

Aus der Poliklinik für Kieferorthopädie
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. Ingrid Rudzki-Janson

Phänotypische Expressivität der maxillären Hypoplasie beim
Apert-Syndrom
unter Einbeziehung der FGFR2 Mutation

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Philipp Meyer-Marcotty
aus Stadthagen
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. dent I. Rudzki-Janson

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. D. Kunze
Prof. Dr. med. J.-U. Walther
Prof. Dr. med. R. Granzow

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2004

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Kraniosynostosen	3
2.1.1 Terminologie und historischer Überblick	3
2.1.2 Kraniofaziales Wachstum in prämaternen Kraniosynostosen	4
2.1.2.1 Prämatere Fusion und Kopfform	4
2.1.2.2 Skaphozephalus	5
2.1.2.3 Oxyzephalus	6
2.1.2.4 Plagiozephalus	7
2.1.2.5 Trigonozephalus	8
2.1.3 Ätiologie der Kraniosynostosen	8
2.1.3.1 Ätiologie und Pathogenese	8
2.1.3.2 Genetik der Kraniosynostosen	9
2.1.3.3 andere Ursachen	9
2.1.4 Klassifizierung der Kraniosynostosen	10
2.2 Akrozephalosyndaktylie Syndrome	15
2.2.1 Übersicht	15
2.2.2 Apert-Syndrom	16
2.2.2.1 Häufigkeit	16
2.2.2.2 Kraniofaziale Anatomie des Apert-Syndromes	17
2.2.2.3 orale Manifestation des Apert-Syndromes	20
2.2.2.4 Genetik und Ätiologie des Apert-Syndromes	21
2.2.2.5 Symptomkomplexe in Verbindung mit dem Apert-Syndrom	22
2.2.2.6 Multidisziplinäre Behandlung beim Apert-Syndrom	23
2.3 Röntgenkephalometrie	26
2.3.1 Allgemein	26
2.3.2 Röntgenkephalometrie bei Säuglingen	27
3 Material und Methode	29
3.1 Klinischer Teil	29
3.1.2 Patientenkollektiv	29
3.1.3 Röntgenkephalometrie	30
3.1.3.1 Allgemein	30
3.1.3.2 Klinische Aussage der Variablen	31
3.1.3.3 Graphische Darstellung der konstruierten Winkel	36
3.1.3.4 Graphische Darstellung der Strecken	36
3.2 Molekulargenetischer Teil	37
3.3 Statistische Auswertung	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Molekulargenetischer Teil	39
4.1.1 Mutationsanalyse	39
4.1.2 Apert-Syndrom: 253 Mutation	40
4.1.3 Apert-Syndrom: 252 Mutation	41
4.1.4 Patientengeschlecht	42
4.1.5 Patientenalter	42
4.2 Kephalmetrischer Teil	43
4.2.1 Legende	43
4.2.2 Indizes der Gruppe I (252 Mutation) zur Gruppe II (253 Mutation)	44
4.2.3 Winkelmessungen der Gruppe I (252 Mutation) zur Gruppe II (253 Mutation)	45
4.2.4 Indizes der männlichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den männlichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)	46

Inhaltsverzeichnis

4.2.5	Winkelmessungen der männlichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den männlichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)	47
4.2.6	Indizes der weiblichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den weiblichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)	48
4.2.7	Winkelmessungen der weiblichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den weiblichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)	49
4.2.8	Indizes aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe I (252 Mutation) zu allen Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe II (253 Mutation)	50
4.2.9	Winkelmessungen aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe I (252 Mutation) zu allen Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe II (253 Mutation)	51
5	Diskussion	52
5.1	Einführung	52
5.2	Methodenkritik	54
5.2.1	Kephalometrie	54
5.2.2	Molekulargenetik	56
5.3	Ergebniskritik	58
5.3.1	Mittelgesicht	58
5.3.2	untere Gesichtshöhe	62
5.4	Schlussfolgerung	63
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung	73
9	Lebenslauf	74
10	Anhang	75

1 Einleitung

Das Krankheitsbild der Kraniosynostose bezeichnet die frühzeitige Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte während der Entwicklung.

Es ist eine nicht spezifische Deformität, die als primäre Anomalie auftreten kann oder auch als singuläres Symptom innerhalb eines Syndromes.

Durch die prämatüre Fusion einer Schädelnaht wird das Wachstum im rechten Winkel der frühzeitig verknöcherten Suturen gehemmt. Es bilden sich je nach betroffener Suture charakteristische Schädelformen, die durch kompensatorische Expansion benachbarter Suturen entstehen.

Aus dem vorzeitigen Verschluss der Koronarnaht bilateral resultiert ein Oxyzephalus, der sich phänotypisch in einer brachycephalen Schädelform manifestiert.

Die Kraniosynostose der Koronarnaht oder mehrerer Schädelnähte, in Kombination mit bestimmten Anomalien an den Händen und Füßen, bevorzugt Syndaktylien jeglicher Ausprägung, ist charakteristisch für die im klinischen Erscheinungsbild sich ähnelnde Gruppe der Akrocephalosyndaktylie Syndrome. Zu diesem Komplex der autosomal dominant vererbten Syndrome gehört das von Apert erstmals beschriebene, nach ihm benannte Syndrom (1).

Das Apert-Syndrom wird durch die klinische Trias der Malformation des Schädels und einer Hypoplasie des Mittelgesichtes in Kombination mit einer symmetrischen Syndaktylie der Hände und Füße beschrieben. Bei der Syndaktylie handelt es sich um eine distale Fusion mit häutiger als auch Tendenz zur knöchernen Fusion.

Seither sind über 300 Fälle mit Apert-Syndrom beschrieben worden, wobei die Geburtenrate mit 15 pro 1.000.000 Lebendgeburten angegeben wird (16).

Die Problematik der Abgrenzung und Klassifizierung innerhalb der Syndrome, durch die äußerst vielfältige Expressivität der Phänotypen und der dadurch bedingten Überschneidungen innerhalb klinischer Manifestationen, wurde durch molekulargenetische Untersuchungsmethoden erleichtert.

Dem Apert-Syndrom liegt eine Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Gen (FGFR2), lokalisiert auf dem Chromosom Nummer 10q25.3-q26, zugrunde,

innerhalb derer zwei Punktmutationen durch den Austausch der Aminosäuren Ser252→Trp und Pro253→Arg beschrieben worden sind (107).

Die beiden verursachenden Mutationen auf dem FGFR2-Gen treten in einem Verhältnis von 63% (Ser252→Trp) zu 37% (Pro253→Arg) auf (107).

In der Literatur wird der Einfluß der beiden unterschiedlichen Punktmutationen auf den Phänotyp mit den verschiedenen klinischen Manifestationsformen diskutiert.

So ergab sich in einer 2000 von v. Gernet und Mitarbeitern veröffentlichten Studie zur Genotyp-Phänotyp Analyse beim Apert-Syndrom der Verdacht, daß die Ser-252→Trp Mutation gegenüber der Pro-253→Arg Mutation mit einer ausgeprägteren Retrognathie des Mittelgesichtes auftritt (104).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen grundlegende Daten des kraniofazialen Systems bei präoperativen Patienten mit Apert-Syndrom durch kephalometrische Auswertung von Fernröntgenseitenbildern gewonnen werden und in Bezug zur genetischen Mutation gesetzt werden. Es werden so repräsentative Vergleichswerte für weiterführende Studien hinsichtlich der klinischen Einteilung und der Entwicklung des kraniofazialen Komplexes beim Apert-Syndrom ermittelt.

2 Literaturübersicht

2.1 Kraniosynostosen

2.1.1 Terminologie und historischer Überblick

Das Krankheitsbild der Kraniosynostose umfasst eine Deformität des Schädels, aufgrund prämaturner Verknöcherung von Schädelnähten und ist mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1 auf 2500 Geburten vertreten (103). Es werden über 100 Syndrome beschrieben, die eine Kraniosynostose als Symptom innerhalb des syndromspezifischen Symptomkomplexes aufweisen.

Der Begriff Kraniosynostose, von dem Anatom Virchow 1851 geprägt, umschreibt die frühzeitige Fusion einzelner oder mehrerer Suturen, wobei Kraniosynostose den Prozess der Fusion, und Kraniosynostose das Resultat der Verknöcherung beschreibt (16,102). Beide Umschreibungen werden jedoch in der Literatur für das gleiche Krankheitsgeschehen benutzt.

Innerhalb des Apert-Syndromes wird durch Verwendung der Begriffe Kraniosynostose/ Kraniosynostose ein nicht ganz eindeutig korrekter Sachverhalt ausgedrückt, da es durch mesenchymale Fehlentwicklung zu voneinander nicht separierten Schädelknochen der Kalotte kommt. Folglich sind die normal paarig angelegten Schädelknochen schon zu Beginn ihrer Entwicklung ineinander verschmolzen. So kann es erst gar nicht zur Bildung einer Suture kommen, und der Vorgang einer Synostose kann sich nicht etablieren (15).

Die Erwähnung von Kraniosynostosen reicht bis ins 5. Jahrhundert vor Christus zurück. Virchow deutete 1857 in einer Erzählung der Schlacht bei Plataeae (479 v. Chr.) von Herodot die Charakterisierung eines Kopfes - er fand keine Naht und sah den Kopf nur aus einem Knochen bestehend - als eine Beschreibung einer Kraniosynostose, in diesem Fall einer Pansynostose oder eines Kleeblattschädels (103).

2.1.2 Kraniofaziales Wachstum in prämaternen Kraniosynostosen

2.1.2.1 Prämatere Fusion und Kopfform

Das Schädeldach wird von fünf großen Suturen in ein Knochenmosaik unterteilt, von denen drei paarig angelegt sind:

- die Sutura koronalis, Kranznaht, die quer zwischen Stirnbein und beiden Scheitelbeinen verläuft,
- die Sutura lambdoidea, Lambdanaht, welche die Hinterhauptsschuppe mit den Scheitelbeinen verbindet,
- die Sutura squamosa, Schuppennaht, welche zwischen Scheitel- und Schläfenbein an der Seitewand des Schädels liegt;

und zwei Nähte der Schädelkalotte in der Median-Ebene verlaufen in posterior-anteriorer Richtung:

- die Sutura frontalis, Metopikanaht, zwischen den beiden Stirnbeinschuppen schließt sich in der Regel bis zum Ende des 6. Lebensjahres (90)
- die Sutura sagittalis, Pfeilnaht, verläuft in der Mittellinie und verbindet die Scheitelbeine.

Von den zahlreichen Suturen des Viscerocraniums sind besonders die Sutura sphenofrontalis, die Sutura frontoethmoidalis und die Sutura frontonasalis mit der Pathogenese der prämaternen Synostose in Verbindung zu bringen (17).

Das kraniale Wachstum vollzieht sich normalerweise im rechten Winkel zu den fünf grossen Suturen des Schädeldaches. Durch die prämatere Fusion einer Schädelnaht wird das Wachstum im rechten Winkel der frühzeitig verknöcherten Suturen gehemmt und mit einer kompensatorischen Expansion benachbarter Suturen versucht auszugleichen (62).

Die entstehenden Kopfformen sind abhängig von den betroffenen Suturen, der Reihenfolge in welcher sie verknöchern und dem Zeitpunkt des Auftretens prämaterner Synostosen (17).

Die Verknöcherung kranialer Suturen kann pränatal, perinatal oder während der Kleinkind- bzw. Kindheitsphase beginnen, wobei zu beobachten ist, je früher die Synostose einsetzt, desto schwerer ist die Störung der kranialen Entwicklung und des Wachstums.

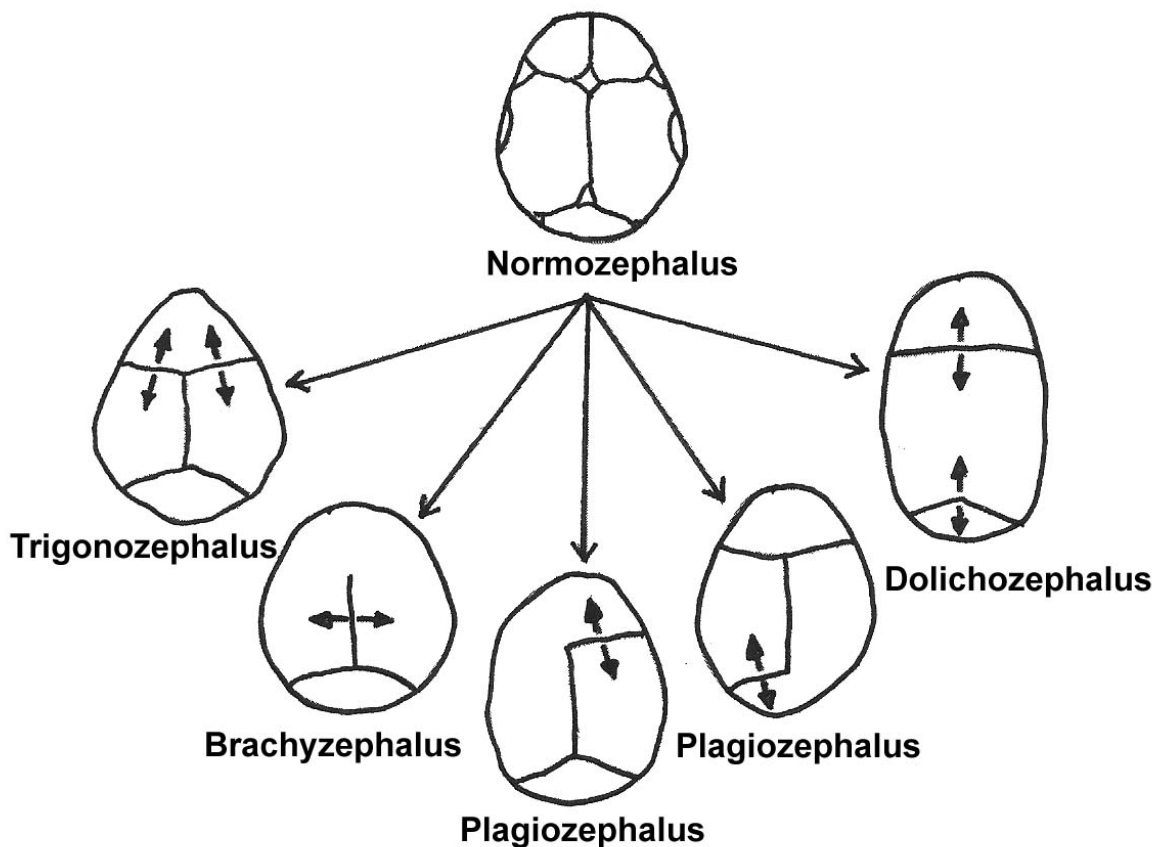


Abb. 1: Resultierende Kopfform aus der prämaturen Fusion einer oder mehrerer Schädelnähte, aus Cohen (17)

2.1.2.2 Skaphozephalus

Aus einer frühzeitigen Verknöcherung der Sutura sagittalis resultiert ein dolichocephaler Schädelaufbau. Diese Form, charakterisiert durch seine extrem verlängerte Kalotte und einer signifikanten Zunahme des Kopfumfanges, wird in der Literatur auch als Skaphozephalus beschrieben (54).

Eine Verkleinerung des Schädelbasiswinkels wurde beobachtet, sowie die Verlängerung aller drei Schädelgruben in ihrer Ausdehnung innerhalb der Median-Sagittal-Ebene (74).

Die Maxilla und Mandibula besitzen eine normale Größe, wobei der Oberkiefer in Bezug zur verlängerten, anterioren Schädelbasis in einer retrognathen Position steht (54).

2.1.2.3 Oxyzephalus

Patienten mit einem Oxyzephalus zeigen stets eine prämatüre Fusion der Sutura koronalis bilateral, die phänotypisch in einer brachyzephalen Schädelform wiederzufinden ist.

Durch die Fortsetzung der koronalen Suture innerhalb der Sutura sphenofrontalis bis in die Schädelbasis können dort weitere frühzeitige Verknöcherungen auftreten (92). Hierbei müssen die Synchondrosen der Schädelbasis nicht mit in das Krankheitsgeschehen involviert sein und werden als normal beschrieben (42).

Kraniosynostosen, welche die koronale Suture betreffen, können einen signifikanten Einfluß auf die Entwicklung des Mittelgesichtes ausüben, wobei die Wachstumshemmung der Sutura koronalis als primärer Effekt, die Veränderung innerhalb der Schädelbasis als sekundärer Effekt und die Verkürzung des Mittelgesichtes als tertiärer Effekt zu beurteilen ist (19).

Das Schädeldach ist in sagittaler Dimension verkürzt und der Kopfumfang vermindert (42). Die anteriore Schädelbasis und der Klivus werden als verkürzt beschrieben, die Sella turcica als vergrößert und eine merkliche Zunahme des Schädelbasiswinkels, in der Literatur als Nasion-Sella-Basion Winkel definiert, der mehr als 150° betragen kann (62).

Die Maxilla liegt in Relation zur vorderen Schädelbasis in retrognather Position und ist nach posterior inkliniert (62). Die Mandibula befindet sich zur vorderen Schädelbasis und zur Maxilla in retrognather Stellung, und ist auch nach posterior inkliniert (54).

Durch die dysgnathen Kieferbeziehungen können sich Malokklusionen, wie ein frontal offener Biß, extremer maxillärer overjet und eine distale Beziehung der Molaren entwickeln (54).

2.1.2.4 Plagiozephalus

Bertelsen definierte Plagiozephalus als eine unilaterale Synostose der koronalen Sutur (6).

Die Sutura sphenofrontalis kann als Fortsetzung der koronalen Sutur in die Schädelbasis in die Synostose miteinbezogen sein (57); wobei jedoch die Synchronosen der Schädelbasis und die Suturen der Orbita sowie des maxillären Komplexes nicht prämaturn mitfusionieren (62).

Die Kalotte imponiert durch eine auffallende Asymmetrie. Die supraorbitale Region der erkrankten Seite ist abgeflacht und die Glabella unterentwickelt (17). Auf der kontralateralen Seite erscheint das Os frontale protrudiert.

Die Schädelbasis und die anteriore Schädelgrube ist auf der betroffenen Seite extrem verkürzt, wodurch sich die asymmetrische Schädelform der Kalotte bis in die Schädelbasis fortsetzt (53).

Eine Zunahme des Schädelbasiswinkels wie im Falle eines Oxyzephalus ist beobachtet worden (54).

Die Maxilla erscheint, obwohl sie nicht in den Vorgang der frühzeitigen Verknöcherung involviert ist, auf der betroffenen Seite verkürzt, und der Unterkiefer entwickelt oft sekundär eine Deviation zur nicht fusionierten Seite der Sutura koronalis (53).

Dieses disharmonische Ungleichgewicht des kraniofazialen Wachstums resultiert aus einer Deviation des oberen Schädelkomplexes zur Seite der prämaturnen Synostose der koronalen Sutur und einer Deviation des unteren Schädelkomplexes zur gesunden, kontralateralen Seite (2).

Es bilden sich häufig durch die transversale, intermaxilläre Disharmonie Malokklusionen in Form eines lateralen Kreuzbisses, einer Mittellinienverschiebung und eines Tiefbisses.

Ein posteriorer Plagiozephalus entsteht durch frühzeitige Verknöcherung der Sutura lambdoidea unilateral. Aus der bilateralen Fusion der Lambdanaht resultiert eine stark ausgeprägte Abflachung bis hin zur Konkavität der okzipitalen Region.

2.1.2.5 Trigonocephalus

Bei frühzeitigem Verschluss der Sutura frontalis entwickelt sich eine trianguläre Prominenz des Os frontale in Verbindung mit einem Hypotelorismus.

Die Ursache eines Trigonocephalus ist heterogen und kann sich auch ohne Fusion der Metopiknaht bilden.

2.1.3 Ätiologie der Kraniosynostosen

2.1.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Kraniosynostosen können primär oder sekundär verursacht sein (18). Es ist eine nicht spezifische Deformität, die als primäre Anomalie auftreten kann oder als singuläres Symptom innerhalb eines Symptomkomplexes, der ein Syndrom beschreibt (14).

Kraniosynostosen sind sowohl in der Ätiologie als auch in der Pathogenese heterogen (19). So kann zum Beispiel das Krankheitsbild durch einen genetischen Defekt, der autosomal dominant vererbt wird, oder durch eine Hyperthyreose oder durch einen Mikrozephalus verursacht sein.

Auch die Pathogenese ist in diesen Fällen heterogen, da es durch einen Defekt in der Reifung des mesenchymalen Keimgewebes, durch verfrühte ossäre Maturation oder durch einen Mangel der durch Wachstum erzeugten Spannung an den Suturen zu den beschriebenen Mißbildungen kommen kann.

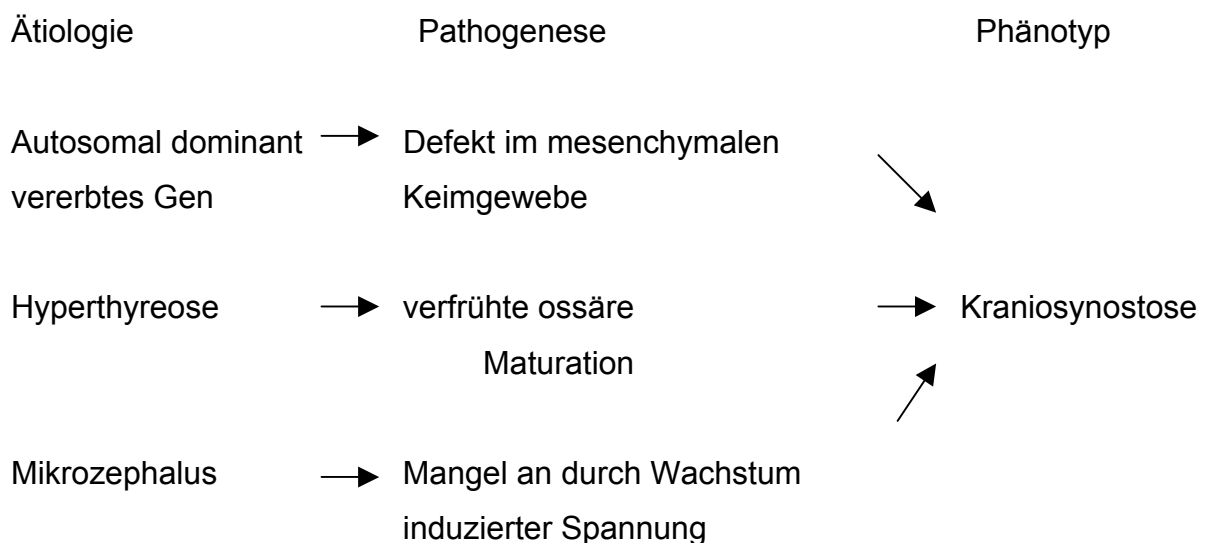


Abb. 2: Ätiologie und Pathogenese der Kraniosynostosen, aus Cohen (19)

2.1.3.2 Genetik der Kraniosynostosen

Genetisch bedingt kann einer Kraniosynostose eine monogene Störung zugrunde liegen oder eine chromosomale Aberration. Aus einer monogenen Ursache kann sich klinisch eine einfache Kraniosynostose oder eine syndromal bedingte Kraniosynostose entwickeln.

Bei Auftreten einer chromosomalen Aberration als Ursache einer Kraniosynostose, entwickelt sich der Phänotyp immer als Syndrom (18).

Die meisten Fälle einer singulären Kraniosynostose, die durch monogene Störungen verursacht sind, treten sporadisch auf. Ein familiäres Vorkommen ist relativ ungewöhnlich, wird jedoch als autosomal dominanter und auch als autosomal rezessiver Vererbungsmodus beschrieben, wobei der autosomal dominante Typus häufiger zu beobachten ist als der autosomal rezessive Typus.

Innerhalb beider Vererbungsmodi der singulären Kraniosynostose ist eine Heterogenität nachweisbar (94).

Das Gen, welches innerhalb einer Familie für das Auftreten der frühzeitigen Verknöcherung einer kranialen Sutur verantwortlich ist, ist zwar über die Generationen identisch, muß jedoch nicht mit dem defekten Gen anderer familiärer Fälle übereinstimmen, die das gleiche Vererbungsmuster aufweisen (15).

Die Anzahl kranialer Synostosen, die mit chromosomalen Aberrationen in Zusammenhang gebracht werden, steigt stetig.

So wurden 1986 14 chromosomale Anomalien als Ursache für eine Kraniosynostose beschrieben, zu denen neun 1988 hinzugefügt wurden und noch einige weitere seitdem beobachtet wurden (18).

2.1.3.3 andere Ursachen

Neben den genetischen Defekten für die Ausprägung einer Kraniosynostose existieren noch zahlreiche andere Faktoren, die eine beschriebene Schädeldeformität auslösen können.

Die folgende Tabelle zählt die bisher bekannten Ursachen auf.

Tabelle I. bekannte Ursachen einer Kraniosynostose (19)

1. monogene Störung
2. chromosomal bedingtes Syndrom
3. metabolische Störung
 - a) Hyperthyreose
 - b) Rachitis
4. Mukopolysaccharidosen
 - a) Hurler Syndrom
 - b) Morquio-Krankheit
 - c) Thompson-Nelson-Grobelny Syndrom
5. Mukolipidosen
 - a) Typ III
6. hämatologische Erkrankungen
 - a) Thalassämie
 - b) Sichelzellenanämie
 - c) kongenitaler hämolytischer Ikterus
 - d) Polycythaemia rubra vera
7. Teratogenese
 - a) Aminopterin
 - b) Retinsäure
 - c) Valproinsäure
8. Malformationen
 - a) Mikrozephalus
 - b) Enzephalozele
 - c) Holoprosenzephalie Syndrom
 - d) operativ entlasteter Hydrozephalus

2.1.4 Klassifizierung der Kraniosynostosen

Im Laufe der Medizingeschichte gab es zahlreiche, verschiedene Ansätze, das weite Feld der Kraniosynostosen und ihre Symptome zu klassifizieren. Dabei richteten sich die Unterteilungen vorzugsweise nach anatomischen Gesichtspunkten, nach dem

Zeitpunkt des Auftretens der Kraniosynostose, hinsichtlich der Art und Anzahl der betroffenen Schädelnähte oder nach begleitenden neurologischen Symptomen (16).

Der Anatom und Pathologe Virchow veröffentlichte 1851 als erster eine umfassende Klassifikation, die den vorzeitigen Verschluss einer oder mehrerer Schädelnähte mit der phänotypischen Kopfform in Bezug setzte. Dabei beschrieb er sowohl Teilsynostosen als auch Synostosen im Bereich der Schädelbasis (102).

Diese Einteilung basierte auf einem rein anatomisch-pathologischen Bezug, ohne ausreichende klinische Erfahrung bei frühzeitiger Verknöcherung von Schädelnähten, wodurch sich die meisten Fälle von Kraniosynostosen nicht in die engen Kategorien einteilen ließen (16).

Tabelle II. Klassifikation nach Virchow (102)

- I. Einfacher Makrozephalus (Hydrozephalus)

- II. Einfacher Mikrozephalus

- III. Dolichozephalus (Langschädel)
 - A. Obere zentrale Synostose
 - 1. Dolichozephalus (Sagittalnahtsynostose)
 - 2. Sphenozephalus (Sagittalnahtsynostose mit protrudiertem Bregma)
 - B. Tiefere seitliche Synostose
 - 1. Leptozephalus (sphenofrontale Synostose)
 - 2. Klinozephalus (sphenoparietale oder temporale Synostose)
 - C. Fetale Synostose der frontalen Schädelnaht
 - 1. Trigonozephalus (Metopikanahtsynostose)

- IV. Brachyzephalus (Kurzschädel)
 - A. Hintere Synostose
 - 1. Pachyzephalus (Lambdanahtsynostose)
 - 2. Oxyzephalus (Lambdanaht- und temporoparietale Synostose mit protrudiertem Bregma)
 - B. Obere vordere und seitliche Synostose
 - 1. Platyzephalus (Koronarnahtsynostose)

2. Trochozephalus (partielle Koronarnahtsynostose)
3. Plagiozephalus (einseitige Koronarnahtsynostose)

C. Tiefere zentrale Synostose

1. Einfacher Brachyzephalus (Synostose an der Schädelbasis)

1956 bezog Laitinen das Ausmaß der klinischen Manifestation kranialer Synostosen mit kraniofazialen Fehlbildungen und zusätzlich mit extrakraniellen Anomalien in die Unterscheidung mit ein (64).

Diese hat bis heute noch in modifizierter Form ihre Gültigkeit.

Tabelle III. Klassifikation nach Laitinen (64)

1. Wahre Kraniosynostose

- a) Brachyzephalus
- b) Dolichozephalus
- c) Plagiozephalus
- d) Trigonozephalus

2. Kraniofaziale Dysostose

3. Akrozephalosyndaktylie

Tessier, ein Pionier auf dem Gebiet der kranioorbitofazialen Chirurgie, stellte 1971 eine Charakterisierung von Kraniosynostose-Syndromen auf, welche sich anatomisch und topographisch nach den Sichtweisen eines Chirurgen richtete und sich über unterschiedliche Arten der Vererbungsmodi hinwegsetzte (99).

Als Beispiel sei das Carpenter-Syndrom erwähnt, das als eines der wenigen autosomal rezessiv vererbten Kraniosynostosen, bei ihm der Apert-Gruppe zugeordnet wurde, die jedoch einen autosomal dominanten Erbgang besitzt.

Er verknüpfte in seiner Unterteilung der Kraniosynostosen mehrere chirurgische und andere Begleitumstände miteinander, wie zum Beispiel mit Kraniosynostosen verbundene Gesichtsanomalien, die er als Faziostenosen definierte (99).

Tabelle IV. Klassifikation nach Tessier (99)

- A. isolierte Dysmorphie einer Schädelwölbung

- B. symmetrische orbitokranielle Dysmorphie (mit oder ohne Teleorbitismus)
 - 1. Trigonocephalus
 - 2. Akro-oxycephalus
 - 3. Brachycephalus ohne Teleorbitismus
 - 4. Brachycephalus mit Euryprosopie und Teleorbitismus

- C. asymmetrische orbitokranielle Dysmorphie (Plagiocephalus)
 - 1. rein vertikale Diskrepanz zwischen den Orbitahöhlen
 - 2. Plagiocephalus ohne Teleorbitismus
 - 3. Plagiocephalus mit Teleorbitismus

- D. Saethre-Chatzen Gruppe

- E. Crouzon Gruppe
 - 1. regulärer Crouzon
 - 2. oberer Crouzon
 - 3. unterer Crouzon
 - 4. Trilobulärer Crouzon

- F. Apert Gruppe
 - 1. Hyperakrocephaler Apert
 - 2. Hyperbrachycephaler Apert
 - 3. Pfeiffer
 - 4. Trilobulärer Apert
 - 5. Carpenter

Der Syndromologe Michael Cohen jr. versuchte den genetischen Aspekt zu berücksichtigen und stellte 1986 seine spezielle Sicht und Klassifizierung von Kraniosynostosen mit ihren Syndromen dar (16).

In dieser allgemein gehaltenen Klassifizierung hält sich der Autor an anatomische, ätiologische und genetische Gesichtspunkte. Er unterscheidet einfache Kraniosynostosen (vorzeitiger Verschluss einer Schädelnaht) von kombinierten Kraniosynostosen, grenzte eine primär entstandene Fehlbildung von einer sekundären ab, bedingt durch eine andere vorherrschende Krankheit wie die Mukopolysaccharidose, Hyperthyreose oder Rachitis. Ferner hob er syndrombedingte (mit kombinierten extrakraniellen Anomalien) von isolierten Kraniosynostosen ab.

Tabelle V. Klassifizierung nach Cohen (16)

Typ	Definition	Beispiele
Einfach	eine Naht verschlossen	Koronarnahtsynostose, Metopikanahtsynostose
Kombiniert	zwei oder mehrere Nähte verschlossen	Koronar- und Sagittalnahtsynostose, Koronar-, Sagittal- und Lambdanaht -Synostose
Primär	allgemeine Kraniosyn- ostose	Koronarnahtsynostose, Koronar- und Sagittalnahtsynostose
Sekundär	Kraniosynostose bedingt durch eine unbekannte Krankheit	Mukopolysaccharidose, Rachitis, Hyperthyreose
Isoliert	alleinige Kraniosynostose	Sagittalnahtsynostose, Koronar- und Sagittalnahtsynostose
Syndrom	Kraniosynostose und andere primäre Anomalien	Apert-Syndrom, Carpenter-Syndrom

Aufgrund der auch heute noch viel diskutierten erheblichen Schwierigkeiten bestimmte Krankheitsbilder mit ihren zum Teil überschneidenden Manifestationsformen eindeutig bestimmten Syndromen zuzuordnen und der früher nicht ganz einheitlichen, anatomischen Begriffsbestimmungen, bemüht man sich seit den neunziger Jahren neue Wege zu finden, um Kraniosynostosen und ihre Syndrome sinnvoll einzuteilen.

Dabei ist weniger aus chirurgischer Sicht als vielmehr von Seiten der Syndromologie eine genetische Aufschlüsselung die Klassifizierung der Zukunft (103).

2.2 Akrozephalosyndaktylie Syndrome

2.2.1 Übersicht

Die Akrozephalosyndaktylie Syndrome stellen eine im klinischen Erscheinungsbild sich ähnelnde Gruppe dar, die zu dem Komplex von autosomal dominant vererbten Syndromen aus dem Bereich der Kraniosynostosen zuzuordnen sind.

Sie sind charakterisiert durch den vorzeitigen Verschluss einer, vornehmlich der Koronarnaht, oder mehrerer Schädelnähte, in Kombination mit bestimmten Anomalien an Händen und Füßen, bevorzugt Syndaktylien jeglicher Ausprägung. Zu ihnen gehören heute das Apert-, das Pfeiffer- und das Saethre-Chatzen- Syndrom (70).

Aufgrund der äußerst vielfältigen Expressivität und der dadurch bedingten Überschneidungen innerhalb klinischer Manifestation, gab es immer wieder neue Einteilungen von verschiedenen Syndromen, die zu diesem Komplex zugeordnet wurden.

Durch Blank, der das Apert-Syndrom anhand von 54 Patienten in eine typische und atypische Form aufteilte, veränderte sich die Anzahl der Fehlbildungen, die unter den Akrozephalosyndaktylie Syndromen zusammengefasst wurden, stetig (11).

Deutlich wird dies durch den Vergleich der unterschiedlichen Ausgaben von McKusicks "Mendelian Inheritance in Man". In der 1. Ausgabe 1966 präsentierte er sechs Kategorien von Akrozephalosyndaktylie Syndromen (69):

Typ I - Apert

Typ II - Apert-Crouzon oder Vogt

Typ III - Saethre-Chatzen

Typ IV - Mohr

Typ V - Waardenburg

Typ VI - Pfeiffer

Schließlich wurde diese Gruppe 1994 auf drei Hauptgruppen reduziert (70):

Apert-Syndrom

Saethre-Chatzen-Syndrom

Pfeiffer-Syndrom

2.2.2 Apert-Syndrom

2.2.2.1 Häufigkeit

Apert beschrieb erstmals zu Beginn des letzten Jahrhunderts die klinische Trias des nach ihm benannten Syndromes in der Literatur, charakterisiert durch eine Malformation des Schädels, einer Hypoplasie des Mittelgesichtes in Kombination mit einer symmetrischen Syndaktylie der Hände und Füße (1).



Abb. 3: Frontal und Seiten Ansicht eines Kindes mit Apert-Syndrom, präoperativ (253 Mutation)

Bei der Syndaktylie handelt es sich um eine distale Fusion mit häutiger als auch Tendenz zur knöchernen Fusion. Die Form der Hand erinnert bei kompletter Verschmelzung der Finger an das Bild eines Löffels.



Abb. 4: Hände und Füße beim Apert-Syndrom

Seit der Erstbeschreibung sind weit über 300 Fälle mit Apert-Syndrom beschrieben worden, wobei mehr als die Hälfte durch Neumutationen entstanden sind (16).

Die Angaben über die Geburtenrate variiert in der Literatur von 9,93 und 12,43 bis zu 15,46 pro 1.000.000 Lebendgeburten (30,31,100), wobei letzt genannte Arbeit den weiträumigsten Beobachtungszeitraum umfasst (1958-1989).

Innerhalb der Kraniosynostosen macht das Apert-Syndrom nahezu 4% aller Fälle aus (23) und es wird eine proportionale Verteilung des Syndroms auf die Geschlechter beschrieben (100).

2.2.2.2 Kraniofaziale Anatomie des Apert-Syndromes

Die faziale Morphologie des Apert-Syndromes wird durch das typische Erscheinungsbild der flachen, elongierten Stirn mit breiter bitemporaler Region und okzipitaler Abflachung charakterisiert (Turribrachyzephalus) (67).

Die Augen fallen durch einen Hypertelorismus mit Exophthalmus und einer nach kaudal abfallenden Lidspalte auf.

Die Ohren setzen meist etwas tiefer an (36) und sind tendenziell vergrößert (29).

Das Gesichtsprofil wird als konkav beschrieben, verursacht durch einen stumpfen nasofrontalen Winkel mit einem flachen Nasenrücken, einer maxillären Retrognathie und einer prominenten Mandibula.

Die auffallende Asymmetrie innerhalb der kraniofazialen Anatomie kann verursacht sein durch eine Megaenzephalie, einer prämaternen Fusion der koronalen Sutur und der nicht geschlossenen Suturen der Kalotte, der Synchondrosen und Fontanellen (61).

Die kraniofaziale Manifestation des Apert-Syndroms kann mild oder schwer ausgeprägt sein und ähnelt in einigen Fällen dem Crouzon-Syndrom (29), wobei die abnormale kraniofaziale Morphologie beim Apert-Syndrom weit mehr ausgeprägt ist als beim Crouzon-Syndrom (60).



Abb. 5: Frontal und Seiten Ansicht eines Kindes mit Apert-Syndrom, postoperativ (252 Mutation)

Bei allen Neugeborenen mit Apert-Syndrom ist im Bereich der Mittellinie der Schädelkalotte von der Glabella bis zur posterioren Fontanelle ein breiter knöcherner Defekt zu beobachten, der das Bild einer anterioren Enzephalozele simulieren kann (58,61).

Die Zunahme der Kopfhöhe bis hin zur deutlichen Ausprägung eines Turmschädels entsteht durch die Megaenzephalie, wobei der weit offene Mittelliniendefekt innerhalb der Kalotte dem Gehirn eine Expansion nach anterior erlaubt bis in die Region der Metopicanah (25).

Der Defekt schließt sich durch Formation knöcherner Inseln, die sich im Verlauf der Entwicklung annähern (58,61).

Durch die schon im Säuglingsalter fusionierte koronale Suture resultiert eine Verkürzung der anterioren Schädelgrube in anterior-posteriorer Richtung (37,51).

Die mittlere und posteriore Schädelgrube ist verkürzt und oft asymmetrisch, wobei die Ala major des Os sphenoidale in protrusiver Position stehen.

Die Sella turcica ist von normaler Ausdehnung während der Säuglingszeit (29). Anhand von histologischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich die Schädelbasis von Kleinkindern mit Apert-Syndrom von der Schädelbasis kleiner Kinder im Alter von 0-5 Jahren stark unterscheidet. Bei normalem Wachstum der Schädelbasis wird die Lamina cribrosa, das Jugum sphenoidale, das Tuberculum sellae und der anteriore Teil der inneren Kontur der Sella turcica durch appositionelles Wachstum charakterisiert, wohingegen am posterioren Teil der Sella turcica und der zerebralen Oberfläche des Klivus Resorptionen statt finden (73).

Beim Apert-Syndrom ist eine Resorption an der gesamten zerebralen Oberfläche der Schädelbasis beobachtet worden (63,80). Dies wird durch Zunahme des intrakraniellen Druckes oder durch ein kompensatorisches Wachstum, verursacht durch die prämatüre Fusion der Koronarnaht, erklärt.

Auch der Schädelbasiswinkel (NSBa) wird infolge der ubiquitären Resorption an der zerebralen Oberfläche als abgeflacht beschrieben (63).

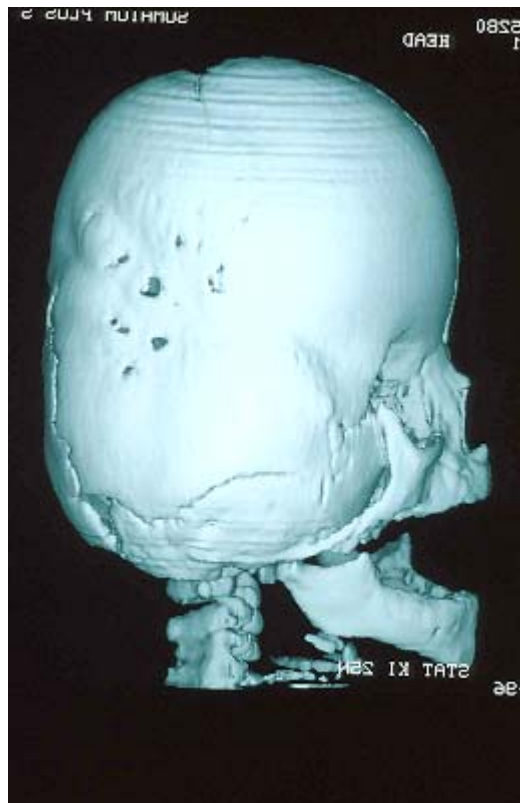


Abb. 6: 3D-CCT Seitenansicht eines Schädels mit Apert-Syndrom

Die Maxilla ist in allen drei Dimensionen transversal, vertikal und sagittal hypoplastisch und gleichzeitig in retrusiver Stellung (36).

Die Höhe der Maxilla, die transversale Ausdehnung des Nasenraumes, die Höhe des knöchernen Nasopharynx sowie der Luftweg des nasopharyngealen Raumes sind verringert (55). Durch den verkleinerten nasopharyngealen Raum und die reduzierte Öffnung der posterioren Choanae besteht die Gefahr einer obstruktiven Schlaf Apnoe, eines Cor pulmonale, einer Verminderung der respiratorischen Funktion und des plötzlichen Kindstodes (51,66).

Durch kephalometrische Untersuchungen bei Schädeln mit Apert-Syndrom wurde nachgewiesen, daß die anteriore und die posteriore Höhe sowie die Länge und Breite der Maxilla ca. um 1cm verkleinert ist im Vergleich zur normalen Ausdehnung der Maxilla (55).

Der Unterkiefer erscheint beim Apert-Syndrom prognath, wobei dies durch die Hypoplasie und Retrognathie des Oberkiefers simuliert wird. Tatsächlich wird jedoch der Unterkieferkörper in seiner Größe und Form als normal beschrieben (67).

Die Mandibula steht meist in retrognather Position zur anterioren Schädelbasis, in prognather zur Maxilla und ist sowohl zur anterioren Schädelbasis als auch zur Maxilla nach posterior inkliniert (54).

Die Mandibula folgt einem normalen Wachstumsmuster, wodurch die intermaxilläre Disharmonie innerhalb der Wachstumsperiode zunimmt (54).

2.2.2.3 orale Manifestation des Apert-Syndromes

Die Mundform beim Apert-Syndrom ist trapezförmig und die Patienten sind obligatorische Mundatmer (59).

Innerhalb einer Studie beobachtete Kreiborg, daß 75% der Patienten eine Weichgaumenspalte oder eine Uvula bifida aufweisen. Der Gaumen gleicht bei allen Patienten einem Spitzbogen im Sinne eines byzantinischen Gewölbes, mit lateralen Schwellungen der Mukosa in der Tuberregion, aufgrund einer Verdickung des Mukosagewebes, die sich mit zunehmendem Alter weiter progressiv entwickelt (59). Die lateralen Schwellungen können so stark ausgeprägt sein, daß der Eindruck einer median gelegenen Gaumenspalte entsteht.

Es sind extreme Verzögerungen im Durchbruch der Zähne des Milchgebisses und der bleibenden Dentition beschrieben worden, sowie ein ektopischer Durchbruch der permanenten Zähne des Oberkiefers in der Molaren- und Inzisivi-Region (49).

Es liegt eine ausgeprägte Malokklusion vor mit einem Mesialbiß, einem negativen mandibulären Overjet, einem anterioren und posterioren Kreuzbiß, sowie einer schweren Form des Engstandes (59).



Abb. 7: Malokklusion eines Patienten mit Apert-Syndrom, Wechselgebiss

2.2.2.4 Genetik und Ätiologie des Apert-Syndromes

Das Apert-Syndrom tritt meist sporadisch auf. Es sind bisher nur wenige Fälle der direkten Übertragung von Eltern auf ihre Kinder beschrieben worden, wobei Transmissionen von der Mutter auf die Tochter (86) und ein Fall der Übertragung des Vaters auf die Tochter beobachtet wurde (87).

Die Fehlbildung wird autosomal dominant vererbt, und ist mit einer proportional geschlechtlichen Verteilung gekoppelt (100).

Ursächlich liegt dem Syndrom eine Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 Gen (FGFR2), lokalisiert auf dem Chromosom Nummer 10q25.3-q26 zugrunde (107). Dort sind zwei unterschiedliche Punktmutationen beschrieben worden, welche durch den Austausch zweier angrenzender Aminosäuren charakterisiert ist (Ser252→Trp und Pro253→Arg) (107).

Die FGFR2 gehören zu der Familie der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, die eine Klasse von Heparin-bindenden Polypeptiden darstellt, welche unter anderem beteiligt sind am Wachstum und der Differenzierung von Zellen unterschiedlichen Ursprunges.

Ihre Funktion besteht im Anbinden an die Zelle und dem Aktivieren spezifischer Rezeptoren auf der Zelloberfläche (106).

Jeder FGFR besitzt eine ähnliche Proteinstruktur, welche aus einer extrazellulären Region mit drei Immunglobulin (Ig) ähnlichen Domänen, einem transmembranen Segment und einem zytoplasmatischen Abschnitt besteht (75).

Der Rezeptor stellt einen wichtigen Bestandteil in der zellulären Signalübertragung dar und wird durch Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGF) im Beisein von Heparin aktiviert.

Die beiden verursachenden Mutationen auf dem FGFR2 Gen wurden in einem Verhältnis von 63% (Ser252→Trp) zu 37% (Pro253→Arg) beschrieben (107). Innerhalb von genotyp-phänotyp Analysen wurde das postoperative kraniofaziale Resultat in Bezug zur Retrusion des Mittelgesichtes bei der Pro253→Arg Mutation als günstiger beschrieben, wobei jedoch diese Mutation mit einer schwerer ausgeprägten Form der Syndaktylie auftritt (95,104).

Hingegen ist die Ser252→Trp Mutation signifikant häufiger mit dem Auftreten von Gaumenspalten verbunden (95).

Die unterschiedliche Expression der beiden Mutationen hinsichtlich des Phänotypes wird durch die zeitlich und gewebespezifisch variierenden Wirkungsmuster der Fibroblasten-Wachstums-Faktoren, die Liganden der FGFR2, versucht zu erklären (95).

2.2.2.5 Symptomkomplexe in Verbindung mit dem Apert-Syndrom

Das Apert-Syndrom kann mit einer Vielzahl anderer Malformationen auftreten, die nicht innerhalb der kraniofazialen Region als Symptome erscheinen.

Es wurde eine Fusion der Halswirbel meist von C5 bis C6 beobachtet, wodurch das Apert-Syndrom vom Crouzon-Syndrom deutlich zu unterscheiden ist, da innerhalb des Crouzon-Syndromes die Fusion der Halswirbel C2 bis C3 beschrieben wurde (41,56).

Verschiedene skelettale Anomalien sind beim Apert-Syndrom aufzufinden, wie Alterationen der Schulter, der Ellenbogen, der Kniegelenke sowie der Oberarme (25). Viele Studien befassen sich mit der Klassifikation und der pathologischen Anatomie der Hände und Füße beim Apert-Syndrom, die durch eine häutige und einer Tendenz zur knöchernen Syndaktylie der Extremitäten auffällt (11,28,40,101).

Über kardiovaskuläre und urogenitale Anomalien ist berichtet worden, die im Gegensatz zu respiratorischen und gastrointestinalen Anomalien häufiger beobachtet wurden; so wird empfohlen bei allen Neugeborenen mit Apert-Syndrom auf viszerale Anomalien innerhalb einer medizinischen Untersuchung zu achten (26).

Cohen und Kreiborg schrieben in einer Studie über die kutane Manifestation des Syndromes, innerhalb derer alle Patienten eine Hyperhidrose aufwiesen (27).

Weitere Studien, die sich mit den extrakraniellen Symptomen des Syndromes, sowie Auffälligkeiten innerhalb des Zentralen-Nerven-Systemes beschäftigen, sind veröffentlicht worden, auf die in der hier vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen werden kann (13,21,22,83).

2.2.2.6 Multidisziplinäre Behandlung beim Apert-Syndrom

Die Therapie kraniofazialer Dysostosen verlangt nach einem interdisziplinären Zusammenwirken von verschiedenen Fachrichtungen, um ein optimales Resultat für den Patienten zu erzielen.

Mühlbauer unterteilte die interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für kraniofaziale Chirurgie in eine operative und konservative Gruppe (76).

Zur operativen Gruppe zählt er die plastische Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie, Neurochirurgie und Anästhesie, während die konservative Gruppe die Kieferorthopädie, Röntgendiagnostik, Pädiatrie, Neurologie, Ophtalmologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Genetik, Psychologie und Sprachtherapie umfasst.

Tabelle VI. Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft für kraniofaziale Chirurgie nach Mühlbauer (76)

Operative Gruppe	Konservative Gruppe
Plastische Chirurgie	Kieferorthopädie
Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie	Pädiatrie
Neurochirurgie	Röntgendiagnostik
Kinderchirurgie	Neurologie
Anästhesie	Ophtalmologie, HNO Genetik, Psychologie, Sprachtherapie

Die Indikation zur Behandlung von kraniofazialen Dysostosen ergibt sich aus

a. funktionellen Störungen:

- Hirndruck mit Gefahr für Gehirn und Sehnerv bei Kraniosynostosen
- Atemwegsstenosen bis hin zur totalen Verlegung des Nasopharynx im Sinne einer Pseudochoanalatresie durch eine ausgeprägte Mittelgesichthypoplasie mit Retrusion
- Korrektur von Dysgnathien mit Ernährungs- und Sprachstörungen

b. ästhetischen Gründen:

- entwicklungsbedingte Malformationen, die Persönlichkeitsentwicklung und psychosoziale Eingliederung beeinflussen können.

Das Zusammenspiel der genannten, unterschiedlichen Fachdisziplinen bedarf einer organisierten Leitung und Koordination, damit ein funktionelles Zusammenwirken des Teams ermöglicht ist.

Die interdisziplinäre Arbeit von Kieferorthopädie und chirurgischer Fachdisziplin ist von Bedeutung, da über die kephalometrischen Analysen Wachstumsentwicklungen und Deformierung bestimmter Skelettabschnitte innerhalb des Gesichtsschädels Aussagen getroffen werden können, die spätere chirurgische Vorgehensweisen beeinflussen können.

Diagnostische und therapeutische Erfahrungen der Kieferorthopädie ermöglichen eine systematische Zusammenarbeit bei kieferorthopädisch-chirurgischen Problemen, wie die beim Apert-Syndrom anzutreffenden skelettalen Disharmonien (47).

Die Therapie sollte beim Vorliegen einer kraniofazialen Anomalie frühestmöglich beginnen. Mühlbauer et al. sehen hierfür das erste Lebensjahr, vorzugsweise die ersten sechs Monate als idealen Zeitpunkt an (77).

Die Behandlungsdauer bzw. die Betreuung des Patienten durch die unterschiedlichen Fachdisziplinen kann bis in das Erwachsenenalter andauern.

Der Kieferorthopäde kann zu Beginn der Primär-Behandlung, ähnlich der Betreuung von LKG-Patienten, günstig auf die Therapie einwirken.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung sollte er mittels orthopädisch sowie orthodontisch angewandter Kräfte das Erkennen, Verhüten und Behandeln von dentalen bis zu basalen Problemen als seine Behandlungsaufgabe betrachten.

Über die angewandten chirurgischen Techniken bei kraniofazialen Synostosen sind bisher noch keine Langzeitstudien bezüglich des Mittelgesichtswachstum bekannt, so daß noch keine generellen Behandlungsprinzipien für dieses Krankheitsgeschehen existieren (48).

Die verschiedenen Zentren für kraniofaziale Chirurgie wenden unterschiedliche Operationstechniken an, die in der Literatur kontroversdiskutiert werden (35,36,44,48,50,76,76,76,88).

So ist 1950 über die erste erfolgreiche Le Fort III Osteotomie bei einem Patienten mit Hypoplasie des Mittelgesichtes berichtet worden (38).

Durch die Konzepte Tessiers der Wiedereröffnung von Synostosen im Gesichtsschädelbereich (operative Sprengung prämaturer Synostosen), mit der totalen Ablösung des knöchernen Gesichtsschädels vom Hirnschädel entlang der Le-Fort-Frakturlinien mit gleichzeitigem intra- und extrakraniellm Vorgehen wurde eine Basis zur Behandlung der kraniofazialen Dysostosen geschaffen (98).

Mühlbauer und Mitarbeiter entwickelten eine Operationsmethode der einzeitigen totalen Mobilisierung des Gesichtsschädels und Hirnschädels im Säuglingsalter bei schweren Fällen von kraniofazialer Synostose (76).

Innerhalb der Operation wird eine radikale Streifenresektion der vorzeitig verknöcherten Koronar- und Spheno-pterygo-maxillo-zygomatischen-Nähte bis zur Fissura pterygopalatina vorgenommen, Modellierung und Vorschub des Stirnbeins und gleichzeitiger en bloc Osteotomie mit Mobilisation der Orbitae und des Mittelgesichtsskelettes nach Tessier und Oritz-Monasterio (76).

Um das Problem der Retrusion des Mittelgesichtes und des intrinsischen Wachstums-Defizites zu behandeln, ist über den Einsatz von Distraktions-Apparaturen beim Apert-Syndrom berichtet worden (35).

Die chirurgische sowie die konservative Behandlung dauert über mehrere Jahre an, so daß ein konzentriertes Zusammenarbeiten der unterschiedlichen Spezialisten notwendig ist (50).

2.3 Röntgenkephalometrie

2.3.1 Allgemein

Die Röntgenkephalometrie stellt ein wichtiges Instrument innerhalb der Kieferorthopädie dar, welche zu diagnostischen Zwecken, zur Kontrolle der Therapie und zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses benutzt wird. Es kann mit ihrer Hilfe eine subjektive Bewertung der kraniofazialen Morphologie mittels angulären und linearen Messungen objektiviert werden (96).

Ein standardisiertes Aufnahmeverfahren entwickelten zeitgleich Hofrath in Deutschland und Broadbent in Amerika, wodurch ein Vergleich von Fernröntgenseitenbildern ermöglicht wurde (12,43). So konnte das Verständnis für Fehlbildungen des Gebisses und der Anatomie des Schädels weiter differenziert werden. Dies wurde durch Ausarbeitung der Diagnostik kraniofazialer Morphologie unterstützt, wobei das Fernröntgenseitenbild für die kieferorthopädische Praxis zunehmend an Bedeutung gewann (91).

Bei Erstellung einer Fernröntgenaufnahme, die in der Norma lateralis (FRS), Norma frontalis (PA) und der Norma basilaris möglich ist, wird ein dreidimensionales Objekt mittels Röntgenstrahlen zweidimensional auf einen Film projiziert.

Die quantitative Auswertung eines Fernröntgenbildes in sagittaler und vertikaler Ebene erlaubt:

1. eine Aussage über Größe und Form der einzelnen Bestandteile des Viszerokraniums und ihre Lage zueinander,
2. einen Vergleich der Individuen durch Gliederung charakteristischer Merkmale für regelrechte und fehlerhafte Befunde,
3. eine Information über die Veränderung der einzelnen Teile des Viszerokraniums während seiner Entwicklung bei unbeeinflusstem und beeinflusstem Wachstum (46).

Durch Weiterentwicklung röntgenkephalometrischer Techniken und der Kombination von Röntgenaufnahmen mit Implantation kleiner, metallischer Stifte in

wachstumsstabile Knochenregionen der Mandibula und der Maxilla konnten durch longitudinale, kephalometrische Untersuchungen Aussagen über die Entwicklung des Viszerokraniums, sowie der Schädelbasis getroffen werden (7,8,9,10).

Speziell aus kieferorthopädischer Sichtweise rückt so die Frage nach Grösse und Richtung des kraniofazialen Wachstums sowie der Wachstumszeit in den Mittelpunkt diagnostischer Analysen (30).

2.3.2 Röntgenkephalometrie bei Säuglingen

Die konventionellen Analysen und Aufnahmeverfahren werden ab dem vierten Lebensjahr angewendet, da eine gewisse Mitarbeit (Compliance) von Seiten des Patienten benötigt wird, um eine korrektes, auswertbares Bild zu erhalten. Jedoch sind im Krankheitsgeschehen der Kraniosynostosen schon frühzeitig, noch im Säuglingsstadium, zur Sicherung der Diagnose und gleichzeitig als therapeutisches Hilfsmittel Fernröntgenaufnahmen in der Norma frontalis und der Norma lateralis nötig.

So entwickelten erstmals Pruzansky und Lis ein Verfahren zur Aufnahme von Röntgenbildern bei Säuglingen, um das kraniofaziale Wachstum bei Patienten mit kongenitalen, kraniofazialen Anomalien zu beobachten (85). Es folgten einige weitere Veröffentlichungen über Aufnahmeverfahren bei Säuglingen (32,55,68), wobei nur wenig auf eine spezielle, kephalometrische Analyse bei Säuglings- und Kleinkindschädeln eingegangen wird.

Die Schwierigkeit röntgenkephalometrischer Untersuchungen bei Säuglingen liegt in der Minimierung von Doppelprojektionen innerhalb des Röntgenbildes durch mangelnde Fixierungsmöglichkeit des Säuglingsschädels, wobei von einigen Autoren spezielle KephaloSTATen entwickelt wurden (32,68,85). Aufgrund fehlender Compliance der Patienten wurde in der Literatur auch die Sedierung während röntgenologischer Aufnahmen diskutiert (68,85).

Ein weiteres Problem, welches sich auf die spätere kephalometrische Analyse auswirkt, ist die in dieser Entwicklungsphase schwer zu definierende Unterkieferlage.

Eine exakt reproduzierbare Unterkieferposition über die Okklusion definiert ist nicht möglich, so daß die Lage der Mandibula zum Gesichtsschädel während der Projektion stark von der Stellung des Kopfes abhängig ist (32).

Desweiteren wird in der Literatur noch neben dem radiographischen Fehler und dem Identifikationsfehler der Messfehler diskutiert, der durch fehlerhafte Erfassung der Position eines Messpunktes, z.B. durch inkorrektes Ablesen, auftritt (89).

Der röntgentechnisch bedingte Fehler setzt sich zusammen aus der ungenauen Justierungsmöglichkeit des Patienten, des Aufnahmeverfahrens bei liegendem Patienten, und der Verzerrungen während der Strahlenexposition wegen ungenügender Fähigkeit zur Mitarbeit von Seiten des Patienten.

Der projektorisch bedingte Fehler entsteht durch inkorrekte Interpretation der anatomischen Strukturen aufgrund der im Säuglingsstadium noch sehr geringen Entwicklung der Nasennebenhöhlen und damit geringer Pneumatisation des Schädels, so dass es zu zahlreichen Überlagerungen skelettaler Anteile des Schädels kommt.

3 Material und Methode

3.1 Klinischer Teil

3.1.2 Patientenkollektiv

Die untersuchten Patienten sind alle klinisch nach ihrem Phänotyp dem Apert-Syndrom zuzuordnen und wurden zur operativen Therapie in der Klinik für Plastische- und Handchirurgie und Zentrum für Schwerbrandverletzte des Akademischen Lehrkrankenhauses München Bogenhausen der Technischen Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Mühlbauer vorstellig.

Für die Untersuchung konnten aus einem Patientengut von 33 Patienten 24 für eine präoperative, röntgenkephalometrische Analyse sowie für eine molekulargenetische Untersuchung herangezogen werden.

Die Röntgenaufnahmen erfolgten in der kinderröntgenologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. D. Färber.

Es wurde 10ml EDTA Blut für die molekulargenetische Untersuchung an allen 24 Patienten abgenommen.

Von den 24 zur vorliegenden Untersuchung ausgewählten Patienten sind 12 dem weiblichen und 12 dem männlichen Geschlecht zuzuordnen. Die präoperative Röntgendiagnostik fand frühestens im 4. und spätestens im 13. Lebensmonat, durchschnittlich im 5. Lebensmonat statt.

In den folgenden Tabellen wurden die Patienten nach dem Geschlecht und nach der Altersgruppe eingeteilt:

1. nach dem Geschlecht:

Geschlecht	Anzahl
Weiblich	12
Männlich	12
Gesamt	24

2. nach Altersgruppen:

Altersgruppe	Anzahl
4-6 Monate	19
7-13 Monate	5
Gesamt	24

3.1.3 Röntgenkephalometrie

3.1.3.1. Allgemein

Für die Untersuchung lagen von allen Patienten präoperative Fernröntgenseitenbilder vor, deren Auswertung in Anlehnung an die kephalometrische Analyse von Hasund und Steinhäuser/ Janson erfolgte (93,96).

Die Röntgenbilder wurden bei liegendem Patienten in der Norma lateralis angefertigt. Zur Fixierung des Schädels wurden gepolsterte Kunststoffarme benutzt, um während der Röntgenstrahlenexposition die Bewegungsfreiheit des Patienten soweit zu reduzieren, daß eine weitestgehend verzerrungsfreie Projektion erzielt werden konnte.

Nachfolgend wurden die Fernröntgenseitenbilder in der Poliklinik für Kieferorthopädie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Frau Prof. Dr. I. Rudzki-Janson analysiert.

Um den Messfehler bei der Bestimmung der einzelnen Referenzpunkte innerhalb der Röntgenbilder zu minimieren, wurde jedes einzelne Röntgenbild sechs mal durchgezeichnet und ausgewertet, damit eine höhere Zuverlässigkeit zur Identifikation der einzelnen Variablen erzielt wurde (4).

Dadurch konnte eine eindeutigere, klinische Aussage über die kraniofaziale Morphologie anhand der konstruierten Winkel und Indizes getroffen werden (5). Konnten die Werte nicht exakt ermittelt werden oder wichen sie innerhalb der intraindividuellen Messungen zu stark voneinander ab, wurden sie nicht gewertet.

Infolge der Divergenz des Strahlenbündels während einer Röntgenaufnahme werden die Schädelstrukturen vergrößert abgebildet. Daher wurden keine Streckenmessungen in die Auswertung miteinbezogen, sondern nur Verhältnisse von Strecken im Sinne von Indizes errechnet, um diesen Projektionsfehler nicht in die Analyse miteinzubeziehen.

Es folgt eine Definition der klinischen Variablen, die zur kephalometrischen Analyse verwendet wurden unter besonderer Berücksichtigung der anatomischen und entwicklungsbedingten Verhältnisse sowie deren Anwendbarkeit bei Säuglingsschädeln.

3.1.3.2 Klinische Aussage der Variablen

•Winkel

SNA

Der SNA-Winkel beschreibt die sagittale Position der Maxilla in Abhängigkeit zur anterioren Schädelbasis. Der A-Punkt ist als tiefster Punkt in der Median-Sagittal-Ebene aufzufinden, zwischen der Kontur der Spina nasalis anterior und dem am weitesten ventral gelegenen Punkt des Processus alveolaris.

SNlo

Hierdurch wird die sagittale Position des Mittelgesichtes in Relation zur anterioren Schädelbasis charakterisiert. Der Infraorbital-Punkt wird als Tangentialpunkt vom Nasion an den ventralsten Teil der Orbitakrümmung beschrieben.

IoNA

Der IoNA-Winkel gibt Auskunft über die sagittale Position des Mittelgesichtes zur NA-Linie d.h. zum maxillären Prognathiegrad.

NSBa

Der Schädelbasiswinkel NSBa beschreibt die Abknickung der Schädelbasis und damit die Relation des Clivus zur anterioren Schädelbasis.

Es besteht ein morphologischer Zusammenhang zwischen dem NSBa-Winkel und dem Gesichtsschädel, da es eine enge Lagebeziehung des Clivus und der Fossa articularis in der Sagittalebene gibt. Damit hängt über die Kiefergelenke auch die sagittale Position der Mandibula mit dem NSBa-Winkel zusammen.

Kleine Winkel drücken als Zeichen der anterioren Clivuslage den prognathen Bereich aus, grosse Winkel als Zeichen der posterioren Clivuslage den retrognathen Bereich.

Da das Auffinden des Basion als der am weitesten posterior und kaudal gelegene Punkt des Clivus in der Median-Sagittal-Ebene bei Säuglingen aufgrund von Überlagerung weiterer Strukturen und Verzerrungen innerhalb der Projektion während der Röntgenstrahlenexposition recht schwierig ist, wurde zur Kontrolle beachtet, dass sich der Punkt ca. 1 cm kranial des Dens axis und etwa 1cm dorsal des Punktes Articulare befindet.

SNSP'

Der SNSP'-Winkel beschreibt die sagittale Position des Keilbeines in Relation zur anterioren Schädelbasis. Hierdurch kann klinisch unter Einbeziehung weiterer Variablen zur Beschreibung der Maxilla die Lage sowie Ausdehnung des Mittelgesichtes charakterisiert werden.

So kann bei einer prognathen Lage des Keilbeines, die mit einem kleinen SNA-Winkel einhergeht, auf eine deutliche Verringerung der Ausdehnung des Mittelgesichtes in anterior-posteriorer Richtung geschlossen werden.

NL-NSL

Der Winkel NL-NSL drückt in vertikaler Relation den Neigungsgrad (Inklination) der Maxilla in Bezug auf die anteriore Schädelbasis aus.

Gn-tgo-Ar

Hierdurch wird die Form des Unterkiefers ausgedrückt, wobei der Kieferwinkel die Relation des Ramus zum Corpus mandibulae beschreibt.

•Strecken

NSL

Die Schädelbasislinie, als Verbindung vom Nasion zur Sella, charakterisiert die kranial vom Gesichtsskelett liegende anteriore Schädelbasis. Sie dient als Hauptreferenzebene.

NL

Die Nasallinie wird durch die Punkte Spina nasalis anterior und das Pterygomaxillare (Pm) gebildet. Sie charakterisiert die Oberkieferbasis, auch Spinaebene genannt.

Der Bereich der Spina nasalis anterior erscheint häufig nach kranial oder kaudal abgebogen. Dann ist es zweckmässig, den gerade verlaufenden Schatten des Nasenbodens mit in die Überlegung bei der Konstruktion der Nasallinie einzubeziehen. Starke Auswölbungen im Bereich der Oberkieferhöhle können jedoch auch diese Hilfsbeurteilung verschleiern. Dann muss ein Annäherungswert bestimmt werden. Dies trifft besonders häufig bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten zu, die als Symptom innerhalb des Apert-Syndromes auftreten können.

SBa

Verbindung der Punkte Sella (S) und Basion (Ba) , welche die dorsal-kraniale Begrenzung des knöchernen Gesichtsschädels durch die anteriore Schädelbasis beschreibt.

N-NL

Strecke der Nasion-Maxillalinie (Verbindung der Punkte N und A) bis zum Schnittpunkt mit der Nasallinie (NL). Sie informiert über die Grösse der vorderen anterioren Gesichtshöhe.

⊥NSL-Pm

Es wird ein Lot von der Schädelbasislinie (NSL) bis zum Pterygomaxillare (PM) gefällt. Dadurch erhält man eine Auskunft über die hintere Gesichtshöhe.

Ba-Pm

Durch die Verbindung des Basion (Ba) mit dem Pterygomaxillare (Pm) wird die Ausdehnung des Nasopharyngealraumes in der Median-Sagittal-Ebene definiert.

NBa

Drückt die Gesamtlänge der Schädelbasis aus durch Verbinden der beiden Punkte Nasion (N) und Basion (Ba).

ML

Die Mandibularlinie als Tangente ausgehend vom Gnathion (Gn) an die am weitesten nach kaudal vorspringende Prominenz des horizontalen Unterkieferastes im Angulusbereich, charakterisiert die Unterkieferbasis.

MT

Die Tangente des Ramus ascendens vom Artikulare (Ar) an die am weitesten nach dorsal vorspringende Prominenz des Unterkieferastes im Angulusbereich beschreibt die posteriore Begrenzung des Unterkieferkörpers.

•Indizes

NL/ NSL

Gibt das Verhältnis von der Länge der Maxilla (NL) zur anterioren Schädelbasis (NSL) in der Median-Sagittal-Ebene wieder.

\perp NSL-Pm/

N-NL

Charakterisiert das Verhältnis der hinteren Gesichtshöhe (\perp NSL-Pm) zur vorderen anterioren Gesichtshöhe (N-NL) und gibt so Auskunft über die Inklination der Maxilla zur anterioren Schädelbasis.

NL/

Ba-Pm Hierdurch wird die Länge der Oberkieferbasis (NL) zur Länge des Nasopharyngealraumes in der Sagittalebene beschrieben. Dadurch kann zum einen auf eine maxilläre Hypo- oder Hyperplasie unter Einbeziehung des SNA- Winkels geschlossen werden, zum anderen läßt sich so eine Verengung des Nasopharyngealraumes nachweisen.

NL/ NBa

Oberkieferbasis (NL) zur Gesamtlänge der Schädelbasis (NBa)

SBa/ NSL

Länge des Clivus (SBa) zur anterioren Schädelbasis (NSL)

MT/ ML

Es wird der Ramus mandibulae, durch die Punkte Artikulare und tgo definiert, zum Corpus mandibulae (ML), festgelegt durch die Punkte Gnathion und tgo, analysiert. Hierbei ist darauf zu achten, daß durch unterschiedlich weite Mundöffnung während der Projektion der Punkt Artikulare eine weite Streuung hinsichtlich seiner Lokalisation aufweisen kann.

NL/ ML

Oberkieferbasis (NL) zur Länge des Corpus mandibulae (ML).

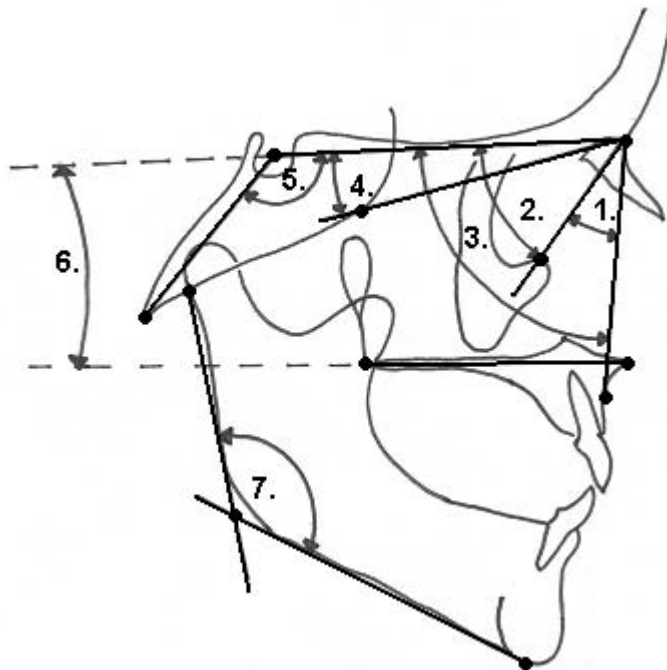
ML/ NSL

Verhältnis des Corpus mandibulae (ML) zur anterioren Schädelbasis (NSL).

3.1.3.3 Graphische Darstellung der konstruierten Winkel

Legende der Winkel:

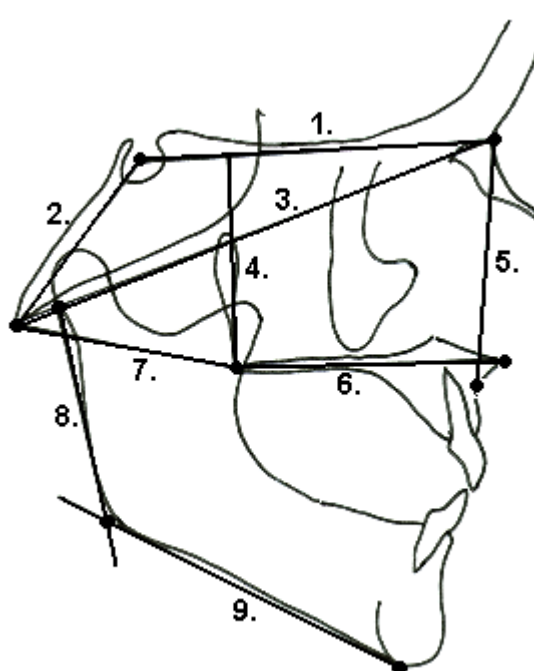
1. IoNa
2. SNlo
3. SNA
4. SNSP'
5. NSBa
6. NL-NSL
7. Gn-tgo-Ar



3.1.3.4 Graphische Darstellung der Strecken

Legende der Strecken:

1. NSL
2. SBa
3. NBa
4. \perp NSL-Pm
5. N-NL
6. NL
7. Ba-Pm
8. MT
9. ML



Aus den Strecken resultierende Indizes:

- | | |
|------------------------|------------|
| - NL/ NSL | - SBa/ NSL |
| - \perp NSL-Pm/ N-NL | - MT/ ML |
| - NL/ Ba-Pm | - NL/ ML |
| - NL/ N-Ba | - ML/ NSL |

3.2 Molekulargenetischer Teil

Die molekulargenetische Untersuchung erfolgte am Institut für Humangenetik (Direktor: Prof. Dr. U. Müller) des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Aus den Blutproben der Patienten wurde DNA gewonnen, die mittels einer Polymerase-Ketten-Reaktion vervielfältigt wurde und auf Veränderungen im identifizierten Genort des FGFR2-Gens durch eine DNA-Sequenzierung untersucht wurden.

Die DNA-Sequenzierung mittels enzymatischer Methoden basiert auf einer Neusynthese von DNA an einer einzelsträngigen Matrize und dem zufälligen Einbau eines modifizierten Nukleotids, das zu einem Abbruch der Synthese führt.

An eine DNA-Matrize greift ein komplementärer Sequenzierungsprimer (synthetisch hergestellte Oligonukleotide) an einem spezifischen Abschnitt auf der DNA-Matrize an, der an den zu untersuchenden Bereich angrenzt, innerhalb welchem die Mutation vorliegt.

In vier verschiedenen Reaktionsansätzen kommt es durch die Zugabe eines modifizierten Nukleotids zu einer gezielten, aber statistisch verteilten Unterbrechung der Komplementärstrang-Synthese (Kettenabbruch-Verfahren), wodurch DNA-Fragmente des Komplementärstranges entstehen, die sich in ihrer Länge nur durch ein einziges Nukleotid unterscheiden können.

Die neusynthetisierten Fragmente werden durch Fluoreszenzfarbstoffe markiert und lassen sich durch eine Gelelektrophorese auftrennen, wodurch sich schließlich die Sequenz des Komplementärstranges anhand des spezifischen Bandenmusters ablesen lässt (52,78,97).

3.3 Statistische Auswertung

Entsprechend dem orientierenden Charakter der Untersuchung wurde das Signifikanzniveau auf $\alpha=0.05$ festgesetzt. Dies bedeutet, daß man akzeptiert sich in 5 von 100 Tests mit der Testaussage (z.B. daß ein Unterschied zwischen Stichproben besteht) zu irren.

Das Ergebnis jedes statistischen Tests ist ein sogenannter p-Wert, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit mit der die Nullhypothese (Hypothese des nicht vorhandenen Unterschiedes zwischen den Stichproben) zurückgewiesen werden kann. Mit anderen Worten bedeutet dies, daß Unterschiede zwischen den Stichproben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p statistisch zu sichern sind. Liegt dieser p-Wert unterhalb des gewählten Signifikanz-Niveaus so wird der Unterschied als signifikant bezeichnet.

Test-Wahl

In der vorliegenden Untersuchung wurde für die Sicherung von Unterschieden zwischen 2 Stichproben bei Daten mit Messwert-Skalenniveau der t-Test benutzt, falls die Voraussetzungen für seine Anwendung gegeben waren, d.h. es wurde überprüft ob die Daten der untersuchten Variable eine Gauss'sche Normalverteilung aufweisen (Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, $p=0.05$) und ob Varianz-Homogenität herrscht (Barlett-Test, $p=0.05$). Auf diese Weise wurde sichergestellt, daß das Ergebnis valide ist.

War eine diese Voraussetzungen nicht erfüllt so wurde ersatzweise als sog. nicht-parametrischer Test der Wilcoxon-Test benutzt welcher für Daten mit ordinalem Skalenniveau indiziert ist.

In den Fällen wo der Gesamtstichprobenumfang kleiner als $N=20$ war wurde ein moderner, auf permutatorischen Algorithmen beruhender Randomisierungstest nach Fisher-Pitman eingesetzt, welcher den Vorteil hat, daß für die Validität des Ergebnisses keinerlei Testvoraussetzungen an die Verteilungsform zu erfüllen sind.

4 Ergebnisse

4.1 Molekulargenetischer Teil

4.1.1 Mutationsanalyse

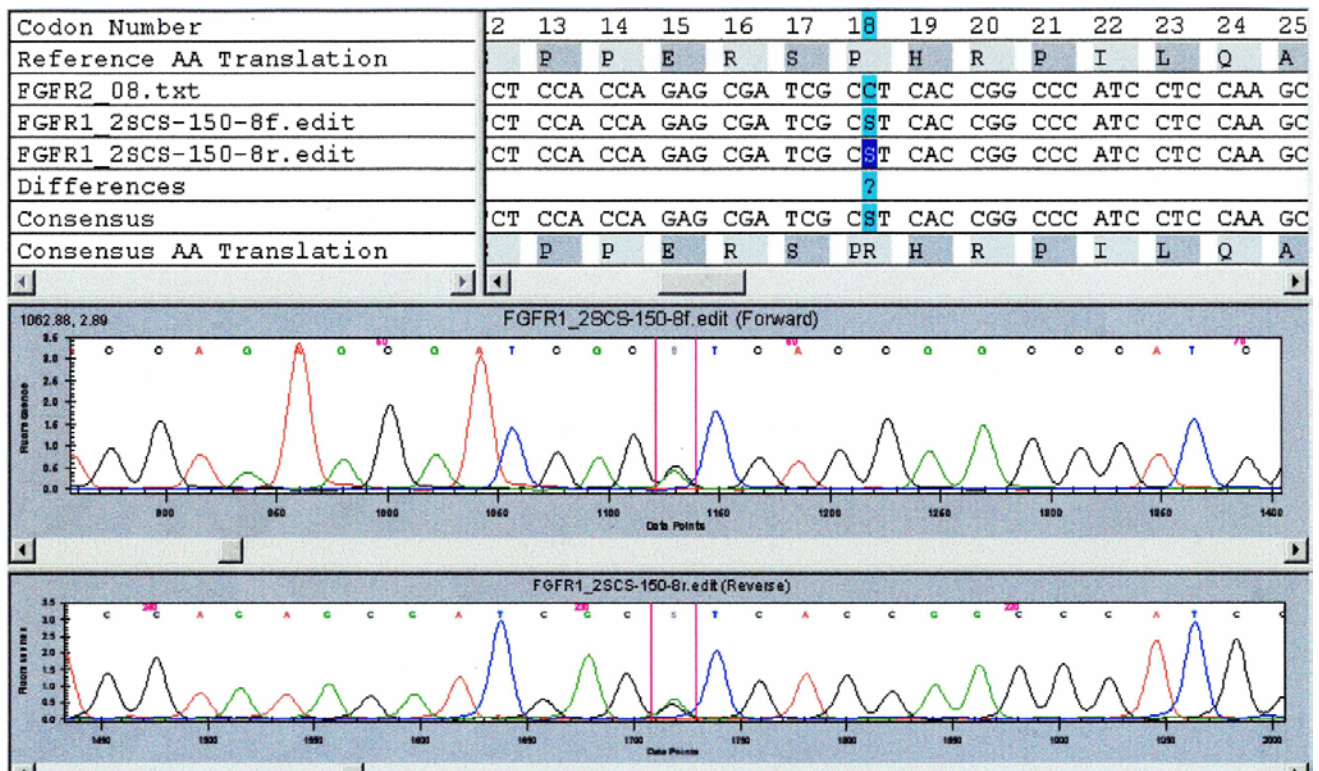
Bei der DNA-Sequenzierung des FGFR2 Gens, Exon 7 (Chromosom 10q25.3-q26) konnten von den 24 Patienten 16 (66,67%) der Ser-252→Trp Mutation und 8 (33,33%) der Pro-253→Arg Mutation zugeordnet werden.

Mutation	Anzahl
252	16
253	8
Gesamt	24

In den folgenden Abbildungen ist das Ergebnis einer DNA-Sequenzierung mit fluoreszenzmarkierten Nucleotiden dargestellt.

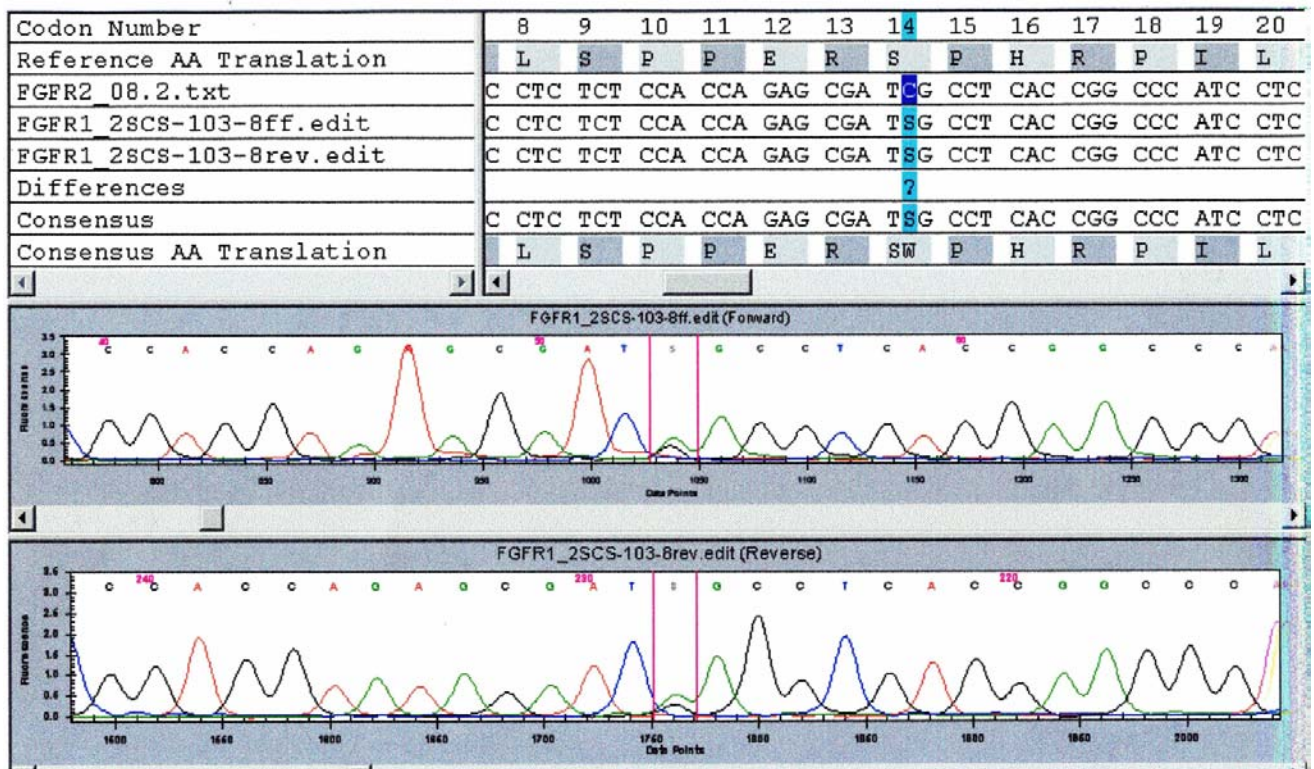
4.1.2 Apert-Syndrom: 253 Mutation

Bei der Sequenzierung von Exon 5 (7) von FGFR2 konnte an Position 758 der genomischen Sequenz der Nukleotidaustausch C→G (CCT→CGT) nachgewiesen werden. Dies führt zu einem Austausch der Aminosäure Pro an Position 253 zu einem Arg. Diese Mutation wurde bisher nur bei Patienten nachgewiesen, deren klinische Symptome dem Apert-Syndrom zuzuordnen waren.



4.1.3 Apert-Syndrom: 252 Mutation

Bei der Sequenzierung von Exon 5 (7) von FGFR2 konnte an Position 755 der genomischen Sequenz der Nukleotidaustausch C→G (TCG→TGG) nachgewiesen werden. Dies führt zu einem Austausch der Aminosäure Ser an Position 252 zu einem Trp. Diese Mutation wurde bisher nur bei Patienten nachgewiesen, deren klinische Symptome dem Apert-Syndrom zuzuordnen waren.



4.1.4 Patientengeschlecht

Innerhalb der 252 Mutation waren 6 Patienten dem männlichen Geschlecht zuzuordnen und 10 dem weiblichen Geschlecht.

Bei der 253 Mutation waren 6 Patienten männlich und 2 weiblich.

Mutation	m.	w.
252	6	10
253	6	2
Gesamt	12	12

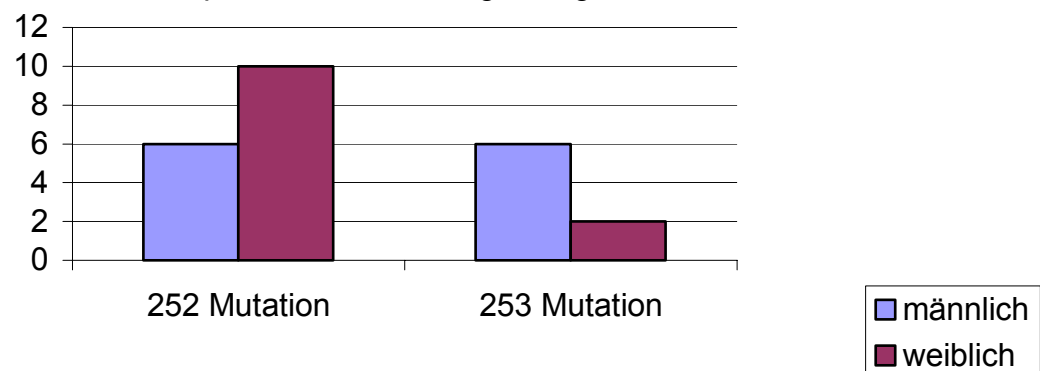
4.1.5 Patientenalter

Es konnte eine Unterteilung nach Patientenalter durchgeführt werden, innerhalb derer 11 Patienten der 252 Mutation und 8 Patienten der 253 Mutation der Altersgruppe 0-6 Monaten einzuordnen waren.

Mutation	0-6 M.
252	11
253	8
Gesamt	19

In der folgenden Tabelle sind alle 24 Patienten nach Geschlecht und Mutation aufgelistet.

Geschlechtsspezifische Verteilung bezüglich der Mutation

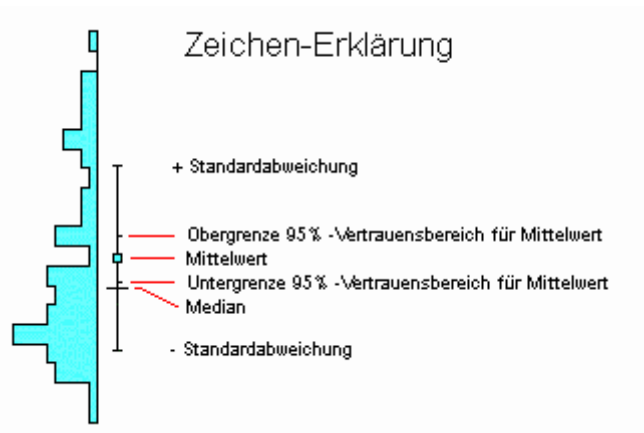


4.2 Kephalmetrischer Teil

4.2.1 Legende

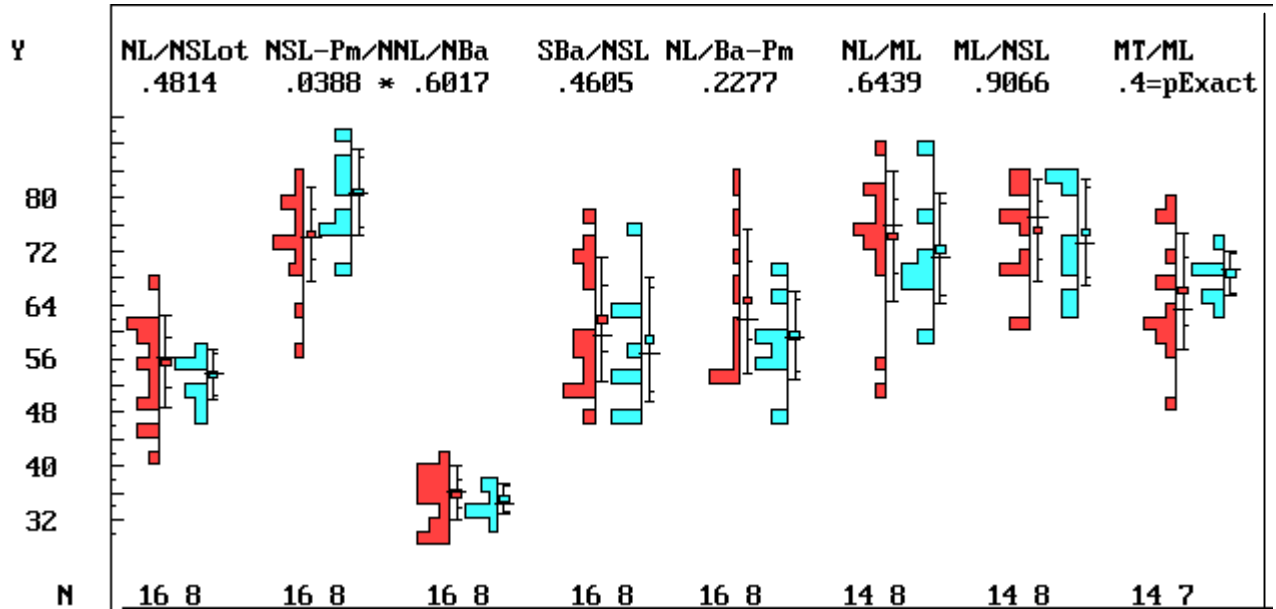
N.....Stichprobenumfang
Mean.....Mittelwert
SD.....Standardabweichung
Median.....Medianwert

Das Ergebnis des t-Tests beim Vergleich von 2 Gruppen (= p(t)) ist unterhalb des Variablennamen angegeben. Bei geringem Stichprobenumfang wurde stattdessen ein moderner Randomisierungstest nach Fisher-Pitman berechnet (= pExact).



4.2.2 Indizes der Gruppe I (252 Mutation) zur Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die kephalometrischen Indizes aller Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Indizes aller Patienten mit der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

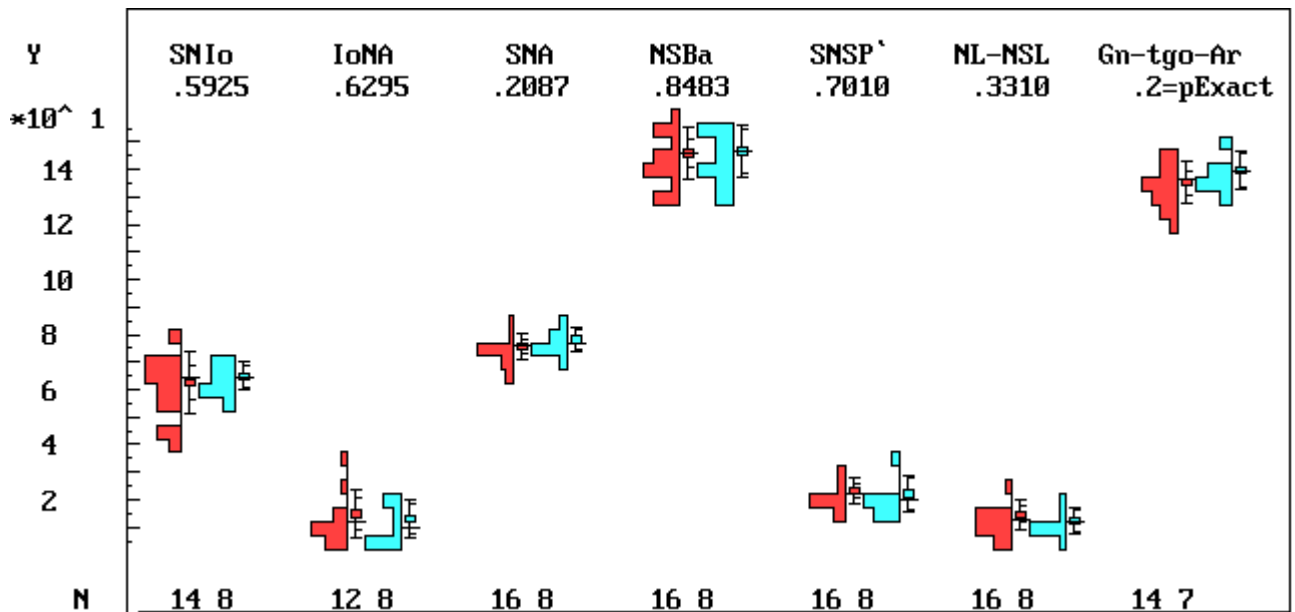


	NL / NSL	Lot NSL- Pm / N-NL	NL / NBa	SBa / NSL	NL / Ba-Pm	NL / ML	ML / NSL	MT / ML
Mean								
Gr. I	55,52	74,57	35,93	61,91	64,63	74,24	75,17	66,11
Gr. II	53,65	80,80	35,13	58,89	59,50	72,35	74,78	68,69
SD								
Gr. I	6,89	6,99	4,00	9,28	10,78	9,81	7,68	8,70
Gr. II	3,81	6,32	2,18	9,23	6,47	8,19	7,96	3,35
Median								
Gr. I	56,3	74,05	36,3	59,60	61,86	75,84	76,99	63,36
Gr. II	53,83	80,71	34,26	56,64	59,13	71,05	73,34	69,45

Es konnte ein signifikanter Unterschied (3,8%) hinsichtlich des \perp NSL-Pm/ N-NL Index ermittelt werden.

4.2.3 Winkelmessungen der Gruppe I (252 Mutation) zur Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die Winkelmessungen aller Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Winkelmessungen aller Patienten mit der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

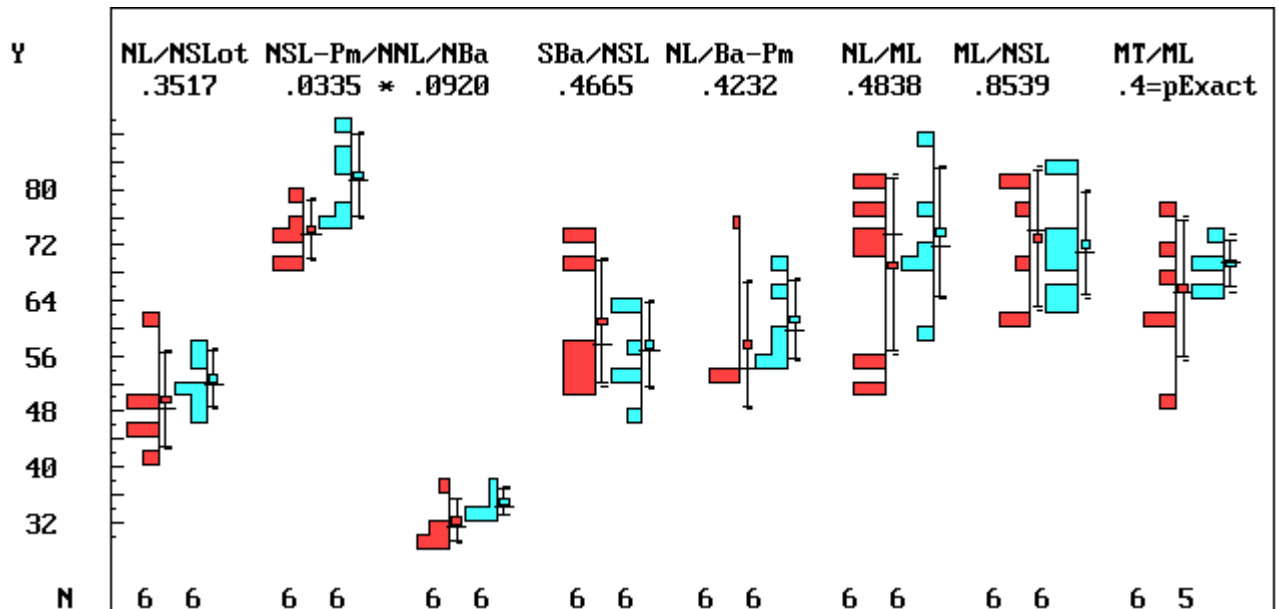


	SNIo	IoNA	SNA	NSBa	SNSP'	NL-NSL	Gn-tgo-Ar
Mean							
Gr. I	62,50	44,87	75,74	145,70	23,14	14,52	135,3
Gr. II	64,82	42,95	78,23	146,50	22,12	12,29	139,7
SD							
Gr. I	11,15	8,94	4,48	9,33	4,67	5,47	7,60
Gr. II	5,08	6,85	4,29	9,49	6,79	4,48	6,95
Median							
Gr. I	64,16	12,05	75,75	145,7	22,04	12,56	136,3
Gr. II	64,66	9,82	76,54	146,3	20,02	11,83	139,4

Zwischen den Gruppen konnten in Bezug zu den kraniofazialen Winkelmessungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

4.2.4 Indizes der männlichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den männlichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die kephalometrischen Indizes aller männlichen Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Indizes aller männlichen Patienten mit der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

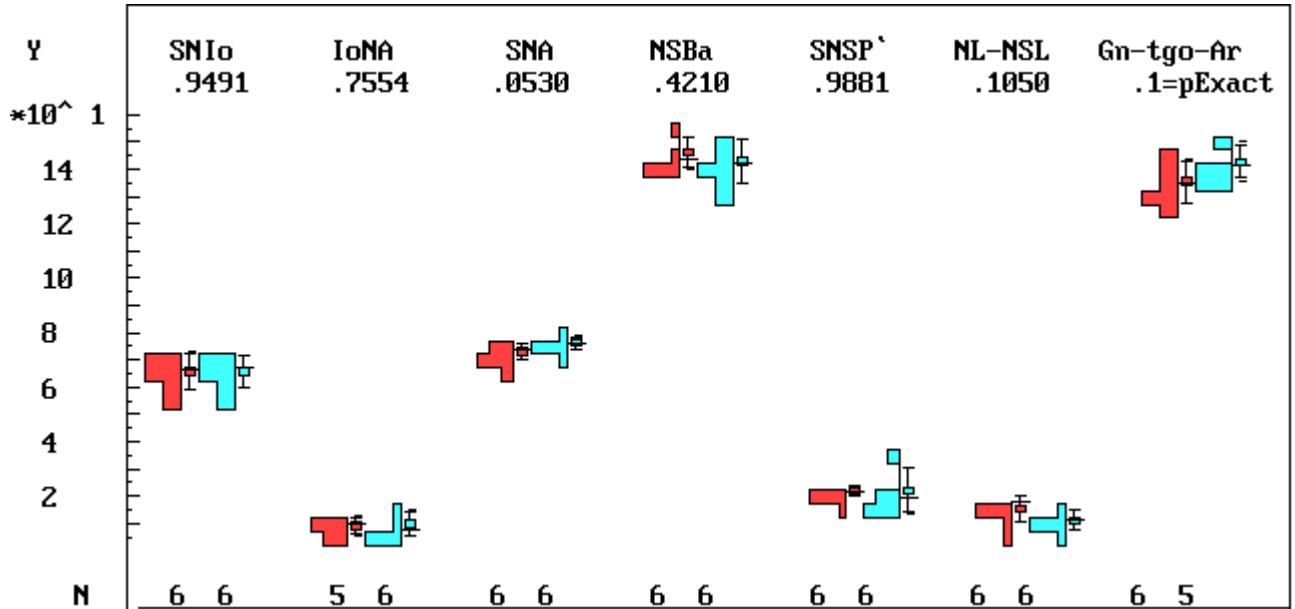


	NL / NSL	Lot NSL- Pm / N-NL	NL / NBa	SBa / NSL	NL / Ba-Pm	NL / ML	ML / NSL	MT / ML
Mean								
Gr. I	49,70	74,33	32,23	60,91	57,70	69,13	73,02	65,72
Gr. II	52,79	82,00	35,02	57,67	61,27	73,82	72,12	69,39
SD								
Gr. I	6,69	4,19	3,03	8,77	8,91	12,43	9,83	9,90
Gr. II	4,08	5,90	1,89	6,03	5,72	9,14	7,36	3,39
Median								
Gr. I	48,36	73,68	31,37	57,74	54,28	73,56	74,25	65,29
Gr. II	51,74	81,32	34,26	56,64	59,69	71,74	70,93	69,49

Es war ein geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich des \perp NSL-Pm/ N-NL Index feststellbar. Der Index unterbot mit 3,35% das Signifikanzniveau von pExact = 5%.

4.2.5 Winkelmessungen der männlichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den Winkelmessungen aller männlichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die Winkelmessungen aller männlichen Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Winkelmessungen aller männlichen Patienten der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

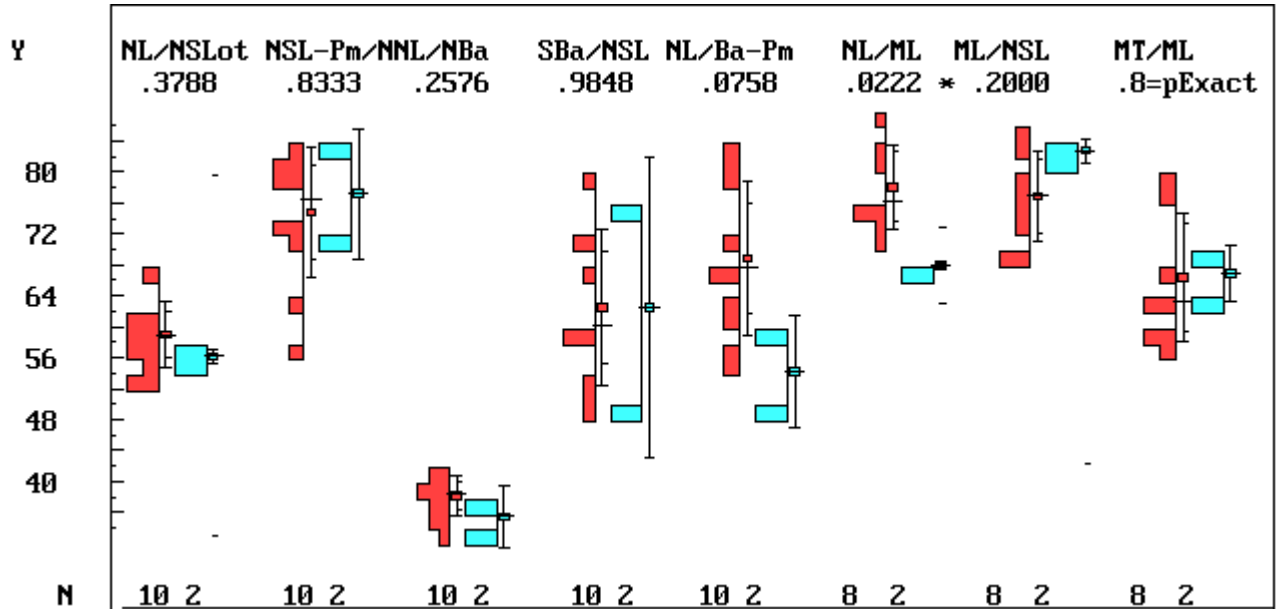


	SNIo	IoNA	SNA	NSBa	SNSP'	NL-NSL	Gn-tgo-Ar
Mean							
Gr. I	65,86	8,94	72,94	146,1	21,83	15,31	135,4
Gr. II	65,65	9,93	76,18	142,9	22,13	11,10	142,6
SD							
Gr. I	6,58	2,86	2,86	5,58	1,88	4,75	7,78
Gr. II	5,58	4,50	2,36	7,85	8,02	3,53	5,92
Median							
Gr. I	66,58	9,98	73,71	143,7	21,80	17,62	134,7
Gr. II	66,90	7,73	76,22	142,1	19,42	11,60	141,1

Beim Vergleich der Winkelmessungen aller männlichen Patienten aus der Gruppe I mit der 252 Mutation mit allen männlichen Patienten aus der Gruppe II mit der 253 Mutation verfehlt der SNA-Winkel mit 5,3% knapp das Signifikanzniveau von pExact = 5%.

4.2.6 Indizes der weiblichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den weiblichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die kephalometrischen Indizes aller weiblichen Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Indizes aller weiblichen Patienten mit der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

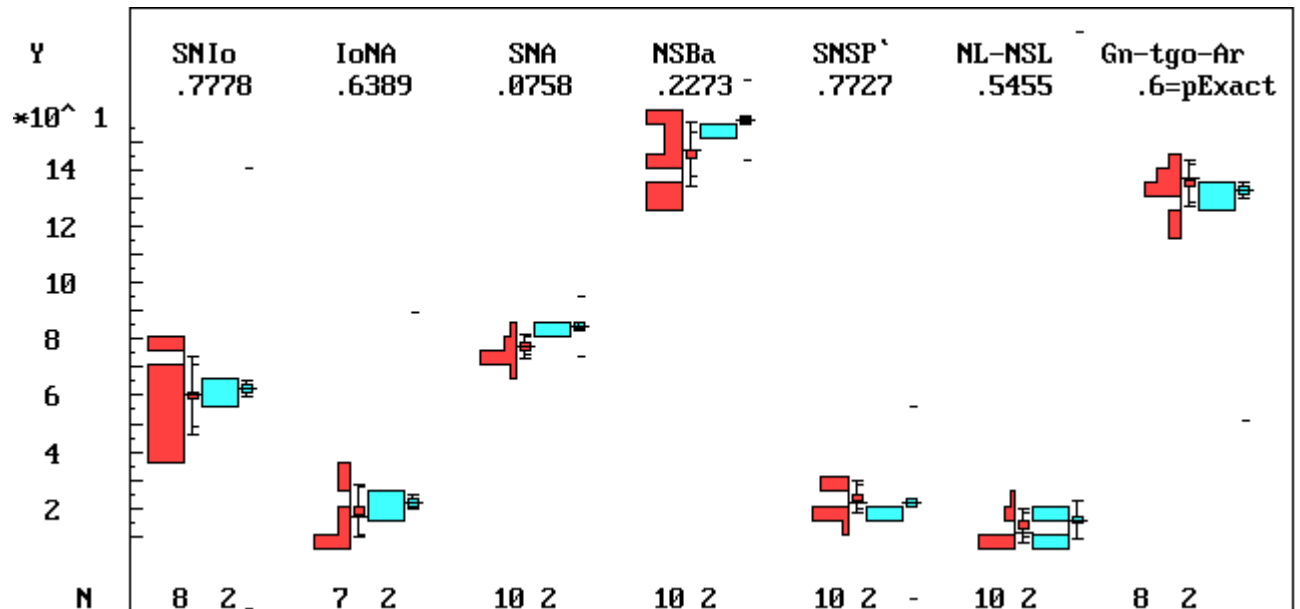


	NL / NSL	Lot NSL- Pm / N-NL	NL / NBa	SBa / NSL	NL / Ba-Pm	NL / ML	ML / NSL	MT / ML
Mean								
Gr. I	59,01	74,72	38,15	62,50	68,79	78,06	76,78	66,40
Gr. II	56,22	77,23	35,46	62,54	54,20	67,92	82,77	66,94
SD								
Gr. I	4,25	8,47	2,64	9,99	9,92	5,39	5,79	8,38
Gr. II	8,91	8,42	3,90	19,46	7,35	1,88	1,55	3,54
Median								
Gr. I	58,99	76,43	38,37	60,10	67,74	76,22	76,99	63,36
Gr. II	56,22	77,23	35,46	62,54	54,20	67,92	82,77	66,94

Es konnte ein signifikanter Unterschied des NL/ ML Index festgestellt werden (pExact = 2,22%). Der NL / Ba-Pm Index verfehlte mit 7,5% knapp das Signifikanzniveau von pExact = 5%.

4.2.7 Winkelmessungen der weiblichen Patienten der Gruppe I (252 Mutation) zu den weiblichen Patienten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die Winkelmessungen aller weiblichen Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Winkelmessungen aller weiblichen Patienten der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.

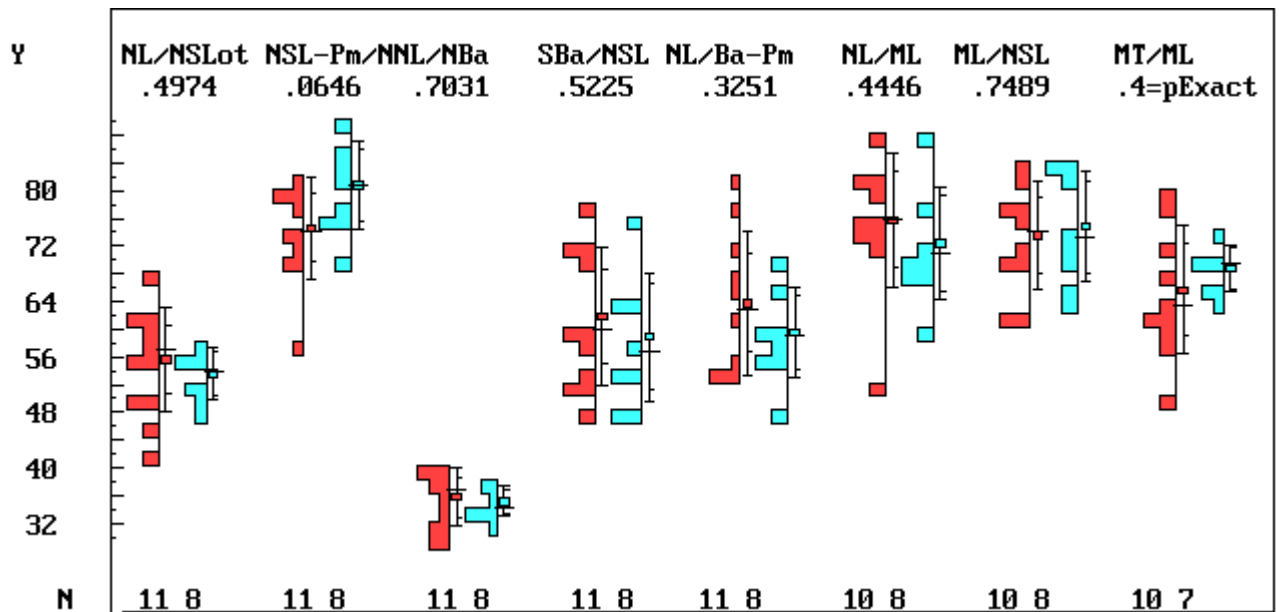


	SNIo	IoNA	SNA	NSBa	SNSP	NL-NSL	Gn-tgo-Ar
Mean							
Gr. I	59,98	19,09	77,42	145,50	23,92	14,04	135,20
Gr. II	62,34	22,05	84,38	157,50	22,07	15,86	132,70
SD							
Gr. I	13,53	9,56	4,54	11,29	5,70	6,06	8,00
Gr. II	2,98	2,58	4,10	5,42	1,31	6,63	3,11
Median							
Gr. I	60,60	16,63	77,14	147,00	22,04	11,36	130,70
Gr. II	62,34	22,05	84,38	157,50	22,07	15,86	132,70

Beim Vergleich der weiblichen Patienten aus der Gruppe I mit den weiblichen Patienten der Gruppe II verfehlte der SNA Winkel mit 7,5% knapp das Signifikanzniveau.

4.2.8 Indizes aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe I (252 Mutation) zu allen Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die kephalometrischen Indizes aller Patienten mit der 252 Mutation (Gruppe I) im Alter von 0-6 Monaten zu den Indizes aller Patienten mit der 253 Mutation (Gruppe II) im Alter von 0-6 Monaten aufgeführt.

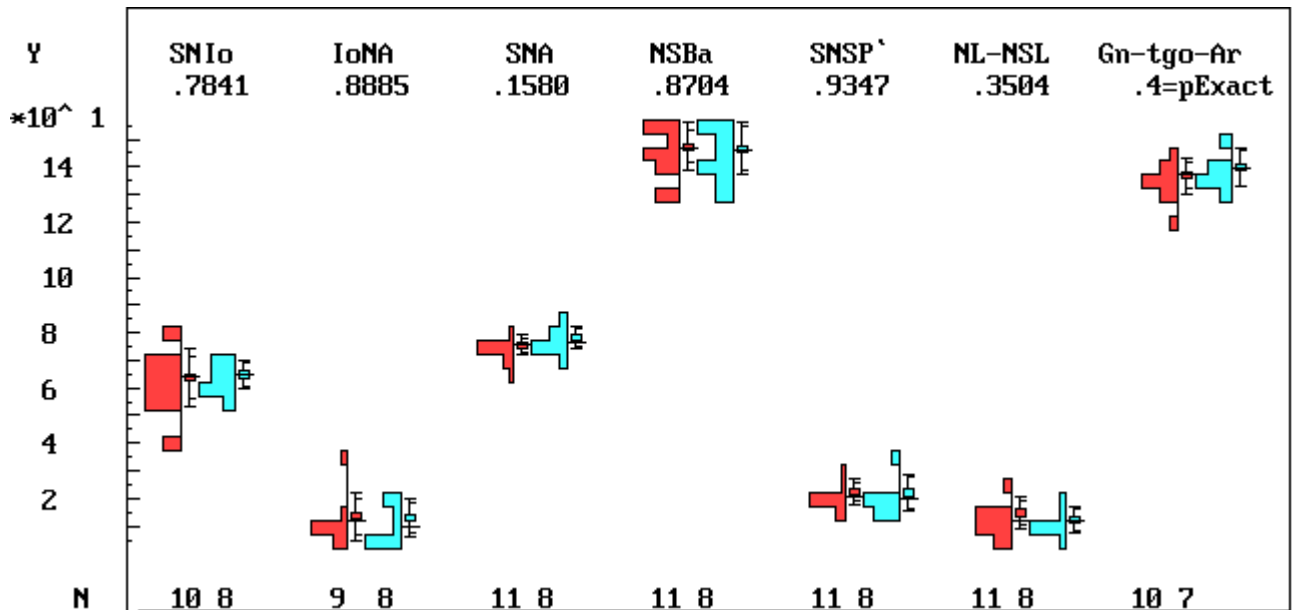


	NL / NSL	Lot NSL- Pm / N-NL	NL / NBa	SBa / NSL	NL / Ba-Pm	NL / ML	ML / NSL	MT / ML
Mean								
Gr. I	55,65	74,60	35,76	61,82	63,76	75,77	73,59	65,67
Gr. II	53,65	80,80	35,13	58,89	59,50	72,35	74,78	68,69
SD								
Gr. I	7,46	7,37	4,24	10,02	10,50	9,70	7,74	9,20
Gr. II	3,81	6,32	2,18	9,23	6,47	8,19	7,96	3,34
Median								
Gr. I	57,15	74,14	36,93	60,06	62,81	75,86	74,10	63,36
Gr. II	53,83	80,71	34,26	56,64	59,13	71,05	73,34	69,45

Der \perp NSL-Pm/ N-NL Index verfehlte mit 6,5% knapp das Signifikanzniveau von pExact = 5%.

4.2.9 Winkelmessungen aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe I (252 Mutation) zu allen Patienten im Alter von 0-6 Monaten der Gruppe II (253 Mutation)

In der folgenden Tabelle sind die Winkelmessungen aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten mit der 252 Mutation (Gruppe I) zu den Winkelmessungen aller Patienten im Alter von 0-6 Monaten der 253 Mutation (Gruppe II) aufgeführt.



	SNIo	IoNA	SNA	NSBa	SNSP'	NL-NSL	Gn-tgo-Ar
Mean							
Gr. I	63,61	13,59	75,56	147,20	22,43	14,75	136,80
Gr. II	64,82	12,95	78,23	146,50	22,12	12,29	139,70
SD							
Gr. I	10,67	8,58	3,56	8,69	4,75	6,08	6,64
Gr. II	5,07	6,85	4,29	9,49	6,79	4,48	6,95
Median							
Gr. I	64,16	11,78	75,98	147,10	20,80	11,98	137,00
Gr. II	64,66	9,82	76,54	146,30	20,20	11,83	139,40

Zwischen den Gruppen konnten im Bezug auf die kraniofazialen Winkelmessungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

5 Diskussion

5.1 Einführung

Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Poliklinik für Kieferorthopädie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Direktorin Frau Prof. Dr. I. Rudzki-Janson mit der Klinik für Plastische- und Handchirurgie und Zentrum für Schwerbrandverletzte des Akademischen Lehrkrankenhauses München Bogenhausen der Technischen Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Mühlbauer konnte die hier vorliegende Arbeit durchgeführt werden.

In einer 2000 von Gernet v. und Mitarbeitern veröffentlichten Studie zur genotyp-phänotyp Analyse beim Apert-Syndrom ergab sich der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen einer postoperativen, deutlich ausgeprägten Retrognathie des Mittelgesichtes der Ser-252→Trp Mutation gegenüber der Pro-253→Arg Mutation (104).

Da innerhalb dieser Studie der Grad der maxillären Retrognathie anhand von Weichteilanalysen des Gesichtsprofiles eingeteilt wurde, sollen nun im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit grundlegende Daten des kraniofazialen Systemes bei präoperativen Patienten mit Apert-Syndrom durch kephalometrische Auswertung von Fernröntgenseitenbildern gewonnen werden. Es werden so repräsentative Vergleichswerte für weiterführende Studien hinsichtlich der klinischen Einteilung und der Entwicklung des kraniofazialen Komplexes beim Apert-Syndrom ermittelt.

Es handelt sich um eine retrospektiv geplante, randomisierte Studie.

Obwohl das Apert-Syndrom nur selten auftritt meist durch Spontanmutationen und somit nur eine geringe Geburtenprävalenz von 9,93 und 12,43 bis zu 15,46 pro 1.000.000 Lebendgeburten verzeichnet, konnten durch das operative Zentrum für Kraniosynostosen der Klinik für Plastische- und Handchirurgie des Akademischen Lehrkrankenhauses München Bogenhausen der Technischen Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W. Mühlbauer insgesamt 33 Patienten rekrutiert werden (30,31,100).

Aus der Patientengruppe konnten 24 Probanden ausgewählt werden, 12 weibliche und 12 männliche Patienten, deren präoperative Fernröntgenseitenbilder

kephalometrisch analysiert wurden und deren EDTA-Blut, zur molekulargenetischen Untersuchung, vorlag.

Durch die ausgewogene Anzahl von weiblichen und männlichen Probanden innerhalb der Untersuchungsgruppe entspricht das Verhältnis der in der Literatur beschriebenen proportionalen Verteilung der Geschlechter (100).

Auch das Verhältnis innerhalb der Untersuchungsgruppe der beiden, dem Apert-Syndrom zugrundeliegenden Punktmutationen in dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 Gen (FGFR2) entspricht mit 66,6% (Ser252→Trp) und 33,3% (Pro253→Arg) dem in der Literatur beobachteten Auftreten von 63% (Ser252→Trp) zu 37% (Pro253→Arg) (65,107).

Die somit vorselektierte Patientengruppe blieb für eine statistische Aussage ausreichend umfangreich. Auch annähernd vergleichbare Studien arbeiten mit ähnlichen großen oder kleineren Gruppen (81,95,104).

Die Problematik der eindeutigen Zuordnung von Kraniosynostosesyndromen wurde in der Vergangenheit beschrieben (34). Vor der Möglichkeit der molekulargenetischen Sicherung der Diagnose war man sich jedoch häufig uneinig bezüglich der genauen Abgrenzung bestimmter Krankheitsbilder. So wurden im Laufe der Zeit viele eigenständig, benannte Syndromnamen wieder revidiert und neu eingeordnet (70).

Die genaue Zuordnung eines Syndrompatienten ergab bei großen Syndromfamilien über mehrere Generationen häufig Verwirrungen, aufgrund des darin enthaltenen weiten Manifestations-Spektrums (33).

Es konnten aber in dieser Studie die Patienten klinisch exakt dem Apert-Syndrom zugeordnet werden, da das Krankheitsbild trotz gewisser Variationen in der kraniofazialen Erscheinung einen sehr deutlichen und beständigen Phänotyp besitzt (26,29).

5.2 Methodenkritik

5.2.1 Kephalometrie

Die Röntgenkephalometrie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Erkennung, Einteilung und Überwachung von fehlerhaften Befunden des Viszerokraniums. Für gewöhnlich ist eine exakte Anwendung der Fernröntgentechnik erst ab einem Lebensalter von vier Jahren möglich (54).

Im Krankheitsgeschehen der Kraniosynostosen sollte jedoch schon frühzeitig, kurz nach der Geburt eine Diagnose erstellt werden, um ein korrektes, therapeutisches Verfahren einzuleiten. Daher kann auf bildgebende Verfahren, wie die Fernröntgentechnik nicht verzichtet werden.

In der vorliegenden Studie wurden bei den Patienten im Alter von 4-13 Monate präoperative Fernröntgenseitenbilder erstellt.

In der Literatur sind wenige Arbeiten zu finden, die sich mit dem Problem der Röntgenkephalometrie bei Neugeborenen beschäftigen, daher konnte auf kein standardisiertes Verfahren zurückgegriffen werden (32,54,68,85).

Da in diesem Alter noch keine Mitarbeit von Seiten der Patienten zu erwarten ist, konnten die Fernröntgenseitenbilder weder im Sitzen angefertigt werden, noch war die Fixierung des Säuglingsschädels mittels eines Kephalostaten möglich. Auch eine durch den Zahnreihenschluss in der Retralen-Kontakt-Position definierten Lage des Unterkiefers zum Oberkiefer ist noch nicht möglich, daher ist die Lage der Mandibula zum Gesichtsschädel während der Projektion stark von der Stellung des Kopfes abhängig (32).

So wurden in der später erfolgten kephalometrischen Analyse nur Winkel und Indizes (Verhältnisse von Strecken zueinander) ausgewertet, die nicht von einem standardisiertem Aufnahmeverfahren abhängig sind.

Es existieren innerhalb der Röntgenkephalometrie bei Säuglingen besonders die Gefahren fehlerhafter Bestimmungen kephalometrischer Messpunkte, durch:

- a.) radiographische Fehler: röntgentechnisch und projektorisch bedingte Fehler, aufgrund ungenauer Justierungsmöglichkeit des Patienten, des Aufnahmeverfahrens bei liegendem Patienten und Verzerrungen während der Strahlenexposition, aufgrund ungenügender Fähigkeit der Mitarbeit von Seiten des Patienten.

- b.) Identifikationsfehler: durch inkorrekte Interpretation der anatomischen Strukturen bedingter Fehler, aufgrund der im Säuglingsstadium noch sehr geringen Entwicklung der Nasennebenhöhlen und damit geringer Pneumatisation des Schädels, kommt es zu zahlreichen Überlagerungen skelettaler Anteile.

Diese Fehlerquelle, der sich noch der Messfehler anschließt (Fehler der auftritt bei Erfassung der Position eines Messpunktes, z.B. durch inkorrektes Ablesen) ist durch genaueste und sorgfältigste Analyse zu vermeiden (89).

Zur Minimierung des radiographischen Fehlers innerhalb dieser Studie wurden die Patienten mittels Kopfbändern (über die Stirn laufend), Arm- und Rumpfbändern soweit fixiert, daß eine verzerrungsfreie Darstellung während der Strahlenexposition möglich war. Die Aufnahmen wurden wenn möglich im Rahmen der präoperativen Untersuchungen bei sedierten Patienten durchgeführt.

So konnten die Fernröntgenseitenbilder in sehr guter Qualität gewonnen werden, ohne eine Vielzahl von, bei der kephalometrischen Analyse störenden, Doppelprojektionen.

Der Identifikationsfehler wurde zum einen durch die Auswahl der Messpunkte behoben, die sich auf klare anatomische Strukturen bezogen und in der Literatur allgemein durch exakte Definitionen bekannt sind und durch die Lage der Messpunkte, da Referenzpunkte bei der kephalometrischen Analyse vermieden wurden, deren genaue Identifikation von der Morphogenese des Schädels bzw. der Schlußbiss-Situation abhängig sind (93,96).

Hier ist an die Pneumatisation des Schädels bzw. an die Ausdehnung der Kieferhöhle zu denken, die eng mit dem Wachstum des Gesichtsschädels und der Dentition zusammenhängt, da die Nasennebenhöhlen erst mit dem Durchbruch der

permanenten Zähne (bei regelrechtem Durchbruch der Weisheitszähne) ihre volle Größe erreichen (90).

Zur Kontrolle des Messfehlers innerhalb der hier vorliegenden Studie sei folgendes angemerkt:

Jede Auswertung eines Fernröntgenseitenbildes beinhaltet einen gewissen Messfehler, unabhängig davon, ob die Auswertung manuell oder computerunterstützt vorgenommen wird. Dies läßt sich durch zweimaliges Auswerten desselben Röntgenbildes feststellen, indem die Ergebnisse miteinander verglichen werden.

Es wird im allgemeinen nicht möglich sein die Messwerte der ersten Auswertung auf $0,1^\circ$ oder $0,5\text{mm}$ innerhalb der zweiten Auswertung zu reproduzieren, unabhängig vom verwendeten Verfahren (manuell oder computerunterstützt). Diese Tatsache ist jedoch bei der Messung biologischer Größen keineswegs ungewöhnlich (93).

Die Tatsache, daß die kephalometrische Messung mit Fehlern behaftet ist, sollte nicht zu dem Schluss führen, daß sie als diagnostische Untersuchungsmethode ungeeignet ist. Es muß vielmehr die Art und Größe eines Meßfehlers und die Auswirkung auf das Ergebnis der Analyse verringert werden.

In dieser Arbeit wurden daher die Messungen an jedem Röntgenbild sechs mal wiederholt und von den daraus resultierenden Ergebnissen der Mittelwert für jede einzelne Variable gebildet. Bei zu großer Abweichung der einzelnen Werte innerhalb einer Variablen und der so entstehenden Meßungenauigkeit wurden die Variablen zur kephalometrischen Auswertung nicht hinzugezogen.

So konnte der zufällige Fehler bei der Identifikation der Messpunkte und deren Auswirkung auf die Ergebnisse minimiert werden.

5.2.2 Molekulargenetik

Durch die Entwicklung der molekulargenetischen Nachweismethoden konnte der klinische Komplex der Syndrome mit Kraniosynostosen differenzierter betrachtet werden. Die Analysen erbrachten Klarheit, aber auch Verwirrungen in die Genotyp-Phänotyp-Beziehungen.

Durch den Übersichtsartikel von Wilkie 1997 werden die viel diskutierten Klassifizierungen der Syndrombilder von Kraniosynostosen anhand ihrer genetischen

Ursachen neu erklärt. Er beschreibt in seinem Artikel neun Kraniosynostose-Syndrome mit 64 verschiedenen Mutationen auf sechs lokalisierten Genen bei 474 nicht miteinander verwandten Patienten (105).

Durch diese Entwicklung werden neue Einblicke in die zellbiologischen Entstehungsmechanismen von Dismorphien möglich und es werden genotyp-phänotyp Beziehungen aufgedeckt, wodurch mehr Klarheit über klinisch schwer voneinander zu differenzierende Krankheitsbilder geschaffen wird.

So wurden 1997 drei zusätzliche Mutationen beschrieben, die an den zwei bekannten Positionen des Aminosäureaustausches für das Apert-Syndrom (Ser-252→Trp;Pro-253→Arg) liegen, jedoch phänotypisch eine milde Form des Apert-Syndromes, ein Crouzon- und ein Pfeiffer-Syndrom hervorriefen (79).

Passos-Bueno und Mitarbeiter berichteten im selben Jahr über einen Patienten, der phänotypisch dem Apert-Syndrom zuzuordnen ist, jedoch nach seinem Genotyp zum Pfeiffer-Syndrom zuzählen ist (82).

Es wird hier die zentrale Stellung der Molekulargenetik hinsichtlich der Differenzierung von Kraniosynostose-Syndromen deutlich. Die nach Eponymen benannten Krankheitsbilder wie Apert-, Crouzon-, Pfeiffer- und Saethre-Chatzen-Syndrom scheinen nun durch die Weiterentwicklung der Molekulargenetik, ohne die herausragenden Leistungen der Autoren vermindern zu wollen, nur noch anachronistischen Charakter zu besitzen.

In Zukunft könnte zur Einteilung und Klassifizierung der Kraniosynostose-Syndrome die Bezeichnung der lokalisierten Mutation mit den damit verbundenen Krankheitsmerkmalen als Differenzierungsmerkmal hinzugezogen werden.

Durch die Methoden der Mutationssuche kann frühzeitig bei unklarer Klinik eines Neugeborenen zwischen betroffenen und nicht betroffenen Personen unterschieden werden.

Die Schwierigkeit der Diagnostik bei Neugeborenen mit nur milder Ausprägung einer Schädeldifformität, deren Ursache zum Beispiel durch eine prämatüre Kraniosynostose, der Zugehörigkeit zu einer syndromalen Erkrankung oder der Verschiebung knöcherner Anteile des Schädels während des Geburtsvorganges erklärt werden kann, wird durch genetische Analysen erheblich erleichtert.

Im Hinblick auf die spätere phänotypische Ausprägung eines Syndromes ist es von Bedeutung die molekulargenetischen Ursachen der Kraniosynostosen aufzuschlüsseln, da sich daraus eventuell Konsequenzen für die spätere Therapie und Prognose ableiten lassen.

So zeigten Wilkie und Mitarbeiter und Cohen schwerere kombinierte Syndaktylien an den Extremitäten bei der Pro-253→Arg Mutation innerhalb des Apert-Syndromes (20,107).

Dies konnte in der Arbeit von Park und Mitarbeiter zwar nicht bestätigt werden, jedoch beobachteten sie, daß bei der Ser-252→Trp Mutation ein höherer Anteil von Gaumenspalten zu verzeichnen ist (15 von 26 mit der Ser-252→Trp Mutation gegenüber 1 von 9 mit der Pro-253→Arg Mutation) (81).

Auch Slaney und Mitarbeiter veröffentlichten in ihrer Studie einen signifikanten Unterschied bezüglich der Ausprägung der Syndaktylie und des Auftretens von Gaumenspalten. Sie zeigten, daß schwerere Syndaktylien der Hände und Füße mit der Pro-253→Arg Mutation einhergehen und Gaumenspalten signifikant mehr bei der Ser-252→Trp zu beobachten sind (24 von 41 mit der Ser-252→Trp Mutation gegenüber 4 von 23 mit der Pro-253→Arg Mutation) (95).

So gewinnt die Molekulargenetik hinsichtlich der Familienberatung und des betreuenden, interdisziplinären Ärzteteams an Bedeutung, da sie einen wichtigen Faktor für die therapeutischen und prognostischen Konsequenzen von Kraniosynostosen und ihren extrakraniellen Manifestationsformen darstellt.

5.3 Ergebniskritik

5.3.1 Mittelgesicht

Es wurde der Phänotyp mit Hilfe der kephalometrischen Variablen in Bezug zur genetischen Analyse untersucht.

Durch den SNA-Winkel, der die sagittale Position der Maxilla in Abhängigkeit zur anterioren Schädelbasis beschreibt, konnte gezeigt werden, daß die Maxilla sich in Relation zur anterioren Schädelbasis in retrognather Stellung befindet.

Diese Beobachtung wird durch die in der Literatur veröffentlichten Studien bestätigt (62).

Bei Betrachtung der Patienten bezüglich ihres Genotypes wurde sowohl beim Vergleich der männlichen als auch der weiblichen Probanden untereinander ein Trend festgestellt, der zeigt, daß die Ser-252→Trp Mutation gegenüber der Pro-253→Arg Mutation mit einer stärker ausgeprägten maxillären Retrognathie in Zusammenhang gebracht werden kann.

So ist bei den männlichen Patienten mit der Ser-252→Trp Mutation ein Mittelwert von 72,9° gegenüber der Pro-253→Arg Mutation mit einem Mittelwert von 76,2° beobachtet worden, sowie bei den weiblichen Patienten mit der Ser-252→Trp Mutation ein Mittelwert von 77,4° gegenüber der Pro-253→Arg Mutation mit einem Mittelwert von 84,4°.

Durch die sagittale Stellung der Maxilla, in der hier untersuchten Studie, mit einer im Phänotyp ausgeprägten Differenz von 3,3° (männlichen Patienten) und 7° (weibliche Patienten) innerhalb der nach ihrem Genotyp eingeteilten Gruppen, kann der in der Literatur beschriebene Sachverhalt, einer stärker ausgeprägten, maxillären Retrognathie bei Ser-252→Trp Mutation unterstützt werden (104).

Es konnte anhand der anderen, kephalometrischen Winkel, die eine Aussage über die sagittale Position der Maxilla erlauben, keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihres Genotypes gefunden werden.

Dies kann durch die schwierige Identifikation des Infraorbitalpunktes beim SNlo und loNA-Winkel bedingt sein, woraus eine große Streuung der ermittelten Werte in den Patientengruppen resultiert.

Auch der interindividuelle Vergleich des SNSP`-Winkels mit dem Genotyp ergab keine prognathere Lage des Keilbeines, die mit einem kleineren SNA-Winkel einhergeht, wodurch auf eine Verringerung der Ausdehnung des Mittelgesichtes in anterior-posteriorer Richtung geschlossen werden kann.

Der anteriore Schädelbasiswinkel (NSBa) zeigte bei den unterschiedlichen Genotypen eine weite Streuung. Dies deckt sich mit in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen (62).

Die hohe Variabilität des Schädelbasiswinkels läßt sich durch eine progressiv verlaufende Abnahme des Wachstums in normalerweise aktiven Wachstumszonen, wie der spheno-okzipitalen Synchondrose, erklären. Der Mangel an Wachstumspotential resultiert aus der prämaturnen, knöchernen Fusion von Knorpelfugen des Schädels, wie bei der spheno-okzipitalen Synchondrose beobachtet (80), deren physiologische Fusion normalerweise erst während des pubertären Wachstums stattfindet (45,72).

Um die Maxilla und deren Position zur vorderen Schädelbasis differenzierter betrachten zu können und Unterschiede in den genotypisch eingeteilten Gruppen herauszuarbeiten, wurden die im dritten Kapitel definierten Indizes zur kephalometrischen Analyse hinzugezogen.

Es stellte sich heraus, daß bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs und bei Betrachtung der männlichen Probanden der \perp NSL-Pm/ N-NL Index innerhalb der Ser-252→Trp Mutation mit 74,6% bzw. 74,3% signifikant kleinere Werte ermittelt wurden als bei der genotypisch anderen Pro-253→Arg Mutation mit 80,8% bzw. 82%.

Dieser Index, der das Verhältnis der hinteren Gesichtshöhe (\perp NSL-Pm) zur vorderen Gesichtshöhe (N-NL) charakterisiert, zeigt, dass in der hier vorliegenden Studie die Ser-252→Trp Mutation eine, in der Vertikalen verkürzte posteriore Gesichtshöhe gegenüber der Pro-253→Arg Mutation aufweist.

Durch die reduzierte hintere Gesichtshöhe lässt sich auf eine nach posterior inklinierte Maxilla schließen, da die Variablen des \perp NSL-Pm/ N-NL Index die Grundebene der Maxilla miteinschließen.

Die Verkürzung der posterioren Gesichtshöhe entsteht durch die frühzeitige Fusion der spheno-ethmoidalen, fronto-ethmoidalen und spheno-okzipitalen Synchondrosen. Diese prämaturne Verknöcherung äußert sich in einer Verkürzung der posterioren und anterioren Schädelbasis, woraus eine Hypoplasie des Mittelgesichtes resultiert; d.h. eine verminderte Ausdehnung des gesamten Mittelgesichtes sowohl in der Vertikalen als auch in der Sagittalen und Transversalen (36,39,88).

Weitere genotypische spezifische Unterschiede der maxillären Hypoplasie zur Schädelbasis, durch den NL/ NSL und den NL/ NBa Index analysiert, konnten nicht nachgewiesen werden.

Aus der pathologischen Entwicklung der spheno-okzipitalen Synchronose entsteht eine Verkleinerung des nasopharyngealen Raumes (88).

In dieser Studie durch den NL/ Ba-Pm Index untersucht, der die Länge der Oberkieferbasis (NL) zur Länge des Nasopharyngeal-Raumes in der Sagittal Ebene beschreibt, wodurch zum einen auf eine maxilläre Hypo- oder Hyperplasie unter Einbeziehung des SNA- Winkels geschlossen werden kann, zum anderen sich so eine Verengung des Nasopharyngeal-Raumes nachweisen läßt.

Es reduziert sich daher, durch die verkürzte posteriore Schädelbasis und die verminderte posteriore Gesichtshöhe, die Ausdehnung des Pharynx in der Vertikalen (3).

Die Breite der Nasenhöhle, Höhe und Tiefe des knöchernen Nasopharynx und der nasopharyngeale Luftweg sind verkleinert (55,84).

Es konnten genotypisch in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede mittels des NL/ Ba-Pm Index ermittelt werden.

In der Literatur wird über Anomalien der zervikalen Wirbelkörper berichtet, wobei 68% bis 71% beim Apert-Syndrom eine zervikale Fusion der Wirbelkörper aufweisen, woraus eine Minderung der Mobilität des Halses resultiert (24,41,56).

Diese Bewegungseinschränkung, die Verkleinerung des Nasopharynx und die durch maxilläre Retrognathie verstärkte Verkleinerung des Oropharynx wirken sich auf den Luftweg negativ aus (56).

So ist bei den Patienten eine Kopfhaltung in extendierter Position in Relation zu den Halswirbeln zu beobachten, um den Luftweg zu schützen (54).

Die Patienten entwickeln sekundär eine habituelle Mundatmung, die sich aufgrund der veränderten kraniofazialen Morphologie und dem daraus angepassten neuromuskulären System entwickelt, um eine adequate respiratorische Funktion zu ermöglichen (71).

Desweiteren wird die Pathogenese des beim Apert-Syndrom anzutreffenden frontal offenen Bisses durch die Mundatmung begünstigt (88).

5.3.2 untere Gesichtshöhe

Die Mandibula wird mit normaler Größe und Form in der Literatur beschrieben (55). In der hier vorliegenden Studie wird deutlich, daß der Kieferwinkel bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektives, sowie bei Betrachtung nur der männlichen und weiblichen Probanden immer vergrößert ist. Es findet sich aber kein genotypisch spezifischer Unterschied.

Obwohl der Kieferwinkel mit einer großen Variation von Winkelwerten verbunden ist liegen die ermittelten Werte deutlich über den in der Literatur gemessenen Mittelwerten.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß der Kondylus relativ zum Korpus eher nach dorsal wächst und so ein vertikales Wachstum mit Tendenz zur posterioren Rotation zu erwarten ist.

Die posteriore Inklination der Mandibula sowie der vergrößerte Kieferwinkel wurden beim Apert-Syndrom beobachtet und unterstützen den dargestellten Sachverhalt (53).

Eine direkte Aussage über die Neigung und Stellung des Unterkiefers zur anterioren Schädelbasis kann nicht getroffen werden, aufgrund der schon beschriebenen Probleme während der Aufnahmetechnik und der bei den Patienten noch nicht definierbaren Lage des Unterkiefers zum Oberkiefer, so daß die Unterkieferposition von der Kopfhaltung abhängig ist.

Hierzu ist anzumerken, daß trotz der klinisch auffälligen Erscheinung einer mandibulären Prognathie mit einer negativen Frontzahnstufe, der Unterkiefer sich nach einem normalen Wachstumsmuster entwickelt (54).

Die intermaxilläre Disharmonie nimmt wegen der maxillären Retrognathie und dem Mangel an Wachstumspotential während der Wachstumsphase weiter zu, so daß sich in der Sagittalen das Bild einer mandibulären Prognathie (mit Schuld in der Maxilla) entwickelt.

5.4 Schlussfolgerung

Die in dieser Studie dargestellten und diskutierten Ergebnisse können noch keine vollständige Antwort auf die genotypisch-phänotypischen Unterschiede im kraniofazialen Komplex beim Apert-Syndrom geben.

Die intrasyndromale Variation ist nicht spezifisch genug für eine eindeutige, diagnostische Differenzierung.

Es läßt sich ein Trend mit dem Nachweis einer stärker ausgeprägten, maxillären Retrognathie und Hypoplasie bei der Ser-252→Trp Mutation erkennen, der die in der Literatur bisher veröffentlichten Studien unterstützt.

Durch die Rarität von Patienten mit Apert-Syndrom sind weitere Studien notwendig, damit Ergebnisse und Erfahrungen auf eine große Anzahl von Probanden zurückzuführen sind.

So könnte bei Patienten mit Apert-Syndrom eine Einteilung aufgrund des Genotypes erreicht werden, die den Unterschied der kraniofazialen Anatomie und einer differenzierten Wachstumsprognose beinhaltet, woraus unterschiedliche, therapeutische Konsequenzen resultieren können.

6 Zusammenfassung

Das Apert-Syndrom, als meist sporadisch auftretende, autosomal dominant vererbte, kraniofaziale Malformation, wird charakterisiert von einer prämaternen Fusion der Koronarnaht und einer symmetrischen, häutigen als auch knöchernen Syndaktylie der Hände und Füße.

Es wird verursacht durch zwei unterschiedliche Mutationen auf dem Chromosom Nummer 10q25.3-q26, die Ser-252→Trp und die Pro-253→Arg Mutation im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Gen (FGFR2).

Das Ziel der Studie war es morphologische Unterschiede der kraniofazialen Anatomie zwischen den zwei verursachenden Mutationen im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Gen (FGFR2) herauszufinden, wobei besonders auf den Grad der phänotypischen Expressivität der maxillären Hypoplasie geachtet wurde.

In der vorliegenden Arbeit konnten von 33 Patienten mit Apert-Syndrom 24 für eine genotyp-phänotyp Analyse im Alter von 4 -13 Monaten gewonnen werden. Die Patienten wurden durch eine DNA-Sequenzierung zur Ermittlung der spezifischen Mutation genetisch analysiert, und es erfolgte an Hand der 24 Fernröntgenseitenbilder eine kephalometrische Auswertung.

Für die Sicherung von Unterschieden zwischen 2 Stichproben bei Daten mit Messwert-Skalenniveau wurde der t-Test benutzt, falls die Voraussetzungen für seine Anwendung gegeben waren. War eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, so wurde ersatzweise als sog. nicht-parametrischer Test der Wilcoxon-Test benutzt, welcher für Daten mit ordinalem Skalenniveau indiziert ist.

In den Fällen wo der Gesamt-Stichprobenumfang kleiner als N=20 war wurde ein moderner, auf permutatorischen Algorithmen beruhender, Randomisierungstest nach Fisher-Pitman eingesetzt, welcher den Vorteil hat, daß für die Validität des Ergebnisses keinerlei Test-Voraussetzungen an die Verteilungsform zu erfüllen sind.

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Mutationen bezüglich der posterioren Gesichtshöhe gezeigt werden.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs ebenso wie der männlichen Probanden stellte sich heraus, daß mittels des \perp NSL-Pm/ N-NL Index, der das Verhältnis der hinteren Gesichtshöhe (\perp NSL-Pm) zur vorderen Gesichtshöhe (N-NL) charakterisiert, die Patienten mit der Ser-252→Trp Mutation mit 74,6% bzw. 74,3% signifikant kleinere Werte aufzeigten, als die Patientengruppe mit der Pro-253→Arg Mutation mit 80,8% bzw. 82%.

Dies weist auf eine in der Vertikalen verkürzte posteriore Gesichtshöhe hin innerhalb der Ser-252→Trp Mutation gegenüber der Pro-253→Arg Mutation.

Ein Nachweis der stärker ausgeprägten maxillären Retrognathie in der Ser-252→Trp Mutation, definiert über den SNA-Winkel, verfehlte nur knapp bei den männlichen Patienten mit 5,3% bzw. weiblichen Patienten mit 7,5% das Signifikanzniveau von 5%.

Durch den in dieser Studie aufgezeigten Trend läßt sich die, in der Literatur diskutierte, stärker ausgeprägte maxilläre Retrognathie und Hypoplasie innerhalb der 252 Mutation unterstützen, wobei noch weitere Studien nötig sind, um aufgrund des Genotypes den Unterschied der kraniofazialen Anatomie und einer daraus resultierenden therapeutischen Konsequenz zu verdeutlichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Apert ME. De l'acrocephalosyndaktylie. Bull Soc Med Hop Paris 23: 1310-3, 1906.
2. Arvystas MG, Antonellis P, Justin AF. Progressive facial asymmetry as a result of early closure of the left coronal suture. Am J Orthod 87: 240-6, 1985.
3. Avantaggiato A, Carinci F, Curioni C. Apert's syndrome: cephalometric evaluation and considerations on pathogenesis. J Craniofac Surg 7: 23-31, 1996.
4. Baumrind S, Frantz RC. The reliability of head film measurements. 1. Landmark identification. Am J Orthod 60: 111-27, 1971.
5. Baumrind S, Frantz RC. The reliability of head film measurements. 2. Conventional angular and linear measures. Am J Orthod 60: 505-17, 1971.
6. Bertelsen TI. The premature synostosis of the cranial sutures. Acta Ophtalmol (Copenh) Suppl. 51: 1958.
7. Björk A. Cranial Base Development. A follow-up X-ray study of the individual variation in growth occurring between the ages of 12 and 20 years and its relation to brain case and face development. Am J Orthod 41: 198-225, 1955.
8. Björk A. Variations in the growth pattern of the human mandible: Longitudinal radiographic study by the implant method. J Dent Res 42: 400-11, 1963.
9. Björk A. The use of metallic implants in the study of facial growth in children: method and application. Am J Phys Anthropol 29: 243-54, 1968.
10. Björk A, Skieller V. Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. Br J Orthod 4: 53-64, 1977.
11. Blank CE. Apert's syndrome (a type of acrocephalosyndactyly)-observations on a British series of 39 cases. Ann Hum Genet 24: 151-64, 1960.
12. Broadbent BH. A new X-ray technique and its application to orthodontia. Angle Orthod 1: 45-66, 1931.
13. Campis LB. Children with Apert Syndrome: Developmental and Psychologic Considerations. Clinics in Plastic Surgery 18: 409-15, 1991.
14. Cohen MM, Jr. An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes. Birth Defects Orig Artic Ser 11: 137-89, 1975.
15. Cohen MM, Jr. Genetic perspectives on craniosynostosis and syndromes with craniosynostosis. J Neurosurg 47: 886-98, 1977.

16. Cohen MM. History, Terminology, and Classification of Craniosynostosis. In: Cohen MM, ed. *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. New York: Raven Press, p. 1-20, 1986.
17. Cohen MM, Jr. Perspectives on Craniosynostosis. In: *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management*. New York: Raven Press, p. 21-41, 1986.
18. Cohen MM, Jr. Etiopathogenesis of craniosynostosis. *Neurosurg Clin N Am* 2: 507-13, 1991.
19. Cohen MM, Jr. Sutural biology and the correlates of craniosynostosis. *Am J Med Genet* 47: 581-616, 1993.
20. Cohen MM, Jr. Craniosynostoses: phenotypic/molecular correlations. *Am J Med Genet* 56: 334-9, 1995.
21. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. The central nervous system in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 35: 36-45, 1990.
22. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Agenesis of the corpus callosum. Its associated anomalies and syndromes with special reference to the Apert syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 2: 565-8, 1991.
23. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. New indirect method for estimating the birth prevalence of the Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 21: 107-9, 1992.
24. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *Am J Dis Child* 147: 989-93, 1993.
25. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Skeletal abnormalities in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 47: 624-32, 1993.
26. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Visceral anomalies in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 45: 758-60, 1993.
27. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Cutaneous manifestations of Apert syndrome. *Am J Med Genet* 58: 94-6, 1995.
28. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. Hands and feet in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 57: 82-96, 1995.
29. Cohen MM, Jr., Kreiborg S. A clinical study of the craniofacial features in Apert syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 25: 45-53, 1996.
30. Cohen MM, Jr., Kreiborg S, Lammer EJ, Cordero JF, Mastroiacovo P, Erickson JD, Roeper P, Martinez-Frias ML. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 42: 655-9, 1992.
31. Czeizel AE, Elek C, Susanszky E. Birth prevalence study of the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 45: 392-3, 1993.

32. Dahan J. Die dreidimensionale röntgenkephalometrische Untersuchung von Fällen mit Pierre-Robin-Syndrom. *Fortschr Kieferorthop* 35: 240-50, 1974.
33. Escobar V, Bixler D. Are the acrocephalosyndactyly syndromes variable expressions of a single gene defect? *Birth Defects Orig Artic Ser* 13: 139-54, 1977.
34. Escobar V, Bixler D. On the classification of the acrocephalosyndactyly syndromes. *Clin Genet* 12: 169-78, 1977.
35. Fairley J, Mühlbauer W, Anderl H. *Craniofacial Surgery, Proceedings of the Sixth International Congress of The International Society of Cranio-Facial Surgery*. Saint-Tropez (Fresch Riviera): Monduzzi Editore Bologna Italy, p. 287-288, 1995.
36. Ferraro NF. Dental, orthodontic, and oral/maxillofacial evaluation and treatment in Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 18: 291-307, 1991.
37. Furuya Y, Edwards MS, Alpers CE, Tress BM, Norman D, Ousterhout DK. Computerized tomography of cranial sutures. Part 2: Abnormalities of sutures and skull deformity in craniosynostosis. *J Neurosurg* 61: 59-70, 1984.
38. Gillies H, Harrison SH. Operative correction by osteotomy of recessed malar maxillary compound in a case of oxycephaly. *Br J Plast Surg* 3: 123, 1950.
39. Goldberg JS, Enlow DH, Whitaker LA, Zins JE, Kurihara S. Some anatomical characteristics in several craniofacial syndromes. *J Oral Surg* 39: 489-98, 1981.
40. Gorlin RJ. Apert syndrome with polysyndactyly of the feet. *Am J Med Genet* 32: 557, 1989.
41. Hemmer KM, McAlister WH, Marsh JL. Cervical spine anomalies in the craniosynostosis syndromes. *Cleft Palate J* 24: 328-33, 1987.
42. Herzog T. Beitrag zur Pathologie der Turmschädel. *Bruns Beitr Klin Chir* 90: 464-89, 1914.
43. Hofrath H. Die Bedeutung der Röntgenfern- und Abstandsaufnahme für die Diagnostik der Kieferanomalien. *Fortschr Orthodontik* 1: 232, 1931.
44. Humphreys RP. Diagnosis and Treatment of Craniostenosis and Intracranial Anomalies. *Clin Plast Surg* 18: 231-5, 1991.
45. Ingervall B, Thilander B. The human spheno-occipital synchondrosis. I. The time of closure appraised macroscopically. *Acta Odontol Scand* 30: 349-56, 1972.
46. Janson I. Development and use of cephalometry. *Zahnärztl Prax* 29: 268-9, 1978.
47. Janson I. Orthodontics yesterday and today. *Zahnärztl Prax* 30: 203-14, 1979.

48. Joos U. Functional treatment of craniosynostoses during childhood. *Br J Oral Maxillofac Surg* 36: 91-8, 1998.
49. Kaloust S, Ishii K, Vargervik K. Dental development in Apert syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 34: 117-21, 1997.
50. Kaplan L. Clinical Assessment and Multispecialty Management of Apert Syndrome. *Clin Plast Surg* 18: 217-25, 1991.
51. Katzen JT, McCarthy JG. Syndromes involving craniosynostosis and midface hypoplasia. *Otolaryngol Clin North Am* 33: 1257-84, vi, 2000.
52. Knippers R. *Molekulare Genetik*. 8 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 304-309, 2001.
53. Kreiborg S. Craniofacial growth in plagiocephaly and Crouzon syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg* 15: 187-97, 1981.
54. 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, p. 157-189, 1986.
55. Kreiborg S, Aduss H, Cohen MM, Jr. Cephalometric study of the Apert syndrome in adolescence and adulthood. *J Craniofac Genet Dev Biol* 19: 1-11, 1999.
56. Kreiborg S, Barr M, Jr., Cohen MM, Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 43: 704-8, 1992.
57. Kreiborg S, Bjork A. Craniofacial asymmetry of a dry skull with plagiocephaly. *Eur J Orthod* 3: 195-203, 1981.
58. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Characteristics of the infant Apert skull and its subsequent development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 10: 399-410, 1990.
59. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. The oral manifestations of Apert syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 12: 41-8, 1992.
60. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Is craniofacial morphology in Apert and Crouzon syndromes the same? *Acta Odontol Scand* 56: 339-41, 1998.
61. Kreiborg S, Marsh JL, Cohen MM, Jr., Liversage M, Pedersen H, Skovby F, Borgesen SE, Vannier MW. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. *J Craniomaxillofac Surg* 21: 181-8, 1993.
62. Kreiborg S, Pruzansky S. Craniofacial growth in premature craniofacial synostosis. *Scand J Plast Reconstr Surg* 15: 171-86, 1981.
63. Kreiborg S, Prydsoe U, Dahl E, Fogh-Anderson P. Clinical conference I. Calvarium and cranial base in Apert's syndrome: an autopsy report. *Cleft Palate J* 13: 296-303, 1976.

64. Laitinen L. Craniosynostosis: Premature fusion of the coronal sutures. *Ann Paediatr Fenn* 2: 18, 1956.
65. Lajeunie E, Cameron R, El G, V, de Parseval N, Journeau P, Gonzales M, Delezoide AL, Bonaventure J, Le Merrer M, Renier D. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. *J Neurosurg* 90: 443-7, 1999.
66. Lowe LH, Booth TN, Joglar JM, Rollins NK. Midface anomalies in children. *Radiographics* 20: 907-22, 2000.
67. Marsh JL, Galic M, Vannier MW. The craniofacial anatomy of Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 18: 237-49, 1991.
68. Mazaheri M, Sahni PP. Techniques of cephalometry, photography, and oral impressions for infants. *J Prosthet Dent* 21: 315-23, 1969.
69. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 1 ed. Baltimore: 1966.
70. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 12 ed. Baltimore: 1994.
71. McNamara JA. Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. *Angle Orthod* 51: 269-300, 1981.
72. Melsen B. Time and mode of closure of the spheno-occipital synchondrosis determined on human autopsy material. *Acta Anat (Basel)* 83: 112-8, 1972.
73. Melsen B. The cranial base; the postnatal development of the cranial base studied histologically on human autopsy material. *Acta Odontol Scand* 32: 1974.
74. Moss ML. The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat (Basel)* 37: 351-70, 1959.
75. Muenke M, Schell U. Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends in Genet* 11: 308-13, 1995.
76. Mühlbauer W, Anderl H. Kraniofaziale Fehlbildungen und ihre operative Behandlung. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 2-101, 1983.
77. Mühlbauer W, Anderl H, Heeckt P, Schmidt A, Zenker J, Höpner F, Schaarschmidt B. Early Operation in Craniofacial Dysostosis. *World J Surg* 13: 366-72, 1989.
78. Murken J, Cleve H. Humangenetik; "Molekulare Grundlagen der Humangenetik". 6 ed. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, p. 1-17, 1996.
79. Oldridge M, Lunt PW, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Muenke M, Moloney DM, Twigg SR, Heath JK, Howard TD, Hoganson G, Gagnon DM, Jabs EW, Wilkie AO. Genotype-phenotype correlation for nucleotide substitutions in the IgII-IgIII linker of FGFR2. *Hum Mol Genet* 6: 137-43, 1997.
80. Ousterhout DK, Melsen B. Cranial base deformity in Apert's syndrome. *Plast Reconstr Surg* 69: 254-63, 1982.

81. Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, Cohen MM, Jr., Jabs EW. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 57: 321-8, 1995.
82. Passos-Bueno MR, Sertie AL, Zatz M, Richieri-Costa A. Pfeiffer mutation in an Apert patient: how wide is the spectrum of variability due to mutations in the FGFR2 gene? *Am J Med Genet* 71: 243-5, 1997.
83. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. *J Med Genet* 25: 164-7, 1988.
84. Peterson-Falzone SJ, Pruzansky S, Parris PJ, Laffer JL. Nasopharyngeal dysmorphology in the syndromes of Apert and Crouzon. *Cleft Palate J* 18: 237-50, 1981.
85. Pruzansky S, Lis EF. Cephalometric roentgenography of infants: sedation, instrumentation, and research. *Am J Orthod* 44: 159-86, 1958.
86. Roberts KB, Hall JG. Apert's acrocephalosyndactyly in mother and daughter: cleft palate in the mother. *Birth Defects Orig Artic Ser VII*: 262-4, 1971.
87. Rollnick BR. Male transmission of Apert syndrome. *Clin Genet* 33: 87-90, 1988.
88. Rynearson RD. Case report: orthodontic and dentofacial orthopedic considerations in Apert's syndrome. *Angle Orthod* 70: 247-52, 2000.
89. Schmuth G. Kieferorthopädie I. 3 ed. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1994.
90. Schumacher GH. Anatomie für Zahnmediziner. 3 ed. Heidelberg: Hüthig Verlag, 1997.
91. Schwarz AM. Die Bedeutung des Fernröntgenbildes für die kieferorthopädische Praxis. *Fortschr Kieferorthop* 20: 22-38, 1959.
92. Seeger JF, Gabrielsen TO. Premature closure of the frontosphenoidal suture in synostosis of the coronal suture. *Radiology* 101: 631-5, 1971.
93. Segner D, Hasund A. Individualisierte Kephalmetrie. 3.Auflage ed. Hamburg: Dietmar Segner, Verlag und Vertrieb, p. 7-66, 1998.
94. Shillito J, Jr., Matson DD. Craniosynostosis: a review of 519 surgical patients. *Pediatrics* 41: 829-53, 1968.
95. Slaney SF, Oldridge M, Hurst JA, Moriss-Kay GM, Hall CM, Poole MD, Wilkie AO. Differential effects of FGFR2 mutations on syndactyly and cleft palate in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 58: 923-32, 1996.
96. Steinhäuser E, Janson I. Kieferorthopädische Chirurgie, Band 1. Berlin: Quintessenz Verlags-GmbH, p. 74-96, 1988.

97. Strachan T. Molekulare Humangenetik. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag GmbH, p. 358-361, 1996.
98. Tessier P. Osteotomies totales de la face: Syndrome d'Apert, oxycephalies, scaphocephalies, turriccephalies. *Ann Chir Plast* 12: 273, 1967.
99. Tessier P. Relationship of craniostenoses to craniofacial dysostoses, and to faciostenoses: a study with therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 48: 224-37, 1971.
100. Tolarova MM, Harris JA, Ordway DE, Vargervik K. Birth prevalence, mutation rate, sex ratio, parents' age, and ethnicity in Apert syndrome. *Am J Med Genet* 72: 394-8, 1997.
101. Upton J. Apert syndrome. Classification and pathologic anatomy of limb anomalies. *Clin Plast Surg* 18: 321-55, 1991.
102. Virchow R. Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. 2 ed. *Verhandl. Phys.-Med. Gesellsch. Würzburg*, p. 230-241, 1851.
103. von Gernet S. "Saethre-Chatzen Syndrom in einer 4-Generationen-Familie"-Klinische Beschreibung, Abgrenzung und Ausschluß bestimmter Genloci mit Identifizierung einer gemeinsamen Mutation auf dem Chromosom 4p-. 1999. Technische Universität München.
Ref Type: Thesis/Dissertation
104. von Gernet S, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley JD. Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. *Clin Genet* 57: 137-9, 2000.
105. Wilkie AO. Craniosynostosis: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet* 6: 1647-56, 1997.
106. Wilkie AO, Morriss-Kay GM, Jones EY, Heath JK. Functions of fibroblast growth factors and their receptors. *Curr Biol* 5: 500-7, 1995.
107. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, Poole MD, Ashworth GJ, Hockley AD, Hayward RD, David DJ, Pulley LJ, Rutland P, . Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet* 9: 165-72, 1995.

8 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Frau Prof. Dr. Ingrid Rudzki-Janson, Direktorin der Poliklinik für Kieferorthopädie der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Betreuung und Durchsicht der Arbeit. Ebenfalls möchte ich ihr als meine Lehrerin danken für das in mir geweckte Interesse und die Begeisterung für die Fachdisziplin der Kieferorthopädie.

Herrn Prof. Dr. W. Mühlbauer, Chefarzt der Abteilung für Plastische- und Handchirurgie und Zentrum für Schwerbrandverletzte des Akademischen Lehrkrankenhauses München Bogenhausen der Technischen Universität München danke ich für die Möglichkeit diese Studie durchzuführen.

Herrn Dr. S. von Gernet, plastischer Chirurg der Klinik für Plastische- und Handchirurgie und Zentrum für Schwerbrandverletzte des Akademischen Lehrkrankenhauses München Bogenhausen der Technischen Universität München, danke ich für die Hilfe und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Für die Betreuung des molekulargenetischen Teils dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. U. Müller Direktor des Institutes für Humangenetik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Herrn Dr. G. Hamm danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Messdaten.

Für ihre Geduld, ihren Zuspruch und ihre Hilfe möchte ich mich bei Frau Dr. Katrin Bucher bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie , die mit wertvollen Ratschlägen und ihrer tatkräftigen Unterstützung viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern, Monika und Wolfgang Meyer-Marcotty, die mir mein Studium und die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht haben widme ich diese Arbeit.

9 Lebenslauf

Name	Philipp Meyer-Marcotty	
Geburtsdatum	04.07.1975	
Geburtsort	Stadthagen	
Konfession	römisch-katholisch	
Eltern	Prof. Dr. med. Wolfgang Meyer-Marcotty (Unfall-Chirurg) Dr. med. Monika Meyer-Marcotty (Allgemeinärztin)	
Geschwister	Dr. med. Max Meyer-Marcotty (Arzt) Amelie Meyer-Marcotty (Lehrerin)	
Schulbildung	1982 - 1988	Grund- und Orientierungsstufe in Stadthagen und Osterholz- Scharmbeck
	1988 - 1995	Gymnasium in Osterholz-Scharmbeck und Stadthagen
	23.05.1995	Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst	September 1995 - Oktober 1996	Zivildienst an einer Schule für körperlich behinderte Kinder
Studium	SS 1997	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	Februar 2001 - April 2001	zahnmedizinische Famulatur an der Mount Sinai School of Medicine, Division of Oral & Maxillo-Facial Surgery, N.Y. und der New York University, Department of Orthodontics
	12.07.2002	Staatsexamen
Beruf	07.10.02 - 30.09.03	tätig als Assistenzarzt in Münchner Zahnarztpraxis
	seit 01.10.03	Weiterbildungsassistent an Poliklinik für Kieferorthopädie, der Ludwig-Maximilians-Universität München Direktorin: Prof. Dr. I. Rudzki-Janson

10 Anhang

Patientenliste mit Analyse der Punktmutation

Name	Vorname	Geschlecht	geb. Datum	Mutation	präoperative Röntgen-Bild (Patientenalter in Jahren)
B.	V.	m.	02.01.1993	252	0.5
H.	L.	m.	24.10.1998	252	0.6
S.	D.	m.	07.11.1993	252	0.6
G.	M.	m.	14.03.1992	252	0.4
F.	P.	m.	10.11.1994	252	0.7
B.	K.-F.	m.	10.06.1991	252	0.7
W.	F.	w.	02.08.1992	252	0.7
F.	F.	w.	02.07.1992	252	0.6
P.	V.	w.	14.05.1998	252	0.6
D.	F.	w.	30.10.1987	252	0.5
G.	L.	w.	30.08.1996	252	0.5
S.	N.-A.	w.	10.03.1994	252	0.5
S.	R.	w.	22.12.1993	252	0.4
S.	S.	w.	07.06.1984	252	0.7
K.	S.	w.	16.03.1981	252	1.1
B.	N.	w.	18.10.1998	252	0.8
W.	M.	m.	04.12.1985	253	0.6
M.	P.	m.	12.04.1990	253	0.4
v. S.	B.	m.	22.09.1993	253	0.6
P.	M.	m.	27.02.1999	253	0.6
R.	M.	m.	27.12.1996	253	0.6
B.	G.	m.	24.10.1988	253	0.5
W.	E.	w.	15.07.1998	253	0.6
J.	S.	w.	17.05.1997	253	0.6

FRS Analyse Bogen

Name:	geb.:	Nr.
Geschlecht:		
Datum:		
Punktmutation:		
Poliklinik für Kieferorthopädie der LMU		

Strecken (in mm)							
Messung	A	B	C	D	E	F	Mittelwert
NSL							
SBa							
NBa							
NL							
N-NL							
⊥NSL-Pm							
Ba-Pm							
ML							
MT							

Analyse Werte

Winkel							
Messung	A	B	C	D	E	F	Mittelwert
SNio							
IoNA							
SNA							
NSBa							
SNSP'							
NL-NSL							
Gn-tgo-Ar							

Indizes							
In Prozent	A	B	C	D	E	F	Mittelwert
NL / NSL							
N-NL / ⊥NSL-Pm							
NL / NBa							
SBa / NSL							
NL / Ba-Pm							
ML / MT							
NL / ML							
ML / NSL							

