Vergleich mit der gewünschten Form des Stereolithographie-Modells.

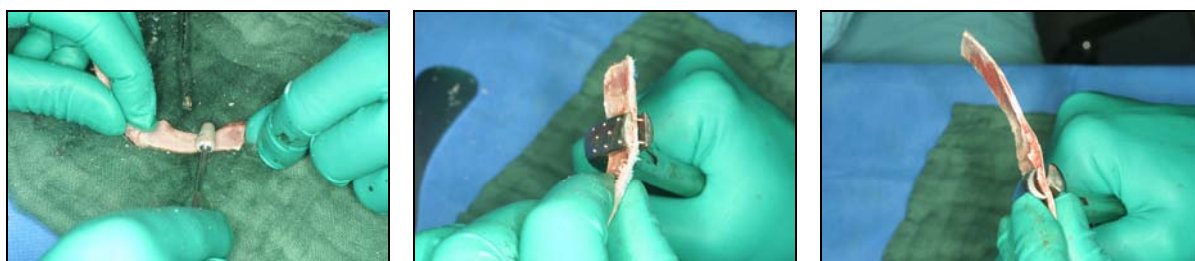


Vorab werden die vorhandenen Knochenstücke in regelmäßige schmale Streifen, die parallel zum änderungsbedürftigen Krümmungsradius angeordnet sind, zerschnitten (siehe Abbildung 43).



**Abbildung 43: Zerlegen des Knochens in gleichmäßige Streifen.**

Die einzelnen Streifen werden durch Fräsen und Schleifen von innen ausgedünnt und durch Furchen oder Zufügen multipler Mikrofrakturen mit einer Perforationszange geschwächt bis die erforderliche Biegsamkeit erreicht ist (siehe Abbildung 44), um dann ausreichend auf dem Modell geformt werden zu können.



**Abbildung 44: Ausdünnen eines Knochenstreifens mit einer Fräse, Schwächen der Corticalis des Knochens durch multiple Mikrofrakturen mit einer Perforationszange, Furchen und Biegen mit einer Biegezange.**

Die resorbierbaren Platten werden in erwärmtem und verformbaren Zustand auf das Prototyp-Modell aufgelegt und einige Zeit dort belassen, um eine gute, stabile Formgebung während des Abkühlungs- und Härtingsprozesses zu gewährleisten (siehe Abbildung 45).



**Abbildung 45: Formgebung der resorbierbaren Stützelemente auf dem Modell.**

Die Knochenstreifen werden anschließend gleichmäßig auf das Formmodell aufgebracht und durch die in Abbildung 44 illustrierten Techniken soweit bearbeitet, dass sie der Kontur und Form des Modells gleichmäßig und lückenlos aufliegen (siehe Abbildung 46).

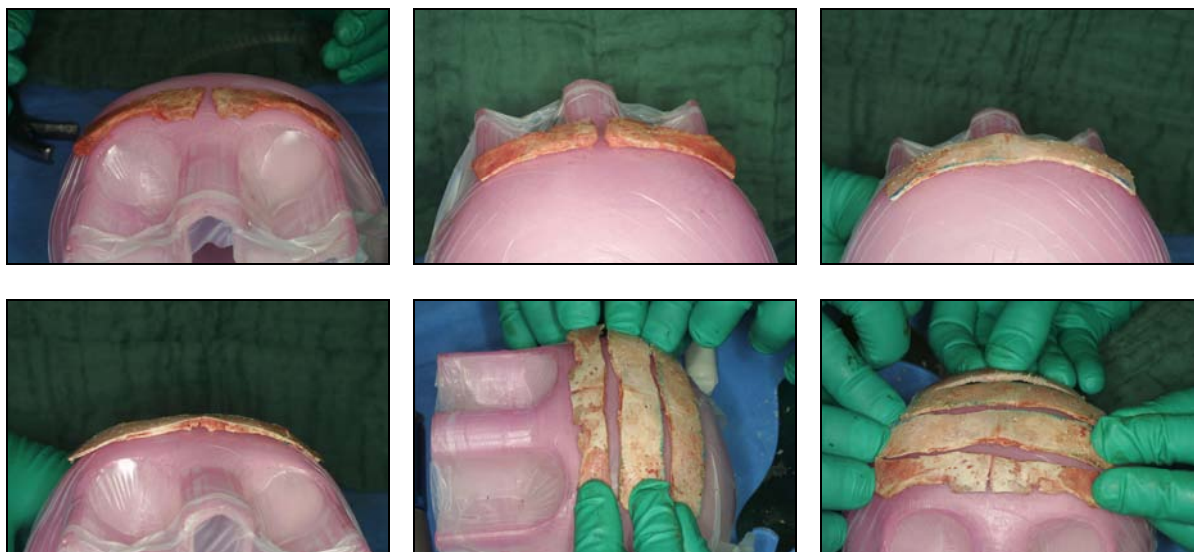


Abbildung 46: Modellierung der Knochenstreifen durch die in Abbildung 52 illustrierten Techniken an die durch das Modell vorgegebene Form.

Nach abgeschlossener Formgebung, d.h., wenn eine gleichmäßige Kontur in allen Ebenen erzielt ist, werden die Knochenfragmente in der festgelegten Anordnung mit den formidentisch gehärteten Stützelementen stabil verschraubt (siehe Abbildung 47).

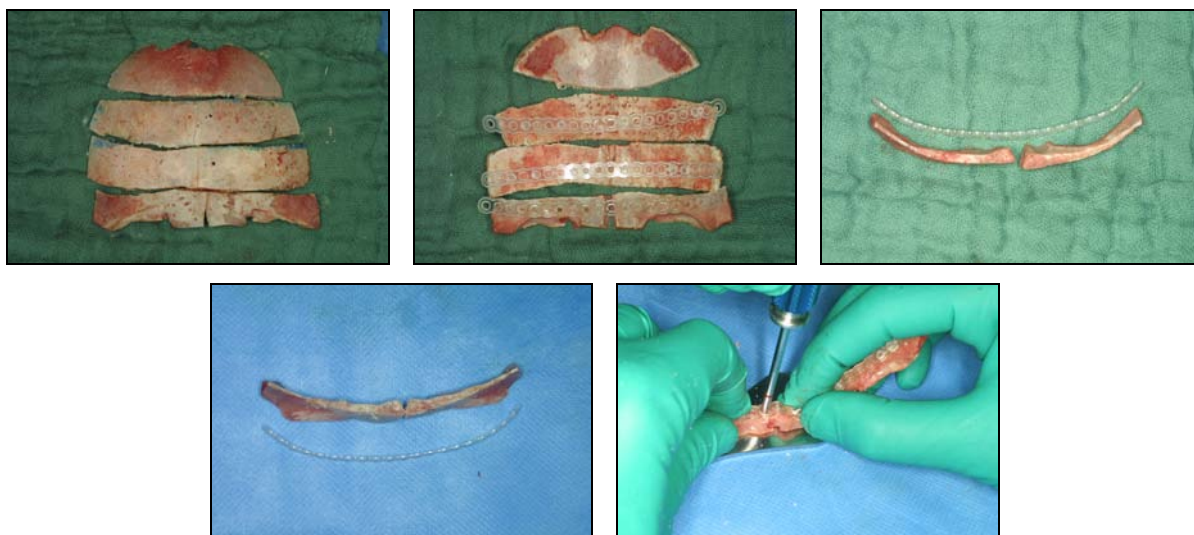
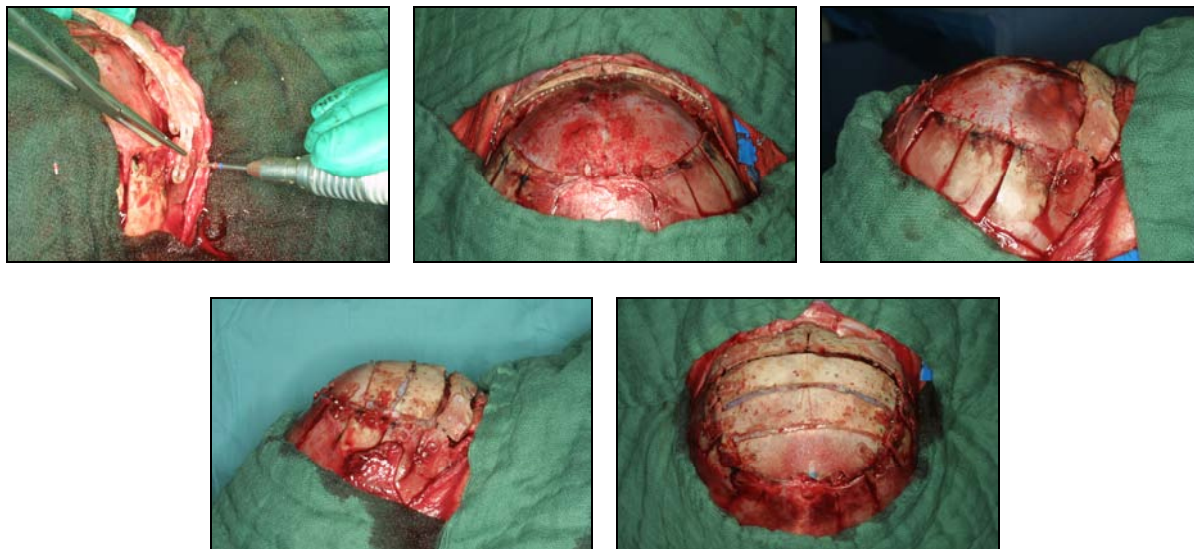


Abbildung 47: Geformte Knochenfragmente und resorbierbare Macropor™-Platten der Firma Medtronic™.

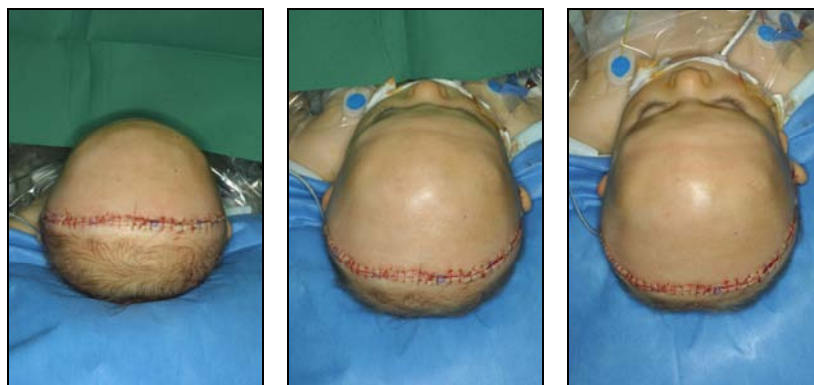
Die so entstandenen umgeformten, fertigen Kombinationsimplantate können dann en bloc eingesetzt werden. Die Anschlussflächen der verbliebenen Kalotte werden durch die

fassdaubenartigen Einschnitte an den Übergängen zu den Knochenstreifen ausgerichtet und ebenfalls mit resorbierbaren Platten fixiert (siehe Abbildung 48).



**Abbildung 48: Einsatz der Kombinationsimplantate und Anpassen an die verbliebene Schädelkalotte.**

Abschließend werden Periost und Hautlappen wieder über die rekonstruierte Schädelkalotte gezogen und die Wunde unter Einlage einer Drainage schichtweise verschlossen (siehe Abbildung 49).



**Abbildung 49: Patient intraoperativ nach abgeschlossener Schädelmodellierung unter Erstanwendung des Prototyps.**

### 3.4.4 Verlaufskontrollen

Nach komplikationslosem postoperativem stationären Verlauf, konnte der Patient am sechsten postoperativen Tag (siehe Abbildung 50) entlassen werden.





Abbildung 50: Patient bei Entlassung sechs Tage postoperativ. In Resorption begriffene Restschwellung erkennbar.

Drei Wochen postoperativ zeigt sich ein gutes Ergebnis (siehe Abbildung 51). Die noch sichtbaren Unregelmäßigkeiten kommen durch die zur Befestigung der Kombinationsimplantate verwendeten Platten zustande, die im weiteren Verlauf resorbiert werden, so dass dann eine stufenlose Kontur zu erwarten ist.



Abbildung 51: Patient drei Wochen postoperativ bei der Nachsorgeuntersuchung in der kraniofazialen Sprechstunde.

### 3.4.5 Endergebnis

Der Vergleich des prä- und postoperativen Zustandes in Relation zum Modell respektive der gewünschten Zielform (siehe Abbildung 52) zeigt eine exakte Umsetzung der Zielvorgaben.



**Abbildung 52: Vergleich Zustand zwei Monate und unmittelbar präoperativ, Zielform, postoperativer Zustand unmittelbar nach dem Eingriff und drei Wochen postoperativ.**



## 4 DISKUSSION

### 4.1 Datenbasis

#### 4.1.1 Einflüsse im Normkollektiv

Die in dieser Arbeit verwendeten Datensätze stammen ausnahmslos von Kindern, deren Untersuchungsindikationen und Diagnosen im MRT des Kopfes keine ossäre Malformation erwarten lassen. Ausgeschlossen wurden umgekehrt Patienten, deren Diagnose sich auf das Schädelwachstum und die Kopfform auswirkt oder auswirken kann (z.B.  $> 90.$  oder  $< 3.$  Perzentile der Kopfumfangskurve, auffällige Schädelkonfiguration, Diagnose, die sich auf das Schädelwachstum auswirkt, siehe Abschnitt 2.1.1.1). Damit reduziert sich der statistische Einfluss von Patienten mit pathologischer Schädelform mit zunehmender Größe des Kollektivs der verwendeten Datensätze weitgehend. Das aus nur 21 Datensätzen bestehende Normkollektiv ist beschränkt auf Patienten im Einzugsbereich der Charité, Campus Virchow-Klinikum in Berlin, Deutschland.

Die Erweiterung bzw. Trennung des Normkollektivs in Patienten verschiedener ethnischer Gruppen ist für eine zukünftige breite Anwendung der hier entwickelten Methode Voraussetzung.

#### 4.1.2 MRT als Grundlage der Datenbasis

Ogleich der Knochen in einer MRT in der Regel wesentlich schlechter abzugrenzen ist als in einer CT, wurde sie auf Grund des erheblichen Vorteils der fehlenden Belastung durch ionisierende Strahlen als Ausgangsmethode zur Erstellung des Normkollektivs gewählt. Der knöcherne Schädel ist in dem relevanten Bereich in den vorliegenden MRT-Aufnahmen in seiner Grenzschicht zum direkt anliegenden Fettgewebe gut indirekt zu identifizieren.

Die Untersuchung von Kindern im ersten Lebensjahr stellt auf Grund von unerwünschten Bewegungsartefakten ein besonderes Problem dar. Die mangelnde Kooperation der Patienten geht oft mit verlängerten Untersuchungszeiten einher. Die Anfertigung qualitativ hochwertiger Daten mittels herkömmlicher CT oder MRT ist für kleine Patienten daher in der Regel mit einer Kurznarkose oder zumindest tiefen Sedierung und den damit assoziierten Nachteilen verbunden (Barkovich 1995).

Aus den gegebenen Aspekten heraus wurde bei der Wahl der geeigneten MRT-Sequenz ein Kompromiss zwischen der Qualität der MRT-Datensätze (Auflösung, Schichtabstände) auf der einen und der dadurch meist prolongierten Dauer der Untersuchung und damit verbundenen Belastung der Kinder auf der anderen Seite getroffen. Die sich daraus ergebende verlängerte Untersuchungszeit von zusätzlichen 7,3 Minuten - im Verhältnis zur Standard-MRT-Untersuchung des Kopfes von 30 min - scheint bei der ohnehin über den Untersuchungszeitraum hinaus andauernden Sedierung vertretbar. Die vorgestellte Methode zielt zudem auf den perioperativen Verzicht bildgebender Diagnostik ab.

### **4.1.3 Einordnung der Methode in den Zusammenhang mit anderen neuen Ansätzen**

#### **4.1.3.1 Endoskopisch assistierte Streifenkraniektomie**

Das endoskopisch assistierte Vorgehen ist nach Angaben der in den USA praktizierenden Autoren weniger invasiv als bisherige Standardverfahren (Jimenez *et al.*, 2002/2004; Johnson *et al.*, 2000). Komplikationen treten dadurch seltener auf und fallen harmloser aus als bei den traditionellen Korrekturoperationen von Craniosynostosen. Der Blutverlust liegt niedriger und intra- und postoperative Bluttransfusionen werden seltener benötigt. Die Dauer des Eingriffs ist kürzer als bei den anderen chirurgischen Techniken und die Kinder können in der Regel am ersten postoperativen Tag entlassen werden. Bleibende Narben sind kleiner und unauffälliger. Den in den USA praktizierenden Autoren zufolge (Jimenez *et al.*, 2002/2004; Johnson *et al.*, 2000), reduzieren diese Umstände die Belastung von Patienten und Eltern und senken gleichzeitig die Kosten des operativen Eingriffs sowie der anschließenden Therapie.

Auf der anderen Seite ist das Verfahren der endoskopisch assistierten Streifenkraniektomie nur bei isolierten Synostosen und nur bei sehr kleinen Kindern anwendbar. Gute Ergebnisse werden nur erzielt, wenn die Operation unter einem Alter von sechs Monaten - bevorzugt im dritten Lebensmonat - vollzogen wird. Multiple, kraniofaziale und syndromale Synostosen mit ausgeprägter Deformation können endoskopisch nicht ausreichend behandelt werden. Bei vorliegender Deformität wird keine sofortige Korrektur erreicht. Sie erfordert die anschließende Langzeittherapie mit Helm unter der es zu Wundheilungsproblemen kommen kann, um die expandierenden Kräfte des Gehirns im ersten Lebensjahr zur Umformung der Schädelform auszunutzen und einem Korrekturverlust entgegenzutreten. Dies erfordert eine erhebliche Kooperationsbereitschaft von Eltern und Patient (Maugans *et al.*, 2002). Zusammenfassend stellt



die Technik der endoskopisch assistierten Streifenkraniektomie eine sichere und effektive Alternative zur Behandlung sehr junger Kinder mit isolierten Craniosynostosen ohne weitere Symptome dar und liefert zufriedenstellende Ergebnisse mit sehr niedriger Morbidität und ohne Mortalität.

Sie birgt laut den in den USA praktizierenden Autoren (Jimenez *et al.*, 2002/2004; Johnson *et al.*, 2000) geringere Risiken, insbesondere durch eine vermindertes Ausmaß an Bluttransfusionen. Die Diagnose muss sehr früh gestellt werden und eine prompte Überweisung zur Operation erfolgen, um tatsächlich gute Ergebnisse zu erzielen. Die Beeinträchtigung durch das monatelange Tragen eines laufend anzupassenden Helmes und die damit verbundenen Nachsorgeuntersuchungen und Kosten sind erheblich. Ältere Kinder und solche mit komplexeren Schädeldysmorphien sind weiterhin auf die chirurgischen Standardverfahren angewiesen (Maugans *et al.*, 2002).

Fortschritte auf dem Gebiet der Anästhesie durch Blutrückgewinnung (Velardi *et al.*, 1999), durch Erythropoetintherapie und akute präoperative normovolämische Hämudilution (Meneghini *et al.*, 2003) sollen Alternativen bieten, um Bluttransfusionen zu vermeiden, sind bisher jedoch noch nicht ausreichend realisiert.

#### **4.1.3.2 Distractionstechniken (Feder-Technik und Fixateur externe)**

Der Einsatz der Distractionsosteogenese erfordert initial die gleiche operative Exposition wie die konventionellen kraniofazialen Prozeduren und zusätzlich einen zweiten operativen Eingriff zur Entfernung der Distractionsvorrichtung. Der Behandlungszeitraum ist über mehrere Wochen bis Monate verlängert.

Verglichen mit konventionellen chirurgischen Verfahren besteht ein gewisser Verlust der Kontrolle während des Distractionsvorganges, der zu einer weniger idealen Endposition führen kann. Dies gilt vor allem für interne Vorrichtungen wie implantierbare Stahlfedern.

Eine komplexe Schädeldeformation kann nicht ausreichend in allen Ebenen korrigiert werden. Die präoperative Bestimmung der Osteotomien und Distractionsvektoren erweist sich als problematisch. Distractionsvorrichtungen sind bei sehr kleinen Kindern auf Grund der sehr dünnen und fragilen Knochen nicht anwendbar. Bei sehr jungen Patienten ist die Bearbeitung der extrem schmalen und fragilen Knochen besonders schwierig und zeitaufwendig und bedarf einer kritischen Abwägung gegenüber den etablierten Standardverfahren. Mangelnde Compliance der Eltern oder des Patienten mit dem Distractionsregime gefährden verlässliche Ergebnisse. Der

Nachweis der Knochenbildung beansprucht eine bildgebende Verlaufskontrolle (MRT/CT), die teuer und belastend ist.

In der Distraktionsphase kann die mangelnde Compliance des Patienten oder ein Materialfehler des Apparates zur vorzeitigen Verknöcherung der Segmente führen und einen erneuten chirurgischen Eingriff verlangen, um die Knochensegmente wieder voneinander zu trennen. Infektionen, vor allem über transkutane Wundkanäle oder am Ort der Distraction, können die Osteogenese beeinträchtigen. Verspätete oder ausbleibende Verknöcherung durch Mikrobewegungen im Bereich des Regenerats in der Konsolidierungsphase führen zu einem prolongierten Verlauf. Vornehmlich der Einsatz externer Vorrichtungen mit transkutanen *pins* kann ausgedehnte äußerliche Narben nach sich ziehen. Dislokation und Exposition des Distraktionsapparates mit nachfolgenden Knochenfrakturen und Beschädigung der Dura mater kommen vor.

Die zur Distraktionsosteogenese notwendige initiale Prozedur zur Durchführung der Osteotomien ist weniger invasiv und beinhaltet nicht die mit der konventionellen Mobilisierung und Reposition verknüpften Komplikationsrisiken. Es besteht das Potenzial, neue Knochensubstanz zu bilden, substantiell größere Verschiebungen zu bewirken und ein postoperativ stabileres Ergebnis zu erhalten. Das Abtrennen der Dura mater vom Knochen ist nicht notwendig und die Beschädigung der Dura somit minimiert. Die chirurgische Intervention kann bei Säuglingen durchgeführt werden, aber auch bei Kleinkindern und älteren Kindern. Ein wesentlicher Aspekt der Methode der Distractionstechnik liegt in der Tatsache, dass der durchgeschnittene Knochen nicht mobilisiert werden muss und eine Knochenverlängerung ohne Lückenbildung erzielt werden kann. Die Rolle dieser Technik im Einsatz zur Schädelexpansion und zum frontoorbitalem Advancement muss aber noch definiert werden.

Neue Entwicklungen auf dem Gebiet der kraniofazialen Distraktionsosteogenese beschäftigen sich vor allem mit Verbesserungen der in- und externen Vorrichtungen und dem optimalen Prozedere.

Eine erfolgreiche Kombination mit endoskopischen Techniken, um die Osteotomien durchzuführen und die Distraktionsvorrichtungen anzubringen, könnte den Eingriff weniger invasiv gestalten. Durch Anwendung bioresorbierbaren Materials könnte man Vorrichtungen implementieren, die keinen zweiten chirurgischen Eingriff zur Entfernung erfordern. Durch zusätzliche Verwendung von Mikroprozessoren und motorisierten Minidistraktoren könnte eine (kontinuierliche) Autodistraktion auf Grund programmierter Daten erfolgen.

Trotz dieses vielversprechenden Ausblicks stellt das Prinzip der Distractionsosteogenese auf Grund der oben aufgeführten Komplikationsrisiken und Nachteile bisher noch keine eindeutige Alternative zur Schädelumformung dar. Besonders ungünstig ist das mangelhafte Potenzial der Einflussnahme auf das Langzeitergebnis. Überdies ist eine objektive Erfolgskontrolle ausgeschlossen. Das Maß der Umformung und die Beurteilung der Schädelform bleiben weiterhin subjektiv.

## **4.2 Ergebnisse aus den Segmentierungen**

Eine objektive und quantitative Beurteilung der Güte der Segmentierung hinsichtlich einer realitätsgetreuen Wiedergabe der aus ihr hervorgehenden Schädeloberflächen ist nicht ohne weiteres möglich. Dies würde einen Goldstandard voraussetzen. Als solcher könnte eine CT Aufnahme dienen, in der der Knochen deutlich einfacher zu segmentieren ist, die aber auf Grund der Strahlenbelastung nicht durchgeführt wurde. Die visuelle Kontrolle der Segmentierungsergebnisse, konnte bestätigen, dass die Ungenauigkeit der erzeugten Oberfläche im Bereich der Auflösung der MRT-Schichten liegt und damit für die hier vorgestellte Anwendung kein Problem darstellt.

In einem ausgedehnteren und umfangreicheren Normkollektiv, wie es für die Zukunft angestrebt wird, fiel eine minder genaue Segmentierung eines einzelnen Datensatzes entsprechend kaum ins Gewicht.

## **4.3 Angewandte Methodik zur Modellerstellung**

Der Ansatz, aus MRT-Aufnahmen gesunder Patienten ein statistisches Formmodell zu erzeugen, ermöglicht eine Objektivierung der Formgebung. Die verwendeten Werkzeuge zur Segmentierung und Gittergenerierung, die von der Software Amira<sup>®</sup> bereitgestellt werden, haben sich als effizient und geeignet erwiesen. Die Mittelung durch Korrespondenzfindung mit anschließender Hauptkomponentenanalyse der Abweichungen ermöglicht es, im Gegensatz zu einem einzigen mittleren Modell, einen ganzen Formenraum gesunder Schädelformen zu generieren. Dies erlaubt eine objektivere aber dennoch individuelle Formgebung bei der Schädelumformung.

Die in Abschnitt 2.3 vorgestellte Prozedur der Vermessung des Patienten und die Methode der daraus resultierenden Erzeugung eines individuellen Modells ist nur eine von vielen möglichen

Varianten, die unter Kosten-, Praktikabilitätsaspekten und Arbeitsablauf betrachtet werden müssen. Verschiedene Alternativen werden im Abschnitt 5 beschrieben.

## **4.4 Operationstechnik**

Die durch das Modell vorgegebene Schädelform konnte überzeugend umgesetzt werden. Der in dieser Dissertation vorgeschlagene neue Lösungsansatz hat sich somit in der Erprobung bewährt. Folgende Aspekte wurden bei der Erstanwendung des Prototyps im OP jedoch improvisiert und müssen hinsichtlich eines einheitlichen Vorgehens diskutiert und definiert werden. Diese Untersuchungen gehen jedoch über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.

- Das hier prototypisch hergestellte Stereolithographiemodell besteht aus Acrylharz. Aus Sicherheitsaspekten wurde es mit einer dünnen Plastikfolie abgeklebt, um bisher unbekannte Risiken durch Einwirken des Acrylharzes auf die Gewebe des Patienten zu vermeiden. Als geeigneteres Material bei einer breiten Anwendung solcher plastischen Modelle bietet sich Edelstahl oder Titan an, das zudem auch resterilisiert und somit wieder verwendet werden kann. Auch könnten die OP-Modelle dann mittels herkömmlicher und weniger zeitintensiver Dampfsterilisation vorbereitet werden an Stelle der hier zum Einsatz gelangten Gassterilisation.
- Zur Modellierung der resorbierbaren Macropor<sup>TM</sup>-Stützelemente sowie des Knochens sollte das Formmodell in unterschiedlichen Positionen stabilisierbar sein. Das bedeutet, dass eine entsprechende Halterung des Kunststoffmodells in der Sagittalebene oder einem schräg gekippten Winkel und nicht in der Axialebene liegen sollte.
- In der hier exemplarisch durchgeführten Operation wurden die aus dem regulären Sortiment des Produktes Macropor<sup>TM</sup> der Firma Medtronic<sup>TM</sup> stammenden resorbierbaren Platten verwendet. Die langen, aber schmalen Platten ließen keine komplette Verbindung aller umgeformten Knochenstücke zu. In Zukunft sollen flächige Verbinder entwickelt werden, die mehrere Fragmente aufnehmen können.
- Es fiel auf, dass die Kalotte temporal in der Grenze zum Umformungsbereich sehr weit aufgebogen werden muss, um einen fließenden Übergang schaffen zu können. Dies wirft die Frage nach einer geeigneten Modellierung der Übergangszonen auf.
- Die resorbierbaren Stützelemente sollten immer an der Innenseite liegen, um auffällige und störende Ausbuchtungen der Haut über dem Knochen zu vermeiden. Da also erst die künstlichen Platten auf dem Schädelmodell aufgebracht werden und darüber der

Knochen, müssen nach der Formgebung alle Teile wieder heruntergenommen werden, um von innen miteinander verschraubt werden zu können. Es hat sich gezeigt, dass durch die Spannungsänderung im Knochen und noch fortschreitendes Härten der Platten eine unerwünschte nachträgliche Beeinflussung der Krümmung stattfindet, so dass die verschraubten Knochenstreifen nochmals nachbearbeitet werden mussten.

Verschiedene Ansätze sind denkbar, um dieses Problem zu vermeiden: Anstelle des „Positiv-Modells“ könnte man ein „Negativ-Modell“ herstellen lassen, so dass in der Konkavität der Modellkalotte zuerst der Knochen und dann die resorbierbaren Platten geformt werden können. Dann können die Löcher direkt gebohrt und die Schrauben eingebracht werden, ohne die Position der Knochenstücke und Platten zu verändern. Erst nach erfolgter Verbindung von Knochen und Stützelement und dementsprechender Formgebung würde das komplett modellierte Element dem Patienten implantiert werden.

Ein anderer Ansatz liegt in vorgefertigten Bohrschlitz in der Wand des Schädelmodells, so dass nach Auflegen der Platte und der Knochenstreifen von außen an den Stellen der vorgegebenen Löcher die Verschraubung von innen erfolgt.

- Ideal könnte man sich auch ein „*Knochen-Mesh*“ vorstellen, also eine Verarbeitung der einzelnen Knochenfragmente zu einer pastenartigen/gitterartigen Knochensubstanz, die dann auf eine speziell angefertigte Platte aufgebracht werden würde. Diese Methodik könnte zu einem noch glatteren und gleichmäßigeren Übergang der Schädelform im Bereich der Schädelrekonstruktion führen.

## **4.5 Beurteilung des Stellenwertes des vorgestellten neuen Ansatzes**

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich das Konzept der vorgestellten neuen OP-Technik in der Probe bewährt. Anhand eines kleinen Normkollektivs wurde die Methodik und ihre Umsetzung demonstriert. Diese objektiven Kriterien einer gesunden Schädelform und deren Normvarianten konnten an dem erstellten statistischen Formmodell untersucht werden. Die geplante Anwendungstechnik wurde prototypisch mittels eines dreidimensionalen plastischen Kunststoffmodells erfolgreich erprobt. Dabei wurde die freihändige Rekonstruktion durch das modellbasierte Verfahren auf der Basis statistisch ermittelter Normvarianten wirksam ersetzt. In dieser erfolgreichen Erstanwendung hat sich bestätigt, dass die handwerkliche Umsetzung der Schädelzielform durch die Nutzung des Stereolithographiemodells wesentlich vereinfacht werden konnte. Die Beurteilung und Erfolgskontrolle eines solchen Operationsergebnisses kann nun durch die klare Definition des Ausgangsbefundes und den Vergleich mit dem statistischen Formmodell nach eindeutigen Prinzipien erfolgen. Sie kann so erstmals quantifiziert werden.

In der exemplarisch und teilweise auch noch improvisierten Erstdurchführung der modellgebundenen Operationstechnik konnten zusätzlich wertvolle Erfahrungen gewonnen werden, die in der weiteren Ausarbeitung der Methode umgesetzt werden sollten. Diese Aspekte wurden im vorausgehenden Abschnitt 4.4 diskutiert.

## **5 ZUSAMMENFASSENDE AUSBLICK**

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war die Erarbeitung und Prüfung einer neuen, modellbasierten OP-Methode zur Behandlung von Craniosynostosen auf der Basis von objektiven Daten knochengesunder Kinder. Hierzu wurde zuerst aus einem Überblick von bestehenden Krankheitsbildern und klassischen sowie neueren Ansätzen zur operativen Therapie die Problematik abgeleitet, dass es weder eine objektive Zielform für die frühkindliche Schädelform als Zielfunktion für die operative Behandlung noch eine technische Unterstützung zur regelmäßigen Erlangung der gewünschten Schädelform für den OP gibt.

In dieser Studie wurde daher die dreidimensionale Darstellung und statistische Analyse der Schädelformvarianten knochengesunder Kinder im ersten Lebensjahr bewerkstelligt. Die Software Amira<sup>®</sup> ermöglichte erstmals die ausschließliche Verwendung kernspintomographischer Schichtbilder aus anderweitig indizierten Untersuchungen. Die Datensätze wurden mittels semiautomatischer Verfahren dreidimensional rekonstruiert, und mit eigens hierzu entwickelten statistischen Verfahren konnte ein mittleres Schädelformmodell erstellt werden.

Zentrales Anliegen der Arbeit war die anschließende prototypische Herstellung eines plastischen Schädelmodells innerhalb des Normkollektivs, individuell angepasst an einen zuvor bestimmten Patienten, um eine Verbesserung und Vereinfachung der operativen Schädelrekonstruktion durch den vorgeschlagenen Lösungsansatz zu demonstrieren.

Aus der statistischen Identifikation repräsentativer Formvarianten sowie den individuellen Daten aus der Vermessung des gewählten Patienten wurde ein mittleres Modell individuell angepasst und in Stereolithographietechnik in einen Prototyp aus Acrylharz umgesetzt. Anschließend zeigt die Arbeit auf, dass die operationstechnischen und handwerklichen Anforderungen sowie die generelle Tauglichkeit der modellgebundenen Operationstechnik erfolgreich erprobt werden konnten.

In der exemplarischen Erstanwendung wurden die fehlgeformten Kalottenabschnitte des Patienten nach erforderlicher Aufbereitung unter Verwendung des Modells rasch umgeformt, mit vorgeformten resorbierbaren Stabilisierungselementen innenseitig versteift und reimplantiert. Der inspektorische Vergleich des postoperativen Ergebnisses mit dem Kunststoffmodell zeigt eine überzeugende Übereinstimmung. Das Aussehen des Kindes zeigt eine deutliche Verbesserung der fehlgebildeten Kalottenabschnitte. Somit konnte gezeigt werden, dass die beschriebene Nutzung eines Stereolithographiemodells die Erlangung eines vorab festgelegten

Operationszieles ermöglicht. Insgesamt ist damit sowohl das Problem der Definition des Formzieles als auch der handwerklichen Umsetzung gelöst. Im Sinne dieser Arbeit ist der *Proof of Concept* der operativen Korrektur von frühkindlichen Schädeldeformitäten durch Verwendung von dreidimensionalen Standardformmodellen auf der Basis von Daten „normaler“, knochengesunder Kinder erbracht.

Um davon ausgehend die Methode als Standard-Operationsvorgehen zu etablieren, wären weitere Erhebungen interessant und sinnvoll.

### **Verbreiterung der Datenbasis**

- Voraussetzung für weitere Untersuchungen der Formenvariabilität der kindlichen Schädelform im ersten Lebensjahr anhand eines dreidimensionalen mittleren Schädelformmodells ist in aller erster Linie eine wesentlich umfangreichere und vielfältigere Datenbasis. Unsicherheiten würden sich hierdurch statistisch relativieren. Zum aktuellen Zeitpunkt können anhand des Modells aus 21 Datensätzen noch keine abschließenden Aussagen über die Formkriterien getroffen werden.
- Die ***Ermittlung der Schädelformkriterien der einzelnen Altersstufen*** zwischen drei und neun Monaten würden bei einer ausreichend großen Datenbasis differenzierter und aussagekräftiger ausfallen.
- Besonders interessant ist bei ausreichend großer Datenbasis das Bilden unterschiedlicher Gruppen nicht nur für die unterschiedlichen Altersstufen, sondern auch für ***Formmerkmalsentitäten***. Auch im Hinblick auf ethnische Unterschiede kann eine entsprechende Datenbasis wichtige statistische Hinweise geben. Als eine elegante Lösung bietet sich hier eine sogenannte ***Clusteranalyse*** an, die aus einem Pool unterschiedlicher Formen ähnliche Formen zu Gruppen zusammenfasst. So könnten sich in der gleichen Gruppe z.B. die Schädel vollkommen unterschiedlicher Ethnien befinden, solange ihre Kopfformen die gleichen Formmerkmale aufweisen.
- Aussichtsreich ist auch die Möglichkeit der vollautomatischen Segmentierung zur Vergrößerung der Datenbasis. Ein vielversprechender Ansatz zur vollautomatischen Segmentierung basiert auf der Nutzung von à priori Wissen in Form von statistischen 3D Modellen (auch Atlas genannt). Der Atlas wird zunächst auf Basis der segmentierten Daten erzeugt. Sobald er sich aber aus einer hinreichend großen Zahl an Modellen zusammensetzt, kann er auch selbst für die Segmentierung eingesetzt werden und somit den Segmentierungsvorgang vereinfachen und beschleunigen. Die ständige Erweiterung



eines solchen Atlanten ist erforderlich, um mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit Aussagen über die generelle Form eines Objektes treffen zu können.

### **Verfeinerung der Operationsmethodik**

- Offen und diskussionsbedürftig ist noch das endgültige Procedere der spezifischen Modellauswahl, also der Weg vom deformierten, operationsbedürftigen Patienten zum individuell passenden Normmodell im Operationssaal.

Auf den ersten Blick mag man versucht sein, eine präoperative MRT-Untersuchung mit anschließender exakter Berechnung der zu diesem Datensatz am besten konvenablen „gesunden“ Schädelform aus dem Normkollektiv anzustreben. Anschließend stünde dann ein perfekt angepasstes Modell zur Umformung im OP bereit. Bei eingehender Betrachtung und sorgfältiger Abwägung scheinen jedoch die Belastung des Patienten und der Kostenaufwand durch die MRT-Untersuchung unverhältnismäßig. Eine andere Variante, die eine präoperative MRT-Untersuchung umgeht, besteht darin, am kranken Kind bestimmte Parameter konventionell zu messen und dann anhand dieser Werte ein Modell zu berechnen und maßgeschneidert anfertigen zu lassen. Diese Variante wurde zur prototypischen Demonstration des vorgeschlagenen Lösungsansatzes in dieser Arbeit verfolgt.

Die Autorin vertritt in Übereinstimmung mit dem Arbeitsbereich pädiatrische Neurochirurgie der Charité und dem ZIB die Ansicht, dass auch mit einer nicht individuell angepassten Kollektion von altersentsprechenden und formvariieren Standardmodellen eine deutliche Verbesserung gegenüber einer Operation ohne formgebende Hilfsmittel erzielt werden kann. Als Vergleich sollte hier nicht das theoretische Optimum sondern die gängige Praxis stehen, die völlig ohne Ausweitung der Belastung des Patienten und der Kostenbasis verbessert werden soll. Das geeignete Modell würde dann anhand konventioneller Vermessung des Patienten aus dem vorhandenen Modell-Set bestimmt. Das am besten passende Modell wird nach der Altersstufe und den ermittelten Messwerten aus der Kollektion ausgewählt. Die pathologisch deformierte Schädelform wird dann an die am besten passende Standardform angeglichen. Wie diese Auswahl anhand zweidimensional messbarer Parameter aus dem Modell-Set dreidimensionaler Edelstahlschädelmodelle in der Praxis vonstatten gehen soll, und wie umfangreich die Kollektion sein muss, ist noch genauer zu definieren.

- Anstelle der konventionellen Vermessung am Patienten oder einer präoperativen MRT-Aufnahme könnte ein *optischer 3D-Oberflächenscan* eine dreidimensionale Bildgebung - ohne Strahlenbelastung und ohne Sedierung - des kindlichen Schädels zur Operationsplanung und Modellauswahl ermöglichen. In der kraniofazialen Sprechstunde der Charité wurde bereits eine solche 3D-Scanaufnahme erprobt.

### **Weitergehende Nutzung der Projekt-Methode**

Bei der Betrachtung und Diskussion der Ergebnisse ergibt sich eine bedeutende, bisher ungeklärte Frage: *Wie sieht die charakteristische physiologische Formänderung des knöchernen Schädels im ersten Lebensjahr aus?*

Anhand einer Altersgruppierung des Datenpools könnten anatomische und entwicklungsseigene Charakteristika identifiziert werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Nutzung von dreidimensionalen Standardformmodellen auf der Basis von Daten „normaler“, knochengesunder Kinder zur operativen Korrektur von frühkindlichen Schädeldeformitäten möglich ist und sowohl Zielformdefinition als auch handwerkliche Umsetzung gestattet. Darüber hinaus eröffnet sich die Option einer quantitativen Kontrolle der Operationsergebnisse.

## ANHANG I - HAUPTKOMPONENTENANALYSE

### Formenraum

Als Ausgangsdaten für die Formanalyse dienen die triangulierten Oberflächen, die aus den Segmentierungen gewonnen wurden - wie in Abschnitt 2.1.2 beschrieben. Die Anzahl der Dreiecke und Knoten (Vertices/Dreieckseckpunkte) ist im Allgemeinen in jedem Schädelmodell unterschiedlich. Des Weiteren ist die Reihenfolge der Knoten willkürlich. Für die Hauptkomponentenanalyse muss daher zunächst ein *Remeshing* durchgeführt werden. Sei  $M$  die Anzahl der Knoten im ersten Schädel. Der erste Schädel wird beschrieben durch den Vektor  $v^1$  der Koordinaten seiner  $M$  Knoten  $V_i$ :

$$v^1 = \begin{pmatrix} V_{1x} \\ V_{1y} \\ V_{1z} \\ \vdots \\ V_{Mx} \\ V_{My} \\ V_{Mz} \end{pmatrix}$$

Sei  $K^{1 \rightarrow i} : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$  die Korrespondenzfunktion, die einen Punkt auf der Oberfläche des ersten Schädels auf den korrespondierenden Punkt des  $i$ -ten Schädels abbildet. Man kann dann den  $i$ -ten Schädel beschreiben, indem man die Knoten des ersten Schädels mit dieser Funktion auf den  $i$ -ten abbildet:

$$v^i = \begin{pmatrix} K_x^{1 \rightarrow i}(V_1) \\ K_y^{1 \rightarrow i}(V_1) \\ K_z^{1 \rightarrow i}(V_1) \\ \vdots \\ K_x^{1 \rightarrow i}(V_M) \\ K_y^{1 \rightarrow i}(V_M) \\ K_z^{1 \rightarrow i}(V_M) \end{pmatrix}$$

Auf diese Weise erhält man für jeden Schädel einen beschreibenden Vektor der Dimension  $3M$ , in dem Einträge mit gleichem Index Koordinaten anatomisch korrespondierender Punkte beschreiben. Die Formvektoren  $v^i$  werden im Folgenden auch als Punkteverteilung bezeichnet.

### Mittelwert der Punkteverteilung

Der Mittelwert  $\bar{v}$  der Punkteverteilung errechnet sich wie folgt:

$$\bar{v} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v^{(i)} = \frac{1}{N} (v^{(1)} + v^{(2)} + \dots + v^{(n)}),$$

wobei  $N$  die Anzahl der individuellen Schädelmodelle ist.

Bevor die Mittelung durchgeführt werden kann, müssen die Formvektoren räumlich ausgerichtet werden. Dazu werden alle Formvektoren auf einen Referenzvektor durch eine starre Bewegung transformiert.

### Abweichung des Einzelschädels vom Mittelwert

Die Abweichung  $\Delta v^{(i)}$  des  $i$ -ten Schädels vom Mittelwert wird ausgedrückt durch:

$$\Delta v^{(i)} = v^{(i)} - \bar{v}$$

### Kovarianzanalyse

Die Kovarianz beschreibt die Beziehung eines bestimmten Eintrages in einer Menge von Vektoren zu einem bestimmten anderen Eintrag. Die Kovarianz zwischen dem  $\alpha$ -ten und dem  $\beta$ -ten Eintrag der Punkteverteilung berechnet sich zu:

$$\text{cov}(\alpha, \beta) = \frac{\sum_{i=1}^N (v_{\alpha}^{(i)} - \bar{v}_{\alpha})(v_{\beta}^{(i)} - \bar{v}_{\beta})}{(N-1)}$$

Beträgt die Kovarianz 0, zeigt das, dass die betrachteten Dimensionen unabhängig voneinander sind.

Die Kovarianz aller möglichen Kombinationen wird beschrieben durch die Kovarianzmatrix:

$$C_{\alpha,\beta} = \text{cov}(\alpha, \beta), \quad C \in \mathfrak{R}^{3M \times 3M}$$

Offensichtlich ist die Kovarianzmatrix  $C$  symmetrisch, d.h.  $C_{\alpha,\beta} = C_{\beta,\alpha}$ .

### Eigenvektoren und Eigenwerte der Kovarianzen-Matrix

Aus der Kovarianzen-Matrix werden die Eigenvektoren  $w^\mu$  und deren Eigenwerte  $\lambda_\mu$  bestimmt:

$$C w^\mu = \lambda_\mu w^\mu, \quad \mu = 1 \dots 3M$$

Da im hier betrachteten Fall  $N$  viel kleiner ist als  $3M$ , sind nur  $N$  Eigenwerte von Null verschieden. Die Eigenvektoren werden dem Betrag der zugeordneten Eigenwerte nach sortiert. Der Eigenvektor mit dem höchsten Eigenwert ist die Hauptkomponente der betrachteten Menge von Datensätzen. Er beschreibt die Richtung der stärksten Variation.

Man kann nun jeden der individuellen Datensätze als Kombination des Mittelwertes und der berechneten Eigenvektoren beschreiben:

$$v^i = \bar{v} + \sum_{j=1}^N g_j w_j, \quad \text{mit geeigneten Koeffizienten } g_j.$$

Auch ein neuer Datensatz, der nicht Bestandteil des Ausgangskollektivs ist und somit nicht in die Berechnung der Kovarianz-Matrix eingegangen ist, kann als Kombination der Eigenvektoren in obigem Sinne beschrieben werden. In diesem Fall handelt es sich jedoch nur um eine Näherung. Je mehr verschiedene Datensätze im Ausgangskollektiv enthalten waren, desto mehr

verschiedene Eigenvektoren gibt es und desto genauer lassen sich unabhängige, neue Datensätze auf diese Weise beschreiben. Dies kann ausgenutzt werden, um zu bestimmen wie viele Datensätze für eine ausreichend genaue Beschreibung der Norm benötigt werden.

## ANHANG II - MASSE ZUM 3D FORMVERGLEICH

Zur Durchführung des *leave-one-out*-Testes wird der mittlere quadratische (**Root Mean Square**) Flächenabstand zwischen dem statistischen Formmodell  $S$  und einer Referenzfläche  $S'$  über die Formparameter  $\mathcal{G} = \{\mathcal{G}_j\}$  und die Transformationsparameter einer starren Transformation  $T$  minimiert:

$$\min_{\mathcal{G}, T} = \{d_{RMS}(S(\mathcal{G}, T), S')\}$$

### Flächenabstandsmaß

Bei zwei gegebenen Flächen  $S$  und  $S'$  definieren wir die Distanz  $d(x, S')$  zwischen einem Punkt  $x$  auf einer Fläche  $S$  und der Fläche  $S'$  als:

$$d(x, S') = \min_{x' \in S'} \|x - x'\|_2,$$

wobei  $\|\cdot\|_2$  die euklidische Norm angibt. Sei  $|S|$  der Flächeninhalt der Oberfläche. Dann ist der Flächenabstand gegeben durch:

$$d_{rms}(S, S') = \sqrt{\frac{1}{|S| + |S'|} \left( \int_{x \in S} d(x, S') dS + \int_{x \in S'} d(x, S') dS \right)}$$

Dieses Abstandsmaß ist symmetrisch unter dem Austausch der Flächen  $S$  und  $S'$ .

## **ANHANG III – VIDEOANIMATION DER HAUPTMODEN**



## LITERATURVERZEICHNIS

- Ackerman D.** A natural history of the senses. 1. Auflage. New York: Random House, 1991.
- Alden TD, Lin KY, Jane JA.** Mechanisms of premature closure of cranial sutures. Childs Nerv Syst. 1999;15:670-5.
- Apert E.** De l'acrocéphalosyndactylie. Bull Soc Med Hop Paris. 1906;23:1310.
- Arnaud E, Lajeunie E, Marchac R, Renier D.** Craniofacial anomalies. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M (Hrsg.): Pediatric Neurosurgery. London: Curcill Livingstone, 1999;323-348.
- Arnaud E, Marchac D, Renier D.** Double distraction interne avec advancement frontofacial précoce pour faciocraniosténose. À propos de cinq cas cliniques. Ann Chir Plast Esthet. 2001 Aug;46(4):268-76.
- Atkinson FRB.** Hereditary craniofacial dysostosis, or Crouzon's disease. Med Press Circular. 1937;195:118-124.
- Barkovich AJ.** Pediatric neuroimaging. Raven Press, 1995.
- Bartlett SP, Whitaker LA, Marchac D.** The operative treatment of isolated craniofacial dysostosis (plagiocephaly): a comparison of the unilateral and bilateral techniques. Plast Reconstr Surg. 1990;85:677-683.
- Basilevsky A.** Statistical Factor Analysis and Related Methods: Theory and Applications. Wiley-Interscience, 1994.
- Boop FA, Chaddock WM, Shewmake K, Teo C.** Outcome analysis of 85 patients undergoing the pi procedure for correction of sagittal synostosis. J Neurosurg. 1996 Jul;85(1):50-5.
- Bower C, Singer S, Southall P, Goldblatt J.** Reply to letter to the editor by Wilkie - "Epidemiology and genetics of craniosynostosis". Am J Med Genet. 2000;90:84.
- Brueton LA, Van Herwerden L, Chetai KA, Winter R.** The mapping for a gene for craniosynostosis: evidence for linkage of the Saethre-Chotzen syndrome to distal chromosome 7p. J Med Genet. 1992;29:681-685.
- CAESAR.** Civilian American and European Surface Anthropometry Resource (CAESAR) Project. <http://www.sae.org/technicalcommittees/caesarhome.htm>
- Camper P.** Über den natürlichen Unterschied der Gesichtszüge. Berlin 1792.
- Cho BC, Hwang SK, Uhm KI.** Distraction osteogenesis of the cranial vault for the treatment of craniofacial synostosis. J Craniofac Surg. 2004 Jan;15(1):135-44.

- Chotzen F.** Eine eigenartige familiäre Entwicklungsstörung (Akrocephalosyndaktylie, Dysostosis craniofacialis und Hypertelorismus). *Monatschr Kinderheilkd.* 1932;55:97.
- Cinalli G, Chumas P, Arnaud E, Sainte-Rose C, Renier D.** Occipital remodeling and suboccipital decompression in severe craniosynostosis associated with tonsillar herniation. *Neurosurgery.* 1998;42:66.
- Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E, Pierre-Kahn A.** Chronic tonsillar herniation in Crouzon' and Apert's syndromes: the role of the premature synostosis of the lamdoid suture. *J Neurosurg.* 1995;83:575.
- Clarren SK.** Plagiocephaly and torticollis: etiology, natural history, and helmet treatment. *J Pediatr.* 1981;98:92-95.
- Codivilla A.** On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. 1904. *Clin Orthop.* 1994 Apr;(301):4-9.
- Cohen MM Jr.** *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management.* New York: Raven Press, 1986.
- Cohen MM Jr.** Malformations of the craniofacial region: evolutionary, embryonic, genetic, and clinical perspectives. *Am J Med Genet.* 2002 Dec 30;115(4):245-68.
- Cohen MM Jr.** Pfeiffer syndrome update, clinical subtypes and guidelines for differential diagnosis. *Am J Med Genet.* 1993;45:300-307.
- Cohen MM, Kreiborg S.** Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57:82.
- Cohen MM, Kreiborg S.** The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;35:36-45.
- Cohen SR, Holmes RE, Amis P, Fichtner H.** Internal craniofacial distraction with biodegradable devices: early stabilization and protected bone regeneration. *J Craniofac Surg.* 2000 Sep;11(5):510.
- Cohen SR, Holmes RE, Meltzer HS, Nakaji P.** Immediate cranial vault reconstruction with bioresorbable plates following endoscopically assisted sagittal synostectomy. *J Craniofac Surg.* 2002 Jul;13(4):578-82; discussion 583-4.
- Cohen SR, Persing JA.** Intracranial pressure in single-suture craniosynostosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 1998;35(3):194-6.
- Collmann H, Sorensen N, Kraus J.** Consensus: trigonocephaly. *Childs Nerv Syst.* 1996;12:664-668.
- Collmann H, Sörensen N, Krauss J.** Craniosynostosis - treatment, results, and complications. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M (Hrsg.): *Pediatric Neurosurgery.* London: Curchill Livingstone, 1999;291-322.

- Cootes T, Hill A, Taylor CJ, Haslam J.** Use of active shape models for locating structures in medical images. *Image and Vision Computing*. 1994;12:355–366.
- Crouzon O.** Dysostose craniofaciale héréditaire. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1912;33:545-555.
- Czorny A, Chocron S, Forlodou P, Tisserant D, Stricker M, Montaut J.** Scaphocéphalies. Traitement et complications à propos de 115 cas. *Neurochirurgie*. 1987;33:190-195.
- Czorny A, Forlodou P, Stricker M, Ricbourg B.** Les crânes triangulaires. A propos de 87 cas de trigonocéphalies. *Neurochirurgie*. 1994;40:209-221.
- David JD, Poswillo D, Simpson D.** *The Craniosynostoses: Causes, Natural History and Management*. New York: Springer, 1982.
- David LR, Gewalli F, Guimaraes-Ferreira J, Sanger C, Glazier S, Argenta LC.** Dynamic spring-mediated cranioplasty in a rabbit model. *J Craniofac Surg*. 2002 Nov;13(6):794-801.
- Davies J, Turner S, Sandy JR.** Distraction osteogenesis - a review. *Br Dent J*. 1998 Nov 14;185(9):462-7.
- Di Rocco C, Velardi F, Ferrario A, Marchese E.** Metopic synostosis: in favour of a 'simplified' surgical treatment. *Childs Nerv Syst*. 1996;12:654-663.
- Di Rocco C, Velardi F.** Anterior plagiocephaly: problems related to its identification and treatment. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective*. New York: Thieme, 1995;84-96.
- Dtv Lexikon.** Band 18. München: Deutscher Taschenbuch Verlag, 1990;44.
- Duden.** *Das Fremdwörterbuch*. 6. Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag, 1997;130/109/844.
- El Ghouzzi V, Le Merrer M, Perrin-Schmitt F, Lajeunie E, Benit P, Renier D, Bourgeois P, Bolcato-Bellemin AL, Munnich A, Bonaventure J.** Mutations of the TWIST gene in the Saethre-Chotzen syndrome. *Nat Genet*. 1997;15:42.
- Eppley BL, Reilly M.** Degradation characteristics of PLLA-PGA bone fixation devices. *J Craniofac Surg*. 1997;8:116-120.
- Eppley BL, Sadove AM.** Surgical correction of metopic suture synostosis. *Clin Plast Surg*. 1994;21:555-562.
- Epstein N, Epstein F, Newman G.** Total vertex craniectomy for the treatment of scaphocephaly. *Child Brain*. 1982;9:309-316.
- Faberowski LW, Black S, Mickle JP.** Incidence of venous air embolism during craniectomy for craniosynostosis repair. *Anaesthesiology*. 2000 Jan;92(1):20-3.
- Farkas LG.** *Anthropometry of the Head and Face*. New York: Raven Press, 1994.

- Flores-Sarnat.** New insights into craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol.* 2002 Dec;9(4):274-91; Review.
- Friede H, Lilja J, Lauritzen C, Andersson H, Johanson B.** Skull morphology after early craniotomy in patients with premature synostosis of the coronal suture. *Cleft Palate J.* 1986; 23(Suppl1):1-8.
- Genitori L, Zanon N, Denis D, et al.** The skull base in plagiocephaly. *Child's Nerv Syst.* 1994;10:217-223.
- Genitori L, Zanon N, Lena G, Choux M.** Oxycephaly: classification and surgical management. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective.* New York: Thieme, 1995;43-55.
- Gewalli F, da Silva Guimaraes-Ferreira JP, Maltese G, Ortengren U, Lauritzen C.** Expander elements in craniofacial surgery: an experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2001 Jun;35(2):149-56.
- Ghali GE, Sinn DP, Tantipasawasin S.** Management of nonsyndromic craniosynostosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2002 Mar;10(1):1-41.
- Goldstein JF, Quereshey FA, Cohen AR.** Early experience with biodegradable fixation for congenital pediatric craniofacial surgery. *J Craniofac Surg.* 1997;8:110-115.
- Goodrich JT, Argamaso R.** Lamdoid stenosis (posterior plagiocephaly) and craniofacial asymmetry: long-term outcomes. *Childs Nerv Syst.* 1996;12:720-726.
- Goodrich JT, Hall CD, Argamaso R.** The diagnosis and surgical management of lamdoid synostosis. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective.* New York: Thieme, 1995;33-42.
- Goodrich JT, Hall CD.** Metopic synostosis and trigonocephaly: a spectrum of dysmorphology. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective.* New York: Thieme, 1995;97-106.
- Gosain AK.** Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jan;107(1):278-80.
- Greene CS, Jr, Winston KR.** Treatment of scaphocephaly with sagittal craniectomy and biparietal morcellation. *Neurosurgery.* 1988;23:196-202.
- Guimaraes-Ferreira J, Gewalli F, David L, Olsson R, Friede H, Lauritzen CG.** Spring-mediated cranioplasty compared with the modified pi-plasty for sagittal synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2003;37(4):208-15.
- Guimaraes-Ferreira J, Miguens J, Lauritzen C.** Advances in craniosynostosis research and management. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2004;29:23-83.

- Haberl H, Hell B, Zöckler MJK, Zachow S, Lamecker H, Sarrafzadeh A, Riecke B, Lanksch WR, Deufelhard P, Bier J, Brock M.** Operationstechnik und Ergebnisse der Operation von Kraniosynostosen. *Zentralblatt für Neurochirurgie*. 2004;65(2):65-74.
- Hayward R, Jones B, Evans R.** Functional outcome after surgery for trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Aug;104(2):582-3.
- Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Harii K, Park S.** Frontoorbital advancement by gradual distraction. Technical note. *J Neurosurg*. 1998 Dec;89(6):1058-61.
- Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Tachi M, Harii K, Sato S.** Fronto-orbital advancement by distraction: the latest modification. *Ann Plast Surg*. 2002 Nov;49(5):447-50; discussion 450-1.
- Hockley AD, Wake MJ, Goldin H.** Surgical management of craniosynostosis. 6: *Br J Neurosurg*. 1988;2(3):307-13.
- Hoffman HJ, Mohr G.** Lateral canthal advancement of the supraorbital margin. A new corrective technique in the treatment of coronal synostosis. *J Neurosurg*. 1976;45:376-381.
- Huang MH, Gruss JS, Clarren SK, et al.** The differential diagnosis of posterior plagiocephaly: true lambdoid synostosis versus positional molding. *Plast Reconstr Surg*. 1996;98:765-774.
- Hudgins RJ, Burstein FD, Boydston WR.** Total calvarial reconstruction for sagittal synostosis in older infants and children. *J Neurosurg*. 1993;78:199-204.
- Hunter AGW, Rudd NL.** Craniosynostosis. Sagittal synostosis: Its genetics and associated clinical findings in 214 who lacked involvement of the coronal suture(s). *Teratology* 1976;14:185-194.
- Ilizarov GA.** The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clin Orthop*. 1989 Jan;(238):249-81.
- Ilizarov GA.** The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. *Clin Orthop*. 1989 Feb;(239):263-85.
- Imai K, Komune H, Toda C, Nomachi T, Enoki E, Sakamoto H, Kitano S, Hatoko M, Fujimoto T.** Cranial remodeling to treat craniosynostosis by gradual distraction using a new device. *J Neurosurg*. 2002 Apr;96(4):654-9.
- Jane JA, Edgerton MT, Futrell JW, Park TS.** Immediate correction of sagittal synostosis. *J Neurosurg*. 1978;49:705-710.
- Jane JA, Francel PC.** The evolution of treatment for sagittal synostosis: a personal record. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective*. New York: Thieme, 1995;15-22.

- Jimenez DF, Barone CM, Cartwright CC, Baker L.** Early management of craniosynostosis using endoscopic-assisted strip craniectomies and cranial orthotic molding therapy. *Pediatrics*. 2002 Jul;110(1 Pt 1):97-104.
- 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. *J Neurosurg Spine*. 2004 May;100(5):407-17.
- Johnson JO, Jimenez DF, Barone CM.** Blood loss after endoscopic strip craniectomy for craniosynostosis. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000 Jan;12(1):60.
- Kanev PM, Lo AK.** Surgical correction of sagittal craniosynostosis: complications of the pi procedure. *J Craniofac Surg*. 1995;6:98-102.
- King J.** Oxycephaly. *Ann Surg*. 1942;115:488-506.
- Kobayashi S, Honda T, Saitoh A, Kashiwa K.** Unilateral coronal synostosis treated by internal forehead distraction. *J Craniofac Surg*. 1999;10(6):467-71; discussion 472.
- Kovacs A, Marquardt G.** Radiometric study of postoperative development of skull shape and cranial volume in children with craniosynostoses. *Zentralbl Neurochir*. 1999;60:125-32.
- Kreiborg S, Barr M, Cohen MM.** Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Gen*. 1992;43: 704-708.
- Kreiborg S, Cohen MMJ.** Characteristics of the infant Apert skull and its subsequent development. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1990;10:399-410.
- Kreiborg S, Marsh JL, Cohen MM, et al.** Comparative three-dimensional analysis of CT scans of the calvaria and skull base in Apert and Crouzon syndromes. *J craniomaxillofac Surg*. 1993;21:181-188.
- Kreiborg S.** Crouzon syndrome. A clinical and roentgenocephalometric study. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1981;18(Suppl.):1-198.
- Kreiborg S.** Postnatal growth and development of the craniofacial complex in premature craniosynostosis. In: Cohen MM, ed. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. New York: Raven Press, 1986;157-189.
- Lajeunie E, Catala M, Renier D.** Craniosynostosis: from a clinical description to an understanding of bone formation of the skull. *Childs Nerv Syst*. 1999;15:676-80.
- Lajeunie E, De Parseval N, Gonzales M, Delezoide AL, Journeau P, Munnich A, Le Merrer M, Renier D.** Clinical variability of Apert syndrome. *Neurosurg*. 2000;90:443.
- Lajeunie E, Le Merrer M, Bona-Pellie C, Marchac D, Renier D.** Genetic study of nonsyndromic coronal craniosynostosis. *Am J Med Genet*. 1995a;55:500.

- Lajeunie E, Ma HW, Bonaventure J, Munnich A, Le Merrer M, Renier D.** FGFR2 mutations in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet.* 1995b;9:108.
- Lamecker H, Lange T, Seebaß M.** Erzeugung statistischer 3D-Formmodelle zur Segmentierung medizinischer Bilddaten. *Proc. BVM (T. Wittenberg et al., eds.), Informatik aktuell, Springer.* 2003;398-403.
- Lamecker H, Seebaß M, Hege H-C, Deuflhard P.** A 3D Statistical Shape Model of the Pelvic Bone For Segmentation. In *Proc. SPIE - Volume 5370 Medical Imaging 2004. Image Processing (J.M. Fitzpatrick, M. Sonka, eds.).* 2004a;1341-1351.
- Lamecker H, Seebaß M, Lange T, Hege H-C, Deuflhard P.** Visualization of the Variability of 3D Statistical Shape Models by Animation. *Proc. MMVR (J.D. Westwood et al., eds.), Studies in Health Technologies and Informatics 98, IOS Press.* 2004b;190-196.
- Lamecker H, Zachow S, Zöckler M, Haberl H, Hege H-C.** Surgical Treatment of Craniosynostosis based on a Statistical 3D Shape Model: First Clinical Results. Submitted to *Computer Assisted Radiology and Surgery.* 2006.
- Lauritzen C, Sugawara Y, Kocabalkan O, Olsson R.** Spring mediated dynamic craniofacial reshaping. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1998 Sep;32(3):331-8.
- Lavater JC.** *Von der Physiognomik.* Leipzig: Bey Weidmanns Erben und Reich, 1772.
- Lexikon der Medizin.** 16. Auflage. Wiesbaden: Ullstein Medical Verlag, 1999;1368.
- Lombroso C.** *L' Uomo delinquente.* 1876.
- Lorenz HP, Hedrick MH, Chang J, Mehrara BJ, Longaker MT.** The impact of biomolecular medicine and tissue engineering on plastic surgery in the 21st century. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:2467-81.
- Lorenz HP, Longaker MT.** Highlights of the proceedings from the 10th International Congress of the International Society of Craniofacial Surgery. *J Craniofac Surg.* 2004 May;15(3):533-7.
- Madeline LA, Elster AD.** Postnatal development of the central skull base: normal variants. *Radiology.* 1995a Sep;196(3):757-63.
- Madeline LA, Elster AD.** Suture closure in the human chondrocranium: CT assessment. *Radiology.* 1995b Sep;196(3):747-56.
- Marchac D, Cophignon J, Hirsch JF, Renier D.** Fronto-cranial remodeling for craniostenosis with mobilisation of the supra-orbital bar. *Neurochirurgie.* 1978;24(1):23-31.
- Marchac D, Renier D, Broumand S.** Timing of treatment for craniosynostosis and faciocraniosynostosis: a 20-year experience. *Br J Plast Surg* 1994;47:211-222.

- Marchac D, Renier D, Jones BM.** Experience with the 'floating forehead'. *Br J Plast Surg.* 1988;41:1-15.
- Marchac D, Renier D.** *Craniofacial Surgery for Craniosynostosis.* Boston: Little Brown, 1982.
- Marchac D, Renier D.** Early treatment of facial-craniosynostosis (Crouzon-Apert). *Chir Pediatr.* 1980;21(2):95-10.
- Marchac D, Renier D.** Le front flottant: Traitement précoce des facio-craniosynostoses. *Ann Chir Plast.* 1979;24(2):121-126.
- Marsh JL, Jenny A, Galic M, Picker S, Vannier MW.** Surgical management of sagittal synostosis. A quantitative evaluation of two techniques. *Neurosurg Clin Am.* 1991;2:629-640.
- Matson DD.** Surgical treatment of congenital anomalies of the coronal and metopic sutures. Technical note. *J Neurosurg.* 1960;17: 413-417.
- Matsumoto K, Nakanishi H, Kubo Y, Yokozeki M, Moriyama K.** Advances in distraction techniques for craniofacial surgery. *J Med Invest.* 2003 Aug;50(3-4):117-25.
- Maugans TA.** The misshapen head. *Pediatrics.* 2002 Jul;110(1 Pt 1):166-7.
- McCarthy JG, Glasberg SB, Cutting CB, et al.** Twenty-year experience with early surgery for craniosynostosis: 1. Isolated craniofacial synostosis - results and unsolved problems. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96:272-283.
- McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH.** Lengthening the human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89:1-8.
- Mehrer BJ, Longaker MT.** New developments in craniofacial surgery research. *Cleft Palate Craniofac J.* 1999 Sep;36(5):377-87.
- Meneghini L, Zadra N, Aneloni V, Metrangolo S, Faggini R, Giusti F.** Erythropoietin therapy and acute preoperative normovolaemic haemodilution in infants undergoing craniosynostosis surgery. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(5):392-6.
- Mohr G, Hoffman HJ, Munro IR, Hendrick EB, Humphreys RP.** Surgical management of unilateral and bilateral coronal craniosynostosis: 21 years of experience. *Neurosurgery.* 1978;2(2):83-92.
- Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, Wilkie AOM.** Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. *Nat Genet.* 1996;13:48.
- Moore MH, Cantrell SB, Trott JA, David DJ.** Pfeiffer syndrome: a clinical review. *Cleft Palate Craniofac J.* 1995;32:62-70.
- Mori K, Sakamoto T, Nakai K.** Expanding cranioplasty for craniosynostosis and allied disorders. *Child's Nerv Syst.* 1992;8:399-405.



- Morimoto K, Dehara M, Takemoto O, Hirano S, Yoshimine T.** Computed assisted area measurement using CT scans: clinical application for craniosynostosis in children. *No To Shinkei*. 1999;51:953-6.
- Moss ML.** The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat*. 1959;37:351-370.
- Muenke M, Schell U, Hehr A, Robin NH, Losken HW, Schinzel A, Pulleyn LJ, Rutland P, Reardon W, Malcolm S, Winter RM.** A common mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene in Pfeiffer syndrome. *Nat Genet*. 1994;8:269.
- Mühling J, Collmann H, Reuther J, Sörensen N.** Functional and anatomic aspects of the orbitotomy in craniofacial surgery. *Neurosurg Rev*. 1989;12:21-25.
- Neufeld S, Birkett S.** Positional plagiocephaly: a community approach to prevention and treatment. *Alta RN*. 1999;55:15-6.
- Nishimoto S, Oyama T, Shimizu F, Tsugawa T, Nagashima T, Yamamoto K, Kamiji T, Kanomi R.** Fronto-facial monobloc advancement with rigid external distraction (RED-II) system. *J Craniofac Surg*. 2004 Jan;15(1):54-9.
- Nonaka Y, Oi S, Miyawaki T, Shinoda A, Kurihara K.** Indication for and surgical outcomes of the distraction method in various types of craniosynostosis Advantages, disadvantages, and current concepts for surgical strategy in the treatment of craniosynostosis. *Childs Nerv Syst*. 2004 Oct;20(10):702-9. Epub 2004 May 27.
- Oi S, Matsumoto S.** Trigonocephaly (metopic synostosis). Clinical, surgical and anatomical concepts. *Child's Nerv Syst*. 1987;3:259-265.
- Ousterhout DK, Peterson Falzone SJ.** Long-term follow-up on a case of untreated trigonocephaly. *Cleft Palate J*. 1990;27:72-75.
- Persing J, Babler W, Winn HR, Jane J, Rodeheaver G.** Age as a critical factor in the success of surgical correction of craniosynostosis. *J Neurosurg*. 1981;54:601-606.
- Persing J.** Endoscopy-assisted craniosynostosis. *J Neurosurg Spine*. 2004 May;100(5):403-4; discussion 404-6.
- Persing JA, Jane JA, Delashaw JB.** Treatment of bilateral coronal synostosis in infancy: a holistic approach. *J Neurosurg*. 1990a;72:171-175.
- Persing JA, Jane JA, Park TS, Edgerton MT, Delashaw JB.** Floating C-shaped orbital osteotomy for orbital rim advancement in craniosynostosis: preliminary report. *J Neurosurg*. 1990b;72:22-26.
- Persing JA, Jane JA.** Craniosynostosis. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1996;995-1011.
- Pfeiffer RA.** Dominant erbliche Akrocephalosyndaktylie. *Z Kinderheilkd*. 1964;90:301.

- Pistner H, Gutwald R, Ordnung R, Reuther J, Mühling J.** Poly(L-lactide): a long-term degradation study in vivo. (1) Biological results. *Biomaterials*. 1993;14:671-677.
- Pietrzak WS, Verstynen ML, Sarver DR.** Bioabsorbable fixation devices: status for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg*. 1997 Mar;8(2):92-6. Review.
- Pittman T, Rinehart GC, Hagen R, Saldana E.** Cranial vault moulding by the transcutaneous activation of implanted magnets. *Pediatr Neurosurg*. 1997 Aug;27(2):78-83.
- Pollack IF, Losken HW, Biglan AW.** Incidence of increased intracranial pressure after early surgical treatment of syndromic craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg*. 1996a;24(4):202-9.
- Pollack IF, Losken HW, Fasick P.** Diagnosis and management of posterior plagiocephaly. *Pediatrics*. 1997;99:180-185.
- Pollack IF, Losken HW, Hurwitz DJ.** A combined frontoorbital and occipital advancement technique for use in total calvarial reconstruction. *J Neurosurg*. 1996b;84:424-429.
- Polley JW, Figueroa AA, Charbel FT, Berkowitz R, Reisberg D, Cohen M.** Monobloc craniomaxillofacial distraction osteogenesis in a newborn with severe craniofacial synostosis: a preliminary report. *J Craniofac Surg*. 1995 Sep;6(5):421-3.
- Preston RA, Post JC, Kerts BJB.** A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nat Genet*. 1994;7:149.
- Pschyrembel.** *Medizinisches Wörterbuch*, 257. Auflage, Berlin: Walter de Gruyter Verlag, 1993;385/395/490/1113.
- Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones B, Malcolm S.** Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat Genet*. 1994;8:98-103.
- Reardon W, Winter RM.** The Saethre-Chotzen syndrome. *J Med Genet*. 1994;31:393-396.
- Reddy K, Hoffman H, Armstrong D.** Delayed and progressive multiple suture craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1990;26:442-448.
- Renier D, Arnaud E, Cinalli G, Sebag G, Zerah M, Marchac D.** Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *J Neurosurg*. 1996;85:66.
- Renier D, Lajeunie E, Arnaud E, Marchac D.** Management of craniosynostoses. *Childs Nerv Syst*. 2000 Nov;16(10-11):645-58.
- Renier D, Marchac D.** Oxycephaly: an often complex diagnosis with a review of surgical management. In: Goodrich JT, Hall CD, eds. *Craniofacial Anomalies: Growth and Development from a Surgical Perspective*. New York: Thieme, 1995;56-64.
- Renier D, Sainte-Rose C, Marchac D, Hirsch JF.** Intracranial pressure in craniostenosis. *J Neurosurg*. 1982;7:370-377.

- Rinehart G, Forget T, Zografakis J, Manepalli AN, Pittman T.** Cranial vault expansion using transcutaneously activated magnetic implants. *Pediatr Neurosurg.* 1998 Jun;28(6):293-9.
- Ririe DG, David LR, Glazier SS, Smith TE, Argenta LC.** Surgical advancement influences perioperative care: a comparison of two surgical techniques for sagittal craniosynostosis repair. *Anesth Analg.* 2003 Sep;97(3):699-703.
- Robin NH, Feldman GJ, Mitchell HF, Lorentz P, Wilroy RS, Zackai EH, Hanson JE, Reich EW, Pfeiffer RA, Clarke LA, Warman ML, Mulliken JB, Brueton LA, Winter RM, Price RA, Gasser DL, Muenke M.** Linkage of Pfeiffer syndrome to chromosome 8 centromere and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet.* 1994;3:2153.
- Roddi R, Vaandrager JM, Gilbert PM, van der Meulen JC.** Reshaping of the skull in the early surgical correction of scaphocephaly. *J Craniomaxillofac.* 1993;21:226-233.
- Rosenberg A.** Der Mythos des 20. Jahrhunderts. Eine Wertung der seelisch-geistigen Gestaltungskämpfe unserer Zeit. 167.-170. Auflage. München: Hoheneichenverlag,1940.
- Rougerie J, Derome P, Anquez L.** Craniosténoses et dysmorphies craniofaciales. Principes d'une nouvelle méthode de traitement et ses résultats. *Neurochirurgie.* 1972;18:429-440.
- Rutland P, Pulleyn LJ, Reardon W, Baraitser M, Hayward R, Jones B, Malcolm S, Winter RM, Oldridge M, Slaney SF, Poole MD, Wilkie AOM.** Identical mutations in the FGFR2 gene cause both Pfeiffer and Crouzon syndrome phenotypes. *Nat Genet.* 1995;9:173.
- Saethre H.** Ein Beitrag zum Turmschädelproblem (Pathogenese, Erblichkeit und Symptomologie). *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1931;117:533.
- Schauerte EW, St Aubin PM.** Progressive synostosis in Apert's syndrome (acrocephalosyndaktylie) with a description of roentgenographic changes in the feet. *AJR Am J Roentgenol.* 1966;97:67-73.
- Schell U, Hehr A, Feldman GJ, Robin NH, Zackai EH, De Die Smulders C, Viskochil DH, Stewart JM, Wolff G, Ohashi H, Price RA, Cohen MM Jr, Muenke M.** Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome. *Hum Mol Gen.* 1995;4:323.
- Seeger JF, Gabrielson TO.** Premature closure of the frontosphenoidal suture in synostosis of the coronal suture. *Pediatric Radiology.* 1971;101:631-635.
- Sgouros S, Natarajan K, Hockley AD, Goldin JH, Wake M.** Skull base growth in craniosynostosis. *Pediatr Neurosurg.* 1999;31(6):281-93.
- Sherick DG, Buchman SR, Goulet RW, Goldstein SA.** A new technique for the quantitative analysis of cranial suture biology. *Cleft Palate Craniofac J.* 2000;37:5-11.
- Shillito J Jr, Matson DD.** Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics.* 1968;41:829-853.

- Shillito J Jr.** A plea for early operation for craniosynostosis. *Surg Neurol.* 1992;37:182-188.
- Slomic AM, Bernier JP, Morissette J, Renier D.** A craniometric study of sagittal craniosynostosis (SC). *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1992;12:49-54.
- Smith DW, Tondury G.** Origin of the calvaria and its sutures. *Am J Dis Child.* 1978;132:662-666.
- Springer-Lexikon Medizin.** Berlin: Springer Verlag, 2004;1764.
- Stein SC, Schut L.** Management of scaphocephaly. *Surg Neurol.* 1977;7:153-155.
- Stelnicki EJ.** Endoscopic treatment of craniosynostosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2002 Mar;10(1):57-72.
- Sutton LN, Barlett SP, Duhaime AC, Markakis D.** Total cranial vault reconstruction for the older child with scaphocephaly. *Pediatr Neurosurg.* 1993;19:63-72.
- Talisman R, Hemmy DC, Denny AD.** Frontofacial osteotomies, advancement, and remodeling by distraction: an extended application of the technique. *J Craniofac Surg.* 1997 Jul;8(4):308-17.
- Tantipasawasin S, Sinn DP, Ghali GE.** Management of syndromic craniosynostosis. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2002 Mar;10(1):101-30.
- Tatum SA.** Advances in congenital craniofacial surgery. *Facial Plast Surg.* 1999;15(1):33-43.
- Tessier P.** Total facial osteotomy. Crouzon's syndrome, Apert's syndrome: oxycephaly, scaphocephaly, turriccephaly. Osteotomie totales de la face. Syndrome de Crouzon, syndrome d' Apert : oxycéphalies, scaphocéphalies, turricéphalies. *Ann Chir Plast.* 1967;12(4):273-286.
- Thompson DN, Harkness W, Jones B, Gonzalez S, Andar U, Hayward RD.** Subdural intracranial pressure monitoring in craniosynostosis: its role in surgical management. *Childs Nerv Syst.* 1995;11:269-275.
- Thompson DN, Hayward RD.** Craniosynostosis - pathophysiology, clinical presentation, and investigation. In: Choux M, Di Rocco C, Hockley A, Walker M (Hrsg.): *Pediatric Neurosurgery.* London: Curchill Livingstone, 1999;275-290.
- Thompson DNP, Slaney SF, Hall CM, Shaw D, Jones BM, Hayward RD.** Congenital cervical spinal fusion: a study in Apert syndrome. *Pediatr Neurosurg.* 1996;25:20-27.
- Thompson PM and Toga AW.** Detection, visualization and animation of abnormal anatomic structure with a deformable probabilistic brain atlas based on random vector field transformations. *Medical Image Analysis.* 1996;1(4):271-294.

- Tuite GF, Chong WK, Evanson J, Narita A, Taylor D, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD.** The effectiveness of papilledema as an indicator of raised intracranial pressure in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996a;38(2):272-8.
- Tuite GF, Evanson J, Chong WK, Thompson DN, Harkness WF, Jones BM, Hayward RD.** The beaten copper cranium: a correlation between intracranial pressure, cranial radiographs, and computed tomographic scans in children with craniosynostosis. *Neurosurgery*. 1996b;39(4):691-9.
- Uemura T, Hayashi T, Satoh K, Mitsukawa N, Yoshikawa A, Suse T, Furukawa Y.** Three-dimensional cranial expansion using distraction osteogenesis for oxycephaly. *J Craniofac Surg*. 2003 Jan;14(1):29-36.
- Velardi F, Di Chirico A, Di Rocco C.** Blood salvage in craniosynostosis surgery. *Child's Nerv Syst*. 1999 Nov;15(11-12):695-710; Review.
- Ventureyra ECG, Tekkök IH.** Occipital plagiocephaly- the missing links. *Crit Rev Neurosurg*. 1997;7:276-282.
- Virchow R.** Ueber den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische schadelformen. *Ver Phys Med Gesellsch Würzburg*. 1851-1852;2:230-271.
- Vollmer DG, Jane JA, Park TS, Persing JA.** Variants of sagittal synostosis: strategies for surgical correction. *J Neurosurg*. 1984;61:557-562.
- Wall SA, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Poole MD, Briggs M.** Fronto-orbital reoperation in craniosynostosis. *Br J Plast Surg*. 1994;47:180-184.
- Warren SM, Longaker MT.** New directions in plastic surgery research. *Clin Plast Surg*. 2001 Oct;28(4):719-30.
- Whitaker LA, Bartlett SP, Schut L, Bruce D.** Craniosynostosis: an analysis of the timing, treatment, and complications in 164 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg*. 1987;80:195-212.
- Wilkie AOM, Slaney SF, Oldridge M, Poole ND, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulleyn LJ, Rutland P, Malcolm S, Winter RM, Reardon W.** Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Natr Genet*. 1995;9:165-172.
- William S, Pietrzak ML, Verstynen DR, Sarver D.** Bioabsorbable fixation devices: status for the craniomaxillofacial surgeon. *J Craniofac Surg*. 1997;8:92-96.
- Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB.** Analysis of fronto orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chotzen syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:2314-23.
- Yonehara Y, Hirabayashi S, Sugawara Y, Sakurai A, Harii K.** Complications associated with gradual cranial vault distraction osteogenesis for the treatment of craniofacial synostosis. *J Craniofac Surg*. 2003 Jul;14(4):526-8.

**Zöckler ME, Stalling D, Hege H-C.** Fast and Intuitive Generation of Geometric Shape Transitions. *The Visual Computer*. 2000;16(5):241-253.



## LEBENS LAUF

**ZUR PERSON**      Maja Janina Katharina Zöckler  
Geboren am 19. Februar 1977 in Berlin  
ledig

### AUSBILDUNG

1989-1996      Schadow-Oberschule (Gymnasium), Berlin

**1996-2003**      **Studium der Humanmedizin, Humboldt-Universität zu Berlin**  
08/1998      Ärztliche Vorprüfung  
03/2000      Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
08/2002      Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**2002-2003**      **Praktisches Jahr**  
Pädiatrie, Krankenhaus am Friedrichshain, Berlin  
Innere Medizin, Jüdisches Krankenhaus, Berlin  
Chirurgie/Kinderchirurgie, Charité Campus Virchow-Klinikum,  
Universitätsmedizin Berlin

**11/2003**      **Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung**

### ARBEITSERFAHRUNG

Seit 10/2005      Assistenzärztin in Weiterbildung zum Facharzt für Pädiatrie im  
Kinderzentrum am Rhön-Klinikum Frankfurt (Oder)

### PROMOTION

Seit 01/2003      „Modellgebundene Cranioplastie“ bei Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Brock und in  
Zusammenarbeit mit Herrn PD Dr. med. H. Haberl, Klinik für Neurochirurgie, Charité,  
Campus Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin  
und dem Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik Berlin (ZIB).

### VERÖFFENTLICHUNGEN

Haberl H, Hell B, Zöckler MJK, Zachow S, Lamecker L, Sarrafzadeh A,  
Riecke B, Lanksch WR, Deufelhard P, Bier J, Brock M. Operationstechnik  
und Ergebnisse der Operation von Kraniosynostosen. Zentralblatt für  
Neurochirurgie. 2004;65(2):65-74.

Lamecker H, Zöckler M, Haberl H, Zachow S, Hege H-C. Statistical Shape  
Modeling for Craniosynostosis Planning. In Proc. Advanced Digital  
Technology in Head and Neck Reconstruction. Banff, Alberta, Canada.  
2005.

Lamecker H, Zachow S, Zöckler M, Haberl H, Hege H-C. Surgical Treatment of  
Craniosynostosis based on a Statistical 3D Shape Model: First Clinical Results. Submitted to  
Computer Assisted Radiology and Surgery. 2006



## **DANKSAGUNG**

Ganz besonders herzlich danke ich Herrn PD Dr. med. Hannes Haberl für die Anregung zu diesem spannenden interdisziplinären Thema und die stets motivierende Begleitung dieser Dissertation sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Mario Brock, der die Realisierung dieses Projektes an seiner Klinik gefördert und unterstützt hat. Den Mitarbeitern des ZIB, insbesondere Hans Lamecker und Dr. Stefan Zachow, gilt an dieser Stelle mein ganz besonderer Dank. Ohne ihr großes Engagement und ihre konstante Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. In technischen Detailfragen und der Diskussion verschiedener technischer Lösungsansätze standen sie mir stets zuverlässig und konstruktiv zur Seite. Das kreative und kollegiale Arbeitsklima mit den Kollegen des ZIB hat mich dabei sehr bereichert und motiviert. Sehr herzlich danke ich Frau Dr. Schwarz für die Rückendeckung während des Projektes im kinderneurochirurgischen Alltag.

Der Firma C und P danke ich für ihre Kooperation in der reibungslosen, fristgerechten und den Vorstellungen entsprechenden Produktion des Prototyps in Stereolithographietechnik.

Frau Prof. Stöver und ihrem Team, insbesondere den medizinisch-technischen Assistentinnen und Assistenten der kinderradiologischen Abteilung der Charité, Campus Virchow-Klinikum, gebührt besonderer Dank für die Hilfe und ihren Einsatz bei der Datenerstellung und Beaufsichtigung der richtigen MRT-Sequenzen. Auch Frau Wermter und Frau Lepa danke ich für die immer freundliche und entgegenkommende Vermittlung der Daten.

Herrn Hafner danke ich herzlich für die Bereitstellung der Fotografien aus seinem umfangreichen Archiv und die Bildbearbeitung und Digitalisierung alter Aufnahmen zur Illustration der vorliegenden Dissertationsschrift.

Schließlich möchte ich noch meinem Bruder Dr. Malte Westerhoff sowie Florian Forstmann danken, die mich im Entwicklungsprozess dieser Arbeit immer wieder mit positiver Kritik und durch fruchtbare Diskussionen angeregt haben.

## **ERKLÄRUNG ÜBER SELBSTSTÄNDIGKEIT**

„Ich, Maja Janina Katharina Zöckler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Modellgebundene Cranioplastie**, Operationstechnik zur Umformung frühkindlicher Schädeldeformitäten unter Verwendung dreidimensionaler Standardformmodelle aus MRT-basierten Rekonstruktionen nicht deformierter Kinder, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 12.12.2006

Maja J. K. Zöckler