



Aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
und der Universitätskinderklinik Magdeburg
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt:
Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung
zu klinischen und epidemiologischen Aspekten**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)
an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Chantal Neusel
aus Wolfenbüttel
Magdeburg 2018

Widmung

Meiner Familie in Liebe gewidmet.

Bibliographische Beschreibung

Neusel, Chantal:

Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt: Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung zu klinischen und epidemiologischen Aspekten. - 2018. - 56 Bl., 16 Abb., 17 Tab., 20 Anl.

Kurzreferat

Epidemiologische Studien mit Fokus auf der Prävalenzberechnung und der pränatalen Diagnose von Kraniosynostosen wurden bisher in Deutschland nicht durchgeführt. Ziel dieser Studie war es daher im Rahmen einer populationsbezogenen Vollerfassung sowohl die Prävalenz und den Zeittrend von Kraniosynostosen auf dem Bevölkerungslevel des Bundeslandes Sachsen-Anhalt zu bestimmen als auch den Stellenwert der Pränataldiagnostik und den Zeitpunkt der Diagnosestellung zu analysieren.

Die Datenanalyse ergab eine Prävalenz der Kraniosynostosen von 4,8 pro 10.000 Geborene und eine Lebendgeborenenprävalenz von 4,2 pro 10.000 Lebendgeburten. Der in der Literatur beschriebene ansteigende Trend konnte im Erfassungsgebiet im Zeitraum von 2000-2016 nicht durch statistische Signifikanz bestätigt werden. Die Kohortenanalyse mit n=91 zeigte, dass die Pränataldiagnostik trotz frühem durchschnittlichen Diagnosezeitpunkt keinen großen Stellenwert im klinischen Alltag einnimmt. In einer Fall-Kontroll-Analyse konnten das männliche Geschlecht, ein niedriges Geburtsgewicht und von der Norm abweichende Geburtslagen und -modi als Risikofaktoren gegenüber einer Kontrollgruppe (n=273) ermittelt werden. Ein neues Klassifikationssystem wurde entworfen, um die Patientenbetreuung zu optimieren.

Schlüsselwörter

Brachycephalus, Dolichocephalus, Plagiocephalus, Macrocephalus, Microcephalus, Scaphocephalus, Trigonocephalus, Kraniosynostose, Kraniostenose, kranio-faziale Anomalie, kranio-faziale Dysostose, kranio-faziale Fehlbildung, Gesichtsasymmetrie, Schädelasymmetrie, Schädeldeformität, Schädelfehlbildung, Kinder, Epidemiologie, Diagnose, Pränatal, Elternbefragung.

Abbildungsverzeichnis

		Seite
Abbildung 1	Anatomie der Schädelnähte, Aufsicht, nach [Azouz 2008]	2
Abbildung 2	Anatomie der Schädelnähte, Seitenansicht, nach [Azouz 2008]	2
Abbildung 3	Schädelkonfigurationen, modifiziert nach [Cohen und MacLean 2000]	4
Abbildung 4	Aufbau der Studie (hellblau: Abschnitt 1, dunkelblau: Abschnitt 2)	13
Abbildung 5	Patientenkollektiv	16
Abbildung 6	Häufigkeit Kraniosynostosen/Jahr	21
Abbildung 7	Trendanalyse 2000-2016. Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Prävalenz von Kraniosynostosen (95%-Konfidenzintervall)	22
Abbildung 8	Pränataldiagnose (n=91)	28
Abbildung 9	Schädelformen (n=91)	31
Abbildung 10	Verteilung nach betroffener Nahtanzahl (n=91)	32
Abbildung 11	Chromosomale und syndromale Auffälligkeiten (n=17)	33
Abbildung 12	Verteilung nach Begleitfehlbildungen (n=91)	34
Abbildung 13	Gruppierung anhand eigener Klassifikation (n=91)	35
Abbildung 14	Elternfragebogenauswertung (Frage 1-3 n=26; Frage 4 n=22)	39
Abbildung 15	Verteilung Kraniosynostosen, Niederlande, 2008-2013, nach [Cornelissen et al. 2016]	48
Abbildung 16	Klassifikation Kraniosynostosen (n=91)	50

Tabellenverzeichnis

		Seite
Tabelle 1	Überblick Literaturangaben Prävalenz von Kraniosynostosen	3
Tabelle 2	Geschlechtsverteilung Patienten und Kontrollen	23
Tabelle 3	Geburtsmodus und Geburtslage	24
Tabelle 4	Basischarakteristiken zur Geburt	25
Tabelle 5	Begleitfehlbildungen und -erkrankungen gruppiert nach Organsystemen	26
Tabelle 6	Differenzierung chromosomaler oder syndromaler Auffälligkeiten	27
Tabelle 7	Bildgebende Diagnostik	28
Tabelle 8	Unmittelbar postpartale Diagnose	29
Tabelle 9	Zeiten Patientenbetreuung	30
Tabelle 10	Verteilung betroffene Sutur/-ae	32
Tabelle 11	Verteilung der Therapieart	36
Tabelle 12	Operationsart und Zeitigkeit	37
Tabelle 13	Art der Anästhesie	37
Tabelle 14	Operationsindikation	37
Tabelle 15	Postoperative Helmtherapie	38
Tabelle 16	Elternfragebogenauswertung Ist-Zustand	40
Tabelle 17	Problembereiche Studienabschnitt 1	40
Tabelle 18	Zeiten Operation	LV
Tabelle 19	Beatmung, Antibiose, Bluttransfusion	LV
Tabelle 20	Kennvariablen der operativen Interventionen	LV
Tabelle 21	Gegenüberstellung Kraniosynostosen - erworbene Schädeldeformitäten	LVI

Inhaltsverzeichnis

Widmung.....	I
Dokumentationsblatt.....	II
Bibliographische Beschreibung	II
Kurzreferat.....	II
Schlüsselwörter.....	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einführung	1
1.1 Physiologische Schädelkonfiguration	1
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Schädelformen	4
1.3.1 Trigonocephalus.....	5
1.3.2 Scaphocephalus.....	5
1.3.3 Anteriorer Plagiocephalus.....	5
1.3.4 Posteriorer Plagiocephalus	5
1.3.5 Brachy-/Turricephalus	5
1.3.6 Mischformen.....	6
1.4 Ätiologie, Pathogenese und Genetik	6
1.5 Risikofaktoren.....	7
1.5.1 Erworbene Schädeldeformitäten	7
1.5.2 Kraniosynostosen.....	8
1.6 Funktionelle und neurologische Assoziationen	9
1.7 Diagnostik.....	9
1.8 Therapie	10

1.9	Motivation und Ziele der Studie	11
2.	Material und Methoden	13
2.1	Material.....	13
2.1.1	Patientenkollektiv	13
2.1.1.1	Studienabschnitt 1	13
2.1.1.2	Studienabschnitt 2	14
2.1.2	Patientenrekrutierung.....	15
2.1.2.1	Studienabschnitt 1	15
2.1.2.2	Studienabschnitt 2	15
2.1.3	Rekrutierung der Kontrollen	16
2.1.4	Fälle Trend-Analyse	16
2.2	Methoden.....	17
2.2.1	Erfassung Krankenhausdaten.....	17
2.2.2	Erfassung Elternfragebogen	18
2.2.3	Auswertung und Statistik.....	19
2.2.4	Ethikvotum.....	20
3.	Ergebnisse	21
3.1	Prävalenzen auf Basis der Registerdaten	21
3.1.1	Prävalenz aller Geburtsausgänge	21
3.1.2	Trend aller Geburtsausgänge	21
3.1.3	Prävalenz der Lebendgeborenen	22
3.1.4	Trend der Lebendgeborenen	22
3.2	Patientenkollektiv (Studienabschnitt 2).....	23
3.2.1	Risikofaktoren (Fall-Kontroll-Ansatz)	23
3.2.1.1	Basisdaten	23
3.2.1.1.1	Geschlechtsverteilung	23
3.2.1.1.2	Geburtsmodus und Geburtslage	23
3.2.1.1.3	Anthropometrische Daten Geburt.....	24
3.2.1.2	Gesundheitsstatus	25
3.2.1.2.1	Genetik.....	26
3.2.2	Diagnose	27

3.2.2.1	Verfahren zur Diagnostik	27
3.2.2.2	Diagnosezeitpunkt	28
3.2.2.2.1	Pränataldiagnostik	28
3.2.2.2.2	Unmittelbar postpartale Diagnostik	29
3.2.2.2.3	Zeiten Patientenbetreuung	29
3.2.2.3	Klassifikation	30
3.2.2.3.1	Klassifikation nach Schädelform	30
3.2.2.3.2	Klassifikation nach betroffener Naht/Nähte.....	31
3.2.2.3.3	Klassifikation nach Anzahl betroffener Nähte	32
3.2.2.3.4	Klassifikation nach Genetik	33
3.2.2.3.5	Klassifikation nach Begleitfehlbildung	33
3.2.2.3.6	Eigene Klassifikation	34
3.2.3	Therapie	35
3.2.3.1	Therapieart.....	35
3.2.3.2	Operation	36
3.2.3.2.1	Operationszeitpunkt.....	36
3.2.3.2.2	Operationsart und Zeitigkeit	36
3.2.3.2.3	Narkoseart	37
3.2.3.2.4	Operationsindikation	37
3.2.3.2.5	Postoperative Helmtherapie	38
3.2.3.2.6	Sonstige Ergebnisse Operation.....	38
3.3	Elternzufriedenheit und Outcome (Studienabschnitt 1).....	38
3.3.1	Bewertung Ist-Zustand	39
3.3.2	Problembereiche	40
3.3.3	Sonstiges: Gegenüberstellung Schädeldeformitäten	41
4.	Diskussion	42
4.1	Prävalenzen auf Basis der Registerdaten	42
4.1.1	Prävalenzen Kraniosynostosen	43
4.1.2	Trend Kraniosynostosen	43
4.2	Patientenkollektiv (Studienabschnitt 2).....	44
4.2.1	Risikofaktoren.....	44
4.2.1.1	Geschlechtsverteilung	45

4.2.1.2	Geburtsgewicht	45
4.2.1.3	Geburtslage	45
4.2.1.4	Geburtsmodus	45
4.2.1.5	Gesundheitsstatus	45
4.2.2	Diagnose	46
4.2.2.1	Diagnoseverfahren	46
4.2.2.2	Diagnosezeitpunkt	46
4.2.2.3	Klassifikation	47
4.2.3	Therapie	50
4.2.3.1	Operationsalter	51
4.2.3.2	Operationsart	51
4.2.3.3	Operationsindikation	51
4.2.3.4	Postoperative Kopforthese	51
4.3	Elternzufriedenheit und Outcome (Studienabschnitt 1).....	52
4.4	Ausblick	53
4.5	Schlussfolgerung.....	55
5.	Zusammenfassung	56
	Literaturverzeichnis	VI
	Danksagungen	XV
	Ehrenerklärung	XVI
	Darstellung des Bildungsweges	XVII
	Veröffentlichungen	XVIII
	Anhang.....	XIX

Abkürzungsverzeichnis

BMP	knochenmorphogenetisches Protein (bone morphogenetic protein)
bzw	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CT	Computertomographie
EFNB1	Ephrin B1
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins), europäisches Netzwerk populationsbezogener Register
FBN1	Fibrillin
FGFR1/2/3	Fibroblast growth factor receptor 1/2/3
Geborene	Lebendgeborene, Totgeborene, medizinisch induzierte Aborte (aller SSW), Spontanaborte ab der 16. SSW
ggf	gegebenenfalls
HHL	Hintere Hinterhauptslage
HNO	Hals-Nasen-Ohrenkunde
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
inkl	inklusive
insb	insbesondere
IVF	In-vitro-Fertilisation
max	Maximum
MCA	Multiple kongenitale Malformationen (multiple congenital anomalies), mehrere Fehlbildungen in verschiedenen Organsystemen
min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MSX2	Muscle segment homeobox homolog Drosophila 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (obstructive sleep apnea syndrome)
POR	Cytochrome P450 reductase gene
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (quality-adjusted life year)
RAB23	Ras-associated protein RAB23
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SHH	Sonic Hedgehog
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome

SSW	Schwangerschaftswoche
TGFBR1/2	Transforming growth factor-beta receptor type 1/2
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TWIST1	Twist homolog Drosophila 1
vgl	vergleiche
VHL	Vordere Hinterhauptslage
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einführung

Unter den Begriff der Schädeldeformitäten fallen sowohl angeborene syndromale und nicht-syndromale Kraniosynostosen [Derderian und Seaward 2012, Garza und Khosla 2012] als auch erworbene Veränderungen der Schädelarchitektur [Mulliken et al. 1999].

Zu letzteren zählen lagebedingte Veränderungen, die in den letzten Jahren in Deutschland und auch international zugenommen haben [McKinney et al. 2008].

Die Kraniosynostosen hingegen beschreiben den frühzeitigen Verschluss bzw. die fehlende Anlage von Schädelknochennähten. Daraus resultieren eine Kopfverformung und ggf. assoziierte funktionelle bzw. neurologische Organstörungen. Kraniosynostosen selbst stellen ebenfalls eine heterogene Gruppe von Krankheiten dar. Zahlreiche Klassifikationssysteme finden ihre Anwendung. Es kann beispielsweise eine Klassifikation gemäß der Ätiologie als primär oder sekundär sowie klinisch gemäß des Erscheinungsbildes der Kopfform erfolgen. Weiterhin ist eine Einteilung nach den betroffenen Nähten möglich, gemäß der Anzahl betroffener Nähte lassen sich Einzel- oder Mehrfachnahtsynostose unterscheiden [Badve et al. 2013]. Abklärungsbedürftig ist, ob bei einem Patienten eine isolierte Kraniosynostose vorliegt oder ob es begleitend weitere kongenitale Anomalien gibt, die eine syndromale Diagnose indizieren. Somit stellt die Unterscheidung in syndromal (als Teil eines Syndroms) und isoliert (nicht-syndromal) ein für die Patientenbetreuung essentielles Klassifikationssystem dar [Derderian und Seaward 2012, Garza und Khosla 2012].

Veränderungen der Epidemiologie und der Risikofaktoren von Schädeldeformitäten müssen erkannt werden, um die Therapie dementsprechend anzupassen [Di Rocco et al. 2012, Lee et al. 2012].

1.1 Physiologische Schädelkonfiguration

Der kindliche Schädel besteht aus mehreren einzelnen Knochen und den dazwischen liegenden Schädelnähten. Diese sind physiologisch zur Passage des Geburtskanals offen. So ermöglichen sie unter der Geburt eine Verformung des knöchernen Schädels durch Verschiebung der einzelnen Schädelknochen gegeneinander. Des Weiteren lassen sie in den ersten Lebensjahren eine Anpassung des Knochenwachstums an das schnelle Gehirnwachstum zu. Typischerweise schließt sich im 8. Lebensmonat initial die Sutura metopica, während die anderen großen Schädelnähte (Sutura sagittalis, Sutura lambdoidea, Sutura coronalis) bis zum Erwachsenenalter offen bleiben [Weinzweig et al. 2003].

Die Abbildungen 1 und 2 zeigen vereinfacht die physiologische Schädelkonfiguration durch die Darstellung der großen Schädelnähte sowie der kleinen und großen Fontanelle. Die Sutura frontalis (Synonym: Sutura metopica, Frontalnaht) und die Sutura sagittalis (Sagittal-

naht) sind unpaar angelegt wohingegen die Sutura coronalis (Kranznaht) und die Sutura lambdoidea (Lambdanahnt) jeweils paarig angelegt sind.

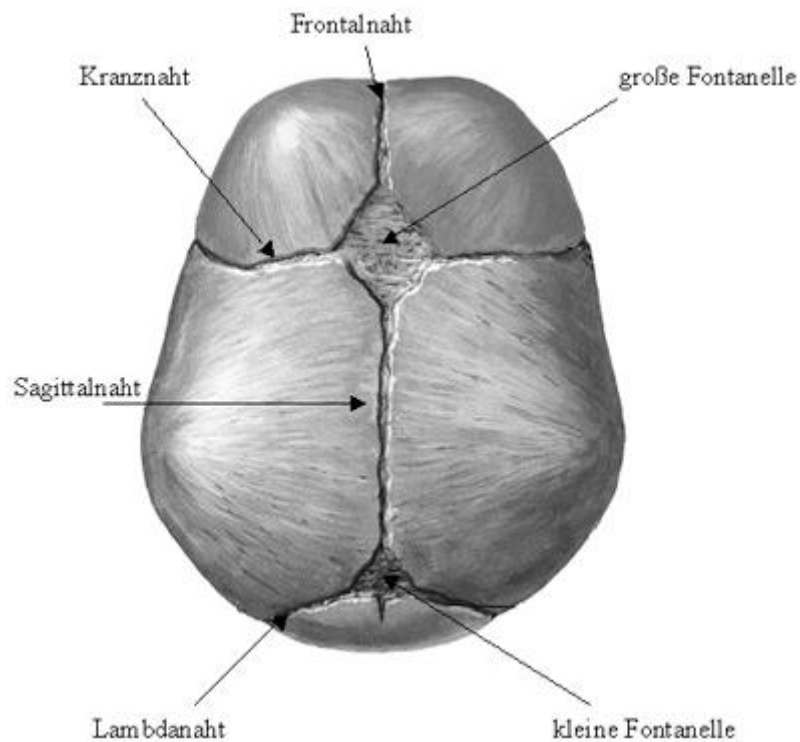


Abbildung 1: Anatomie der Schädelnähte, Aufsicht, nach [Azouz 2008]

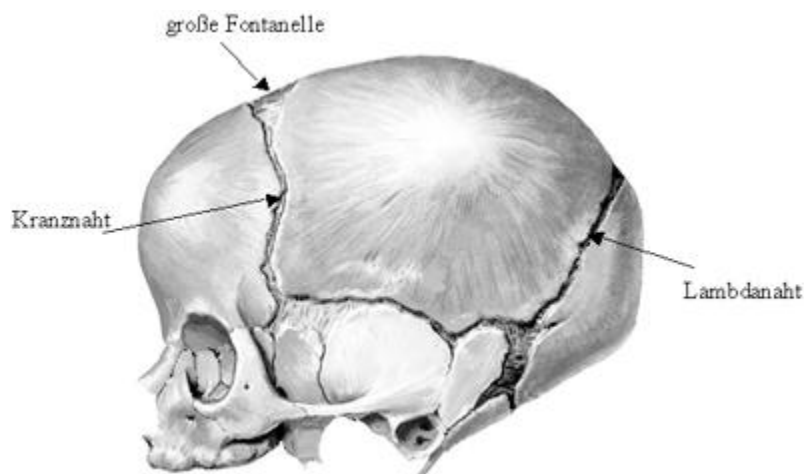


Abbildung 2: Anatomie der Schädelnähte, Seitenansicht, nach [Azouz 2008]

Neben diesen großen Knochennähten gibt es zahlreiche weitere kleinere Schädelnähte, die jedoch für die Entstehung der typischen Formen der Kraniosynostosen eine untergeordnete Rolle spielen. Daher wird auf diese im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Die frühkindliche Erkrankung der Kraniosynostosen ist bedingt durch eine Störung der physiologischen Schädelentwicklung. Sie kennzeichnet sich bei betroffenen Kindern in einem vorzeitigen Verschluss oder in einer fehlenden Anlage einzelner oder mehrerer Schädelnähte.

1.2 Epidemiologie

Kraniosynostosen erfüllen die Kriterien zur Listung als seltene Erkrankung [Körholz et al. 2015, Richter et al. 2015]. Es existieren nur wenige epidemiologische Studien zu diesem seltenen Krankheitsbild. Insgesamt stellt sich jedoch laut aktuellem Forschungsstand ein zunehmender Trend dar [Kolar 2011, Selber et al. 2008]. Lee et al. zeigten einen Anstieg der Prävalenz von Kraniosynostosen in Krankenhausdaten in Europa und den USA [Lee et al. 2012]. Dabei nehme nicht nur die totale Fallzahl von Kraniosynostosen zu, sondern auch speziell der Anteil an von einem Trigenocephalus betroffenen Kindern [van der Meulen et al. 2009].

Kweldam et al. berichteten von einer Häufigkeit von 6,4 pro 10.000 Geborene im Jahr 2007 in den Niederlanden [Kweldam et al. 2011]. Einen Überblick über die in der Literatur veröffentlichten Daten zu Häufigkeiten des Krankheitsbildes Kraniosynostosen gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Überblick Literaturangaben Prävalenz von Kraniosynostosen

Studiengebiet	Zeitraum	Prävalenz pro 10.000 Geborene	Literaturquelle
USA	1976-1985	3,1	[French et al. 1990]
West-Australien	1980-1994	5,06	[Singer et al. 1999]
Niederlande	1997	2,6	[Kweldam et al. 2011]
Niederlande	2007	6,4	[Kweldam et al. 2011]
Niederlande	2008-2013	7,2	[Cornelissen et al. 2016]

Seit 1997 lassen sich keine neueren epidemiologischen Daten zu Kraniosynostosen für Deutschland finden, zumal sich die Publikation aus dem Jahr 1997 von 10 pro 10.000 Geborene auf eine französische Studie aus dem Jahr 1987 bezieht [Berg et al. 1997, Marchac und Renier 1987].

Das seit 1979 geführte europäische Netzwerk populationsbezogener Register EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) gibt eine europaweite Prävalenz von 2,89 pro 10.000 Geborene (95% CI: [2,71; 3,08]) im Zeitraum von 2011-2015 an [EUROCAT- European Surveillance of Congenital Anomalies 2018]. Das Statistische Bundesamt veröffentlichte in der Gesundheitsberichterstattung für die Krankenhausstatistik der Länder 8,14 Fälle von Kraniosynostosen pro 10.000 Geborene für das Jahr 2000 (766.999 Neugeborene, 624

Fälle) und 8,35 Fälle pro 10.000 Geborene für das Jahr 2016 (792.495 Neugeborene, 662 Fälle) in ganz Deutschland [Statistisches Bundesamt 2018]. Hierbei sind Mehrfachregistrierungen anzunehmen, da zur Diagnosestellung und Therapie in der Regel mindestens 2-3 Krankenhausaufenthalte notwendig sind [Bremer et al. 2018]. Dementsprechend existieren keine aktuellen Daten für die Bundesrepublik Deutschland.

1.3 Schädelformen

So vielseitig die Ätiologie der Schädeldeformitäten erscheint, so unterschiedlich sind auch die verschiedenen daraus resultierenden Kopfformen [Badve et al. 2013]. Liegt eine Kraniosynostose vor, begründet sich die Deformität in einem vorzeitigen Verschluss oder in der fehlenden Anlage von Schädelnähten.

Unabhängig davon, um welche Sutur es sich handelt, findet das pathologische Wachstum nach dem gleichen Prinzip statt. Es erfolgt jeweils eingeschränkt senkrecht zur Synostose und gestaltet sich kompensatorisch überschießend entlang der Synostose [Mücke 1972, Virchow 1851]. Hierbei entstehen bei Synostosen der großen Schädelsturen typische, vom Normocephalus abweichende Erscheinungsbilder der Kopfform, die in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt sind.

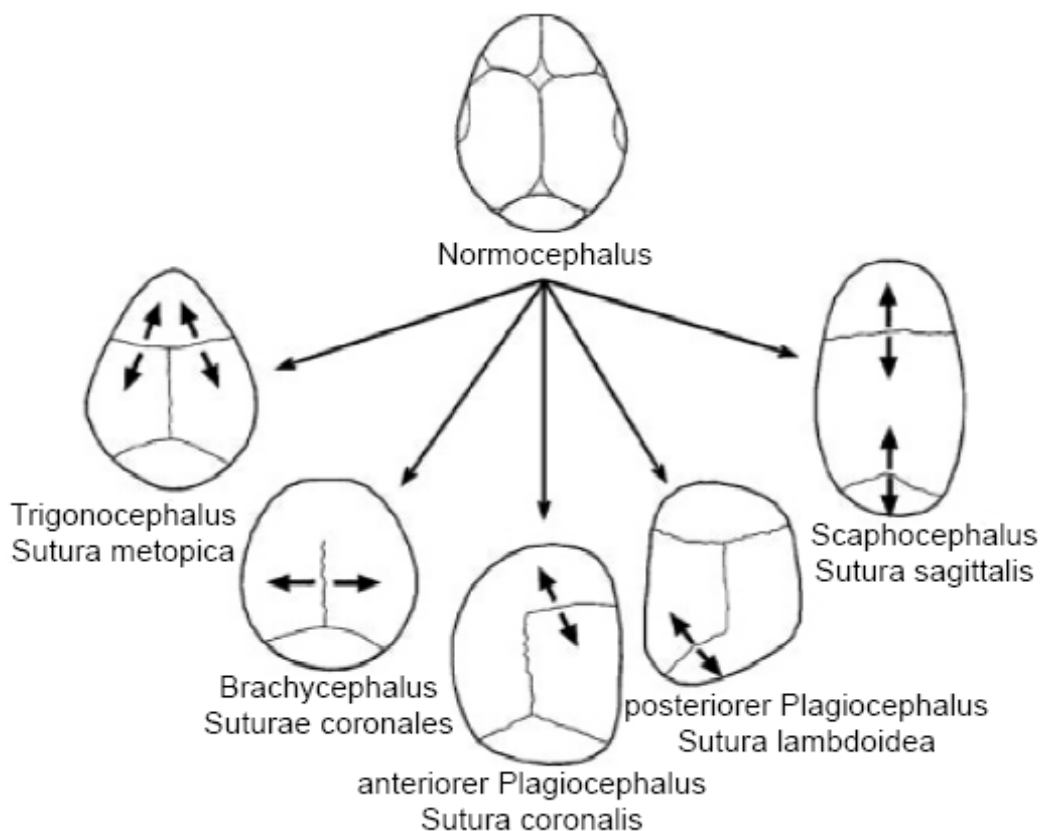


Abbildung 3: Schädelkonfigurationen, modifiziert nach [Cohen und MacLean 2000]

1.3.1 Trigonocephalus

Ist die Sutura frontalis (Synonym: Sutura metopica) betroffen, entsteht eine dreieckige Verformung der Stirnregion. Dabei präsentieren sich oftmals eine Kammbildung über der betroffenen Naht, eine parietooccipitale Vorwölbung, eine laterale orbitale Hypoplasie und ein reduziertes Orbitadach. Als mögliche konsekutive Assoziationen treten Hypotelorismus, eine verschmälerte vordere Schädelgrube und ein hypoplastischer Sinus ethmoidalis auf.

1.3.2 Scaphocephalus

Bei der Synostose der Sutura sagittalis entsteht eine längliche Kopfform, die an einen Kahn erinnert. Auch hier zeigen sich Assoziationen mit einer Kammbildung über der betroffenen Naht und einem Hypotelorismus bei prominenten occipitalen und frontalen Schädelregionen.

1.3.3 Anteriorer Plagiocephalus

Eine schiefe Kopfform frontal resultiert bei einseitiger Synostose der Sutura coronalis. Kontralateral wächst das Os frontale überschießend, ipsilateral flacht es ab. Konsekutiv zeigt sich die ipsilaterale Orbita hypoplastisch und das Dach der Orbita fällt lateral ab.

1.3.4 Posteriorer Plagiocephalus

Die hintere Kopfschiefe entsteht bei einseitigem Verschluss der Sutura lambdoidea und erinnert in der Aufsicht an ein Trapez. Kontralateral resultiert eine frontooccipitoparietale Vorwölbung. Ipsilateral kann eine entsprechende Abflachung und eine Abweichung der posterioren Schädelbasis auftreten.

Entscheidend bei dieser Schädelform ist die Differenzierung zum erworbenen, meist durch die Lagerung des Kindes bedingten, Plagiocephalus. Bei dieser Differenzialdiagnose weisen die Schädelnähte keine Pathologien auf; die Schädelform ist durch äußere Einflussfaktoren erworbenen Ursprungs. Dies stellt ein eigenständiges Krankheitsbild dar, welches in der Betreuung und Therapie eine völlig andere Betrachtung erfordert.

1.3.5 Brachy-/Turriccephalus

Ein insgesamt verkleinerter oder vergrößerter Schädel findet sich bei der Verknöcherung beider Suturae coronales oder lambdoideae. Konsekutiv können eine Mittelgesichtshypoplasie und eine verkleinerte hintere Schädelgrube resultieren. Dabei zeigen sich ggf. ein laterales Abfallen der Orbitae, ein Hypertelorismus und eine Verlagerung des Scheitels nach vorne. Oft treten kurze anterior-posteriore Maße mit frontaler Prominenz und eine occipitale Abflachung auf. Die Verbreiterung des Schädels zeigt sich in einer Zunahme der biparietalen Maße.

1.3.6 Mischformen

Durch die Kombination verschiedener Synostosen ergibt sich eine Vielzahl an individuellen Schädelformen. Hierbei ist nicht nur entscheidend welche Schädelnähte, sondern auch zu welchem Zeitpunkt und in welchem Ausmaß sie betroffen sind. So können bei jeder Art von Kraniosynostose die Schädelnähte vollständig oder partiell frühzeitig verschlossen sein bzw. fehlen. Um dies zu differenzieren, bietet sich ein breites Spektrum an apparativer bildgebender Diagnostik. Dabei nimmt die Diagnosestellung von phänotypisch unüblichen Kombinationen weiterhin eine herausfordernde Stellung für die existierenden bildgebenden Verfahren ein [Badve et al. 2013, Greene et al. 2008].

1.4 Ätiologie, Pathogenese und Genetik

Schädeldeformitäten weisen unterschiedliche Entstehungsmechanismen auf. Sie können sowohl angeboren durch den vorzeitigen Verschluss oder die fehlende Anlage von Schädelnähten als auch erworben sein, beispielsweise durch falsche Lagerung des Kindes bedingt [Mulliken et al. 1999]. Die Differenzierung zwischen angeborenen und erworbenen Schädeldeformitäten stellt den herausforderndsten, aber auch wesentlichsten Aspekt in der Diagnostik dar. Da sich das Patientenmanagement und die Therapie dieser Erkrankungen grundlegend voneinander unterscheiden, ist die erworbene Schädeldeformität in der vorliegenden Arbeit die Differenzialdiagnose zur angeborenen „echten“ Schädeldeformität, der sogenannten Kraniosynostose.

Die Pathologie der Kraniosynostose liegt im Knochenstoffwechsel. Dabei spielen knochenmorphogenetische Proteine (BMPs) und ihre Inhibitoren eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Nahtwachstums [Whitton et al. 2016]. Unter dem Aspekt, dass das Knochenwachstum medikamentös beeinflussbar sei, werden Experimente zur Prävention von Kraniosynostosen auf Ebene des Knochenstoffwechsels durchgeführt [Gasque et al. 2015].

Diese Erkrankung kann in isolierter Form oder im Rahmen verschiedener Syndrome auftreten. Durch kompensierendes Wachstum des Gehirns an anderer Stelle entstehen die auffälligen Schädelformen [Mücke 1972]. Des Weiteren können neurologische oder funktionelle Probleme entstehen, die ein therapeutisches Vorgehen indizieren [Al-Namnam et al. 2018, Massimi et al. 2012].

Zur Analyse der angeborenen Schädeldeformitäten ist eine erste Klassifizierung in syndromale und isolierte Kraniosynostosen sinnvoll, da sich das klinische Gesamtbild und die Prognose unterschiedlich darstellen [Derderian und Seaward 2012, Garza und Khosla 2012].

Um eine Aussage über die Entwicklung der Kinder treffen zu können, müssen kognitive und klinische Aspekte im Langzeitverlauf betrachtet werden [Kapp-Simon et al. 2012, Knight et al. 2014, van der Vlugt et al. 2012].

Durch familiäres Auftreten von Kraniosynostosen konnte im Rahmen von Pathogenese-Theorien zum Teil eine genetische Komponente nachgewiesen werden. So können sowohl syndromalen [Lajeunie et al. 2006] als auch nicht-syndromalen Formen [Wilkie et al. 2010] bestimmte Mutationen zugeordnet werden. Mutationen in Genen, die Regulatorproteine, Tyrosinkinase-Rezeptoren, Ligandenrezeptoren und Transmembranproteine kodieren, konnten bisher identifiziert werden. Hierbei gelten Mutationen in den Genen FGFR1, FGFR2, FGFR3, TWIST1, EFNB1, MSX2 und RAB23 als ursächlich für Kraniosynostosen, während Mutationen in den Genen FBN1, POR, TGFBR1 und TGFBR2 mit Kraniosynostosen assoziiert sind, ihre Pathogenese bisher aber nicht ausreichend erklären [Passos-Bueno et al. 2008].

Typische mit dem Auftreten von Kraniosynostosen assoziierte Syndrome sind beispielsweise das Crouzon-Syndrom, das Pfeiffer-Syndrom, das Jackson-Weiss-Syndrom, das Muenke-Syndrom, das Apert-Syndrom, das Saethre-Chatzen-Syndrom und das kraniofrontonasale Syndrom [Lajeunie et al. 2006, Passos-Bueno et al. 2008].

Die Genetik bleibt Gegenstand aktueller Forschung. So werden weiterhin neue Mutationen gefunden, die möglicherweise in Zusammenhang mit der Entstehung von angeborenen Schädeldeformitäten stehen [Mefford et al. 2010]. Die Mehrheit der Fälle von Kraniosynostosen bleibt jedoch sporadisch und ohne Nachweis einer genetischen Assoziation [Azimi et al. 2003].

1.5 Risikofaktoren

Um das Auftreten von Schädeldeformitäten zu verringern, muss Kenntnis über die Risikofaktoren gewonnen werden.

1.5.1 Erworbene Schädeldeformitäten

Bei den erworbenen Schädeldeformitäten, die in den vergangenen Jahren sowohl in Deutschland als auch international zugenommen haben, spielen verschiedene peri- und postnatale Faktoren eine wichtige Rolle [Captier et al. 2011, van Vlimmeren et al. 2007]. Hierbei ist besonders die „back to sleep“-Kampagne der American Academy of Pediatrics aus dem Jahr 1992 hervorzuheben, die eine Rückenlage zur Vermeidung des Plötzlichen Kindstodes (SIDS) propagiert [Jorch 1994, Willinger et al. 1994]. Die Prävalenz des Plötzlichen Kindstodes konnte deutlich gesenkt werden, gleichzeitig fand jedoch ein Anstieg von Schädeldeformitäten statt [Persing et al. 2003]. 2003 wurde daher eine „tummy time“ als Ergänzung vorgenommen, die eine regelmäßige Bauchlage des Kindes im wachen und beobachteten Zustand empfiehlt [Persing et al. 2003, Willenborg 2011]. Neben der Rückenlage stehen eine eingeschränkte Kopfdrehung und ein niedriges Aktivitätsniveau des Kindes in Zusammenhang mit erworbenen Schädeldeformitäten [Hutchison 2004]. Eine positive Assoziation zeigt sich zudem mit Kindern, die nicht gestillt wurden [Losee et al. 2007]. Diese Fak-

toren sind nur ein paar Beispiele für die Bedeutung des Erkennens von Veränderungen der Epidemiologie und der Risikofaktoren von erworbenen Schädeldeformitäten [Captier et al. 2011, Di Rocco et al. 2012, Lee et al. 2012].

1.5.2 Kraniosynostosen

Bei angeborenen Schädeldeformitäten werden unter anderem eine positive Familienanamnese, das männliche Geschlecht, Frühgeburtlichkeit und ein erniedrigtes Geburtsgewicht als mögliche Risikofaktoren beschrieben. Weiterhin wurden Mehrlingsschwangerschaften, Fertilitätsbehandlungen, wie beispielsweise die In-vitro-Fertilisation (IVF) und Notfall-Kaiserschnitte als mögliche Risikofaktoren ermittelt [Ardalan et al. 2012, Lee et al. 2012]. Ardalan et al. sprechen dem Alter einerseits in Form eines erhöhten mütterlichen Alters andererseits konträr zu Lee et al. in Form eines erhöhten Gestationsalters einen Einfluss zu [Ardalan et al. 2012]. Zu der Mehrlingsschwangerschaft zeigen die Daten von Sanchez-Lara et al. auch ein erhöhtes Risiko bei Nullipara [Sanchez-Lara et al. 2010].

Neben der Genetik als möglichem Hauptrisikofaktor werden anderen externen Faktoren, wie Schwangerschaftskomplikationen und der mütterlichen Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft ein möglicher Einfluss auf die Ätiologie der Kraniosynostosen zugeschrieben [Ardalan et al. 2012, Singh et al. 2010]. So zeigt beispielsweise die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen eine Stimulation der Osteogenese des Kopfes und ist somit mit dem vorzeitigen pränatalen Verschluss der Schädelnähte assoziiert [Carmichael et al. 2015]. Carmichael et al. veröffentlichten 2010 Daten, die eine Assoziation von Vitaminsubstitution und Kraniosynostosen beschreiben, die sich je nach betroffener Schädelnaht differenziert [Carmichael et al. 2010].

Daneben stellt Alkoholkonsum in der Schwangerschaft einen möglichen Risikofaktor dar [Alderman et al. 1994]. Neuere Studien widersprechen dieser Annahme und sprechen Alkohol sogar eine präventive Rolle zu [Ardalan et al. 2012]. Ähnlich ist es mit dem Abusus von Nikotin während der Schwangerschaft. Verschiedene Studien schreiben ihm zum Teil eine Rolle als Risikofaktor, keine Assoziation bis hin zu einer inversen Assoziation je nach Trimester zu [Alderman et al. 1994, Hoyt et al. 2016, Richardson et al. 2011].

Der Einfluss des elterlichen Alters und des Bildungsstandes werden ebenfalls diskutiert [Barik et al. 2013].

Die Assoziation mit der Einnahme von Folsäure und andere Risikofaktoren gelten weiterhin als nicht sicher geklärt [Hoyt et al. 2016, Källén und Robert-Gnansia 2005]. Insgesamt muss unter Betrachtung der Risikofaktoren die Trennung in primäre und sekundäre Kraniosynostosen erfolgen. Die primären Formen treten ohne Begleiterkrankung auf. Als zu sekundären Formen führende Begleiterkrankungen werden die Hyperthyreose, die Hypophosphatasie und weitere Krankheiten und Begleitumstände diskutiert [Carmichael et al. 2015, Gasque et al. 2015].

1.6 Funktionelle und neurologische Assoziationen

Die oft unübliche Kopfform bei Kraniosynostosen kann unbehandelt zu Problemen führen. Die Verformung steht im Zusammenhang mit Einschränkungen des Visus, des Hörens, zu erhöhtem Hirndruck und neurokognitiven Beeinträchtigungen [Garza und Khosla 2012]. Vor allem okulomotorische Störungen im Sinne eines Strabismus zeigen eine Korrelation zu angeborenen Schädeldeformitäten [Samra et al. 2015]. Sprech- und Sprachstörungen können in Erscheinung treten [Dover et al. 2016]. Durch eine resultierende Mittelgesichtshypoplasie können Atmungsstörungen, beispielsweise als Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), auftreten [Hein et al. 2011].

Gehirnanomalien hingegen stehen in Koinzidenz und nicht in signifikantem Zusammenhang zu angeborenen Schädeldeformitäten [Hukki et al. 2012]. Ebenso konnten für emotionale und das Verhalten betreffende Probleme keine relevante Verbindung zu der Diagnose gefunden werden [van der Vlugt et al. 2009]. Nichtsdestotrotz zeigt sich insgesamt ein niedrigeres intrakranielles Volumen im Vergleich zu gesunden Kindern [Seeberger et al. 2016]. Dieses scheint in einigen Fällen in erhöhtem intrakraniellen Druck und in einer Optikuskompression zu resultieren und die daraufhin auftretenden neurologischen und funktionellen Störungen zu begründen.

1.7 Diagnostik

An erster Stelle der Diagnostik stehen eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung [Agrawal et al. 2006].

Die klinische Diagnose wird im zweiten Schritt durch bildgebende Diagnostik untermauert. Hierbei werden je nach Klinikstandard, Alter des Kindes, Erscheinungsbild des Kopfes und mögliche Operationsplanung unterschiedlich invasive Verfahren gewählt. Zum Einsatz kommen hierbei eine Ultraschall-Untersuchung, eine native Röntgendiagnostik, eine Magnetresonanz- oder eine Computertomographie mit möglicher 3D-Rekonstruktion [Agrawal et al. 2006, Badve et al. 2013]. In Fällen mit Unsicherheit kann dabei ein CT als Verfahren nicht umgangen werden [Birgfeld et al. 2013].

Die Literatur proklamiert jedoch auch, dass Kraniosynostosen mittels pränataler Sonographie in den meisten Fällen detektiert werden können [Delahaye et al. 2003, Simanovsky et al. 2009]. Weiterhin werden fortwährend Techniken zur Vermessung des Kindsschädels erprobt, um die Diagnostik möglichst nicht-invasiv und objektiv zu halten, zu vereinfachen und damit letztendlich zu beschleunigen [Barbero-García et al. 2017, Seeberger et al. 2016, Štefánková et al. 2015].

1.8 Therapie

Verschiedene Therapiemöglichkeiten stehen bei Schädeldeformitäten zur Auswahl. Je nach Ätiologie der Kopfverformung kann konservativ über Änderung der Lagerung, mittels Physiotherapie bis hin zur Helmtherapie oder operativ über ausgewählte Operationsverfahren ein breites Feld geboten werden. Ein einheitliches Management-System für Patienten mit Kraniosynostosen existiert bis dato nicht [Yee et al. 2015]. Um die Therapiemöglichkeiten zu optimieren, muss eine Langzeitbetrachtung vorgenommen werden [Wes et al. 2014]. Hierbei sollte vor allem eine Aussage über die Entwicklung der Kinder getroffen werden, unter Berücksichtigung kognitiver und klinischer Aspekte [Kapp-Simon et al. 2012, Knight et al. 2014, van der Vlugt et al. 2012].

Speziell die Operation als meist gewählte Therapieoption für die Kraniosynostosen bietet einen großen Raum für Diskussionen [Berg et al. 1997, Goyal et al. 2011].

Operationsindikation

Der operative Eingriff wird primär zur Korrektur oder zur Prävention eines erhöhten Hirndrucks mit neurologischen Auffälligkeiten und Symptomen durchgeführt. Die zweite Indikation stellt die individuell resultierende Kopfdeformität und ihre nachfolgend assoziierten funktionellen und psychosozialen Probleme dar [Al-Namnam et al. 2018, Massimi et al. 2012]. Ob die präventive Operationsindikation, dem Gehirn ausreichend Platz zum Wachstum bereitzustellen, ihre Berechtigung hat, wird in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert [Berg et al. 1997, Goyal et al. 2011, Grätz et al. 1998]. Die Operationsindikation ist fortwährend Gegenstand kritisch hinterfragender Studien, ist aber klinischer Standard für oben genannte Indikationen [Azouz 2008, Choucair et al. 2015, Cornelissen et al. 2017, Hemple et al. 1961, Spier et al. 1980].

Operationstechniken

Viele Operationstechniken wurden im Laufe der Historie entworfen, erprobt, verworfen oder optimiert. Da die Entwicklung den Rahmen dieser Arbeit übersteigen würde und für die Studiendurchführung nicht essentiell war, wird an dieser Stelle lediglich eine Beschreibung der aktuell angewandten Haupttechniken vorgenommen. Heutzutage findet der neurochirurgische Eingriff hauptsächlich in Form von 3 unterschiedlichen Herangehensweisen statt.

Die erste Möglichkeit der Korrektur erfolgt als passive Ausformung und Vergrößerung des Schädelvolumens durch eine Kraniotomie, genauer Suturektomie. Dabei werden die verschlossenen Schädelnähte aufgetrennt, um unter physiologischem Wachstumsdruck des Gehirns das Verschieben der Knochen gegeneinander zu ermöglichen.

Die zweite Herangehensweise sieht nicht nur die Aufspaltung der Schädelnähte, sondern auch die aktive Ausformung und Vergrößerung des Schädelvolumens durch Entfernung bzw. Modellierung einzelner Knochenfragmente vor. Dieses Verfahren wird Kraniektomie bzw. modellierende Kranioplastik genannt. Als Maximalvariante dieser Verfahrensweise besteht das

Frontoorbitale Advancement. Hierbei werden die Schädelnähte eröffnet, die Knochen entnommen, ausgeformt und erneut eingesetzt. Zusätzlich wird die Frontoorbitalregion nach vorne verlagert. Somit wird der intrakranielle Raum aktiv vergrößert [Collmann et al. 1996, Marchac 1978].

Die dritte Herangehensweise des operativen Vorgehens besteht in minimalinvasiven endoskopischen Verfahren, die sich international in Versorgungszentren in der Erprobung befinden [Arts et al. 2018].

Dabei präsentieren sich die unterschiedlichen Operationsarten insgesamt mit einer niedrigen Re-Operationsrate [Ghali und Zakhary 2013].

Operationsindices

Das Auftreten eines erhöhten intrakraniellen Druckes wird auch postoperativ beschrieben [Thomas et al. 2015]. Daneben wurde bisher der optimale Zeitpunkt des Eingriffes diskutiert [Selber et al. 2008, Utria et al. 2015], intraoperative Komplikationen wurden analysiert [Ali et al. 2015, Arts et al. 2018, Mekitarian Filho et al. 2011] und das Operationsrisiko objektiviert [Ali et al. 2015]. Speziell der Blutverlust wurde dokumentiert [Lam et al. 2016, Taylor et al. 2015, Vega et al. 2014], die Intensivbehandlung betrachtet [Seruya et al. 2013, Wolfswinkel et al. 2017] und das Wachstumsverhalten nach der Operation bewertet [Barszcz et al. 2014, Bonfield et al. 2014, Grätz et al. 1998, Rodgers et al. 2017]. Da sich das Wachstum der Schädelknochen nach dem operativen Eingriff nicht normalisiert, wird die Möglichkeit einer Überkorrektur diskutiert [Fearon et al. 2009].

1.9 Motivation und Ziele der Studie

1. Es existieren keine Prävalenzdaten für Kraniosynostosen im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland.

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es daher, erstmals eine populationsbezogene Vollerfassung von Kraniosynostosen im Bundesland Sachsen-Anhalt zu generieren.

2. Die internationale Forschung offeriert einen zunehmenden Trend für Kraniosynostosen.

Anhand der Jahresprävalenzen soll eine Trendanalyse für den mitteldeutschen Erfassungsraum erfolgen.

3. Eine zeitige Diagnose ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiebeginn.

Dabei proklamiert die Literatur, dass Kraniosynostosen in überwiegender Zahl pränatal durch Sonographie zu detektieren seien. Daher sollen in einer Kohortenanalyse der Diagnosezeitpunkt und weitere entscheidende Zeiten in der Patientenbetreuung analysiert werden.

4. Es sind modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren.

Folglich sollen in einem Fall-Kontroll-Ansatz Assoziationen mit Kraniosynostosen aufgedeckt und mögliche präventive Konsequenzen diskutiert werden.

**5. Weltweit finden verschiedene Klassifikationssysteme für Kraniosynostosen
Anwendung.**

Ein weiteres Ziel dieser Studie ist, ein zusammenfassendes Klassifikationssystem zu formieren, das die meist verwendeten Klassifikationen in einem gemeinsamen Modell integriert. Dieses soll die Patientenführung beschleunigen.

Die Datenanalyse soll zudem Wissen generieren, das die Betreuung und Beratung im Rahmen der interdisziplinären Patientenversorgung der betroffenen Kinder und ihrer Eltern beeinflussen kann. Da die Kraniosynostosen ein sehr komplexes Erkrankungsbild darstellen, ist eine interdisziplinäre und standardisierte Betreuung der jungen Patienten von klinischer Bedeutung und sollte kontinuierlich aktualisiert und verbessert werden [Stricker et al. 2017, Szpalski et al. 2011].

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von Patienten mit Schädeldeformitäten erhoben und ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 in Sachsen-Anhalt vorstellig wurden. Die Studie lässt sich in zwei Abschnitte gliedern, siehe Abbildung 4.

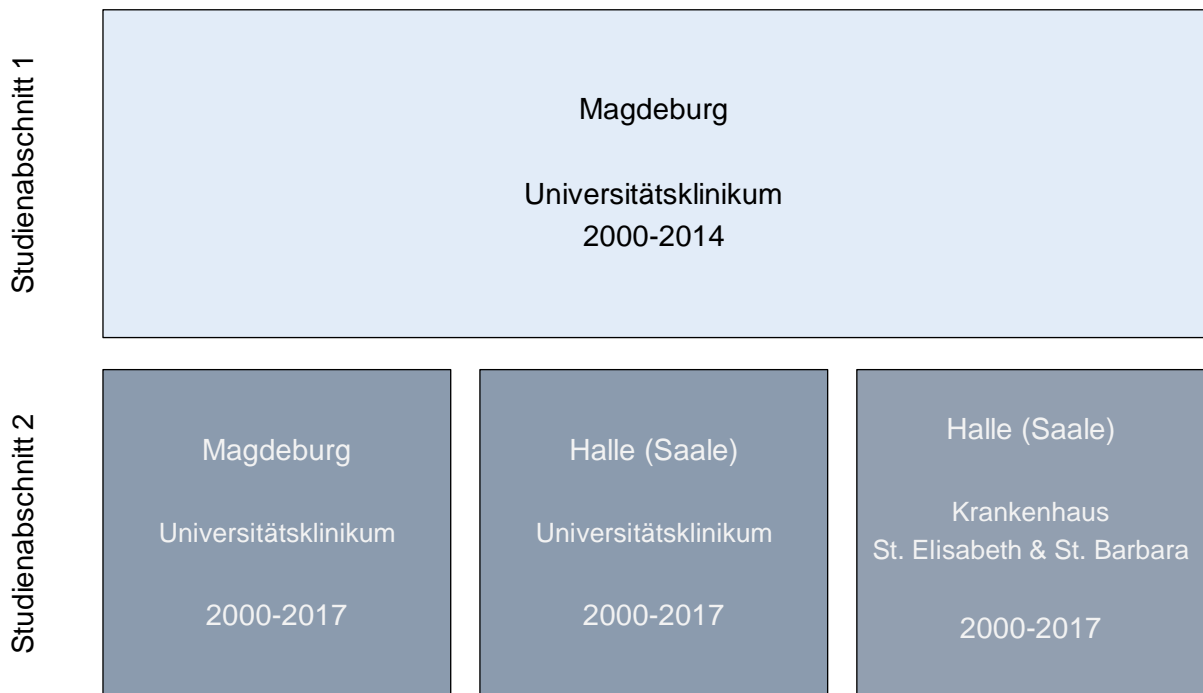


Abbildung 4: Aufbau der Studie (hellblau: Abschnitt 1, dunkelblau: Abschnitt 2)

In der Zusammenführung der Studienteile erfolgte eine Vollerfassung der angeborenen Schädeldeformitäten des Bundeslandes Sachsen-Anhalts durch Einbeziehung aller pädiatrischen Versorgungszentren der Region. Die Versorgung der Patienten mit Kraniosynostosen umfasst dabei die Diagnostik, Therapie und/oder die Nachbetreuung. Aufgrund der besseren Darstellbarkeit wurden die Ergebnisse in dieser Arbeit in einer anderen Reihenfolge dargestellt, als sie erhoben wurden.

2.1.1.1 Studienabschnitt 1

In einem ersten Studienteil erfolgte eine Analyse der Daten zu epidemiologischen Aspekten der Schädeldeformitäten im nördlichen Sachsen-Anhalt für den Zeitraum von 2000-2014. Diese erfolgte als eine retrospektive „Single Center“-Kohortenstudie. In Kooperation mit den

beteiligten Kliniken konnte eine erste Datenbank des Universitätsklinikums Magdeburg erstellt werden.

Universitätsklinikum Magdeburg:

- Universitätskinderklinik
- Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
- Universitätsklinik für Neurochirurgie
- Institut für Humangenetik

Eine Klassifikation der Fälle, eine Befragung der Eltern in Bezug auf die Zufriedenheit und die Betrachtung des Patientenoutcomes wurden realisiert.

Kennzeichen des ersten Studienabschnitts:

- Zeitraum von 2000-2014
- Retrospektive Datenerfassung
- Klassifikation der Schädeldeformität: erworben und Kraniosynostose (ICD-10-GM)
- Elternbefragung
- Single-Center-Kohortenstudie
- Einzugsgebiet Universitätsmedizin Magdeburg

2.1.1.2 Studienabschnitt 2

In einem zweiten Studienteil erfolgte der Einschluss weiterer Fälle des Erfassungsgebietes nördliches Sachsen-Anhalt bis 2017 der Universitätsmedizin Magdeburg. Zusätzlich wurde eine multizentrische Datengewinnung der operationspflichtigen Kraniosynostosen als Kohortenerweiterung aus den zwei operativen Einrichtungen der Region Halle (Saale) und damit auch die Betrachtung des südlichen Sachsen-Anhalts vorgenommen.

Universitätsklinikum Halle (Saale):

- Universitätsklinik und Poliklinik für Pädiatrie
- Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale):

- Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie

Kennzeichen des zweiten Studienabschnitts:

- Zeitraum von 2000-2017
- Retrospektive Datenerfassung
- Kraniosynostosen (ICD-10-GM)
- Fall-Kontroll-Ansatz
- Multi-Center-Kohortenstudie
- Einzugsgebiet gesamtes Bundesland Sachsen-Anhalt

2.1.2 Patientenrekrutierung

2.1.2.1 Studienabschnitt 1

Über die beteiligten Kliniken konnten 81 Patienten im Krankenhausinformations- und Kommunikationssystem (Medico, Version 23.00, Cerner HS Deutschland) aufgefunden werden. 8 Patienten waren weder durch den Namen noch durch das Geburtsdatum zuzuordnen. Patienten, die nach dem 01.01.2000 und vor dem 31.12.2014 geboren sind, wurden bei festgestellter Schädeldeformität in das Patientenkollektiv aufgenommen. Aus der beschriebenen Datei erfüllten 74 Patienten diese Einschlusskriterien, deren Erziehungsberechtigte angeschrieben und ggf. angerufen wurden. Hierbei fand zunächst kein Ausschluss anhand der Art der vorliegenden Schädeldeformität statt, indem erst innerhalb der Studie eine Differenzierung in Kraniosynostosen und erworbene Schädeldeformitäten erfolgte. Die Verteilung ist dem Organigramm im Anhang 10 (Seite XLVI) zu entnehmen.

Die Sorgeberechtigten des beschriebenen Patientenkollektivs des ersten Abschnitts der Promotionsstudie wurden hinsichtlich ihres Einverständnisses mit der Teilnahme an der Studie per Post oder telefonisch befragt. Sie wurden durch ein Anschreiben und eine Elterninformation über die Studie aufgeklärt und zur Teilnahme eingeladen. Für die Teilnahme wurde um die Rücksendung einer Einverständniserklärung mit beiliegender Schweigepflichtentbindung und den auszufüllenden Fragebogen bzw. dessen telefonische Beantwortung gebeten, siehe Anhang 5-8.

Diesem Aufruf folgten 38 Eltern (51,4%). 20 dieser Kinder wurden operativ und 18 konservativ behandelt. Demgegenüber wurden von den 36 Kindern, deren Eltern nicht an der Befragung teilnahmen, 4 Patienten operativ und 32 konservativ betreut. Unter den operativ behandelten Schädeldeformitäten befanden sich ausschließlich angeborene Kraniosynostosen. Unter den 18 konservativ geführten Kindern mit Teilnahme an der Elternbefragung befanden sich 6 Kraniosynostosen und 12 erworbene Schädeldeformitäten.

2.1.2.2 Studienabschnitt 2

In dem zweiten Abschnitt der Studie erfolgte die Rekrutierung durch Sichtung der Patientenarchive der Universitätskinderklinik Magdeburg, der Universitätskinderklinik Halle (Saale), der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle (Saale), der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale) und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale). Hierbei wurden anhand der ICD-10-GM und des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) ausschließlich die entsprechenden Verschlüsselungen für Kraniosynostosen als Einschlusskriterien gewählt. Die selektierten Diagnosen sind in der ICD-10-GM Version 2017 und der OPS Version 2017 im Anhang 1 und 2 dieser Dissertation gelistet. Die weiteren Einschlusskriterien stellten eine Hospitalisierung, die Diagnosestellung einer Kraniosynostose (Q75.0) anhand

mindestens einer bildgebenden Diagnostik sowie ein Alter unter 2 Jahren mit Operationsindikation zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 dar. Anschließend erfolgte der Zusammenschluss der beiden Abschnitte der Promotionsstudie unter Selektion der angeborenen Schädeldeformitäten aus der Gruppe des ersten Studienabschnitts. Das dabei entstandene Kollektiv ausschließlich mit bestätigter Kraniosynostose umfasste 91 Patienten, siehe Abbildung 5.

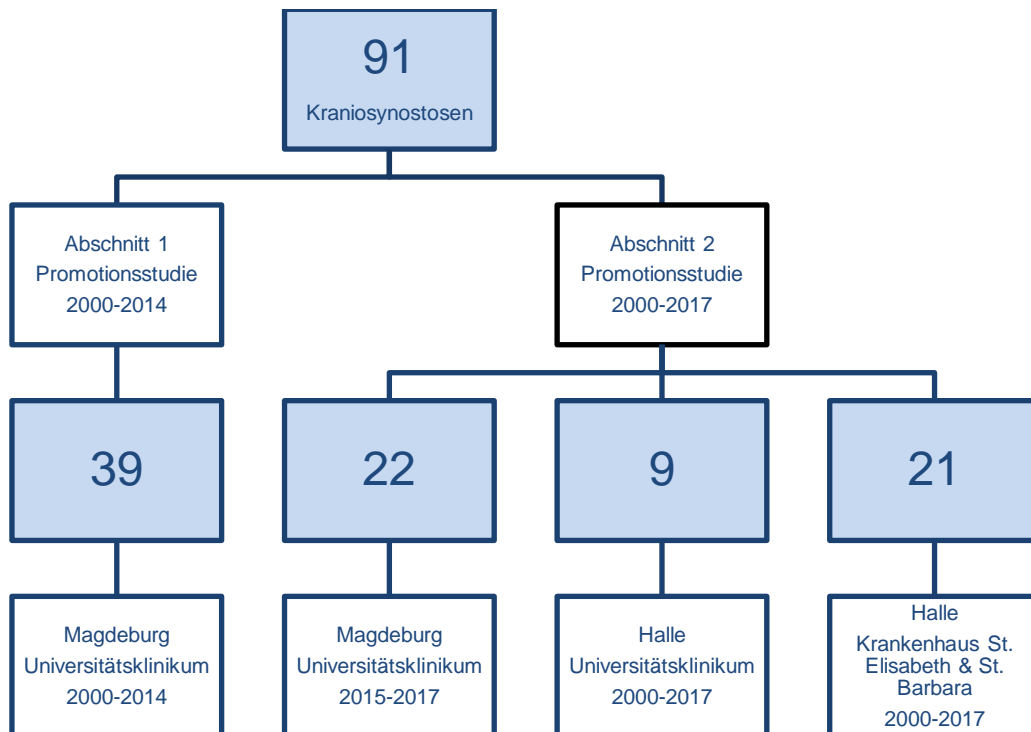


Abbildung 5: Patientenkollektiv

2.1.3 Rekrutierung der Kontrollen

Um die Ergebnisse in ihrer Bedeutung bezogen auf die Allgemeinheit einordnen zu können, wurde als Fall-Kontroll-Analyse auf die interne Datenbank des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt, einem populationsbezogenen Register für angeborene Fehlbildungen und Anomalien, zurückgegriffen. Pro Fall wurden 3 gesunde Kinder ausgewählt. Diese wurden anhand des Geburtsjahres, -monats und der Angabe, ob es sich um eine Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft handelt, gematcht. Hierbei wurden mithilfe von Zufallszahlen, vergeben durch Excel 2010 (Microsoft Office 14), jeweils 3 zufällig ausgewählte Kontrollen mit Match ausgewählt. Somit entstand bei 91 Fällen eine Kontrollgruppe von 273 Kindern.

2.1.4 Fälle Trend-Analyse

Im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt sind die Daten zu Geborenen mit angeborenen Fehlbildungen aus den Meldungen von Geburts-, Kinder- und Frauenkliniken, Einrichtungen

der prä- und postnatalen Diagnostik sowie pathologisch-anatomischen und humangenetischen Instituten und Praxen registriert [Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2018]. Die Details zur registrierten Datenbasis und Methoden der Fallidentifizierung sind andernorts im Detail publiziert [Greenlees et al. 2011]. Aus dem Register wurden Fälle mit einem Geburtsdatum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2016 (als spätestes erfasstes Datum) mit Kraniosynostose eingeschlossen. Die Fälle des Fehlbildungsmonitorings überlappen sich mit den Fällen der drei operativen Versorgungszentren Sachsen-Anhalts. Das Fehlbildungsmonitoring inkludiert dabei alle Geburtsausgänge (Lebendgeborene, Totgeborene, medizinisch induzierte Aborte (aller SSW), Spontanaborte ab der 16. SSW). Somit konnte die statistische Auswertung einerseits für die Lebendgeborenen, andererseits für alle Geburtsausgänge durchgeführt werden. Es wurden 123 Kraniosynostosen unter den Lebendgeborenen und 143 Kraniosynostosen unter allen Geborenen identifiziert. Diese Datensätze der 17 Jahre dienten als Grundlage zur Berechnung der Prävalenz und zur Durchführung einer Trendanalyse über den Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2016.

2.2 Methoden

2.2.1 Erfassung Krankenhausdaten

Nach Einverständnis der Sorgeberechtigten erfolgte eine Analyse der durch die Medizinische Fakultät/Universitätsklinikum A.ö.R. Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erfassten, und archivierten Patientendaten aus den Bereichen Universitätskinderklinik, Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinik für Neurochirurgie und Institut für Humangenetik. Diese waren im Krankenhausinformationssystem (Medico, Version 23.00, Cerner HS Deutschland) archiviert. Die gesammelten Daten stammen aus den Krankenakten, Ambulanzakten, Operationsberichten und Narkoseprotokollen der Patienten. Es wurden Informationen aus dem Neugeborenen-Hörscreening und dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ergänzt. Durch die Daten wurden Informationen zu Schwangerschaft, Geburt und Diagnose, Therapie und Gesundheitsstatus der Kinder generiert. In Studienabschnitt 2 erfolgte außerdem die Sichtung der Patientenarchive der Universitätskinderklinik Halle (Saale), der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle (Saale), der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale) und der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale). Zur möglichst standardisierten Erfassung der Daten bei Aktensichtung wurde ein Fragebogen in Anlehnung an die Fragebögen des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt entworfen, der im Anhang 9 (Seite XLII) einzusehen ist.

2.2.2 Erfassung Elternfragebogen

Ergänzend zur Erfassung der Patientendaten aus den Krankenhausarchiven wurde für den ersten Abschnitt der Promotionsstudie eine Elternbefragung durchgeführt. Hierzu wurde in Anlehnung an die Fragebögen des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt ein Fragebogen für die Eltern erstellt, der die Zeiträume der Schwangerschaft und der Geburt bis hin zur Situation zum Zeitpunkt der Studie umfasst, siehe Anhang 8 (Seite XXXV). Dieser war in zwei große Abschnitte gegliedert und wurde zunächst mithilfe einer Pilotumfrage auf seine praktische Eignung getestet.

Der erste Abschnitt des Fragebogens enthielt Angaben zum Kind. Die Geburt, die Schwangerschaft, die Entwicklung, die Diagnose und Therapie der Schädeldeformität und die Gesundheit des Kindes wurden durch verschiedene Fragen beleuchtet.

Der zweite Teil des Fragebogens umfasste Angaben zur Mutter und zum Vater. Hierbei wurde sowohl nach Risikofaktoren, möglichen Problembereichen als auch nach einer Einschätzung der aktuellen gesundheitlichen und kosmetischen Situation zum Zeitpunkt der Studie gefragt. Die subjektive Bewertung der Schädeldeformität und der vorgenommenen Therapie ihres Kindes erfolgte. Dazu wurden die Eltern um eine Einschätzung von Aussagen und Fragen auf einer numerischen Skala nach Likert mit Werten von 1-6 gebeten [Likert et al. 1934]. Die Identifikation von Risikofaktoren erfolgte durch eine Literaturrecherche. Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert und in den Fragebogen implementiert:

- | | | |
|----------------------------------|---|---|
| - Geschlecht | - Sterilitätsbehandlung | - Vorausgegangene Schwangerschaften |
| - Schwangerschaftskomplikationen | (insb. In-vitro-Fertilisation, Clomifen) | - Positive Familienanamnese |
| - Gestationsalter | - Medikamente während der Schwangerschaft (insb. Folsäure, Schilddrüsenhormone, Clomifen, Valproat, Vitamine) | - Elterliches Alter bei Geburt des Kindes |
| - Geburtslage | | - Gesundheitsstatus der Eltern (insb. Hyperthyreose, Hypophosphatasie, Epilepsie) |
| - Geburtsmodus | - Suchtmittel in der Schwangerschaft (insb. Nikotin, Alkohol) | - Berufsbelastung und Bildungsstand der Eltern |
| - Geburtskomplikationen | | |
| - Geburtsmaße | | |
| - Mehrlingsschwangerschaft | | |
| - Stillen | | |
| - Lagerung des Kindes | | |
| - Gesundheitsstatus des Kindes | - Flugreise in der Schwangerschaft | |

2.2.3 Auswertung und Statistik

Die erhobenen Daten wurden in den Kliniken vollständig pseudonymisiert und in eine Excel-Tabelle überführt.

Es erfolgten Vergleiche der Daten untereinander und eine statistische, zum Teil auch deskriptive Auswertung. Die Daten wurden mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD) für stetige Variablen oder als n (%) für diskrete Variablen ausgegeben. Die demographischen Basisdaten der Kohorte und der Kontrollen wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Der Chi-Quadrat-Test fand Anwendung für kategoriale Variablen. Die Trendanalyse über die Zeit wurde ebenfalls anhand des Chi-Quadrat-Tests für einen linearen Trend realisiert und mit seinem 95%-Konfidenzintervall (CI) ausgegeben. Mathematische Grundlage der Analyse bildet die binär-logistische Regression auf der Basis des Maximum-Likelihood-Verfahrens. Das Maß für die Stärke und Ausrichtung der prozentualen jährlichen Veränderung ist der Regressionskoeffizient B. Bei einem signifikant ansteigenden Trend, der durch einen positiven Regressionskoeffizienten gekennzeichnet ist, ist dieser im Diagramm einschließlich des CI von 95 % rechts der Ordinatenachse eingetragen. Bei einem sinkenden Trend ist der Regressionskoeffizient links der Achse (im negativen Bereich) zu finden. Der eingezeichnete Trend ist signifikant, wenn dabei das Konfidenzintervall den Nullwert nicht überdeckt [Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2018].

Die Erstellung der Graphiken und Tabellen erfolgte mit Microsoft Word und Excel 2010 (Microsoft Office 14). Die statistische Analyse wurde mithilfe der Programme Excel 2010 und SPSS (Version 24 Software Package, IBM Corporation, Armonk, NY, USA) umgesetzt.

Unterschiede mit einem p-Wert unterhalb von 0,05 wurden als statistisch signifikant definiert. Zur Berechnung der Prävalenzen wurden folgende Formeln verwendet:

$$\text{Geborenenprävalenz} \quad P = \frac{\text{Anzahl der Fälle Kraniosynostose (Geborene^a) in der Population zum Zeitpunkt der Geburt in einem bestimmten Zeitintervall}}{\text{Gesamtzahl der Geborenen^a in der Population in einem bestimmten Zeitintervall}} \times 10.000$$

$$\text{Lebendgeborenenprävalenz} \quad P = \frac{\text{Anzahl der Fälle Kraniosynostose (Lebendgeborene) in der Population zum Zeitpunkt der Geburt in einem bestimmten Zeitintervall}}{\text{Gesamtzahl der Lebendgeborenen in der Population in einem bestimmten Zeitintervall}} \times 10.000$$

^aLebendgeborene, Totgeborene, medizinisch induzierte Aborte (aller SSW), Spontanaborte ab der 16. SSW

Die Anzahlen der Lebendgeborenen und Totgeborenen wurden von den statistischen Ämtern des Bundes und des Landes Sachsen-Anhalt zur Verfügung gestellt und seitens

des Fehlbildungsmonitorings um die medizinisch induzierten Aborte (aller SSW) und Spontanaborte ab der 16. SSW zur Eruiierung der Gesamtanzahl der Geborenen ergänzt [Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt 2018, Statistisches Landesamt 2018].

Prävalenzen angeborener Fehlbildungen werden auf 10.000 Geborene bezogen beschrieben. Da Kraniosynostosen als angeboren gelten, ist die Geburtsprävalenz die geeignetere Größe als die Inzidenz.

2.2.4 Ethikvotum

Die Studie erhielt am 19.01.2015 die Zustimmung der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg unter der Referenz 189/14, siehe Anhang 3 (Seite XXVI). Dieses Votum wurde zur Durchführung des zweiten Studienabschnitts unter gleichbleibenden Gegebenheiten für den multizentrischen Ansatz verlängert, siehe Anhang 4 (Seite XXVIII).

3. Ergebnisse

3.1 Prävalenzen auf Basis der Registerdaten

In der Zeitperiode vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2016 wurden 298.141 Geburten im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt registriert. Davon waren 295.354 retrospektiv betrachtet Lebendgeborene. Die Prävalenzen der einzelnen Jahre des Studienzeitraums sind sowohl für alle Geburtsausgänge als auch unter Sondierung der Lebendgeborenen in der Abbildung 6 dargestellt.

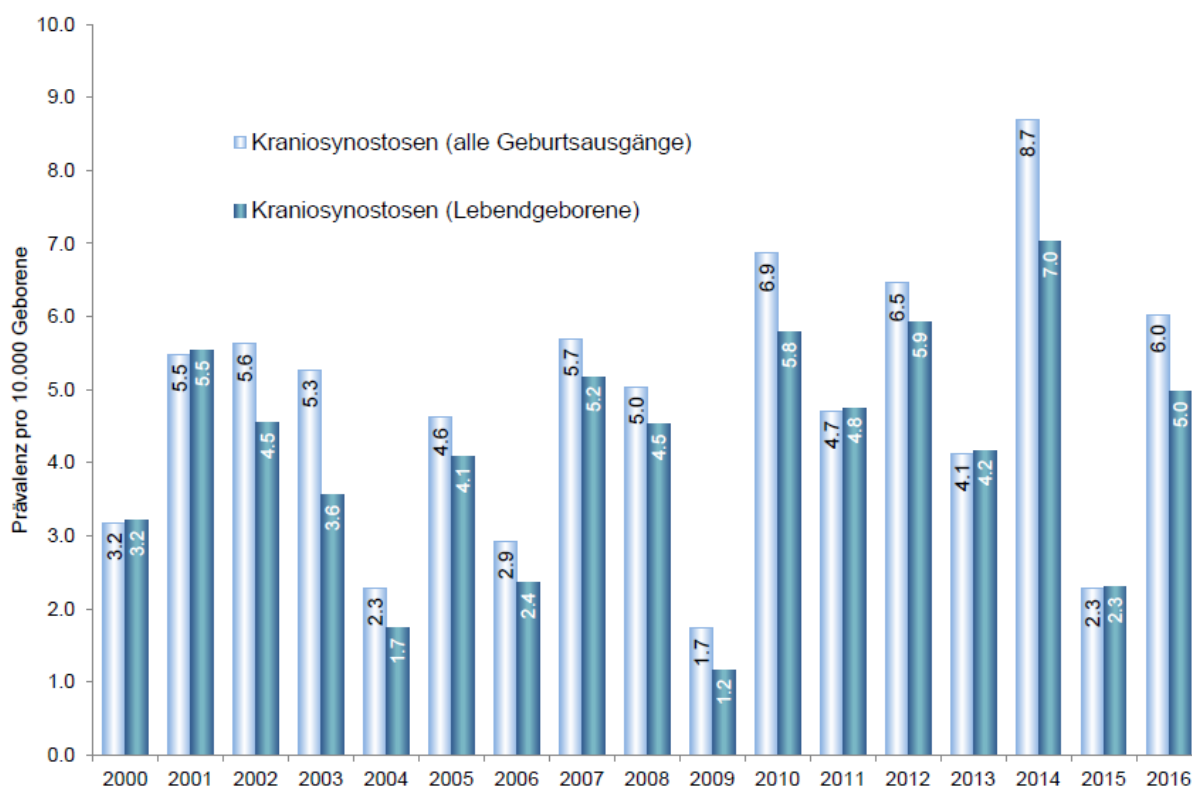


Abbildung 6: Häufigkeit Kraniosynostosen/Jahr

3.1.1 Prävalenz aller Geburtsausgänge

Für den Zeitraum von 2000-2016 wurde eine Prävalenz von 4,8 pro 10.000 Geborene (95% CI: [4,1;5,6]) berechnet. Innerhalb der 298.141 Geburten sämtlicher Geburtsausgänge fanden sich 142 Fälle von Kraniosynostosen im gesamten Bundesland Sachsen-Anhalt. Diese Zahlen beinhalten aufgrund der Registrierungsmethoden Lebendgeborene, Totgeborene, medizinisch induzierte Aborte (aller SSW) und Spontanaborte ab der 16. SSW.

3.1.2 Trend aller Geburtsausgänge

In der Analyse aller Geburtsausgänge konnte keine Signifikanz für einen Trend in der Prävalenz im beschriebenen Zeitfenster festgestellt werden. Weder in der Analyse der einzelnen

Jahre ($p=0,303$) noch in der Analyse anhand von Gruppierung in 2 Jahre ($p=0,621$) und 4 Jahre ($p=0,682$) zeigten sich signifikante Effekte.

3.1.3 Prävalenz der Lebendgeborenen

Die Lebendgeborenenprävalenz für den Zeitraum von 2000-2016 betrug 4,2 pro 10.000 Lebendgeborenen (95% CI [3,5;4,9]). Unter den in den 17 Jahren registrierten 295.354 Lebendgeborenen wurden 123 Fälle von Kraniosynostosen diagnostiziert.

3.1.4 Trend der Lebendgeborenen

Die Daten der ausschließlichen Betrachtung der Kraniosynostosen unter den Lebendgeborenen konnten keinen signifikanten Trend für den Zeitverlauf der Prävalenzen aufzeigen ($p=0,328$). Die Gruppierungen auf 2 Jahre ($p=0,507$) als auch auf 4 Jahre ($p=0,455$) zeigten ebenfalls keinen signifikanten Trend.

Die nachfolgende Abbildung 7 zeigt den Trend aller Geburtsausgänge und den der Lebendgeborenen auf. Beide Analysen zeigen einen positiven Regressionskoeffizienten, rechts der Ordinatenachse eingezeichnet. Da das Konfidenzintervall den Nullwert überdeckt, liegt jeweils keine Signifikanz für den Trend vor.

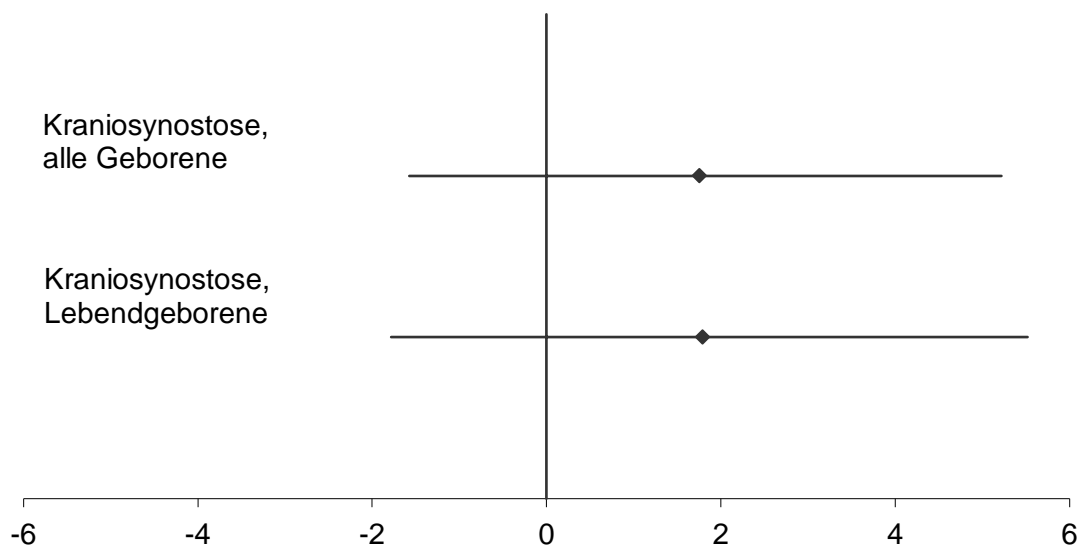


Abbildung 7: Trendanalyse 2000-2016. Durchschnittliche jährliche prozentuale Veränderung der Prävalenz von Kraniosynostosen (95%-Konfidenzintervall)

3.2 Patientenkollektiv (Studienabschnitt 2)

91 Kinder mit Kraniosynostosen wurden im Zeitraum zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 an einem der drei benannten Spezialzentren identifiziert.

In einigen Punkten war die Erhebung einzelner Daten der Patienten aus den vorliegenden Unterlagen nicht möglich. Deshalb wurde bei den nachfolgenden Angaben an entsprechender Stelle die jeweils zugrunde liegende Gesamtzahl der Patienten als Fußnote oder in den Tabellen selbst in Klammern angegeben (n=).

3.2.1 Risikofaktoren (Fall-Kontroll-Ansatz)

Zur Identifikation möglicher Risikofaktoren erfolgte die Betrachtung demographischer Daten und das Feststellen des Gesundheitsstatus.

3.2.1.1 Basisdaten

Die demographischen Basisdaten des Kollektivs (n=91) wurden denen der Kontrollgruppe (n=273) gegenübergestellt und auf mögliche signifikante Unterschiede hin analysiert.

3.2.1.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Kollektiv zeigte eine Dominanz des männlichen Geschlechts mit 75 Jungen (82,4% [Verhältnis 4,7:1]) gegenüber 16 (17,6%) Mädchen. Auch in der Gruppe der Kontrollen überwog das männliche Geschlecht mit 150 Jungen (54,9% [Verhältnis 1,2:1]). Es befanden sich signifikant mehr Jungen im Kollektiv als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$), siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Geschlechtsverteilung Patienten und Kontrollen

	Patienten ^a	Kontrollen ^b	p-Wert
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Männlich	75 (82,4)	150 (54,9)	<0,001*
Weiblich	16 (17,6)	123 (45,1)	

^an=91. ^bn=273.

*Statistische Signifikanz, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

3.2.1.1.2 Geburtsmodus und Geburtslage

Als weitere mögliche Risikofaktoren wurden der Geburtsmodus und die Geburtslage der Kinder analysiert.

Der Entbindungsmodus zeigte signifikant weniger spontane Geburten und mehr Sectiones im Patientenkollektiv im Vergleich zu den Kontrollen ($p = 0,002$). Im Kollektiv fand sich die Aufteilung in 28 (47,5%) Spontangeburt, 16 (27,1%) primäre und 13 (22,0%) sekundäre Sectiones caesareae, 1 (1,7%) Forcepsentbindung und 1 (1,7%) Vakuumextraktion. Bei 32 Patienten war der Entbindungsmodus nicht bekannt. Spontan wurden in der Kontrollgruppe

189 (69,2%) Kinder geboren. Demgegenüber wurden 66 (24,2%) Kontrollkinder per Kaiserschnitt zur Welt gebracht. Die Kontrollen wiesen vollständige Angaben aller Variablen auf.

Die Geburtslage der Kraniosynostose-Patienten wies ebenfalls signifikante Unterschiede zu den Kontroll-Kindern auf. Es zeigten sich signifikant mehr abnorme Lagen ($p=0,017$). Im Patientenkollektiv wurde in 36 (80,0%) Fällen eine regelrechte Schädellage und in jeweils 3 (6,7%) Fällen eine regelwidrige Schädellage, eine Beckenendlage oder eine Querlage erfasst. Im Kollektiv konnten 46 Geburtslagen nicht identifiziert werden. Demgegenüber fand sich bei 248 (90,8%) der Kontrollen die regelrechte Schädellage.

Die Daten zum Entbindungsmodus und zur Geburtslage sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Geburtsmodus und Geburtslage

	Patienten	Kontrollen ^a	p-Wert
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	
Geburtsmodus^b			0,002*
Spontan	28 (47,5)	189 (69,2)	
Primäre Sectio caesarea	16 (27,1)	36 (13,2)	
Sekundäre Sectio caesarea	13 (22,0)	30 (11,0)	
Vakuumextraktion	1 (1,7)	17 (6,2)	
Forcepsentbindung	1 (1,7)	1 (0,4)	
Schädellage^c			0,017*
Regelrechte Schädellage (VHL ^d)	36 (80,0)	248 (90,8)	
Regelwidrige Schädellage (HHL ^e)	3 (6,7)	12 (4,4)	
Beckenendlage	3 (6,7)	11 (4,0)	
Querlage	3 (6,7)	2 (0,7)	

^an=273. ^bPatienten n=59. ^cPatienten n=45.

^dVHL=vordere Hinterhauptslage. ^eHHL=hintere Hinterhauptslage.

*Statistische Signifikanz, Signifikanzniveau $p<0,05$.

3.2.1.1.3 Anthropometrische Daten Geburt

Im Mittel lag der Nachbeobachtungszeitraum der Kinder mit Kraniosynostose bei 7,5 ($\pm 4,4$) Jahren.

Es präsentierten sich Mittelwert für das Gestationsalter mit 39 Wochen ($\pm 2,3$), das Geburtsgewicht mit 3.206 g (± 620), die Körperlänge zur Geburt mit 50,6 cm ($\pm 4,2$) und der Geburtskopfumfang mit 34,8 cm ($\pm 1,8$). Das mütterliche Alter lag zur Geburt des Kindes bei 28,6 ($\pm 5,3$) und das Alter des Vaters bei 32,2 Jahren ($\pm 6,2$). Lediglich das Geburtsgewicht der Fälle war signifikant geringer als das Geburtsgewicht der Kontrollfälle ($p=0,013$). Gegenüber dem Geburtsgewicht der Kontrollfälle von 3.403 g (± 521) zeigte das Patientenkollektiv ein mittleres Gewicht von 3.206 g (± 620) bei Geburt. Die Charakteristiken des Patientenkollektivs

tivs waren unterschiedlich häufig zu eruieren und sind als jeweils verwendete Gesamtheit den Fußnoten der Tabelle 4 zu entnehmen.

Es fanden sich 2 Zwillingspaare, von denen 3 Kinder eine Kraniosynostose aufwiesen und in das Kollektiv aufgenommen wurden. Eine Mutter (1,1%) hatte eine Sterilitätsbehandlung durchführen lassen (in vitro fertilization: intracytoplasmic sperm injection). Zudem waren 58 (63,7%) der Schwangerschaften die erste Schwangerschaft der jeweiligen Frau.

Tabelle 4: Basischarakteristiken zur Geburt

	Patienten	Kontrollen ^a	p-Wert
	Mittelwert (\pm SD ^b)	Mittelwert (\pm SD ^b)	
Gewicht (g) ^c	3.206 (\pm 620)	3.403 (\pm 521)	0,013*
Körperlänge (cm) ^d	50,6 (\pm 4,2)	51,1 (\pm 2,6)	0,248
Kopfumfang (cm) ^e	34,8 (\pm 1,8)	34,7 (\pm 1,6)	0,631
Gestationsalter (Wochen) ^f	38,6 (\pm 2,3)	39,1 (\pm 1,7)	0,222
Mütterliches Alter (Jahre) ^g	28,6 (\pm 5,3)	28,6 (\pm 5,7)	0,868
Väterliches Alter (Jahre) ^h	32,2 (\pm 6,2)	32,1 (\pm 7,0)	0,839
Nachbeobachtung (Jahre) ⁱ	7,5 (\pm 4,4)		

^an=273. ^bSD=Standardabweichung. ^cPatienten n=90. ^dPatienten n=60. ^ePatienten n=41. ^fPatienten n=90.

^gPatienten n=83. ^hPatienten n=53 Kontrollen n=239. ⁱPatienten n=91

*Statistische Signifikanz, Signifikanzniveau $p < 0,05$.

3.2.1.2 Gesundheitsstatus

Um die Gesundheit der Kohorte darzustellen, erfolgte die Untergliederung und Betrachtung einzelner Organsysteme und Krankheitsgruppen.

14 (15,4%) Kinder zeigten Auffälligkeiten, die den Körperbau betrafen, darunter waren 5 (5,5%) Fälle von Kleinwuchs. 21 (23,1%) Gesichter wurden als morphologisch auffällig eingestuft. Hiervon zeigten 8 (8,8%) Kinder eine Gesichtsdysmorphie und 1 (1,1%) Kind wies eine Gesichtsspalte auf. Ophthalmologische Probleme wiesen 36 (39,6%) und die Hals-, Nasen- oder Ohrenregion betreffende Probleme 23 (25,3%) Kinder auf. 1 (1,1%) Patient bot einen auffälligen Thorax. Auffälligkeiten im Herz-Kreislaufsystem zeigten 17 (18,7%), im Atmungssystem 13 (14,3%) und im Verdauungssystem 7 (7,7%) Kinder. Urogenitale Erkrankungen hatten 6 (6,5%), genitale Erkrankungen 12 (13,2%) der Patienten. Je 22 (24,2%) Kinder zeigten Probleme im Bereich des Bewegungsapparates bzw. das Organsystem Haut betreffend. Endokrine Störungen wiesen 8 (8,8%) und hämatologische Störungen 12 (13,2%) Kinder auf. Auffälligkeiten, die dem ZNS zuzuordnen sind, waren bei 37 (40,7%) der Patienten festzustellen. Die Kraniosynostose als Anteil im Komplex weiterer Anomalien zeigten 40 (44,0%) der Kinder. Die Details zur Gesundheit des Kollektivs sind in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Begleitfehlbildungen und -erkrankungen gruppiert nach Organsystemen

	Anzahl ^{a,b}	%-Anteil ^b
Körper	14	15,4
Kleinwuchs	5	5,5
unspezifisch	9	9,9
Gesicht	21	23,1
Gesichtsspalte	1	1,1
Asymmetrie/Dysmorphie	8	8,8
unspezifisch	12	13,2
Auge	36	39,6
Hals, Nase, Ohren	23	25,3
Thorax	1	1,1
Herz	17	18,7
Atmung	13	14,3
Verdauung	7	7,7
Urogenitale	6	6,6
Genitale	12	13,2
Bewegungsapparat	22	24,2
Haut	22	24,2
Endokrinum	8	8,8
Hämatologisches System	12	13,2
Chromosomen	17	18,7
ZNS	37	40,7
MCA^c	40	44,0

^an=91.

^bMehrfachnennung möglich.

^cMCA=multiple kongenitale Anomalien.

3.2.1.2.1 Genetik

In Hinblick auf ein Klassifikationssystem, das in Kapitel 3.2.2 Anwendung findet, wurden chromosomale Auffälligkeiten bzw. die Ergebnisse einer genetischen Untersuchung genauer betrachtet.

Eine chromosomale Auffälligkeit oder ein auffälliges Erscheinungsbild mit Syndromverdacht wiesen 17 (18,7%) Kinder auf. Davon konnte bei 6 (6,6%) Kindern der Syndromverdacht mit dem aktuellen internationalen Forschungsstand bisher nicht bestätigt werden.

Bei 5 (5,5%) Patienten wurde eine Auffälligkeit im Erbgut festgestellt, die Syndromen zugeordnet werden konnten und als mögliche Auswirkung eine Kraniosynostose beinhalten. Es

zeigte sich jeweils ein Fall der folgenden Syndrome: Muenke-Syndrom, kraniofrontonasales Syndrom, Proteus-Syndrom, Jacobsen-Syndrom und Monosomie 6q25.

Bei 6 (6,6%) Kindern erfolgte der Nachweis eines syndromalen Krankheitsbilds mit genetischer Ursache. Diese Syndrome zeigen jedoch laut aktueller Studienlage bisher keine typische Assoziation mit Kraniosynostosen und können als sekundäre Assoziation oder als eine neuartige Assoziation mit Kraniosynostosen ohne eindeutig pathogene Mutationen in mehreren anderen Genen zu werten sein. Darunter fand sich je ein Kind mit Feingold-Syndrom, Deletion des Chromosoms 12 (GRIN2B-Gen, 46,XY,del(12)(p13.1p13.31).ish del(12)(pter+,ETV6-,qter+)), Mosaik 45X0/46XY in Kombination mit einer Mikroduplikation 22q11.21, Kabuki-Syndrom und ein Zwillingpaar mit SHH-Mutation.

Die Verteilung der genetischen Auffälligkeiten ist der folgenden Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Differenzierung chromosomaler oder syndromaler Auffälligkeiten

	Anzahl ^a	%-Anteil
Kein Syndromverdacht	74	81,3
Genetische Auffälligkeit	17	18,7
Syndromverdacht	6	6,6
Syndrom Kraniosynostose	5	5,5
Andere Syndrome	6	6,6

^an=91.

3.2.2 Diagnose

Im nachfolgenden Ergebnisteil erfolgt die Darstellung der Diagnosestellung des Krankheitsbildes Kraniosynostose im Patientenkollektiv (n=91).

3.2.2.1 Verfahren zur Diagnostik

Zur Diagnostik kamen neben der klinischen Untersuchung als wichtigstes Instrument verschiedene Methoden der Bildgebung zum Einsatz, vgl. Tabelle 7. Das Studiendesign sah als Einschlusskriterium für eine bestätigte Diagnose einer Kraniosynostose den Nachweis der Kraniosynostose in mindestens einer der folgenden Bildgebungsmethoden vor.

58 (63,7%) Patienten erhielten eine sonographische Untersuchung, 37 (40,7%) ein konventionelles Röntgenbild und 34 (37,4%) eine kernspintomographische Diagnostik. Bei 47 (51,6%) Kindern erfolgte eine Computertomographie bzw. 3D-Rekonstruktion, oftmals im Sinne einer Kombination von Diagnostik und Operationsplanung.

Tabelle 7: Bildgebende Diagnostik

	Anzahl ^{a,b}	%-Anteil ^b
Sonographie	58	63,7
Röntgen	37	40,7
MRT	34	37,4
CT/3D-Rekonstruktion	47	51,6

^an=91.

^bMehrfachnennung möglich.

3.2.2.2 Diagnosezeitpunkt

Zur Beurteilung des Diagnosezeitpunktes wird in den nachfolgenden Unterkapiteln die Auswertung des Stellenwertes der Pränataldiagnostik, der unmittelbaren Wahrnehmung der Schädeldeformität nach der Geburt und der Zeitpunkte in der Patientenführung vorgenommen.

3.2.2.2.1 Pränataldiagnostik

3 (3,3%) der Kraniosynostosen waren pränatal sonographisch diagnostiziert. In 88 (96,7%) Fällen fand sich kein Hinweis auf eine pränatale Diagnose. Der pränatale Diagnosezeitpunkt wurde in Abbildung 8 zusammengefasst.

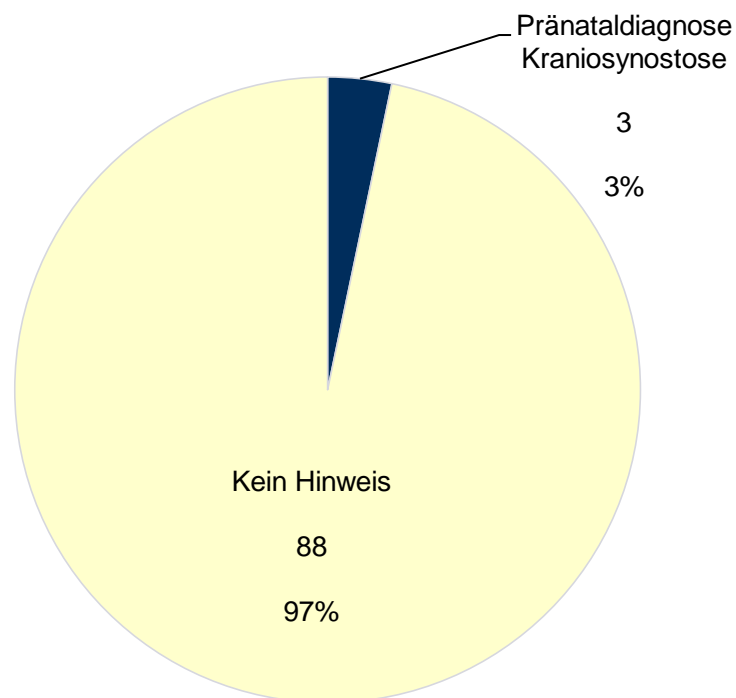


Abbildung 8: Pränataldiagnose (n=91)

3.2.2.2.2 Unmittelbar postpartale Diagnostik

Direkt nach der Geburt wurde die Schädelform bei 34 (37,4%) Kindern als auffällig registriert. In 57 (62,6%) Datensätzen konnte keine Notiz über eine unmittelbar postpartale Feststellung der Schädeldeformität gefunden werden.

23 (25,3%) der Patienten erhielten daraufhin unmittelbar eine Spezialdiagnostik in Form von Sonographie, konventionellem Röntgen, Magnetresonanztomographie oder Computertomographie. Bei 4 (4,4%) Patienten erfolgte ein abwartendes Verhalten. Für die restlichen 7 (7,7%) Kinder mit direkt postpartaler Feststellung der Schädeldeformität ist das unmittelbare Vorgehen nicht bekannt.

Die abweichende Kopfform wurde am häufigsten von den Kinderärzten/innen bei 28 (30,8%) der Patienten und von den Eltern selbst bei 12 (13,2%) Kindern als auffällig wahrgenommen. Bei 5 (5,5%) Kindern nahmen die Hebammen und bei 7 (7,7%) Kindern eines der Spezialzentren die Rolle der Erstwahrnehmung der auffälligen Kopfform ein.

Die Tabelle 8 konzentriert sich auf die unmittelbare Situation nach der Geburt des Kindes im Hinblick auf die Schädeldeformität.

Tabelle 8: Unmittelbar postpartale Diagnose

	Anzahl	%-Anteil
Auffälligkeit Kopfform postpartal^a		
Ja	34	37,4
Nein	57	62,6
Vorgehen bei Auffälligkeit postpartal^a		
Spezielle Diagnostik	23	25,3
Abwarten	4	4,4
kein/unbekannt	64	70,3
Person aufgefallen^b		
Eltern	12	13,2
Hebamme	5	5,5
Kinderarzt/-ärztin	28	30,8
Spezialzentrum	7	7,7

^an=91.

^bMehrfachnennung möglich. n=41.

3.2.2.2.3 Zeiten Patientenbetreuung

Der Mittelwert der Registrierung der auffälligen Schädelform lag bei 3,4 ($\pm 4,7$) Lebensmonaten. Das Kindesalter zum Zeitpunkt der Erstanwendung von Spezialdiagnostik lag im Mittel bei 5,6 ($\pm 5,5$) Monaten. Im Durchschnittsalter von 5,9 ($\pm 5,5$) Monaten erfolgte die erste Vorstellung in einem der drei Spezialzentren der Region Sachsen-Anhalts. Bei den 65 (71,4%)

Patienten, die operiert wurden, lag das Alter zum Zeitpunkt der Operation bei 9,1 ($\pm 6,3$) Monaten. Weitere Details zur Operation als Therapiewahl finden sich in Kapitel 3.2.3. Tabelle 9 zeigt die Details zu relevanten Zeiten in der Betreuung von Kraniosynostosen.

Tabelle 9: Zeiten Patientenbetreuung

	Alter (Monate)	
	Mittelwert	Standardabweichung
Feststellung der Auffälligkeit ^a	3,4	4,7
Spezielle Diagnostik ^a	5,6	5,5
Erstvorstellung Spezialzentrum ^a	5,9	5,5
Operation ^b	9,1	6,3

^an=88. ^bn=62.

3.2.2.3 Klassifikation

Kraniosynostosen lassen sich durch die Betrachtung verschiedener Gesichtspunkte unterschiedlich klassifizieren. Dabei typische Klassifikationssysteme finden in den folgenden Kapiteln 3.2.2.3.1 – 3.2.2.3.5 Anwendung. Abschließend wurde zur vereinfachten Darstellung ein eigenes Klassifikationssystem durch Zusammenschluss der Klassifikationssysteme nach der Anzahl betroffener Nähte, nach der Genetik und nach Begleitfehlbildungen entworfen. Dieses befindet sich in Kapitel 3.2.2.3.6.

3.2.2.3.1 Klassifikation nach Schädelform

43 (47%) Schädel präsentierten einen Scaphocephalus als häufigste Schädelform des Kollektivs, 33 (36%) Kinder wiesen einen Trigonocephalus, 7 (8%) einen anterioren und 1 (1%) einen posterioren Plagiocephalus auf. 5 (6%) Fälle zeigten einen Turri- oder Brachycephalus und 2 (2%) Fälle zeigten als komplexe Fälle eine Kombination von verschiedenen pathologischen Schädeldeformitäten ohne Überwiegen einer Ausprägung. Die Aufteilung der pathologischen Schädeldeformitäten ist in Abbildung 9 zu sehen.

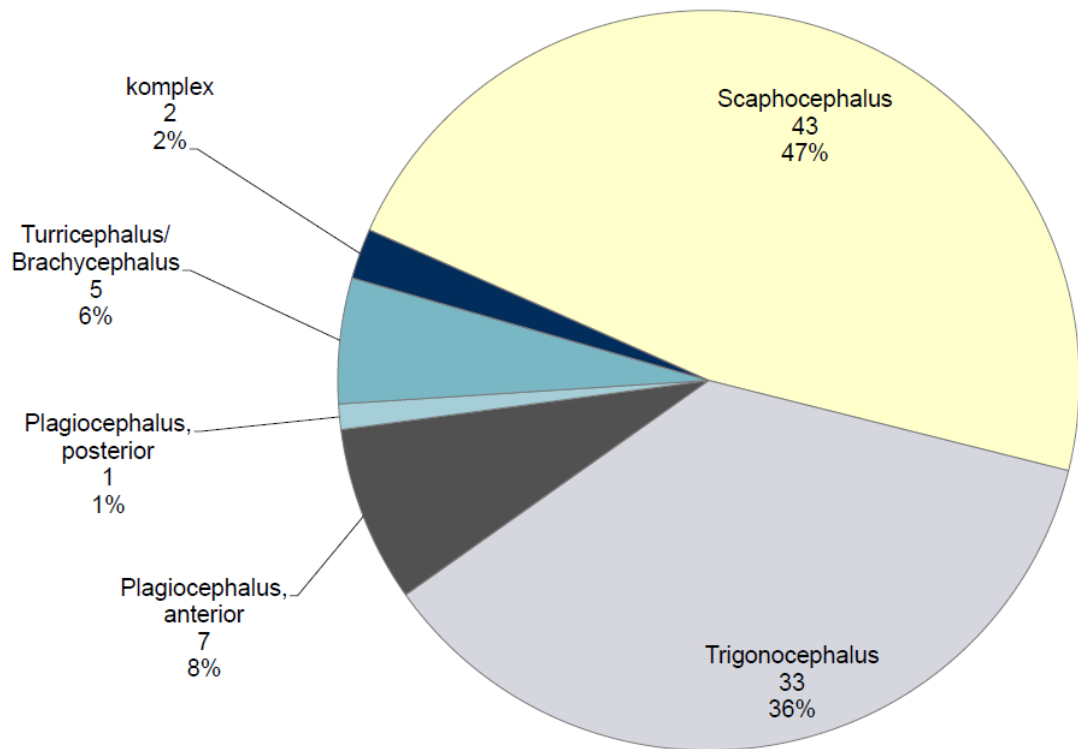


Abbildung 9: Schädelformen (n=91)

3.2.2.3.2 Klassifikation nach betroffener Naht/Nähte

Unabhängig von der Schädelkonfiguration lassen sich die betroffenen Schädelnähte differenzieren. In Konkordanz mit der resultierenden Schädelform lag am häufigsten eine Verknöcherung der Sutura sagittalis bei 41 (45,1%) Kindern, gefolgt von der Sutura metopica mit 32 (35,2%) Fällen vor. Bei 12 (13,2%) Patienten zeigte sich die Sutura coronalis auffällig, davon 9 (9,9%) einseitig und 3 (3,3%) beidseitig betroffen. 1 (1,1%) Patient zeigte eine vorzeitige Verknöcherung der Sutura lambdoidea.

Bei 5 (5,5%) Kraniosynostosen konnten mehrere involvierte Nähte ohne Dominanz einer der Synostosen festgestellt werden. Die Details zur Verteilung finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Verteilung betroffene Sutura/-ae

	Anzahl ^a	%-Anteil
Sutura sagittalis	41	45,1
Sutura metopica	32	35,2
Sutura coronalis einseitig	9	9,9
Sutura coronalis beidseits	3	3,3
Sutura lambdoidea	1	1,1
komplex: Sutura frontalis, sagittalis, coronalis	1	1,1
komplex: Sutura metopica, coronalis	1	1,1
komplex: Sutura sagittalis, coronalis	1	1,1
komplex: Sutura metopica, sagittalis	1	1,1
komplex: Sutura metopica, coronalis beidseits	1	1,1

^an=91.

3.2.2.3.3 Klassifikation nach Anzahl betroffener Nähte

Als weitere Unterteilung kann die Differenzierung in Einzelnaht- und Mehrfachnahtsynostosen dienen, je nach Anzahl der von dem vorzeitigen Verschluss oder der Nichtanlage betroffenen Nähte. Es zeigte sich in 79 (86,8%) Fällen nur eine einzelne Schädelnaht, in 12 (13,2%) Fällen zeigten sich mehrere Nähte vom vorzeitigen Verschluss oder der Fehlanlage betroffen, siehe die folgende Abbildung 10.

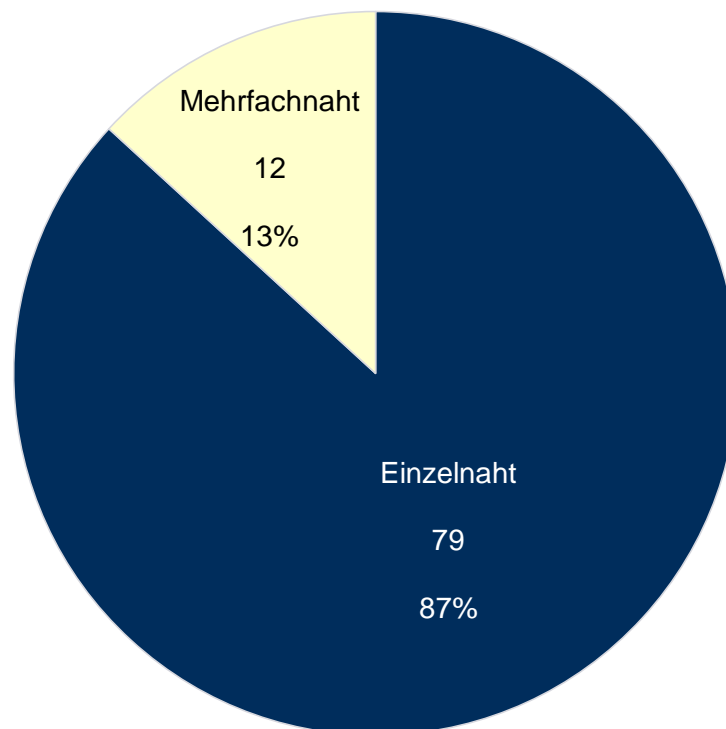


Abbildung 10: Verteilung nach betroffener Nahtanzahl (n=91)

3.2.2.3.4 Klassifikation nach Genetik

Die Auswertung der genetischen Auffälligkeiten findet sich als Unterkategorie des Gesundheitsstatus in Kapitel 3.2.1.2.1.

Danach bestand bei 74 (81,3%) Kraniosynostosen kein Syndromverdacht, diese gelten somit als isolierte Kraniosynostosen.

Eine genetische Auffälligkeit zeigte sich bei 17 (18,7%) Patienten. Davon zeigten 5 (5,5%) Fälle typische, mit Kraniosynostosen assoziierte Syndrome und 6 (6,6%) Fälle andere Syndrome. Diese 11 (12,1%) Kraniosynostosen sind als syndromale Kraniosynostosen zu führen. Die 6 (6,6%) verbleibenden Patienten mit unbestätigtem Syndromverdacht nehmen eine Zwischenstellung ein, siehe Abbildung 11.

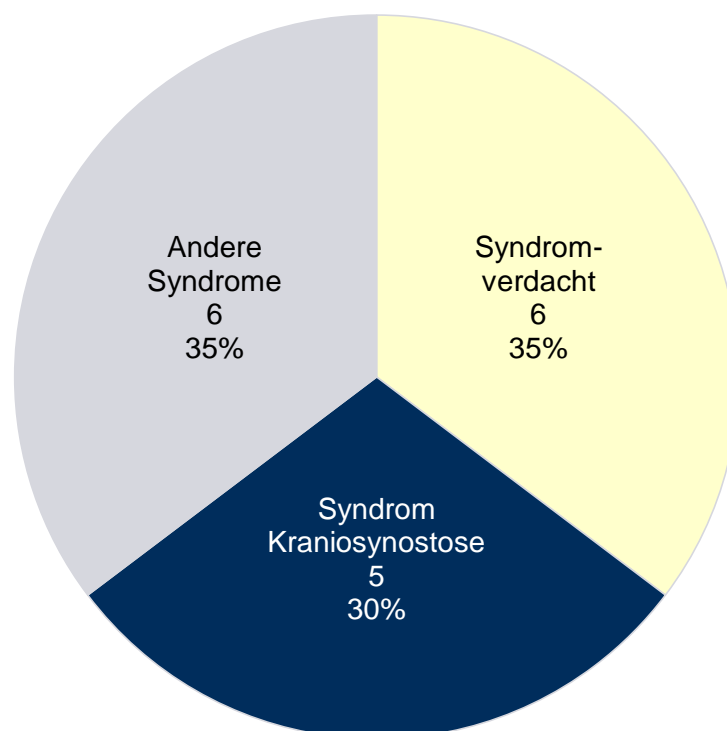
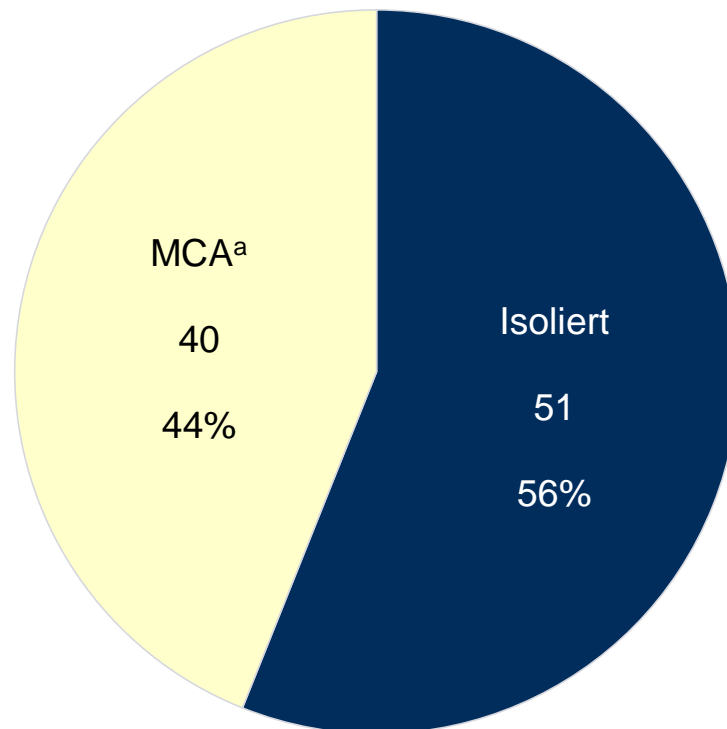


Abbildung 11: Chromosomale und syndromale Auffälligkeiten (n=17)

3.2.2.3.5 Klassifikation nach Begleitfehlbildung

51 (56,0%) der Kraniosynostosen standen ohne, 40 (44,0%) mit weiteren kongenitalen Malformationen in Assoziation, vgl. hierzu Abbildung 12. Die zweite Gruppe inkludierte dabei die Fälle mit Syndromverdacht, die in der Klassifikation anhand der Genetik keine eindeutige Zuweisung erfahren haben.



^aMCA=multiple kongenitale Anomalien.

Abbildung 12: Verteilung nach Begleitfehlbildungen (n=91)

3.2.2.3.6 Eigene Klassifikation

Unter Zusammenschluss der Klassifikationen anhand der Anzahl betroffener Nähte (Kapitel 3.2.2.3.3), anhand der Genetik (Kapitel 3.2.2.3.4) und anhand von Begleitfehlbildungen (Kapitel 3.2.2.3.5) entstand ein eigenes Klassifikationssystem.

In der zusammenfassenden Vereinfachung entstanden somit 4 Gruppen:

- Isoliert, Einzelnahtsynostose
- Isoliert, Mehrfachnahtsynostose
- Im Rahmen MCA
- Syndromal

Es präsentierten sich 51 (56%) Kinder mit isolierter Kraniosynostose, bestehend aus 46 (51%) Einzelnah- und 5 (5%) Mehrfachnahtsynostosen. 29 (32%) Kraniosynostosen traten in Verbindung mit anderen kongenitalen Malformationen (MCA: multiple congenitale Anomalien) auf. Diese Gruppe inkludierte auch die 6 (6,6%) Fälle mit unbestätigtem Syndromverdacht. Bei den verbliebenen 11 (12%) Patienten lag eine syndromale Kraniosynostose vor, als Zusammenschluss der typischen Kraniosynostose-Syndrome und anderer syndromaler Patienten. Die Kohortenverteilung ist in Abbildung 13 nachzuvollziehen.

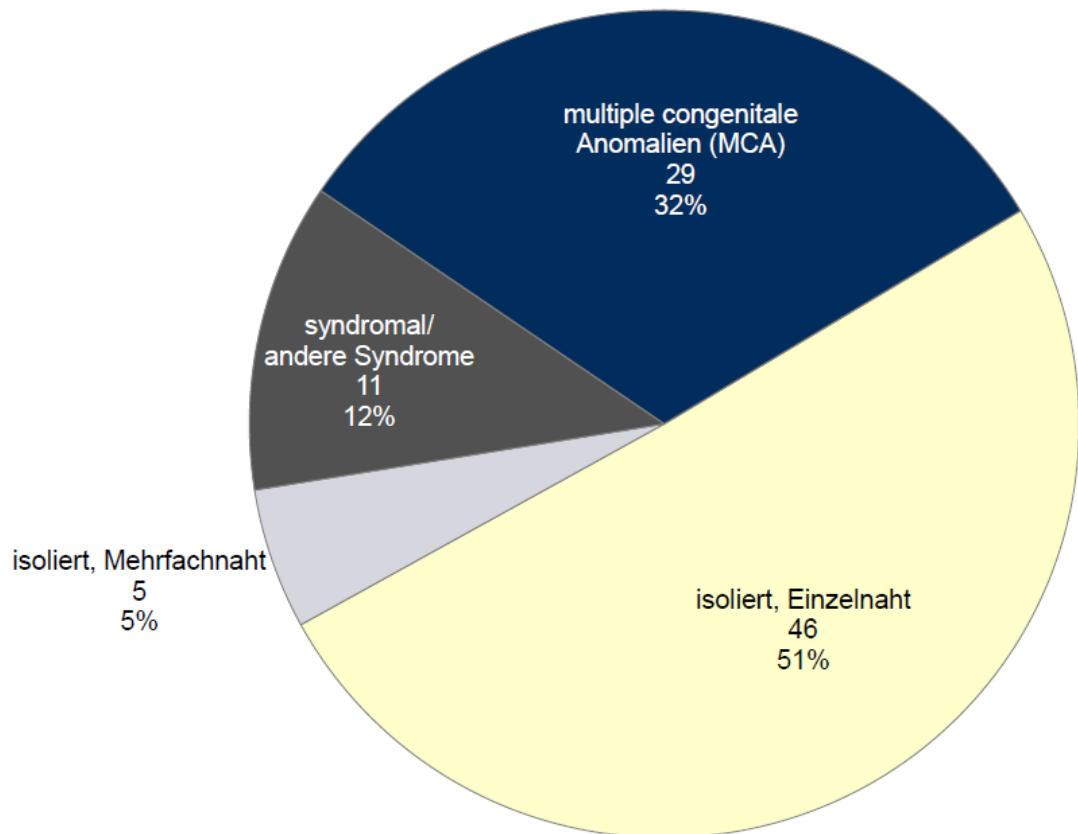


Abbildung 13: Gruppierung anhand eigener Klassifikation (n=91)

3.2.3 Therapie

Im nachfolgenden Ergebnisteil findet die Darstellung der Therapie des Krankheitsbildes Kraniosynostose des Patientenkollektivs (n=91) statt.

3.2.3.1 Therapieart

65 (84,4%) Kraniosynostosen wurden operativ korrigiert (n=77). Bei 12 (15,6%) der Patienten erfolgte kein operativer Eingriff, von denen in 2 (2,6%) Fällen die Operation bei vorliegender Indikation seitens der Eltern abgelehnt wurde (n=77). Bei 14 Kindern konnte nicht eruiert werden, ob eine Operation erfolgte oder nicht. Somit erfolgte bei 71,4% des gesamten Patientenkollektivs die neurochirurgische Versorgung der Schädeldeformität.

1 (1,3%) Kind erhielt neben einer Operation, einer Physiotherapie und einer Osteopathie eine Helmtherapie (n=75), die eigenständig und nicht primär der Sicherung des Operationsergebnisses dienend durchgeführt wurde, siehe differenziert hierzu Kapitel 3.2.3.2.5. Die Osteopathie wurde für insgesamt 2 (2,7%) der Kinder als Behandlung gewählt (n=75), vgl. Tabelle 11.

Tabelle 11: Verteilung der Therapieart

	Anzahl ^a	%-Anteil ^a
Operation ^b		
Ja	65	84,4
Nein	10	13,0
Ablehnung	2	2,6
Positionsbehandlung ^c	0	0
Physiotherapie ^c	1	1,3
Osteopathie ^c	2	2,7
Kopforthese ^c	1	1,3

^aMehrfachnennung möglich.

^bn=77. ^cn=75.

3.2.3.2 Operation

Aus dem Patientenkollektiv erfolgte die operative Therapie in 65 (71,4%) Fällen (n=91). Diese dienen in den folgenden Unterpunkten als Stichprobenumfang n=65. Bei unvollständigen Datensätzen werden die abweichend zugrunde liegenden Gesamtzahlen (n=) jeweils angegeben.

3.2.3.2.1 Operationszeitpunkt

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation wurde mit 9,1 Monaten ($\pm 6,3$) bereits in Kapitel 3.2.2.2.3 dargestellt (n=62).

3.2.3.2.2 Operationsart und Zeitigkeit

6 (10,3%) Kinder wurden im Sinne einer Kraniotomie, 39 (67,2%) einer Kraniektomie bzw. einer modellierenden Kranioplastik und 13 (22,4%) eines frontoorbitalen Advancements operiert (n=58). Somit fanden bei 52 (89,7%) Patienten aktive Verfahren zur Ausformung und Vergrößerung des Schädelvolumens Anwendung.

Von 62 Kindern wurde der neurochirurgische Eingriff bei 58 (93,5%) einzeitig und 4 (6,5%) zweizeitig vorgenommen, siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Operationsart und Zeitigkeit

	Anzahl	%-Anteil
Operationsart^a		
Kraniotomie	6	10,3
Kraniektomie/modellierende Kranioplastik	39	67,2
Frontoorbitales Advancement	13	22,4
Zeitigkeit^b		
Einzeitig	58	93,5
Zweizeitig	4	6,5

^an=58. ^bn=62.

3.2.3.2.3 Narkoseart

Die Anästhesiewahl fiel bei 43 (81,1%) Kindern auf eine balancierte Narkose. 10 (18,9%) Patienten wurden unter total intravenöser Anästhesie operiert (n=53), vergleiche dazu Tabelle 13.

Tabelle 13: Art der Anästhesie

	Anzahl ^a	%-Anteil
Balanciert	43	81,1
TIVA ^b	10	18,9

^an=53.

^bTIVA=total intravenöse Anästhesie.

3.2.3.2.4 Operationsindikation

Die zum operativen Eingriff führende Indikation war das Auftreten von Symptomen oder die Prävention eines erhöhten Hirndrucks bei 12 (24,0%) Kindern. Die andere Indikation, die individuell resultierende Kopfdeformität und die daraus folgenden funktionellen und psychosozialen Probleme zu versorgen, lag bei 27 (54,0%) Kindern vor. Bei den verbleibenden 11 (22,0%) Kindern konnte die Kombination aus beiden Beweggründen eruiert werden (n=50). Die Details zur Indikation sind in der Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Operationsindikation

	Anzahl ^a	%-Anteil
Hirndruck	12	24,0
Kopfdeformität	27	54,0
Hirndruck (inkl. Prävention) und Kopfdeformität	11	22,0

^an=50.

3.2.3.2.5 Postoperative Helmtherapie

Postoperativ folgte bei 8 (12,3%) Kindern eine Helmtherapie zur Sicherung des Operationsergebnisses (n=65). Bei den übrigen 57 (87,7%) Patienten fand sich keine Notiz über die Anwendung dieser Nachbehandlung, siehe folgende Tabelle 15.

Tabelle 15: Postoperative Helmtherapie

	Anzahl ^a	%-Anteil
Postoperativ Kopforthese	8	12,3
Kein Vermerk	57	87,7

^an=65.

3.2.3.2.6 Sonstige Ergebnisse Operation

Dem Anhang 17-19 der Dissertation (Seite LV) sind die Ergebnisse zusätzlicher Operationsparameter zu entnehmen. Die tabellarische Darstellung erfolgt dort für die Dauer der Operation, die Dauer der intensivmedizinischen Versorgung und für die Dauer der Hospitalisation. Weiterführend werden Daten zur Transfusion, dem chirurgischen Eingriff, zur Dauer einer antibiotischen Therapie und zur Extubation aufgeführt.

3.3 Elternzufriedenheit und Outcome (Studienabschnitt 1)

Die nun folgenden Kapitel unter 3.3 waren in der zeitlichen Durchführung dem Studienabschnitt 2 vorgestellt. Da die Elternbefragung als Auszug des Patientenkollektivs des Studienabschnitts 2 zu betrachten ist, erfolgt die Ergebnisdarstellung jedoch in umgekehrter Reihenfolge.

Um die Zufriedenheit der Eltern der Kraniosynostose-Patienten abzubilden, wurden die Eltern einerseits um eine Einschätzung der jetzigen Situation auf einer numerischen Skala von 1-6 gebeten, andererseits sollten mögliche Störungen des Wachstums und der statomotorischen Entwicklung anhand der Auswahlmöglichkeit verschiedener Problembereiche ausgewertet werden. Im Universitätsklinikum Magdeburg wurden 39 Patienten im Zeitraum von 2000-2014 mit einer Kraniosynostose betreut, davon erfolgte bei 23 Patienten (59%) eine operative Therapie. 51% (n=20) wurden im Universitätsklinikum Magdeburg, 8% (n=3) extern operativ therapiert.

Die Rücklaufquote der an 74 Eltern verschickten Fragebögen lag mit 38 Antworten bei 51,4%. 20 dieser Kinder wurden operativ und 18 konservativ behandelt. Unter den operativ behandelten Schädeldeformitäten befanden sich ausschließlich angeborene Kraniosynostosen. Unter den 18 konservativ geführten Kindern mit Teilnahme an der Elternbefragung befanden sich 6 Kraniosynostosen und 12 erworbene Schädeldeformitäten, siehe dazu das Organigramm im Anhang 10 (Seite XLVI). Die entstandene Gruppe der Kraniosynostosen wird in den nun folgenden Kapiteln als Studiengruppe mit n=26 geführt.

3.3.1 Bewertung Ist-Zustand

Die Bewertung der jetzigen Situation der Kinder mit Kraniosynostose ist in der Abbildung 14 anhand der Mittelwerte und in Tabelle 16 anhand der Häufigkeiten nachzuvollziehen. Lediglich die Frage zur Bewertung der Therapie blieb von 4 Eltern unbeantwortet.

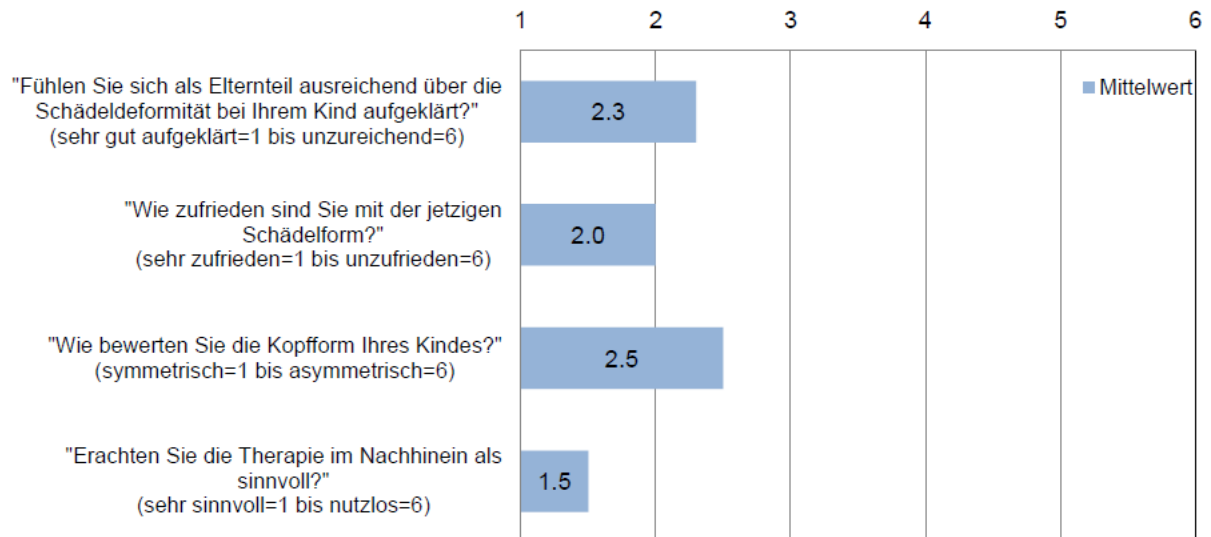


Abbildung 14: Elternfragebogenauswertung (Frage 1-3 n=26; Frage 4 n=22)

Für die jetzige Situation bewerteten die Eltern wie aufgeklärt sie sich über die Schädeldeformität fühlen, wobei 1 für „sehr gut“ bis 6 für „unzureichend“ standen. Das Ergebnis zeigte im Mittelwert eine 2,3. Bei 22 (84,6%) Bewertungen lagen die Angaben bei einer 3 oder besser. Zudem wurde nach der jetzigen Zufriedenheit über die Schädelform von 1 „sehr zufrieden“ bis 6 „unzufrieden“ und der Bewertung der Schädelform von 1 „symmetrisch“ bis 6 „asymmetrisch“ gefragt. Hierbei zeigte sich, dass die Eltern insgesamt zufrieden mit der Kopfform sind und diese im Durchschnitt mit einer 2,0 bewerteten. Die Kopfform wurde zum Studienzeitpunkt als symmetrisch eingeschätzt, so vergaben 16 (61,5%) der Eltern eine 1 oder 2. Zur Beurteilung der Therapiewahl wurde gefragt, wie sinnvoll die Therapie im Nachhinein war, von 1 „Ja, ich würde die Therapie/Operation wieder durchführen lassen.“ bis 6 „Nein, die Therapie/Operation hatte keinen Nutzen.“. Bei den Eltern überwog insgesamt das positive Ergebnis, sodass sie die Therapiewahl durchschnittlich mit einer 1,5 bewerteten. Lediglich bei einem Patienten (4,5%) antworteten die Eltern mit der schlechtmöglichen Bewertung durch die Vergabe einer 6.

Tabelle 16: Elternfragebogenauswertung Ist-Zustand

Anzahl (%) n=26	1	2	3	4	5	6
"Fühlen Sie sich als Elternteil ausreichend über die Schädeldeformität bei Ihrem Kind aufgeklärt?" (sehr gut aufgeklärt=1 bis unzureichend=6)	10 (38,5)	6 (23,1)	6 (23,1)	2 (7,7)	0 (0)	2 (7,7)
"Wie zufrieden sind Sie mit der jetzigen Schädelform?" (sehr zufrieden=1 bis unzufrieden=6)	9 (34,6)	13 (50,0)	0 (0)	2 (7,7)	2 (7,7)	0 (0)
"Wie bewerten Sie die Kopfform Ihres Kindes?" (symmetrisch=1 bis asymmetrisch=6)	7 (26,9)	9 (34,6)	4 (15,4)	4 (15,4)	1 (3,8)	1 (3,8)
"Erachten Sie die Therapie im Nachhinein als sinnvoll?" ^a (sehr sinnvoll=1 bis nutzlos=6)	16 (72,7)	4 (18,2)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (4,5)

^an=22.

3.3.2 Problembereiche

Weiterführend wurden zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses verschiedene Entwicklungsparameter im Fragebogen eruiert. Lediglich in einem Fragebogen wurde dieser Abschnitt der Problembereiche nicht ausgefüllt (n=25). Die Ergebnisse finden ihre Darstellung in der Tabelle 17.

Tabelle 17: Problembereiche Studienabschnitt 1

	Anzahl ^{a,b}	%-Anteil ^b
Längenwachstum	2	8,0
Grob-/Feinmotorik	3	12,0
Ernährung	1	4,0
Hörvermögen	1	4,0
Sehvermögen	3	12,0
Krampfanfälle	1	4,0
Verhalten	2	8,0
Psychisches Wohlbefinden	0	0
Schlafen	0	0
Geistige Entwicklung/Intelligenz	1	4,0
Sprachentwicklung	1	4,0

^an=25.^bMehrfachnennung möglich.

Am häufigsten fanden sich Defizite der „Grob- und Feinmotorik“ und des „Sehvermögens“ bei jeweils 3 der Patienten (12%).

Störungen des „Längenwachstums“ zeigten sich bei 2 Patienten (8%).

Auffälligkeiten der „Ernährung“, des „Hörvermögens“, „Krampfanfälle“, des „Sozialverhaltens“, der „geistigen Entwicklung und Intelligenz“ und der „Sprachentwicklung“ wurden je-

weils nur einmal (4%) bei insgesamt 3 Patienten angegeben. Bei einem dieser 3 Patienten lag als Grunderkrankung eine Monosomie 6q25 vor.

Das psychische Wohlbefinden und das Schlafverhalten wurden von keinem Elternteil als auffällig bezeichnet.

3.3.3 Sonstiges: Gegenüberstellung Schädeldeformitäten

Im ersten Studienabschnitt erfolgte der Einschluss aller Schädeldeformitäten unabhängig ihrer Ätiologie.

Innerhalb dieses Studienabschnitts fand dann die grundlegende Unterteilung anhand der Art der vorliegenden Schädeldeformität in Kraniosynostosen und erworbene Schädeldeformitäten statt, wobei bei Ersteren auf eine Unterteilung in isolierte und syndromale Formen aus Gründen der Übersicht verzichtet wurde. Die Kraniosynostosen (n=39) wurden daraufhin den erworbenen Schädeldeformitäten (n=35) gegenübergestellt, um die Bedeutung der Klassifikation darzustellen. Die Ergebnisse finden sich tabellarisch im Anhang 20 (Seite LVI).

4. Diskussion

Kraniosynostosen bergen als eine seltene Erkrankung das Risiko einem Forschungsstillstand zu unterliegen. Durch Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten der Humanmedizin ist jedoch auch immer nach möglichem Potential für die Verbesserung der Betreuung von Kraniosynostose-Patienten zu fragen.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war insbesondere die Betrachtung epidemiologischer Aspekte, um den internationalen Prävalenzanstieg zu hinterfragen und demgegenüber aktuelle Daten für die Bundesrepublik Deutschland als Diskussionsgrundlage zu bieten.

Ein weiterer Aspekt war die Erfassung von Auffälligkeiten in Basisdaten des Kollektivs, folglich Assoziationen und Risikofaktoren zu identifizieren, um daraus eine mögliche Einflussnahme durch präventive Strategien zu entwerfen.

Außerdem sollte die Betreuung der Patienten durch Betrachtung von Diagnose und Therapie beurteilt werden. Der Fokus wurde insbesondere auf den Diagnosezeitpunkt, als möglichen Angriffspunkt für die Verbesserung der Patientenversorgung, gelegt.

Des Weiteren wurden bestehende Klassifikationssysteme angewendet und zu einem vereinfachten eigenen Modell implementiert.

Ergänzt werden sollte diese objektive Datenanalyse durch die subjektive Bewertung der Eltern, um die Zufriedenheit mit der Betreuung der Kinder und deren Entwicklung beurteilen zu können.

Zur Bewertung der Validität der Ergebnisse ist im folgenden Diskussionsteil ein Bezug zum aktuellen Stand internationaler Forschung, orientiert an der Gliederung der Ergebnisse, hergestellt.

4.1 Prävalenzen auf Basis der Registerdaten

1980 beginnend, zunächst auf den Raum Magdeburg begrenzt, bietet das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt eine systematische Erfassung und Erforschung angeborener Fehlbildungen. Die seit 2000 flächendeckend durchgeführte Registrierung innerhalb eines Bundeslandes ist für Deutschland einzigartig.

Mit 91 Patienten im Kollektiv liegt eine nachweisliche Differenz zu den Registerdaten des Fehlbildungsmonitorings, die zur Prävalenz-Berechnung zugrunde gezogen wurden, vor. Registriert waren 142 Fälle in allen Geburtsausgängen und 123 Fälle bei selektierter Betrachtung der Lebendgeborenen. Somit kann von einer Überlappung, aber nicht von Übereinstimmung der Daten gesprochen werden. Der mögliche Grund für die Differenz kann sein, dass einige Fälle sämtliche Stadien der Patientenbetreuung außerhalb des Bundeslandes durchliefen. In der Dissertation wurde die Differenzierung der verschiedenen Stichproben durch entsprechende Gliederung der Ergebnisse beibehalten.

Die Auswertung der Registerdaten ermöglichte erstmals eine populationsbezogene Vollerfassung des Zeitraumes von 2000 bis 2016 mit epidemiologischer Klassifikation und Trend-Analyse für ein komplettes Bundesland.

4.1.1 Prävalenzen Kraniosynostosen

Die Studiendaten ergaben in dem 17 Jahre umfassenden Zeitraum eine Prävalenz für Kraniosynostosen von 4,8 pro 10.000 Geborene bzw. 4,2 pro 10.000 Lebendgeborene. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Kweldam et al. für die Niederlande und Singer et al. für den Untersuchungsraum West-Australien [Kweldam et al. 2011, Singer et al. 1999]. Seit 1997 lassen sich keine neueren epidemiologischen Daten zu Kraniosynostosen für Deutschland finden. Die Publikation aus dem Jahr 1997, die von 10 pro 10.000 Geborenen berichtet, bezieht sich zudem auf eine französische Studie aus dem Jahr 1987 und zeigt somit keine Daten für die Bundesrepublik Deutschland auf [Berg et al. 1997, Marchac und Renier 1987]. Da die ermittelte Prävalenz der mitteldeutschen Daten international vergleichbare Werte liefert, sind die epidemiologischen Daten einerseits repräsentativ für das gesamte Bundesgebiet, andererseits stellen die weiteren Ergebnisse eine fundierte Diskussionsgrundlage für den aktuellen Forschungsstand dar.

4.1.2 Trend Kraniosynostosen

Den in der Literatur publizierten zunehmenden Trend für Kraniosynostosen wiesen die Studiendaten nicht auf. Konträr zu den hier vorliegenden Daten zeigten Lee et al. in einem Review früherer populationsbezogener Studien den internationalen Anstieg in Krankenhausdaten [Lee et al. 2012]. Weitere Autoren publizierten bereits ebenfalls eine Zunahme der Fälle von Kraniosynostosen [Kolar 2011, Selber et al. 2008, van der Meulen et al. 2009]. Für die Region Sachsen-Anhalt liegt im Studienzeitraum kein signifikanter Anstieg vor, weder in der Analyse aller Geborenen noch unter selektiver Analyse der Lebendgeborenen. Ein Grund dafür kann in der kleinen Fallgruppe liegen, die sich jedoch durch die seltene Natur der Erkrankung erklärt. Um den Effekt der kleinen Fallgruppe zu entwerfen, wurde die Analyse sowohl in der Betrachtung der einzelnen Jahre, als auch in der Gruppierung in 2 bzw. 4 Jahre durchgeführt. Ein weiterer Grund kann ein Publikationsbias, eine ergebnisabhängige Selektion, sein. Einerseits lassen sich Studienergebnisse mit signifikanten Unterschieden einfacher veröffentlichen als Daten, die keinen Trend bzw. keine signifikanten Effekte offenbaren. Andererseits kann auch eine Verzerrung der Publikationen darauf zurückzuführen sein, dass dem Krankheitsbild z.B. durch die Einführung von Guidelines vermehrte Aufmerksamkeit zugebracht wird und die Diagnose öfter gestellt wird.

Außerdem zeigte sich keine signifikante Differenz in den Prävalenzen für Lebendgeborene und denen für alle Geburtsausgänge. Dies kann durch die geringe Rate pränatal diagnostizierter Fälle im Kollektiv erklärt werden.

4.2 Patientenkollektiv (Studienabschnitt 2)

Die Einbeziehung aller operativen Versorgungszentren Sachsen-Anhalts ermöglichte erstmals eine Vollerfassung der Patienten mit Kraniosynostosen eines Bundeslandes innerhalb des Zeitraumes von 2000 bis 2017.

Die erhobenen Daten sind als repräsentativ einzuschätzen, da jedes Kind in Sachsen-Anhalt mit der gesicherten Diagnose einer angeborenen Kraniosynostose in das Kollektiv aufgenommen wurde. Dabei galt die Unabhängigkeit davon, ob und an welchem Zentrum eine operative Versorgung erfolgte.

Das Studiendesign war einerseits eine Kohortenanalyse, andererseits eine Fall-Kontroll-Studie. Durch ein entsprechendes Match mit je 3 Kontrollfällen für einen Patientenfall wurde eine gute Analysengrundlage gebildet. Die gesamte Studie erfolgte retrospektiv, da die Studiendauer kürzer als der Betrachtungszeitraum war. Die Kontrollen dienten somit zur Bewertung der eruierten Ergebnisse in Form eines Fall-Kontroll-Aspektes. Eine Datenvollständigkeit der Patienten aus den vorliegenden Unterlagen war durch das gewählte Studiendesign nicht möglich.

Die Studienpopulation mit 91 Kindern wirkt zunächst recht klein und stellt die externe Validität in Frage. Das kleine Kollektiv begründet sich jedoch in der seltenen Natur der Erkrankung. Kraniosynostosen erfüllen die Kriterien der Definition einer seltenen Erkrankung und sind als solche zu listen [Richter et al. 2015]. Dementsprechend weist die Studienpopulation im internationalen Vergleich eine ähnliche Größe auf [Ardalan et al. 2012, Goyal et al. 2011]. In der Qualität der Daten ist zudem zu berücksichtigen, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Studie Patienten durch fehlerhafte Codierung entgangen sind. Des Weiteren ist möglich, dass Patienten einen Geburtsort nahe eines anderen Bundeslandes hatten und eben jenes Bundesland als Betreuungsort der Kraniosynostose wählten. Demgegenüber inkludiert die vorliegende Studie aber auch Patienten mit Operationen außerhalb Sachsen-Anhalts, die die hiesigen Spezialzentren als Diagnose- und/oder Nachbetreuungszentren aufgesucht haben.

4.2.1 Risikofaktoren

Die demographischen Basisdaten und Charakteristiken der Patienten zeigten signifikante Differenzen zu der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede stehen je nach Einklang mit dem aktuellen internationalen Forschungsstand in Assoziation mit Kraniosynostosen. Bei einer Gewichtung als Risikofaktoren geben sie gegebenenfalls Raum für präventive Ansätze. Dabei konnten aufgrund von fehlenden Daten nicht alle in der im Literaturreview eruierten Risikofaktoren analysiert werden.

4.2.1.1 Geschlechtsverteilung

Das Geschlechtsverhältnis lag auf Seiten des männlichen Geschlechts mit 75 Jungen (82,4%) gegenüber 16 Mädchen (17,6%). Diese Dominanz im Verhältnis 4,7:1 war signifikant zur Kontrollgruppe ($p < 0.001$). Singh et al. präsentieren eine ähnliche Ratio von 3:1 für die Sutura metopica, die auch Lajeunie et al. mit 3,3:1 bereits 1998 veröffentlichten [Lajeunie et al. 1998, Singh et al. 2010]. Für alle Kraniosynostosen finden sich Daten von 1,88:1 laut Singer et al. und 2,2:1 bei Cornelissen et al. in der Literatur [Cornelissen et al. 2016, Singer et al. 1999].

4.2.1.2 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Kraniosynostose-Patienten war mit 3.206 g (± 620) durchschnittlich um 197 g geringer als das Körpergewicht der Kontrollfälle, es lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,013$). Die Daten für Sachsen-Anhalt stehen in Einklang mit einer Studie von Sanchez-Lara et al, die mit 675 Fällen von Kraniosynostosen in den USA durchgeführt wurde und ebenfalls eine Assoziation zwischen Kraniosynostosen und einem geringen Geburtsgewicht aufzeigte [Sanchez-Lara et al. 2010]. 2012 wiesen die Daten von Lee et al. ebenfalls diese Assoziation auf [Lee et al. 2012].

4.2.1.3 Geburtslage

Als einen weiteren Assoziationsfaktor identifizierten die Daten die Lage des Kindes zur Geburt. Es zeigten sich insgesamt signifikant mehr von der in 36 (80,0%) Fällen vorliegenden regelrechten Schädellage abweichende Geburtslagen ($p = 0,017$). In Sachsen-Anhalt bestätigte sich der internationale Forschungsstand, beispielsweise präsentiert in einer von Singer et al. in West-Australien durchgeführten Studie [Singer et al. 1999]. Dieses kongruente Ergebnis stützt die These, dass eine Einengung des kindlichen Schädels ein Risikofaktor für die Entstehung einer Kraniosynostose darstellt.

4.2.1.4 Geburtsmodus

Im Geburtsmodus zeigte sich ebenfalls eine Assoziation zu Kraniosynostosen. Im Vergleich zu den gesunden Kontrollfällen fanden sich signifikant weniger spontane Geburten, folglich weniger Passagen des natürlichen Geburtskanals und mehr Kaiserschnitte ($p = 0,002$). Auch darin festigen die vorliegenden Daten aus Mitteldeutschland den aktuellen internationalen Erkenntnisstand [Lee et al. 2012]. Inwieweit der Entbindungsmodus als primärer oder sekundärer Einflussfaktor einzuschätzen ist, bleibt jedoch weiterhin unklar.

4.2.1.5 Gesundheitsstatus

Der Gesundheitsstatus der Patienten zeigte ähnliche Häufigkeitsverteilungen wie in von Boulet et al. veröffentlichten Daten in den Bereichen des Herz-Kreislauf-Systems, des Ver-

dauungstraktes, des Bewegungsapparates und des zentralen Nervensystems [Boulet et al. 2008]. Lediglich das Gesicht betreffende Auffälligkeiten traten mit 23,1% in Sachsen-Anhalt deutlich mehr auf. Dies kann darin begründet sein, dass die ambulante Betreuung der Patienten zumindest in der Region nördliches Sachsen-Anhalt über die Fachrichtung der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie erfolgte und diese besonderes Augenmerk auf faziale Abweichungen von der Norm legt.

4.2.2 Diagnose

Klinische Symptome wie ophthalmologische, sprech- und sprachliche Entwicklungsrückstände und erhöhter intrakranieller Druck stehen in Assoziation mit Kraniosynostosen. Folglich liegt in einem rechtzeitigen Therapiebeginn eine vorbeugende Rolle vor dem Auftreten möglicher neurologischer Symptome. Weiterführend ist das frühe Einleiten einer Therapie wichtig, um bestmöglich vom physiologischen Wachstum der Schädelknochen zu profitieren. Daher ist es essentiell die Schädeldeformität früh, basierend auf klinischer und bildgebender Diagnostik, zu klassifizieren [Delahaye et al. 2003].

4.2.2.1 Diagnoseverfahren

In der bildgebenden Diagnostik kam am häufigsten die Sonographie mit 58 (63,7%) Patienten zum Einsatz. Diesem schonendsten Diagnostikverfahren standen allerdings auch 47 (51,6%) Kinder gegenüber, die eine Computertomographie erhielten. Durch die Strahlenbelastung ist diese bildgebende Diagnostik als invasive Form zu werten. Hierbei wurden jedoch oftmals Diagnostik und Operationsplanung in einer Sitzung kombiniert. Damit folgt der klinische Alltag in Sachsen-Anhalt der internationalen Tendenz, möglichst nicht-invasive Verfahren zur Diagnostik zu nutzen und die CT-Untersuchung Patienten mit unklaren Befunden und zur Operationsplanung vorzubehalten [Simanovsky et al. 2009].

4.2.2.2 Diagnosezeitpunkt

Lediglich für 3 (3,3%) Patienten bestand der Vermerk, dass die Kraniosynostose bereits pränatal sonographisch festgestellt wurde. Unter der Annahme, dass jede Pränataldiagnose als Notiz in den Patientenakten festgehalten ist, zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass der pränatale Ultraschall kein häufig genutztes Instrument in der gegenwärtigen Diagnostik von Kraniosynostosen ist. Die Literatur proklamiert jedoch, dass Kraniosynostosen in den meisten Fällen per pränatalem Ultraschall detektiert werden können [Delahaye et al. 2003]. In der Kohorte der Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt war der pränatale Ultraschall nachweislich keine Routineprozedur im klinischen Alltag zur Diagnostik einer Kraniosynostose. Der Grund dafür kann sein, dass das Kollektiv eine hohe Rate an Fällen mit weiteren angeborenen Fehlbildungen bot, bei denen die anderen Fehlbildungen in der pränatalen Untersuchung dominierten und somit die Kraniosynostose in der Feststellung unterordneten. Einen weite-

ren möglichen Grund bietet der Mangel an Guidelines für das Krankheitsbild der Kraniosynostosen in Deutschland. Vorreiter für das Erstellen solcher Richtlinien wären beispielsweise die Niederlande [Mathijssen 2015].

Nichtsdestotrotz zeigen die Daten mit 34 (37,4%) Patienten einen hohen Anteil an unmittelbar nach der Geburt festgestellten Schädelauffälligkeiten. Auch der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt ermöglicht mit einer Registrierung im Alter von 3,4 ($\pm 4,7$), einer Erstanwendung der Diagnostikverfahren mit 5,6 ($\pm 5,5$) und der Erstvorstellung in einer der Kliniken mit 5,9 ($\pm 5,5$) Lebensmonaten einen zeitigen Therapiebeginn. Der analysierte Diagnosezeitpunkt ist kongruent mit dem aktuellen Forschungsstand. So zeigte sich vergleichsweise in einer Studie mit 854 Patienten am Children's Hospital of Philadelphia der mediane Identifikationszeitpunkt mit 5,5 Monaten [Selber et al. 2008].

In Sachsen-Anhalt waren es entweder die Kinderärzte/innen bei 28 (30,8%) Kindern oder die Eltern selbst bei 12 (13,2%) Kindern, die am häufigsten die von der Norm abweichende Schädelform registrierten.

4.2.2.3 Klassifikation

Vor jeglicher Intervention ist eine Klassifizierung anhand der Klinik und Bildgebung durchzuführen [Badve et al. 2013, Delahaye et al. 2003]. Hierbei erfolgt vor einer Differenzierung der Schädelform die diagnostische Differenzierung in angeborene Kraniosynostosen und erworbene Schädeldeformitäten [Di Rocco et al. 2012]. Da die bestätigte Kraniosynostose im Studienabschnitt 2 als Einschlusskriterium galt, enthielt das Kollektiv keine erworbenen Schädeldeformitäten.

Die Schädelform klassifizierte diese Studie anhand zweier unterschiedlicher Methoden. Diese Vorgehensweise wurde gewählt, da nicht in allen Fällen der typischen Schädelform die entsprechende betroffene Schädelnaht automatisch zugeordnet werden konnte. Die Verteilung ist jedoch sowohl bei Betrachtung der Schädelform als auch bei Betrachtung der ursächlichen Naht ähnlich. So überwog im Kollektiv der Scaphocephalus mit 43 (47%) Schädeln, entsprechend 41 (45,1%) Fälle einer betroffenen Sutura sagittalis. Als zweithäufigster Typ lag der Trionocephalus mit 33 (36%) bzw. die Sutura metopica in 32 (35,2%) Kraniosynostose-Fällen vor. Damit stehen die Daten für Sachsen-Anhalt im Einklang mit international veröffentlichten Verteilungen, nachzuvollziehen in der nachfolgenden Abbildung 15 aus der von Cornelissen et al. durchgeführten Studie mit 759 Patienten [Cornelissen et al. 2016].

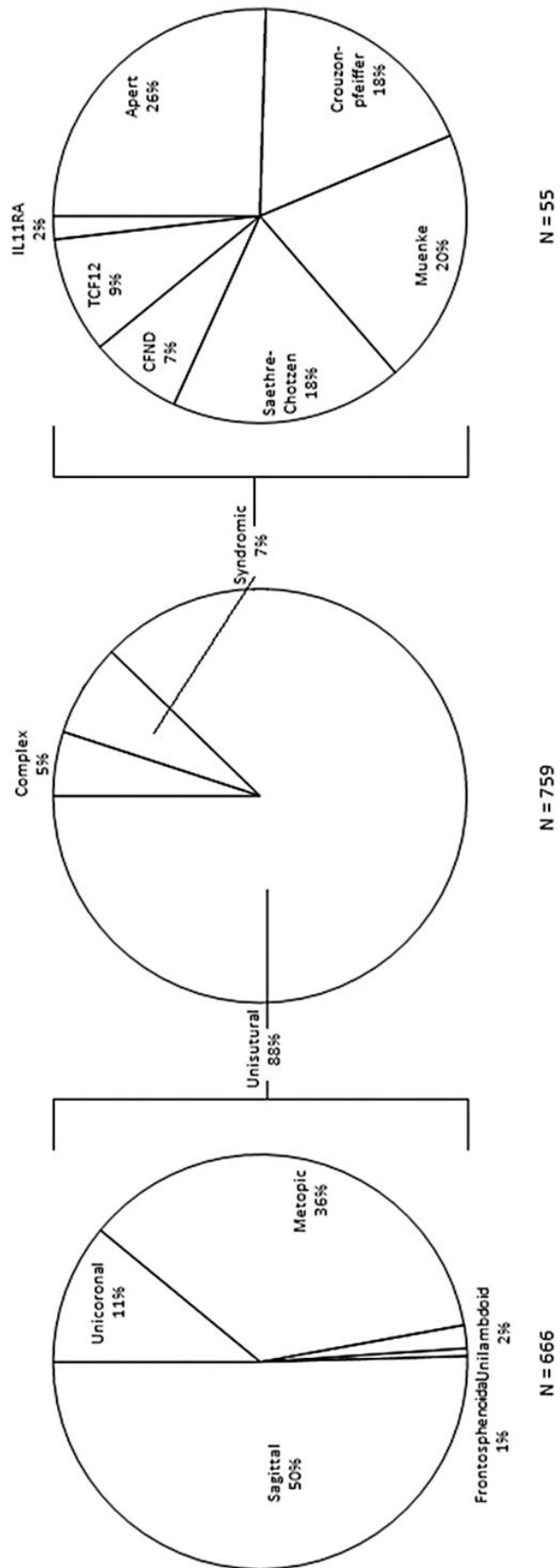
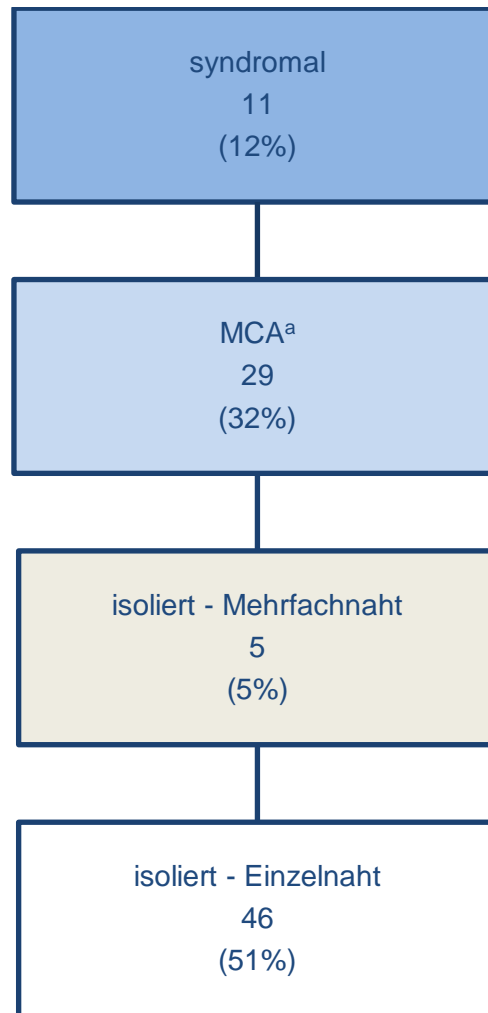


Abbildung 15: Verteilung Kraniosynostosen, Niederlande, 2008-2013, nach [Cornelissen et al. 2016]

Insgesamt überwog deutlich das Vorliegen einer Einzelnahtsynostose mit 79 (86,8%) Fällen. Ebenfalls zeigte die isolierte Kraniosynostose ohne Syndrom oder Syndromverdacht mit 74 (81,3%) Kraniosynostosen eine deutliche Dominanz. Auch diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten der Niederlande [Cornelissen et al. 2016].

Von den übrigen 17 (18,7%) Patienten zeigten 5 (5,5%) Kinder typische, mit Kraniosynostosen assoziierte Syndrome und 6 (6,6%) Kinder nicht eindeutig mit Kraniosynostosen assoziierte Syndrome. Diese 11 (12,1%) Kraniosynostosen wertet die Studie als syndromale Kraniosynostosen. Um das Verhältnis von isolierten zu syndromalen Kraniosynostosen nicht zu verfälschen, wurden die Patienten mit unbestätigtem Syndromverdacht keiner der beiden Gruppen zugeordnet. Ihnen wurde ein Platz in der Gruppe der 29 (32%) Kraniosynostosen mit weiteren kongenitalen Malformationen der eigens entworfenen Klassifikation zuteil. In der Bildung einer Zwischenstufe zwischen isolierten und syndromalen Kraniosynostosen zeigt sich einer der Vorteile der neuen Klassifikation. Ein weiterer Schwerpunkt der neuen Klassifikation war die isolierten Kraniosynostosen anhand der Anzahl der betroffenen Nähte weiter aufzugliedern. Somit sind die 4 entstandenen Klassen in aufsteigender Komplexität zu ordnen und differenziert seitens eines interdisziplinären Behandlungsteams zu betreuen, siehe nachfolgende Abbildung 16.



^aMCA=multiple kongenitale Anomalien.

Abbildung 16: Klassifikation Kraniosynostosen (n=91)

4.2.3 Therapie

Der möglichst frühzeitigen differenzierten Diagnosestellung schließt sich das Einleiten der Therapie an. Die gesicherte Kraniosynostose geht in den Versorgungszentren Sachsen-Anhalts mit dem Vorliegen einer Operationsindikation einher. Das Kollektiv weist jedoch mit 65 (71,4%) operierten Patienten keine Vollständigkeit in der Operationsdurchführung auf. Dies begründet sich einerseits durch die Ablehnung des Eingriffs seitens der Eltern und andererseits durch fehlende Angaben, ob eine Operation erfolgte oder nicht.

Eine amerikanische Studie zeigte den Zusammenhang zwischen hoch frequentierten Operationszentren und weniger Komplikationen, kürzeren stationären Aufenthalten und geringeren Kosten auf [Wes et al. 2017]. Für das Bundesland Sachsen-Anhalt ist das Konzept von größeren Versorgungszentren umgesetzt. Die drei Zentren Universitätsklinikum Magdeburg, Universitätsklinikum Halle (Saale) und das Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle (Saale) werden als Diagnose-, Behandlungs- und Nachbetreuungszentren für Kraniosynostosen gepflegt.

4.2.3.1 Operationsalter

Der durchschnittliche Operationszeitpunkt mit 9 ($\pm 6,3$) Monaten liegt in dem optimalen Zeitfenster, welches in der Literatur zu finden ist. Dieses wird unter dem Aspekt der niedrigsten Reoperationsrate von Selber et al. mit 6-12 Monaten und von Utria et al. mit 6-9 Monaten angegeben [Selber et al. 2008, Utria et al. 2015].

4.2.3.2 Operationsart

6 (10,3%) Operationen wurden als Kraniotomie, 52 (89,7%) Operationen als aktiv rekonstruktive Verfahren durchgeführt. Unabhängig von der Operationsart war die Therapie überwiegend mit einem einzelnen Eingriff beendet, meist unter Anwendung einer balancierten Anästhesie. Ein Vergleich zu internationalen Anwendungsverteilungen der Operationsarten ist schwierig, da sich die Präferenz von Zentrum zu Zentrum unterscheidet. Beispielsweise zeigt das Johns Hopkins Hospital in Maryland, USA, mit 88% rekonstruktiven Verfahren eine ähnliche Verteilung wie die Zentren im Gebiet Sachsen-Anhalt [Utria et al. 2015].

4.2.3.3 Operationsindikation

In Sachsen-Anhalt bestand die absolute Operationsindikation zur Behandlung oder Prävention eines erhöhten Hirndrucks bei 12 (24,0%) Kindern. Demgegenüber wurden 27 (54,0%) Kinder operiert, um die individuell resultierende Kopfdeformität und folgenden assoziierten funktionellen und psychosozialen Probleme zu versorgen. Bei 11 (22,0%) Kindern standen beide Beweggründe gleich auf.

Bereits 1961 stand die Operationsindikation aus rein funktionellen Gründen zur Diskussion [Hemple et al. 1961]. Die individuell resultierende Kopfdeformität und daraus folgende assoziierte funktionelle und psychosoziale Probleme werden seitdem laufend in der Literatur thematisiert [Barritt et al. 1981, Massimi et al. 2012].

Die Operationsindikation ist kritisch zu stellen [Azouz 2008, Spier et al. 1980]. Diese Forderung bleibt, auch wenn sich im Patientenkollektiv in Sachsen-Anhalt keine fatalen Operationsausgänge feststellen ließen. Die Stellung der Operationsindikation stellt Ärzte weiterhin vor eine große Herausforderung, da bei vielen Patienteneitern der offensichtliche kosmetische Aspekt im Vordergrund steht. Die Folgen der kosmetischen Entstellung in Bezug auf das Sozialleben und die damit verbundene kindliche Entwicklung sind nicht zu unterschätzen [Barritt et al. 1981].

Die operative Korrektur hat weiterhin einen hohen Stellenwert als mögliche Therapieoption für Kraniosynostosen [Arts et al. 2018].

4.2.3.4 Postoperative Kopforthese

Zur Sicherung des Operationsergebnisses erfolgte bei 8 (12,3%) der Kinder eine Helmtherapie. Bei den übrigen Kindern des Kollektivs gab es keine Notiz, ob eine entsprechende Ver-

sorgung mit einer Kopforthese erfolgte. Folglich wurde angenommen, dass diese Prozedur bei diesen Patienten keine Anwendung fand. Während Kung et al. die postoperative Kopforthese als Bedingung zur Durchführung insbesondere bei endoskopischen Operationsverfahren sehen, stellen Chou et al. die Effektivität mit ihren Daten in Frage [Chou et al. 2017, Kung et al. 2016].

4.3 Elternzufriedenheit und Outcome (Studienabschnitt 1)

Ausschließlich die Eltern des Studienabschnitts 1 wurden zur Befragung kontaktiert. Dies begründet sich einerseits in der zeitlichen Kürze des zweiten Studienabschnitts. Andererseits waren die Patienten des zweiten Studienabschnitts eher jüngeren Alters, sodass mit keinem großen Zugewinn in der Befragung für die Entwicklung der Kinder gerechnet wurde. Dementsprechend erfüllt die Elternbefragung keinesfalls eine Vollständigkeit, sondern ist als eine Stichprobe zu sehen.

Nichtsdestotrotz ist die Rücklaufquote mit 51,4% der Eltern des ersten Studienabschnitts als befriedigend zu beurteilen. Die Compliance der Patienteltern galt als Voraussetzung für die Datengewinnung. Jegliche Befragung birgt zudem das Risiko durch individuelle Einstellungen verschoben zu werden. Denkbar wäre, dass Eltern, die mit der Betreuung und Behandlung ihres Kindes zufrieden waren, eher bereit zur Teilnahme an der Studie wären, als unzufriedene Eltern. Dem wurde durch persönliche Gespräche entgegengewirkt, in denen nach Kritik und Gründen für die Nichtteilnahme gefragt wurden.

Es bleibt die Arzt-Patient- bzw. die Arzt-Eltern-Beziehung als mögliche Verzerrung der Angaben. Zu beachten sind hierbei das multizentrische Studiendesign und das interdisziplinäre Behandlungsteam der einzelnen Versorgungszentren.

Aufgrund des retrospektiven Charakters und der zum Teil langen Zeit nach der Behandlung können veränderte Wahrnehmungen oder mögliches Vergessen nicht ausgeschlossen werden.

Da nach einer Einschätzung und Bewertung gefragt wurde, ist die Elternbefragung subjektiven Charakters. Dies ist jedoch als Zugewinn zu werten, da die Sichtung der Patientenakten objektive Maßstäbe setzte und die subjektive Meinung der Eltern eine gewinnbringende Erweiterung darstellte. Für eine Gegenüberstellung von objektiven Daten und der subjektiven Wahrnehmung konnte dadurch Raum geschaffen werden.

Die Elternbefragung ergab gute Ergebnisse. So zeigten sich in den Fragen nach der Aufklärung, Zufriedenheit, Symmetrie der Kopfform und Notwendigkeit der Operation keine schlechteren Durchschnittswerte als 2,5. Vereinzelt aufgetretene schlechte Bewertungen blieben in der Analyse inkludiert und unterstreichen, dass nicht nur zufriedene Eltern geantwortet haben. Laut Gray et al. und Rosenberg et al. hat das Vorliegen einer Einzelnachtsynostose keinen signifikanten Einfluss auf den von den Eltern wahrgenommenen

Stress [Gray et al. 2015, Rosenberg et al. 2011]. Weiterhin konnte in einem kürzlich veröffentlichten Follow-Up nachgewiesen werden, dass die Patienten nach einer operativen Korrektur ähnlich zufrieden mit ihrem Aussehen sind wie nicht betroffene Erwachsene [Salokorpi et al. 2018].

Ferner wurden die Eltern nach möglichen Problembereichen ihres Kindes gefragt. Hierbei wurden insgesamt wenige Probleme angegeben. Die Bereiche „Grob- und Feinmotorik“ und das „Sehvermögen“ wurden noch am häufigsten, bei jeweils 3 der Patienten (12%), angegeben. Defizite im psychischen Wohlbefinden wurden nicht und das Sozialverhalten bei lediglich einem Kind als problematisch bewertet. Auch in einer niederländischen Elternbefragung konnte keine signifikante Assoziation zu dem Auftreten von emotionalen oder verhaltensorientierten Problemen festgestellt werden [van der Vlugt et al. 2009]. Da im zweiten Studienabschnitt keine Elternbefragung erfolgte, können die von den Eltern angegebenen Problembereiche nicht dem Gesundheitsstatus aus Kapitel 3.2.1.2 gegenübergestellt werden.

4.4 Ausblick

Um einem Forschungsstillstand dieser seltenen Erkrankung entgegenzuwirken und um die Betreuung der Patienten mit Schädeldeformitäten fortwährend zu verbessern, sind weitere, den Rahmen dieser Studie überschreitende, Untersuchungen notwendig.

Mit dem identifizierten Patientenkollektiv ist die Grundlage für epidemiologische Langzeitbetrachtungen geboten. Hierbei ist, bei früher Diagnostik, ein prospektives Studiendesign denkbar. Beispielsweise bieten die für Kraniosynostosen identifizierten Assoziationen Potential für eine Langzeitbetrachtung, um daraus Rückschlüsse auf eine Wertung als Risikofaktoren zu ziehen. Weiterführend kann die Analyse der Entwicklung der Kinder, auch im Rahmen einer Elternbefragung der gesamten Studienpopulation, einen interessanten Forschungsaspekt bieten.

Durch Zentren oder Register können Spezialisten gebündelt die Betreuung der Patienten optimieren und fortwährend durch Studienführung weiterentwickeln. Die Betreuung soll dabei dauerhaft die Qualität der Multidisziplinarität bieten und individuell für jedes betroffene Kind eine bestmögliche Betreuung als Ziel definieren. In der vorliegenden Studie bestand diese Multidisziplinarität in der Zusammenarbeit der Fachrichtungen Neurochirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Pädiatrie und teilweise der Humangenetik.

Die Bedeutung der Integration der Humangenetik zeigt sich mehrfach begründet. Einerseits stellt eine syndromale Kraniosynostose in der Betreuung des Kindes ein anderes Krankheitsbild als eine isoliert auftretende Kraniosynostose dar. Gleichzeitig finden sich auch in dem Kollektiv in Sachsen-Anhalt Patienten mit bisher unbestätigtem Syndromverdacht bzw. wurden Syndrome identifiziert, die nach aktuellem Forschungsstand nicht typischerweise in Assoziation mit Kraniosynostosen stehen. Hier besteht weiterhin Forschungsbedarf. Ande-

rerseits ist die Nachfrage nach einer Risikobewertung der Familien- und Prognoseinformationen geboten. Ferner finden sich internationale Ansätze, die neben der chirurgischen Therapie auch adjuvante Therapien als Eingreifen in identifizierte pathologische Signalwege in Zukunft für möglich halten [Johnson und Wilkie 2011].

Weiter wäre im Konzept der Multidisziplinarität auch die Integration der Fachrichtungen der Ophthalmologie und der Neuropädiatrie. Die Integration der ophthalmologischen Kollegen macht allein schon in der Diagnostik eines Strabismus, als eine der möglichen okulomotorischen Störungen nicht nur prä-, sondern auch postoperativ auftretend, Sinn [Samra et al. 2015]. In den letzten Jahren wurden zunehmend die Patienten den neuropädiatrischen Fachrichtungen im Rahmen einer Entwicklungsdiagnostik vorgestellt. Dabei kann die prä- und postoperative Entwicklungsdiagnostik neben der klinischen Nachuntersuchung des Gesundheitszustandes wegweisende Informationen für die optimale Patientenführung bieten. Zur Nachuntersuchung schlagen Bennis et al. die Definition von festgelegten Zeiten vor [Bennis et al. 2016]. Szpalski et al. stellen außerdem ein „outcome reporting system“ vor, das objektive Messungen, neurokognitive Skalen und Fragebögen fusioniert [Szpalski et al. 2011]. Somit stellt die Multidisziplinarität zu jeder Zeit der Betreuung von Kraniosynostosen die Basis für die Qualität der Patientenversorgung dar.

Ein standardisiertes Betreuungsprogramm durch die Anwendung von Guidelines bieten die Niederlande [Mathijssen 2015]. Guidelines existieren bisher weder für die Bundesrepublik Deutschland noch für das das Patientenkollektiv-betreffende Bundesland Sachsen-Anhalt. Die hiesigen Versorgungszentren bieten jedoch Potential ein standardisiertes Konzept zu entwerfen. So wurde in den letzten Jahren in Magdeburg die Durchführung einer MRT-Untersuchung und eines humangenetischen Konsils bei jedem Kraniosynostose-Patienten angestrebt. Ziel in allen drei Zentren ist seit einiger Zeit die Extubation bereits im Operationssaal.

In der Diagnostik der Kraniosynostose findet seit einigen Jahren die Suche nach günstigen, nicht-invasiven Techniken statt. Dabei gibt es aktuell mehrere Untersuchungen zu der 3D-Photocephalometrie und Anthropometrie [Barbero-García et al. 2017, Seeberger et al. 2016, Štefánková et al. 2015]. Es gilt wie in allen Bereichen der Humanmedizin die möglichen Techniken einer ökonomischen Prüfung zu unterziehen, beispielsweise wie die einer von Medina et al. durchgeführten Kosten-QALY-Analyse. Hier stellte sich heraus, dass ein Screening vollkommen gesunder Kinder bei zu hohen Kosten bezogen auf die gewonnenen qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) nicht anzustreben ist [Medina et al. 2002].

Die Therapie an sich bleibt weiterhin ein Diskussionsthema der aktuellen Forschung. So werden an einigen Operationszentren endoskopische minimal-invasive Verfahren erprobt und den bisherigen offenen Operationen gegenübergestellt [Kung et al. 2016, Wong et al. 2012]. Dabei steht auch weiterhin die Frage im Raum, ob, wie lang und zu welchem Zeit-

punkt eine adjuvante Helmtherapie eingesetzt werden sollte. Während Chou et al. die postoperative Kopforthese in Frage stellen, beschäftigen sich Hashimi et al. mit der Idee den kindlichen Schädel präoperativ mit einer Kopforthese auf die Operation vorzubereiten [Chou et al. 2017, Hashimi et al. 2017]. In Sachsen-Anhalt erfolgte bisher die postoperative Helmtherapie in Einzelfällen und bietet daher bisher noch keine Grundlage für eine valide Datenanalyse.

Seit einiger Zeit wird international eine Klassifikation nach Whittaker auf ihre Anwendbarkeit geprüft. Diese klassifiziert die Kraniosynostose-Patienten anhand des postoperativen ästhetischen Outcomes und der Notwendigkeit einer Korrektur [Wes et al. 2017]. Voraussetzung für die Klassifikation ist jedoch ein standardisiertes Nachbetreuungskonzept.

4.5 Schlussfolgerung

Die Studie bot erstmals populationsbezogene Daten der Prävalenz von Kraniosynostosen für die Bundesrepublik Deutschland. Dabei zeigte die Datenanalyse der vorliegenden Studie keinen Anstieg in der Prävalenz der Kraniosynostose in den letzten 17 Jahren im Bundesland Sachsen-Anhalt.

Obwohl das Patientenkollektiv eine niedrige Rate an pränatalen Diagnosen bot, ergab die Analyse, dass Diagnosestellung und Behandlung der Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt rechtzeitig erfolgten.

Mit der Anwendung des neu entworfenen Klassifikationssystems soll der optimale Behandlungsweg einfacher und schneller interdisziplinär gefunden werden.

Indem der Fokus auf die Klinik und damit auf die Beeinflussung des Alltags durch die Kraniosynostose gelegt wird, ist die Zufriedenheit der Patienten und Eltern erreichbar.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten zu Kraniosynostosen im Bundesland Sachsen-Anhalt hinsichtlich epidemiologischer und klinischer Aspekte ausgewertet.

Epidemiologische Studien mit Fokus auf der Prävalenzberechnung und der pränatalen Diagnose von Kraniosynostosen wurden bisher in der Bundesrepublik Deutschland nicht durchgeführt. Ziel dieser Studie war die erstmalige populationsbezogene Vollerfassung von Kraniosynostosen auf dem Bevölkerungslevel des Bundeslandes Sachsen-Anhalt.

Die Registerdaten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt ergaben eine Prävalenz der Kraniosynostosen von 4,8 pro 10.000 Geborene und eine Lebendgeborenenprävalenz von 4,2 pro 10.000 Geborene im Zeitraum von 2000-2016. Der in der Literatur beschriebene zunehmende Trend war im Erfassungsgebiet nicht signifikant.

Patienten mit Kraniosynostosen, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 31.12.2017 in den hiesigen Versorgungszentren vorstellig wurden, bildeten das aus n=91 Kindern bestehende Kollektiv.

Einerseits wurde eine Kohortenstudie zur Analyse des Stellenwerts der Pränataldiagnostik und des Zeitpunktes der Diagnosestellung, andererseits eine Fall-Kontroll-Studie zum Erkennen von Risikofaktoren mit n=273 Kontrollen durchgeführt. Die Kohortenanalyse zeigte, dass die Pränataldiagnostik mit 3 pränatal diagnostizierten Kraniosynostosen keinen großen Stellenwert im klinischen Alltag einnimmt. Dennoch zeigen die Daten mit 34 (37,4%) Patienten einen hohen Anteil an unmittelbar nach der Geburt festgestellten Schädelauffälligkeiten. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt mit einer Registrierung im Alter von 3,4 ($\pm 4,7$), einer Erstanwendung der Diagnostikverfahren mit 5,6 ($\pm 5,5$) und der Erstvorstellung in einer der Kliniken mit 5,9 ($\pm 5,5$) Lebensmonaten hält im internationalen Vergleich stand und ermöglicht einen zeitigen Therapiebeginn. Der Fall-Kontroll-Ansatz erbrachte signifikante Assoziationen von Kraniosynostosen und dem männlichen Geschlecht, einem niedrigen Geburtsgewicht und von der Norm abweichenden Geburtslagen und -modi.

Es erfolgte der Entwurf eines Klassifikationssystems, das Informationen zur Anzahl betroffener NÄhte, genetischen Aspekten und Begleitfehlbildungen inkludiert. Danach ist die Einordnung in der Komplexität möglich. Zudem bietet sich die Möglichkeit einer patientenorientierten, differenzierten Betreuung durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam im klinischen Alltag.

Literaturverzeichnis

- 1 Agrawal D, Steinbok P, Cochrane DD: Diagnosis of isolated sagittal synostosis: are radiographic studies necessary? *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*; 22 (4): 375-378 2006;
- 2 Alderman BW, Bradley CM, Greene C, Fernbach SK, Barón AE: Increased risk of craniosynostosis with maternal cigarette smoking during pregnancy. *Teratology*; 50 (1): 13-18 1994;
- 3 Ali A, Basaran B, Tanirgan G, Aydoseli A, Sabanci PA, Sencer A, Telci L, Akinci IO: Metabolic changes and factors influencing base deficit in infants undergoing craniosynostosis surgery: a retrospective study. *Acta Neurochir*; 157 (7): 1197-1204 2015;
- 4 Al-Namnam NMN, Hariri F, Rahman ZAA: Distraction osteogenesis in the surgical management of syndromic craniosynostosis. A comprehensive review of published papers. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*; 56 (5): 353-366 2018;
- 5 Ardalan M, Rafati A, Nejat F, Farazmand B, Majed M, El Khashab M: Risk Factors Associated with Craniosynostosis: A Case Control Study. *Pediatr Neurosurg*; 48 (3): 152-156 2012;
- 6 Arts S, Delye H, van Lindert EJ: Intraoperative and postoperative complications in the surgical treatment of craniosynostosis. Minimally invasive versus open surgical procedures. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*; 21 (2): 112-118 2018;
- 7 Azimi C, Kennedy SJ, Chitayat D, Chakraborty P, Clarke JT, Forrest C, Teebi AS: Clinical and genetic aspects of trigonocephaly: A study of 25 cases. *Am. J. Med. Genet*; 117 (2): 127-135 2003;
- 8 Azouz J: Einfluss der operativen Behandlung auf die Entwicklung von Kindern mit nonsyndromaler Kraniosynostose Münster 2008;
- 9 Badve CA, Mallikarjunappa MK, Iyer RS, Ishak GE, Khanna PC: Craniosynostosis: imaging review and primer on computed tomography. *Pediatr Radiol*; 43 (6): 728-42; quiz 725-7 2013;
- 10 Barbero-García I, Lerma JL, Marqués-Mateu Á, Miranda P: Low-Cost Smartphone-Based Photogrammetry for the Analysis of Cranial Deformation in Infants. *World neurosurgery*; 102: 545-554 2017;
- 11 Barik M, Bajpai M, Das RR, Panda SS: Study of environmental and genetic factors in children with craniosynostosis: A case-control study. *J Pediatr Neurosci*; 8 (2): 89-92 2013;
- 12 Barritt J, Brooksbank M, Simpson D: Scaphocephaly: aesthetic and psychosocial considerations. *Developmental medicine and child neurology*; 23 (2): 183-191 1981;
- 13 Barszcz S, Boczar M, Sawicka E, Połec M, Zielińska A, Maryniak A, Mądzik J: Cephalic index in the evaluation of surgical treatment of children with sagittal synostosis. Preliminary report. *Developmental period medicine*; 18 (4): 447-452 2014;
- 14 Bennis Y, Wolber A, Vinchon M, Belkhou A, Duquennoy-Martinot V, Guerreschi P: Les craniosténoses non syndromiques. *Annales de chirurgie plastique et esthétique*; 61 (5): 389-407 2016;

-
- 15 Berg K, Grundmann U, Wilhelm W, Krier C, Mertzlufft F: Kraniosynostose-Operationen im Kindesalter. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther*; 32 (3): 138-150 1997;
 - 16 Birgfeld CB, Saltzman BS, Hing AV, Heike CL, Khanna PC, Gruss JS, Hopper RA: Making the diagnosis: metopic ridge versus metopic craniosynostosis. *J Craniofac Surg*; 24 (1): 178-185 2013;
 - 17 Bonfield CM, Lee PS, Adamo MA, Pollack IF: Surgical treatment of sagittal synostosis by extended strip craniectomy. Cranial index, nasofrontal angle, reoperation rate, and a review of the literature. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 42 (7): 1095-1101 2014;
 - 18 Boulet SL, Rasmussen SA, Honein MA: A population-based study of craniosynostosis in metropolitan Atlanta, 1989-2003. *Am J Med Genet A*; 146 (8): 984-991 2008;
 - 19 Bremer S, Kiess W, Thome U, Knüpfer M, Bühligen U, Vogel M, Friedrich A, Janisch U, Reißmann A: Prävalenz von Gastroschisis, Omphalozele, Spina bifida und orofazialen Spaltbildungen bei Neugeborenen im Zeitraum Januar 2000–Dezember 2010 in Leipzig, Sachsen, Sachsen-Anhalt und Deutschland. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*; 80 (2): 122-128 2018;
 - 20 Captier G, Dessauge D, Picot M, Bigorre M, Gossard C, El Ammar J, Leboucq N: Classification and pathogenic models of unintentional postural cranial deformities in infants: plagiocephalies and brachycephalies. *J Craniofac Surg*; 22 (1): 33-41 2011;
 - 21 Carmichael S, Ma C, Rasmussen S, Cunningham M, Browne M, Dosiou C, Lammer E, Shaw G: Craniosynostosis and risk factors related to thyroid dysfunction. *Am. J. Med. Genet*; 167 (4): 701-707 2015;
 - 22 Carmichael SL, Rasmussen SA, Lammer EJ, Ma C, Shaw GM: Craniosynostosis and nutrient intake during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*; 88 (12): 1032-1039 2010;
 - 23 Chou P, Hallac RR, Patel S, Cho M, Stewart N, Smartt JM, Seaward JR, Kane AA, Derderian CA: Three-dimensional changes in head shape after extended sagittal strip craniectomy with wedge osteotomies and helmet therapy. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*; 19 (6): 684-689 2017;
 - 24 Choucair N, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Abou Ghoch J, Fawaz A, Mégarbané A, Villard L, Chouery E: Evidence that homozygous PTPRD gene microdeletion causes trigonocephaly, hearing loss, and intellectual disability. *Mol Cytogenet*; 8 (1): 150 2015;
 - 25 Cohen MM, MacLean RE: Craniosynostosis. Diagnosis, evaluation, and management. 2nd ed. Aufl. : Oxford University Press New York 2000;
 - 26 Collmann H, Sörensen N, Krauß J, Reinhart E, Pistner H: Kraniosynostosen-Prinzipien und Risiken der chirurgischen Behandlung. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 34 (5): 477 1996;
 - 27 Cornelissen M, Ottelander Bd, Rizopoulos D, van der Hulst R, Mink van der Molen, Aebele, van der Horst C, Delye H, van Veelen M, Bonsel G, Mathijssen I: Increase of prevalence of craniosynostosis. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 44 (9): 1273-1279 2016;

-
- 28 Cornelissen MJ, Loudon SE, van Doorn, Frida E C, Muller RPM, van Veelen MC, Mathijssen IMJ: Very Low Prevalence of Intracranial Hypertension in Trigenocephaly. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 139 (1): 97e-104e 2017;
 - 29 Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y: Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 21 (4): 347-353 2003;
 - 30 Derderian C, Seaward J: Syndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*; 26 (2): 64-75 2012;
 - 31 Di Rocco C, Paternoster G, Caldarelli M, Massimi L, Tamburrini G: Anterior plagiocephaly: epidemiology, clinical findings, diagnosis, and classification. A review. *Childs Nerv Syst*; 28 (9): 1413-1422 2012;
 - 32 Dover S, Carter S, McMillan K: A Traffic Light Triage system for the early identification and intervention of speech and language problems in isolated single suture craniosynostosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 54 (10): e90 2016;
 - 33 EUROCAT- European Surveillance of Congenital Anomalies: Data on prevalence rates of congenital anomalies. Prevalence tables. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>, 26/02/2018;
 - 34 Fearon JA, Ruotolo RA, Kolar JC: Single Sutural Craniosynostoses. *Surgical Outcomes and Long-Term Growth. Plastic and Reconstructive Surgery*; 123 (2): 635-642 2009;
 - 35 Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt: www.angeborene-fehlbildungen.com. www.angeborene-fehlbildungen.com, 23.05.2018;
 - 36 French LR, Jackson IT, Melton LJ3: A population-based study of craniosynostosis. *J Clin Epidemiol*; 43 (1): 69-73 1990;
 - 37 Garza RM, Khosla RK: Nonsyndromic craniosynostosis. *Semin Plast Surg*; 26 (2): 53-63 2012;
 - 38 Gasque KCS, Foster BL, Kuss P, Yadav MC, Liu J, Kiffer-Moreira T, van Elsas A, Hatch N, Somerman MJ, Millán JL: Improvement of the skeletal and dental hypophosphatasia phenotype in *Alpl*^{-/-} mice by administration of soluble (non-targeted) chimeric alkaline phosphatase. *Bone*; 72: 137-147 2015;
 - 39 Ghali GE, Zakhary G: Craniosynostosis: Esthetic protocol in open technique. *Annals of maxillofacial surgery*; 3 (1): 62-65 2013;
 - 40 Goyal K, Chaturvedi A, Prabhakar H: Factors affecting the outcome of patients undergoing corrective surgery for craniosynostosis: a retrospective analysis of 95 cases. *Neurol India*; 59 (6): 823-828 2011;
 - 41 Grätz KW, Locher MC, Carls FR, Haers PE, Sailer HF: Wachstumsverhalten nach Schädelkorrekturen bei Kraniosynostosen. *Mund Kiefer Gesichtschir*; 2: 49-51 1998;
 - 42 Gray KE, Cradock MM, Kapp-Simon KA, Collett BR, Pullmann LD, Speltz ML: Longitudinal Analysis of Parenting Stress in Mothers and Fathers of Infants With and Without Single-Suture Craniosynostosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*; 52 (1): 3-11 2015;
 - 43 Greene AK, Mulliken JB, Proctor MR, Meara JG, Rogers GF: Phenotypically Unusual Combined Craniosynostoses: Presentation and Management. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 122 (3): 853-862 2008;

-
- 44 Greenlees R, Neville A, Addor M, Amar E, Arriola L, Bakker M, Barisic I, Boyd PA, Calzolari E, Doray B, Draper E, Vollset SE, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Kallen K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Martinez-Frias M, Materna-Kiryluk A, Dias CM, McDonnell B, Mullaney C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Queisser-Luft A, Randrianaivo-Ranjatoélina H, Rankin J, Rissmann A, Ritvanen A, Salvador J, Sipek A, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wellesley D, Wertelecki W: Paper 6. EUROCAT member registries: organization and activities. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology; 91 Suppl 1: S51-S100 2011;
- 45 Hashmi A, Marupudi NI, Sood S, Rozzelle A: Effect of Preoperative Molding Helmet in Patients With Sagittal Synostosis. The Journal of craniofacial surgery; 28 (4): 898-903 2017;
- 46 Hein A, Schweitzer T, Strabburg H, Wurm M: Diagnostik und Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms bei Kindern mit syndromalen Kraniosynostosen. Klinische Pädiatrie; 223 (7): 424-429 2011;
- 47 Hemple DJ, Harris LE, Svien HJ, Holman CB: Craniosynostosis involving the sagittal suture only. Guilt by association? The Journal of Pediatrics; 58 (3): 342-355 1961;
- 48 Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA, Botto LD, Anderka MT, Krikov SV, Tarpey MK, Feldkamp ML: Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. American journal of obstetrics and gynecology; 215 (5): 613.e1-613.e11 2016;
- 49 Hukki A, Koljonen V, Karppinen A, Valanne L, Leikola J: Brain anomalies in 121 children with non-syndromic single suture craniosynostosis by MR imaging. Eur J Paediatr Neurol; 16 (6): 671-675 2012;
- 50 Hutchison BL: Plagiocephaly and Brachycephaly in the First Two Years of Life: A Prospective Cohort Study. PEDIATRICS; 114 (4): 970-980 2004;
- 51 Johnson D, Wilkie AOM: Craniosynostosis. Eur J Hum Genet; 19 (4): 369-376 2011;
- 52 Jorch G: Epidemiologische Aspekte des plötzlichen Säuglingstodes. Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkranknspflege/Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde; 13 (3): 64-67 1994;
- 53 Källén B, Robert-Gnansia E: Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association; 42 (6): 589-593 2005;
- 54 Kapp-Simon KA, Collett BR, Barr-Schinzel MA, Cradock MM, Buono LA, Pietila KE, Speltz ML: Behavioral adjustment of toddler and preschool-aged children with single-suture craniosynostosis. Plast Reconstr Surg; 130 (3): 635-647 2012;
- 55 Knight SJ, Anderson VA, Spencer-Smith MM, Da Costa AC: Neurodevelopmental outcomes in infants and children with single-suture craniosynostosis: a systematic review. Dev Neuropsychol; 39 (3): 159-186 2014;
- 56 Kolar JC: An epidemiological study of nonsyndromal craniosynostoses. J Craniofac Surg; 22 (1): 47-49 2011;
- 57 Körholz D, Schneider D, Kries R von, Mauz-Körholz C, Göbel U: How to Overcome Scientific Standstill for Very Rare Diseases. Clinical Trials or Clinical Registries? Klin Padiatr; 227 (06/07): 303-304 2015;

-
- 58 Kung TA, Vercler CJ, Muraszko KM, Buchman SR: Endoscopic Strip Craniectomy for Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*; 27 (2): 293-298 2016;
- 59 Kweldam CF, van der Vlugt, J. J., van der Meulen, J. J. N. M.: The incidence of craniosynostosis in the Netherlands, 1997–2007. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 64 (5): 583-588 2011;
- 60 Lajeunie E, Heuertz S, El Ghouzzi V, Martinovic J, Renier D, Le Merrer M, Bonaventure J: Mutation screening in patients with syndromic craniosynostoses indicates that a limited number of recurrent FGFR2 mutations accounts for severe forms of Pfeiffer syndrome. *Eur J Hum Genet*; 14 (3): 289-298 2006;
- 61 Lajeunie E, Le Merrer M, Marchac D, Renier D: Syndromal and nonsyndromal primary trigonocephaly: analysis of a series of 237 patients. *Am. J. Med. Genet*; 75 (2): 211-215 1998;
- 62 Lam S, Fridley J, Desai VR, Srinivasan VM, Jea A, Luerssen TG, Pan I: Pediatric National Surgical Quality Improvement Program. Useful for Quality Improvement in Craniosynostosis Surgery? *The Journal of craniofacial surgery*; 27 (3): 605-611 2016;
- 63 Lee HQ, Hutson JM, Wray AC, Lo PA, Chong DK, Holmes AD, Greensmith AL: Changing epidemiology of nonsyndromic craniosynostosis and revisiting the risk factors. *J Craniofac Surg*; 23 (5): 1245-1251 2012;
- 64 Likert R, Roslow S, Murphy G: A Simple and Reliable Method of Scoring the Thurstone Attitude Scales. *The Journal of Social Psychology*; 5 (2): 228-238 1934;
- 65 Losee JE, Mason AC, Dudas J, Hua LB, Mooney MP: Nonsynostotic Occipital Plagiocephaly: Factors Impacting Onset, Treatment, and Outcomes. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 119 (6): 1866-1873 2007;
- 66 Marchac D: Radical forehead remodeling for craniostenosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 61 (6): 823-835 1978;
- 67 Marchac D, Renier D: Treatment of craniosynostosis in infancy. *Clinics in plastic surgery*; 14 (1): 61-72 1987;
- 68 Massimi L, Caldarelli M, Tamburrini G, Paternoster G, Di Rocco C: Isolated sagittal craniosynostosis: definition, classification, and surgical indications. *Childs Nerv Syst*; 28 (9): 1311-1317 2012;
- 69 Mathijssen IM: Guideline for Care of Patients With the Diagnoses of Craniosynostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*; 26 (6): 1735-1807 2015;
- 70 McKinney CM, Cunningham ML, Holt VL, Leroux B, Starr JR: Characteristics of 2733 cases diagnosed with deformational plagiocephaly and changes in risk factors over time. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*; 45 (2): 208-216 2008;
- 71 Medina LS, Richardson RR, Crone K: Children with suspected craniosynostosis: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *AJR. American journal of roentgenology*; 179 (1): 215-221 2002;
- 72 Mefford HC, Shafer N, Antonacci F, Tsai JM, Park SS, Hing AV, Rieder MJ, Smyth MD, Speltz ML, Eichler EE, Cunningham ML: Copy number variation analysis in single-suture craniosynostosis: Multiple rare variants including RUNX2 duplication in two cousins with

-
- metopic craniosynostosis. multiple rare variants including RUNX2 duplication in two cousins with metopic craniosynostosis. *Am. J. Med. Genet*; 152 (9): 2203-2210 2010;
- 73 Mekitarian Filho E, Brunow de Carvalho W, Cavalheiro S, Horigoshi NK, Freddi NA: Perioperative factors associated with prolonged intensive care unit and hospital length of stay after pediatric neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*; 47 (6): 423-429 2011;
- 74 Müke R: Neue Gesichtspunkte zur Pathogenese und Therapie der Kraniosynostose. *Acta Neurochirurgica*; 26: 191-250 1972;
- 75 Mulliken JB, Vander Woude DL, Hansen M, LaBrie RA, Scott RM: Analysis of posterior plagiocephaly: deformational versus synostotic. *Plast Reconstr Surg*; 103 (2): 371-380 1999;
- 76 Neusel C, Class D, Jorch G, Zahl C, Reißmann A: Schädeldeformitäten – bekommt das Krankheitsbild rechtzeitig die nötige Aufmerksamkeit? *Z Geburtshilfe Neonatol*; 219 (S 01): P03_5 2015;
- 77 Passos-Bueno MR, Sertié AL, Jehee FS, Fanganiello R, Yeh E: Genetics of Craniosynostosis: Genes, Syndromes, Mutations and Genotype-Phenotype Correlations. *Front Oral Biol (Frontiers of oral biology)*; 12: 107-143 2008;
- 78 Persing J, James H, Swanson J, Kattwinkel J, American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine SoPSaSoNS: Prevention and management of positional skull deformities in infants. American Academy of Pediatrics Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Plastic Surgery and Section on Neurological Surgery. *PEDIATRICS*; 112 (1): 199-202 2003;
- 79 Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA, Druschel CM, Sun L, Jabs EW, Romitti PA: Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*; 91 (7): 623-630 2011;
- 80 Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, Khan ZM, Tesoro T, Molsen E, Hughes DA: Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review. Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*; 18 (6): 906-914 2015;
- 81 Rodgers W, Glass GE, Schievano S, Borghi A, Rodriguez-Florez N, Tahim A, Angullia F, Breakey W, Knoops P, Tenhagen M, O'Hara J, Ponniah A, James G, Dunaway DJ, Jeelani NUO: Spring-Assisted Cranioplasty for the Correction of Nonsyndromic Scaphocephaly: A Quantitative Analysis of 100 Consecutive Cases. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 140 (1): 125-134 2017;
- 82 Rosenberg JM, Kapp-Simon KA, Starr JR, Craddock MM, Speltz ML: Mothers' and Fathers' Reports of Stress in Families of Infants With and Without Single-Suture Craniosynostosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*; 48 (5): 509-518 2011;
- 83 Salokorpi N, Savolainen T, Sinikumpu J, Ylikontiola L, Sandor GK, Pirttiniemi P, Serlo W: Outcomes of 40 Nonsyndromic Sagittal Craniosynostosis Patients as Adults. A Case-Control Study With 26 Years of Postoperative Follow-up. *Operative neurosurgery (Hagerstown, Md.)* 2018;
- 84 Samra F, Paliga JT, Tahiri Y, Whitaker LA, Bartlett SP, Forbes BJ, Taylor JA: The prevalence of strabismus in unilateral coronal synostosis. *Childs Nerv Syst*; 31 (4): 589-596 2015;

-
- 85 Sanchez-Lara PA, Carmichael SL, Graham JM, Lammer EJ, Shaw GM, Ma C, Rasmussen SA: Fetal constraint as a potential risk factor for craniosynostosis. *American journal of medical genetics. Part A*; 152A (2): 394-400 2010;
- 86 Seeberger R, Hoffmann J, Freudlsperger C, Berger M, Bodem J, Horn D, Engel M: Intracranial volume (ICV) in isolated sagittal craniosynostosis measured by 3D photocephalometry. A new perspective on a controversial issue. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*; 44 (5): 626-631 2016;
- 87 Selber J, Reid RR, Chike-Obi CJ, Sutton LN, Zackai EH, McDonald-McGinn D, Sonnad SS, Whitaker LA, Bartlett SP: The Changing Epidemiologic Spectrum of Single-Suture Synostoses. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 122 (2): 527-533 2008;
- 88 Selber JC, Brooks C, Kurichi JE, Temmen T, Sonnad SS, Whitaker LA: Long-term results following fronto-orbital reconstruction in nonsyndromic unicoronal synostosis. *Plast Reconstr Surg*; 121 (5): 251e-260e 2008;
- 89 Seruya M, Sauerhammer TM, Basci D, Rogers GF, Boyajian MJ, Myseros JS, Yaun AL, Keating RF, Oh AK: Analysis of routine intensive care unit admission following fronto-orbital advancement for craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg*; 131 (4): 582e-8e 2013;
- 90 Simanovsky N, Hiller N, Koplewitz B, Rozovsky K: Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. *Eur Radiol*; 19 (3): 687-692 2009;
- 91 Singer S, Bower C, Southall P, Goldblatt J: Craniosynostosis in Western Australia, 1980-1994: a population-based study. *Am J Med Genet*; 83 (5): 382-387 1999;
- 92 Singh RP, Dhariwal D, Bhujel N, Shaikh Z, Davies P, Nishikawa H, Solanki G, Dover MS: Role of parental risk factors in the aetiology of isolated non-syndromic metopic craniosynostosis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*; 48 (6): 438-442 2010;
- 93 Spier J, Höpner F, Oberlinner G: Zur Klinik der prämaternen Nahtsynostose unter besonderer Berücksichtigung der Indikation zum operativen oder exspektativen Vorgehen. *Eur J Pediatr Surg*; 31 (10): 103-110 1980;
- 94 Statistisches Bundesamt: Gesundheitsberichterstattung (GBE) der Länder. Krankenhausstatistik. <http://www.gbe-bund.de>, 26/02/2018;
- 95 Statistisches Landesamt: Statistik der Geburten. https://www.statistik.sachsen-anhalt.de/Internet/Home/Daten_und_Fakten/1/12/126/12612/index.html, 20/06/2018;
- 96 Štefánková E, Horn F, Neščáková E, Kabát M, Petrík M, Trnka J: Anthropometry of craniosynostosis. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*; 49 (4): 229-238 2015;
- 97 Stricker PA, Goobie SM, Cladis FP, Haberkern CM, Meier PM, Reddy SK, Nguyen TT, Cai L, Polansky M, Szmuk P, Fiadjoe J, Soneru C, Falcon R, Petersen T, Kowalczyk-Derderian C, Dalesio N, Budac S, Groenewald N, Rubens D, Thompson D, Watts R, Gentry K, Ivanova I, Hetmaniuk M, Hsieh V, Collins M, Wong K, Binstock W, Reid R, Poteet-Schwartz K, Gries H, Hall R, Koh J, Bannister C, Sung W, Jain R, Fernandez A, Tuite GF, Ruas E, Drozhinin O, Tetreault L, Muldowney B, Ricketts K, Fernandez P, Sohn L, Hajduk J, Taicher B, Burkhart J, Wright A, Kugler J, Barajas-DeLoa L, Gangadharan M, Busso V, Stallworth K, Staudt S, Labovsky KL, Glover CD, Huang H, Karlberg-Hippard H, Capehart S, Streckfus C, Nguyen KT, Manyang P, Martinez JL, Hansen JK, Levy HM, Brzenski A, Chiao F, Ingelmo P, Mujallid R, Olutoye OA, Syed T, Benzon H, Bosenberg

-
- A: Perioperative Outcomes and Management in Pediatric Complex Cranial Vault Reconstruction: A Multicenter Study from the Pediatric Craniofacial Collaborative Group. *Anesthesiology*; 126 (2): 276-287 2017;
- 98 Szpalski C, Weichman K, Sagebin F, Warren SM: Need for standard outcome reporting systems in craniosynostosis. *Neurosurg Focus*; 31 (2): E1 2011;
- 99 Taylor JA, Paliga JT, Wes AM, Tahiri Y, Goldstein JA, Whitaker LA, Bartlett SP: A Critical Evaluation of Long-Term Aesthetic Outcomes of Fronto-Orbital Advancement and Cranial Vault Remodeling in Nonsyndromic Unicoronal Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 135 (1): 220-231 2015;
- 100 Thomas GPL, Johnson D, Byren JC, Judge AD, Jayamohan J, Magdum SA, Richards PG, Wall SA: The incidence of raised intracranial pressure in nonsyndromic sagittal craniosynostosis following primary surgery. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*; 15 (4): 350-360 2015;
- 101 Utria AF, Mundinger GS, Bellamy JL, Zhou J, Ghasemzadeh A, Yang R, Jallo GI, Ahn ES, Dorafshar AH: The Importance of Timing in Optimizing Cranial Vault Remodeling in Syndromic Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 135 (4): 1077-1084 2015;
- 102 van der Meulen J, van der Hulst R, van Adrichem L, Arnaud E, Chin-Shong D, Duncan C, Habets E, Hinojosa J, Mathijssen I, May P, Morritt D, Nishikawa H, Noons P, Richardson D, Wall S, van der Vlugt J, Renier D: The Increase of Metopic Synostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*; 20 (2): 283-286 2009;
- 103 van der Vlugt JJB, van der Meulen JJNM, Creemers HE, Verhulst FC, Hovius SER, Okkerse JME: Cognitive and behavioral functioning in 82 patients with trigonocephaly. *Plast Reconstr Surg*; 130 (4): 885-893 2012;
- 104 van der Vlugt JJB, van der Meulen JJNM, Creemers HE, Willemse SP, Lequin ML, Okkerse JME: The Risk of Psychopathology in Children with Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 124 (6): 2054-2060 2009;
- 105 van Vlimmeren LA, van der Graaf Y, Boere-Boonekamp MM, L'Hoir MP, Helders PJM, Engelbert RHH: Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age: a prospective cohort study. *PEDIATRICS*; 119 (2): e408-18 2007;
- 106 Vega RA, Lyon C, Kierce JF, Tye GW, Ritter AM, Rhodes JL: Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniosynostosis repair: the CHoR protocol // Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniosynostosis repair. The CHoR protocol. *J Neurosurg Pediatr*; 14 (2): 1-6 2014;
- 107 Virchow RLC: Über den Cretinismus, namentlich in Franken, und über pathologische Schädelformen. *Physikalisch-medizinische Gesellschaft zu Würzburg* (2): 230-271 1851;
- 108 Weinzweig J, Kirschner RE, Farley A, Reiss P, Hunter J, Whitaker LA, Bartlett SP: Metopic synostosis: Defining the temporal sequence of normal suture fusion and differentiating it from synostosis on the basis of computed tomography images. *Plast Reconstr Surg*; 112 (5): 1211-1218 2003;
- 109 Wes AM, Mazzaferro D, Naran S, Hopkins E, Bartlett SP, Taylor JA: Craniosynostosis Surgery. Does Hospital Case Volume Impact Outcomes or Cost? *Plastic and Reconstructive Surgery*; 140 (5): 711e 2017;

-
- 110 Wes AM, Naran S, Sun J, Mazzaferro D, Xu W, Nguyen P, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA: The Whitaker Classification of Craniosynostosis Outcomes: An Assessment of Interrater Reliability. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 140 (4): 579e-586e 2017;
- 111 Wes AM, Paliga JT, Goldstein JA, Whitaker LA, Bartlett SP, Taylor JA: An Evaluation of Complications, Revisions, and Long-Term Aesthetic Outcomes in Nonsyndromic Metopic Craniosynostosis. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 133 (6): 1453-1464 2014;
- 112 Whitton A, Hyzy SL, Britt C, Williams JK, Boyan BD, Olivares-Navarrete R: Differential spatial regulation of BMP molecules is associated with single-suture craniosynostosis. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*; 18 (1): 83-91 2016;
- 113 Wilkie AOM, Byren JC, Hurst JA, Jayamohan J, Johnson D, Knight SJL, Lester T, Richards PG, Twigg SRF, Wall SA: Prevalence and Complications of Single-Gene and Chromosomal Disorders in Craniosynostosis. *PEDIATRICS*; 126 (2): e391-e400 2010;
- 114 Willenborg H: "Back to sleep" plus "tummy time". *Therapie bei Plagiocephalus. pädiatrie hautnah*; 23 (4): 300-313 2011;
- 115 Willinger M, Hoffman HJ, Hartford RB: Infant sleep position and risk for sudden infant death syndrome: report of meeting held January 13 and 14, 1994, National Institutes of Health, Bethesda, MD. *PEDIATRICS*; 93 (5): 814-819 1994;
- 116 Wolfswinkel EM, Howell LK, Fahradyan A, Azadgoli B, McComb JG, Urata MM: Is Postoperative Intensive Care Unit Care Necessary following Cranial Vault Remodeling for Sagittal Synostosis? *Plastic and Reconstructive Surgery*; 140 (6): 1235-1239 2017;
- 117 Wong RK, Emelin JK, Meltzer HS, Levy ML, Cohen SR: Nonsyndromic craniosynostosis: the Rady Children's Hospital approach. *J Craniofac Surg*; 23 (7 Suppl 1): 2061-2065 2012;
- 118 Yee ST, Fearon JA, Gosain AK, Timbang MR, Papay FA, Doumit G: Classification and Management of Metopic Craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*; 26 (6): 1812-1817 2015;

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich den Raum nutzen denen zu danken, die mich in der Entstehung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich für das Vertrauen und das Interesse bei allen Eltern, die an der Befragung teilgenommen haben, bedanken.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Jorch für die Überlassung des interessanten Themas der Arbeit und die stets hilfreiche Beratung.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Anke Reißmann. Ohne Sie als Betreuerin wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Sie lieferte unermüdlich Motivation, Rückhalt und Zuspruch.

Des Weiteren ist dem gesamten Team des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt ein großes Dankeschön für die schöne gemeinsame Zeit und all die wertvolle Unterstützung entgegenzubringen. Frau Dipl.-Gesundheitswirtin Andrea Köhn, Frau Dipl.-Ing. Dorit Götz und Frau Cornelia Vogt lieferten hilfreiche Anregungen und standen geduldig für Fragen und Sorgen bereit.

Weiterhin gebührt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf mein Dank für die Unterstützung in allen statistischen Belangen.

Meinem Freundeskreis danke ich für die emotionale Anteilnahme. Dabei geht ein Dankeschön für die Korrekturlese an Christina Wagenknecht und Anna Höltig.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken.

Meine Eltern Heike und Burkhardt Neusel haben mich durch ihre liebevolle Erziehung zu dem gemacht, was ich nun bin. Von ihnen wurde ich durch das Studium und die Entstehung dieser Arbeit begleitet und getragen.

Ich danke meinen Schwestern Fabiola Neusel, Marielle Neusel, Inga-Lena Lüdin und ihren Familien für offene Ohren, motivierende Worte und Rücksichtnahme.

Meinem Lebensgefährten Sven Hofestädt danke ich für seinen unentwegten Optimismus.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt:
Ergebnisse einer multizentrischen Untersuchung
zu klinischen und epidemiologischen Aspekten

in der Universitätskinderklinik und im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Jorch und Frau Dr. med. Anke Reißmann ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 13.08.2018

Chantal Neusel

Darstellung des Bildungsweges

Chantal Neusel

Veröffentlichungen

„A multicentre approach to epidemiological aspects of craniosynostosis in Germany”

C. Neusel, D. Class, A. W. Eckert, R. Firsching, P. Göbel, D. Götz, R. Haase, G. Jorch, A. Köhn, S. Kropf, L. Patzer, I. Schanze, C. Zahl, A. Reißmann

Artikel in: „British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery”, eingereicht, erster Review-Durchgang erfolgt, Annahme ausstehend, Veröffentlichung geplant.

„A multicentre approach to craniosynostosis prevalence in central Germany”

C. Neusel, D. Class, A. W. Eckert, P. Göbel, R. Haase, G. Jorch, L. Patzer, C. Zahl, A. Reißmann

Poster auf dem 14th European Symposium on Congenital Anomalies, Italien, Ispra, 2018.

„Patienten mit Kraniosynostose in Sachsen-Anhalt 2000-2017“

C. Neusel, D. Class, A. W. Eckert, P. Göbel, R. Haase, G. Jorch, L. Patzer, C. Zahl, A. Reißmann

Poster auf der 110. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Jena, 2018.

„Schädeldeformitäten – Bekommt das Krankheitsbild rechtzeitig die nötige Aufmerksamkeit?“

C. Neusel, D. Class, G. Jorch, C. Zahl, A. Reißmann

Poster auf dem 27. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 2015.

Veröffentlichung (Abstract) in „Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie“ des Thieme Verlags [Neusel et al. 2015].

Anhang

Anhangsverzeichnis

	Seite	
Anhang 1	ICD-10-GM Version 2017	XX
Anhang 2	Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2017	XXI
Anhang 3	Ethikvotum	XXVI
Anhang 4	Antrag Verlängerung Ethikvotum	XXVIII
Anhang 5	Anschreiben der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Magdeburg	XXX
Anhang 6	Elterninformation des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt	XXXII
Anhang 7	Einverständniserklärung mit Schweigepflichtentbindung	XXXIV
Anhang 8	Elternfragebogen	XXXV
Anhang 9	Fragebogen Aktendurchsicht	XLII
Anhang 10	Organigramm Rekrutierung der Patienten Studienabschnitt 1	XLVI
Anhang 11	27. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 2015 (Abstract)	XLVII
Anhang 12	27. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 2015 (Poster)	XLVIII
Anhang 13	110. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Jena, 2018 (Abstract)	XLIX
Anhang 14	110. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Jena, 2018 (Poster)	L
Anhang 15	14th European Symposium on Congenital Anomalies, Italien, Ispra, 2018 (Abstract)	LI
Anhang 16	14th European Symposium on Congenital Anomalies, Italien, Ispra, 2018 (Poster)	LIV
Anhang 17	Tabelle 18: Zeiten Operation	LV
Anhang 18	Tabelle 19: Beatmung, Antibiose, Bluttransfusion	LV
Anhang 19	Tabelle 20: Kennvariablen der operativen Interventionen	LV
Anhang 20	Tabelle 21: Gegenüberstellung Kraniosynostosen - erworbene Schädeldeformitäten	LVI

Anhang 1: ICD-10-GM Version 2017

(<https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/>)

Q02 Mikrozephalie

Inkl.: Hydromikrozephalie
Mikrenzephalie

Q67.0 Gesichtsasymmetrie

Q67.1 Flach gedrücktes Gesicht [Compression facies]

Q67.2 Dolichozecephalie

Q67.3 Plagiozecephalie

Q67.4 Sonstige angeborene Deformitäten des Schädels, des Gesichtes und des Kiefers

Inkl.: Deviation des Nasenseptums, angeboren
Eindellungen des Schädels
Hemiatrophie oder -hypertrophie des Gesichtes
Platt- oder Hakennase, angeboren

Q75.0 Kraniosynostose

Inkl.: Akrozephalie
Oxyzephalie
Trigonozecephalie
Unvollständige Verschmelzung von Schädelknochen

Q75.1 Dysostosis craniofacialis

Inkl.: Crouzon-Syndrom

Q75.3 Makrozephalie

Q75.8 Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der Schädel- und Gesichtsschädelknochen

Inkl.: Angeborene Stirnformität
Fehlen von Schädelknochen, angeboren
Platybasie

Q75.9 Angeborene Fehlbildung der Schädel- und Gesichtsschädelknochen, nicht näher bezeichnet

Inkl.: Angeborene Anomalie:
. Gesichtsschädelknochen o.n.A.
. Schädel o.n.A.

Anhang 2: Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2017

(<https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2017/block-5-01...5-05.htm#code5-02>)

5-010 Schädelöffnung über die Kalotte

Exkl.: Kraniotomie und Kraniektomie als selbständiger Eingriff (5-012 ff.)
Stereotaktische Operationen (5-014 ff.)

Hinw.: Diese Codes sind lediglich zur Angabe des Zuganges im Rahmen einer Operation zu verwenden

Ausgenommen sind stereotaktische Operationen (5-014 ff.)

- 5-010.0 Kraniotomie (Kalotte)

5-010.00 Kalotte

5-010.01 Kalotte über die Mittellinie

5-010.02 Bifrontal

5-010.03 Temporal

5-010.04 Subokzipital

5-010.0x Sonstige

- 5-010.1 Kraniektomie (Kalotte)

5-010.10 Kalotte

5-010.11 Kalotte über die Mittellinie

5-010.12 Bifrontal

5-010.13 Temporal

5-010.14 Subokzipital

5-010.1x Sonstige

- 5-010.2 Bohrlochtrepanation

- 5-010.3 Stereotaktisch geführt

- 5-010.4 Kombinationen

- 5-010.x Sonstige

- 5-010.y N.n.bez.

5-012 Inzision der Schädelknochen [Kraniotomie und Kraniektomie]

Hinw.: Mit einem Code aus diesem Bereich ist nur die isolierte Kraniotomie oder Kraniektomie zu kodieren. Die Kraniotomie oder Kraniektomie als Zugang im Rahmen einer Operation ist gesondert zum jeweiligen Eingriff zu kodieren (5-010)

- 5-012.0 Dekompression

- 5-012.1 Drainage epiduraler Flüssigkeit

Inkl.:

Drainage einer nicht infektiösen Zyste

- 5-012.2 Entleerung eines epiduralen Hämatoms

Inkl.:

Drainage

- 5-012.3 Entleerung eines epiduralen Empyems

Inkl.:

Drainage

- 5-012.4 Entfernung eines Fremdkörpers aus einem Schädelknochen

Inkl.:

Entfernung eines Fremdkörpers aus dem Epiduralraum

- 5-012.5 Entfernung von alloplastischem Material aus einem Schädelknochen

- 5-012.6 Reoperation mit Einbringen einer Drainage

- 5-012.7 Einlegen eines Medikamententrägers

- 5-012.8 Entfernung eines Medikamententrägers

Inkl.:

Wechsel eines Medikamententrägers

- 5-012.x Sonstige

- 5-012.y N.n.bez.

5-016 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe der Schädelknochen

Inkl.: Gleichzeitige Exzision von Schädelknochen und Hirnhäuten

Exkl.: Behandlung einer Impressionsfraktur (5-020.1)

Exzision von erkranktem Gewebe der Gesichtsschädelknochen (5-770 ff.)

Hinw.: Der Zugang ist gesondert zu kodieren (5-010, 5-011)

- 5-016.0 Schädelbasis, Tumorgewebe

5-016.00 Vordere Schädelgrube

5-016.01 Mittlere Schädelgrube

5-016.02 Hintere Schädelgrube

5-016.03 Kombination mehrerer Schädelgruben

- 5-016.1 Schädelbasis, sonstiges erkranktes Gewebe

5-016.10 Vordere Schädelgrube

5-016.11 Mittlere Schädelgrube

5-016.12 Hintere Schädelgrube

5-016.13 Kombination mehrerer Schädelgruben

- 5-016.2 Kalotte, Tumorgewebe
- 5-016.3 Kalotte, sonstiges erkranktes Gewebe

Inkl.:

Debridement von infektiösem Gewebe

- 5-016.4 Schädelbasis und Hirnhäute, Tumorgewebe

Exkl.:

Exzision eines Meningeoms (5-015.3, 5-015.4)

5-016.40 Vordere Schädelgrube

5-016.41 Mittlere Schädelgrube

5-016.42 Hintere Schädelgrube

5-016.43 Kombination mehrerer Schädelgruben

- 5-016.5 Schädelbasis und Hirnhäute, sonstiges erkranktes Gewebe

5-016.50 Vordere Schädelgrube

5-016.51 Mittlere Schädelgrube

5-016.52 Hintere Schädelgrube

5-016.53 Kombination mehrerer Schädelgruben

- 5-016.6 Kalotte und Hirnhäute, Tumorgewebe

Exkl.:

Exzision eines Meningeoms (5-015.3, 5-015.4)

- 5-016.7 Kalotte und Hirnhäute, sonstiges erkranktes Gewebe

Inkl.:

Debridement von infektiösem Gewebe

- 5-016.x Sonstige
- 5-016.y N.n.bez.

5-02 Andere Operationen an Schädel, Gehirn und Hirnhäuten

Inkl.: Rekonstruktion, Verschluss und sonstige Operationen an intrakraniellen Blutgefäßen

Hinw.: Der Zugang ist gesondert zu kodieren (5-010 ff., 5-011 ff.)

5-020 Kranioplastik

Hinw.: Die Entnahme eines Knochentransplantates ist gesondert zu kodieren (5-783)

- 5-020.0 Eröffnung der Schädelnähte
- 5-020.1 Behandlung einer Impressionsfraktur

Exkl.:

Reposition einer Stirnhöhlenwandfraktur (5-767)

5-020.10 Elevation einer geschlossenen Fraktur

5-020.11 Elevation einer offenen Fraktur

5-020.12 Elevation einer offenen Fraktur mit Debridement

5-020.1x Sonstige

- 5-020.2 Schädeldach mit Transposition (mit zuvor entferntem Schädelknochenstück)
- 5-020.3 Schädeldach mit Transplantation
- 5-020.4 Schädelbasis

Exkl.:

Rekonstruktion der Stirnhöhlenvorder- und Stirnhöhlenhinterwand (5-225.1, 5-225.2)

- 5-020.5 Frontoorbital, zur Verlagerung
- 5-020.6 Rekonstruktion von Hirn- und Gesichtsschädel oder Gesichtsschädel, allein

5-020.60 Mit Transplantation

5-020.61 Mit einfachem Implantat (z.B. Knochenzement)

5-020.65 Rekonstruktion des Gesichtsschädels ohne Beteiligung des Hirnschädels bis zu 2 Regionen mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat]

5-020.66 Rekonstruktion des Gesichtsschädels ohne Beteiligung des Hirnschädels ab 3 Regionen mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat]

5-020.67 Rekonstruktion des Gehirnschädels mit Beteiligung von Orbita, Temporalregion oder frontalem Sinus (bis zu 2 Regionen) mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat]

5-020.68 Rekonstruktion des Gehirnschädels mit Beteiligung multipler Regionen des Gesichtsschädels (ab 3 Regionen) mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat]

5-020.69 Rekonstruktion des Gesichtsschädels ohne Beteiligung des Hirnschädels mit nicht resorbierbarem, mikroporösem Material mit fibrovaskulärer Integration

5-020.6a Rekonstruktion des Hirn- und Gesichtsschädels mit nicht resorbierbarem, mikroporösem Material mit fibrovaskulärer Integration

- 5-020.7 Rekonstruktion des Hirnschädels ohne Beteiligung des Gesichtsschädels, mit alloplastischem Material

5-020.70 Mit einfachem Implantat (z.B. Knochenzement)

5-020.71 Mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat], einfacher Defekt

5-020.72 Mit computerassistent vorgefertigtem Implantat [CAD-Implantat], großer oder komplexer Defekt

5-020.73 Mit nicht resorbierbarem, mikroporösem Material mit fibrovaskulärer Integration

- 5-020.8 Osteosynthese durch ultraschallgeformtes, resorbierbares Material

Hinw.:

Dieser Kode ist ein Zusatzkode. Die durchgeführten Eingriffe sind gesondert zu kodieren

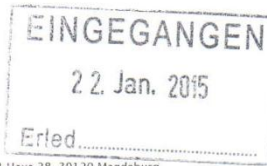
- 5-020.x Sonstige
- 5-020.y N.n.bez.

Anhang 3: Ethikvotum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT



Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Frau Dr. med. A. Rißmann
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr. Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
19.01.2015

Unser Zeichen: **189/14**

Untersuchung zu Häufigkeit und Risikofaktoren von angeborenen Schädeldeformitäten in Sachsen-Anhalt

Sehr geehrte Frau Dr. Rißmann,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,


die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registraturnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

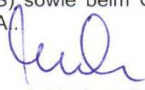
Anlage zum Votum der Studie 189/14 vom 19.01.2015

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S), sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

Anhang 4: Antrag Verlängerung Ethikvotum



**MEDIZINISCHE
FAKULTÄT**

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt • Leipziger Straße 44 • 39120 Magdeburg

Geschäftsstelle der Ethikkommission
z.Hd. Dr. med. N. Beck

Vorsitzender der Ethikkommission
Herrn Prof. Dr. med. Ch. Huth

**Fehlbildungsmonitoring
Sachsen-Anhalt**

Dr. med. Anke Rißmann
Ärztliche Leiterin

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg

Telefon: +49 391 67-14174
Telefax: +49 391 67-14176 / -290484

monz@med.ovgu.de
www.angeborene-fehlbildungen.com

Ihre Zeichen, Ihre Nachricht vom: Unsere Zeichen
Ri.

Durchwahl:
14174

Datum:
07.12.2017

Sehr geehrte Mitglieder der Ethikkommission,
Sehr geehrter Herr Beck,

hiermit übersende ich Ihnen mit Bitte um Kenntnisnahme einen Antrag auf Erweiterung der retrospektiven Studie mit dem Titel: „Multizentrische retrospektive Untersuchung zur Häufigkeit und Risikofaktoren von Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum 2000 bis 2017“, die durch die Ethikkommission im Dezember 2014 (Ref.189/14) unter dem Titel „Untersuchung zu Häufigkeit und Risikofaktoren von angeborenen Schädeldeformitäten in Sachsen-Anhalt“ zustimmend bewertet wurde.

Erste Ergebnisse der monozentrischen Studie am Universitätsklinikum Magdeburg zeigen, dass eine populationsbezogene Vollerfassung für unser Bundesland zur weiteren Evaluation der Hypothese, dass die Kraniosynostosen eine ansteigende Häufigkeit zeigen, notwendig wird. Dazu soll eine größere Stichprobe (Multizentrisch: Einbeziehung aller 3 Kliniken, die diese operativen Eingriffe zur Korrektur vornehmen. Universitätsklinikum Halle, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Halle, Universitätsklinikum Magdeburg) über einen längeren Zeitraum zur Überprüfung der Hypothese gewählt werden. Dazu wird eine verlängerte Datengewinnung des initialen Zeitraums auf 01.01.2000 bis 31.12.2017 angestrebt. Die Studienbedingungen werden



**Fehlbildungsmonitoring
Sachsen-Anhalt**
gefördert vom Ministerium für Arbeit
und Soziales des Landes Sachsen-
Anhalt

Ansprechpartner:

Dr. med. A. Rißmann
Ärztliche Leiterin
- (0391) 67-14173
Dipl.-Ing. D. Götz
Informationsverarbeitung
- (0391) 67-14189
Dipl.-Ges.wirtin A. Köhn
Mitarbeiterin
Dokumentation und
Organisation
- (0391) 67-14190
C. Vogt
Sekretariat und
Dokumentation
- (0391) 67-14174

Mitgliedschaften:



Anhang 5: Anschreiben der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Magdeburg

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.**



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



Universitätsklinikum Magdeburg - A. Ö. R., Leipziger Str. 44, D-39120 Magdeburg

**UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR MUND-,
KIEFER- UND GESICHTSCHIRURGIE**

Dr. med. Dr. med. dent. Christian Zahl
Komm. Klinikdirektor
E-Mail: christian.zahl@med.ovgu.de

Sekretariat: Christiane Finger
Telefon: +49-(0)391-67-15170
Telefax: +49-(0)391-67-15172
E-Mail: christiane.finger@med.ovgu.de

www.med.uni-magdeburg.de/kmkg/

Ihr Zeichen, Ihre Nachricht vom:

Unsere Zeichen:
Dr.Dr.Za/Fi

Durchwahl:
15170

Datum: 10.02.2015

Liebe Eltern und liebe Angehörige,

das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt führt im Rahmen einer Studie der Universität Magdeburg eine anonyme Erhebung von Daten zum Gesundheitszustand und der Entwicklung von Kindern mit Schädeldeformitäten durch.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit von Schädeldeformitäten in Sachsen-Anhalt zu analysieren und Einflussfaktoren zu identifizieren, um in Zukunft Patienten besser versorgen zu können.

Wir unterstützen dieses Vorhaben und würden uns freuen, wenn auch Sie sich bereit erklären würden, an einer kurzen Befragung teilzunehmen.

Dazu leiten wir Ihnen diesen Brief mit einer Elterninformation, der Einverständniserklärung inkl. Schweigepflichtentbindung sowie den Elternfragebogen weiter, die Sie ganz unkompliziert mit dem bereits adressierten und frankierten Rückumschlag zurücksenden können.

Sprechstunden:

Anmeldung/Ambulanz
Tel.: 0391 67-15176
Mo.-Fr. 08.00 - 13.00 Uhr
13.30 - 15.30 Uhr

Erstaufnahme
Tel.: 0391 67-15178
Mo.-Do. 08.00 - 12.30 Uhr
14.00 - 15.30 Uhr
Fr. 08.00 - 12.00 Uhr

Allgemeine
Tel.: 0391 67-15177
Mi. 13.30 - 15.30 Uhr

Lippen-, Kiefer- u. Gaumenspalte
Tel.: 0391 67-15400 / 15170
Mo. 13.30 - 15.00 Uhr

Dysgnathie
Tel.: 0391 67-15401 / 15178
Mo. 13.30 - 15.30 Uhr

Fraktur
Tel.: 0391 67-15177 / 15178
Di. 13.30 - 15.30 Uhr

Implantat
Tel.: 0391 67-15400 / 15170
Do. 13.30 - 15.00 Uhr

**Mundschleimhaut- u.
Laserbehandlung**
Tel.: 0391 67-15401
Do. 13.30 - 15.30 Uhr

Tumordispensaire
Tel.: 0391 67-15177
Do. 13.30 - 15.30 Uhr

Ultraschall
Tel.: 0391 67-15178
Mo. 14.00 - 15.30 Uhr

Für Rückfragen stehen Ihnen jederzeit gerne als Ansprechpartner zur Verfügung:

Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, A.ö.R.
unter Leitung von: Frau Dr. med. Reißmann
Leipziger Str. 44, Haus 39
39120 Magdeburg

Ihre Ansprechpartnerin:

Medizinstudentin Chantal Neusel
E-Mail: chantal-neusel@st.ovgu.de

Bitte senden Sie die ausgefüllte und unterschriebene Einverständniserklärung sowie den ausgefüllten Fragebogen zeitnah mit dem beiliegenden Rückumschlag zurück.

Wir möchten uns schon einmal ganz herzlich für Ihre Mitarbeit bedanken.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Dr. med. dent. C. Zahl
Komm. Klinikdirektor

Anhang 6: Elterninformation des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg
Dr. med. Dr. med. dent. C. Zahl, Dr. med. A. Rießmann
Kontaktdaten: Tel.: (0391) 67 14 174, Fax: (0391) 67 14 176
www.angeborene-fehlbildungen.com
monz@med.ovgu.de

Elterninformation

Liebe Eltern!

Wir bitten freundlichst um Ihre Mithilfe bei der Durchführung einer Studie, welche sich mit dem Thema **„Untersuchung zu Häufigkeit und Risikofaktoren von angeborenen Schädeldeformitäten in Sachsen-Anhalt“** beschäftigt.

Bei der Schädeldeformität handelt es sich um eine frühkindliche Besonderheit, von der wir wissen, dass sie angeboren eines von 2.000 – 2.500 Neugeborenen betrifft. In den letzten Jahren ist zu beobachten, dass die Schädeldeformitäten sowohl in Deutschland als auch international immer häufiger auftreten.

In dieser Entwicklung bleiben noch einige Fragen zu möglichen Einflussfaktoren für Schädeldeformitäten ungeklärt. Um Antworten zu finden, den Anstieg des Auftretens zu erklären, Risikofaktoren zu erkennen und Therapiemöglichkeiten zu optimieren, benötigen wir Ihre Mitarbeit.

Ihre Adresse erhielten wir von den Ärzten der Klinik, die Ihr Kind behandelten.

In diesem Umschlag finden Sie einen Fragebogen mit einer Einverständniserklärung inklusive Schweigepflichtentbindung für diese Studie.

Wir bitten Sie, den Fragebogen möglichst genau zu beantworten. Die Fragen betreffen den Zeitraum während der Schwangerschaft, die Geburt bis hin zur heutigen Situation.

Vor dem Ausfüllen des Fragebogens möchten wir Sie über Folgendes informieren:

- **Ihre Teilnahme an dieser Befragung ist freiwillig.** Bei Nichtausfüllung des Fragebogens entstehen Ihnen keine Nachteile.
- Ihre Einwilligung zur Studie können Sie jederzeit mit Wirkung auf die Zukunft widerrufen.
- Der Zweck dieser Studie ist die Erfassung und Analyse möglicher begünstigender Faktoren der Entstehung einer Schädeldeformität, eine Betrachtung der

Therapiemöglichkeiten sowie die Erhebung allgemeiner Angaben zur Schwangerschaft und Geburt Ihres Kindes.

- Sie als Eltern bzw. Ihr Kind haben durch die Teilnahme an der Studie keinen direkten Nutzen, da es sich vor allem um zurückliegende Zustände handelt. Ziel ist es allerdings dazu beizutragen, die medizinische Betreuung und Begleitung von Kindern mit angeborener Schädeldeformität und deren Eltern in der Zukunft zu verbessern, insofern sich in der wissenschaftlichen Auswertung ein entsprechender Bedarf zeigt.
- Die Daten werden ohne direkten Bezug auf Ihre Person verschlüsselt und sog. pseudonymisiert gespeichert.
- Sie (Mutter, Vater, sonstige Erziehungsberechtigte) erklären in der beigefügten Einwilligungserklärung durch Ihre Unterschrift, dass Ihnen die vorgenannten Sachverhalte bekannt sind und Sie damit einverstanden sind, dass Ihre Angaben im Fragebogen durch das Fehlbildungsmonitoring gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden dürfen.

Ihre Daten unterliegen dem Gesetz zum Schutz personenbezogener Daten der Bürger (DSG-LSA) vom 18.02.2002 (GVBl. LSA S. 54), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. September 2011 (GVBl. LSA S. 648), und werden pseudonymisiert wissenschaftlich ausgewertet.

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen und die Einverständniserklärung inkl. Schweigepflichtentbindung zeitnah in dem dafür vorgesehenen frankierten Umschlag an uns zurück.

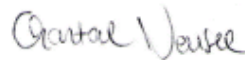
Wir bedanken uns für Ihre Unterstützung!

Bei Rückfragen stehen wir Ihnen gerne als Ansprechpartner zur Verfügung: telefonisch unter 0391-67 14174 oder senden Sie eine E-Mail an monz@med.ovgu.de.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. A. Reißmann
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt



Chantal Neusel
Medizinstudentin

Anhang 7: Einverständniserklärung mit Schweigepflichtentbindung

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg
Dr. med. Dr. med. dent. C. Zahl, Dr. med. A. Reißmann
Kontakt Daten: Tel.: (0391) 87 14 174, Fax: (0391) 87 14 176
www.angeborene-fehlbildungen.com
monz@med.ovgu.de

Einverständniserklärung und Schweigepflichtentbindung

Zur Teilnahme an einer Elternbefragung zum Thema:

„Untersuchung zu Häufigkeit und Risikofaktoren von angeborenen
Schädeldeformitäten in Sachsen-Anhalt“

über Inhalt, Vorgehensweise und Ziel der o.g. Befragung wurden wir aufgeklärt. Eine Elterninformation haben wir erhalten.

Wir willigen in die Teilnahme unseres Kindes an dieser Befragung ein und stimmen zu, dass Mitarbeiter des Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalts Kontakt zu uns aufnehmen.

Weiterhin entbinden wir im Rahmen dieser Befragung die behandelnden Ärzte und Kliniken unseres Kindes von der ärztlichen Schweigepflicht.

Das Ergebnis einer genetischen Untersuchung oder Analyse darf zum Zweck der Studie den Studiendurchführenden mitgeteilt werden.

Name, Vorname:

PLZ, Ort:

Straße:

Telefonnummer:

Diese Einwilligung kann ich jederzeit mit Wirkung auf die Zukunft widerrufen. Ich wurde darauf hingewiesen, dass mir bei Nichtteilnahme keine Nachteile entstehen. Über den Zweck der Befragung bin ich ausreichend informiert worden.

Ort, Datum

Unterschrift Erziehungsberechtigte

Anhang 8: Elternfragebogen

Fragebogen Schädeldeformitäten Seite 1/7

Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg
Kontaktaten: Tel.: (0391) 67 14 174, Fax: (0391) 67 14 176, E-Mail: monz@med.ovgu.de

1. ANGABEN ZUM KIND

1.1 ALLGEMEINES UND GEBURT

Name _____ geboren am _____
Geschlecht männlich weiblich unklar

Gestationsalter bei Geburt __ SSW

Wie war die Geburtslage des Kindes?

Schädellage (mit dem Kopf zuerst) sonstige Auffälligkeit: _____
 Beckenendlage (mit dem Gesäß zuerst) unbekannt

Wie verlief die Geburt?

spontan primäre Sectio Vakuumentextraktion
 Forcepsentbindung sekundäre Sectio unbekannt

Komplikationen während Geburt Ja, welche: _____
_____ Nein unbekannt

Maße Geburtsgewicht _____ g Länge _____ cm Kopfumfang _____ cm

Gab es nach der Geburt Auffälligkeiten der Kopfform? Ja Nein unbekannt

Gab es eine Anleitung zur Lagerung des Neugeborenen? Nein unbekannt

Ja, welche und durch wen: _____

1.2 SCHWANGERSCHAFT

In welcher Woche wurde die Schwangerschaft festgestellt?

<7. SSW 7.-10. SSW >10. SSW unbekannt

Wie verlief die Schwangerschaft?

unauffällig vorzeitige Blutung Gestose
 Gestationsdiabetes vorzeitige Wehen Infektion
 sonstiges: _____ unbekannt

Gab es im vorgeburtlichen Ultraschall den Verdacht auf eine Fehlbildung?

Ja, welche: _____ Nein unbekannt

Gab es im vorgeburtlichen Ultraschall den Verdacht auf eine Schädeldeformität?

Ja Nein unbekannt

Bestand eine Zwillings- oder Mehrlingsschwangerschaft?

Ja: Zwillinge Drillinge Nein unbekannt

Trat die Schwangerschaft in direkter Folge einer Sterilitätsbehandlung ein?

- Ja:
 Hormonbehandlung
 IVF
 ICSI
 sonstiges: _____ Nein unbekannt

Vorausgegangene Schwangerschaften: Anzahl gesamt __
Lebendgeburten Anzahl/Jahr ___/____
Totgeburten ___/____
Spontanaborte ___/____
Abortinduktionen bei medizinischer Indikation ___/____
Abbrüche ___/____

Gibt es Fehlbildungen bei Geschwisterkindern? Ja, welche: _____

_____ Nein unbekannt

Wurden Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen?

Ja, welche:
Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____ Einnahmezeitraum: ___-___ SSW

_____ Nein unbekannt

Wurde Folsäure eingenommen?

Ja, bereits vor Eintreten der Schwangerschaft. Nein
 Ja, nach Bekanntwerden der Schwangerschaft. unbekannt

Lebensgewohnheiten bis Bekanntwerden der Schwangerschaft:

Nikotin (wenn ja: Zigaretten/Tag) Ja ___/Tag Nein unbekannt
Alkohol öfter selten gelegentlich Nein unbekannt
Drogen/Suchtmittel Ja, welche: _____ Nein unbekannt

Lebensgewohnheiten nach Bekanntwerden der Schwangerschaft:

Nikotin (wenn ja: Zigaretten/Tag) Ja ___/Tag Nein unbekannt
Alkohol im 1. Trimenon öfter selten gelegentlich Nein unbekannt
Alkohol im 2. und 3. Trimenon öfter selten gelegentlich Nein unbekannt
Drogen/Suchtmittel Ja, welche: _____ Nein unbekannt

Wurde während der Schwangerschaft eine längere Flugreise (>5 Stunden) angetreten?

Ja, im 1. Trimenon. Nein unbekannt
 2. Trimenon.
 3. Trimenon.

1.3 ENTWICKLUNG

Wurde Ihr Kind gestillt?

Ja: ___ Monate. Nein unbekannt

Welche Einrichtung besucht oder besuchte Ihr Kind?

- Kindergarten** Betreuung zuhause Kindertagesstätte (Kinderkrippe oder Kindergarten)
 Integrative Kindertagesstätte
- Schule** Grundschule Realschule Gymnasium
 Hauptschule Integrative Gesamtschule
 Förderschule Integrative Hortbetreuung
 Hortbetreuung
- sonstiges: _____ unbekannt

Besteht oder bestand ein erhöhter individueller Förderbedarf? Ja Nein unbekannt

Erhält oder Erhielt Ihr Kind bereits Therapien/spezielle Förderungen?

	Seit wann?	Bei wem?	Wie lange?
<input type="checkbox"/> Krankengymnastik	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Sprachtherapie	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Ergotherapie	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Psychomotorik	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Frühförderung/Heilpädagogik	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Psychotherapie	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> Nachhilfe	_____	_____	_____
<input type="checkbox"/> sonstiges: _____	_____	_____	_____

Nein unbekannt

Sehen Sie heute bei Ihrem Kind in einem Bereich Probleme?

Ja Nein unbekannt

Wenn ja, in welchen Bereichen?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Längenwachstum | <input type="checkbox"/> Verhaltensprobleme (zu Hause/in der Gemeinschaft) |
| <input type="checkbox"/> Grob- oder Feinmotorik | <input type="checkbox"/> psychisches Wohlbefinden |
| <input type="checkbox"/> Ernährung | <input type="checkbox"/> Schlafstörungen |
| <input type="checkbox"/> Hörvermögen | <input type="checkbox"/> geistige Entwicklung (Intelligenz) |
| <input type="checkbox"/> Sehvermögen | <input type="checkbox"/> Sprachentwicklung |
| <input type="checkbox"/> Krampfanfälle | <input type="checkbox"/> sonstiges: _____ |

Wurde Ihr Kind schon einmal in einem sozialpädiatrischen Zentrum (SPZ) vorgestellt?

- Ja, wann? _____
- Magdeburg (Kinderzentrum Magdeburg gGmbH Sozialpädiatrisches Zentrum)
 - Halle (Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Sozialpädiatrisches Zentrum)
 - Wolfsburg (Klinikum Wolfsburg ZEUS: Zentrum für Entwicklungsdiagnostik und Sozialpädiatrie)
- sonstiges: _____ Nein unbekannt

1.4 SCHÄDELDEFORMITÄT

1.4.1 DIAGNOSE

In welchem Kindesalter ist die Schädeldeformität aufgefallen?

Mit _____ Monaten oder _____ Jahren. unbekannt

Wem ist die Schädeldeformität aufgefallen?

- Eltern Hebamme
 Spezialzentrum: _____ Kinderarzt/-ärztin
 Betreuer/in in Kita
 sonstiges: _____ unbekannt

In welchem Kindesalter erfolgte eine spezialisierte Diagnostik?

Mit __ Monaten oder __ Jahren. unbekannt

Wer hat die Diagnose der Schädeldeformität gestellt?

- Spezialzentrum, wo: _____ Kinderarzt/-ärztin
 sonstiges: _____ unbekannt

Welche der folgenden Untersuchungen wurden bei Ihrem Kind durchgeführt?

- klinische Untersuchung Ultraschall Röntgen MRT/CT

Wann(Jahr)? _____ keine der Untersuchungen unbekannt

Wurde bei Ihrem Kind bisher eine genetische Untersuchung durchgeführt?

Ja, wann/wo: _____ / _____ Nein unbekannt

Erfolgte bei Ihrem Kind eine genetische Beratung?

Ja, wann/wo: _____ / _____ Nein unbekannt

1.4.2 THERAPIE

Therapie aufgrund der Schädeldeformität:

- Positionsbehandlung keine
 Physiotherapie Osteopathie
 Koporthese (Helmtherapie) Operation unbekannt
Falls bekannt: Wann? _____ Wo? _____

Bei Operation: Wissen Sie den Hauptgrund für die Operation?

- Lageanomalien des Auges/Doppelbilder erhöhter Hirndruck
 Sehbeeinträchtigung/Visusminderung erhöhter Augeninnendruck
 Zeichen einer Optikuskompression kosmetischer Grund
 Stauungspapille
 sonstiges: _____ unbekannt

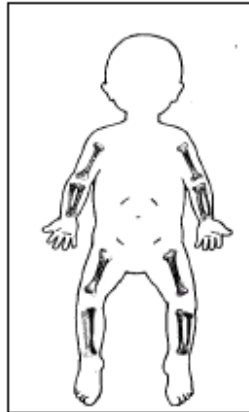
1.5 GESUNDHEIT

Liegen bei Ihrem Kind angeborene Fehlbildungen vor?

Ja Nein unbekannt

Diagnosen / Beschreibung (Bei paarigen Organen bitte Seitigkeit angeben!):

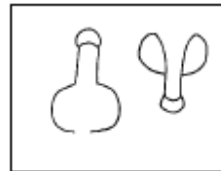
Entsprechende Fehlbildung(en) bitte einzeichnen / ggf. weitere Erläuterungen:



Fehlbildung am Körper



Gesicht



Genitale beim Jungen



Hände/Finger



Füße/Zehen

Bemerkungen: _____

Welche der folgenden Erkrankungen liegen oder lagen bei Ihrem Kind vor?

- Schilddrüsenerkrankung (Überfunktion Unterfunktion)
 - Schiefhals/Torticollis
 - angeborene zu geringe oder zu hohe Muskelspannung/muskuläre Dystonie
 - erhöhte Infektanfälligkeit (__ Infekte/Jahr)
 - Erkrankung des Blutes (Sichelzellanämie Thalassämie Polycythämia vera)
 - Erkrankung des Knochens z.B. Vitamin D-Mangel (Rachitis), Hypophosphatasie
 - Hydrocephalus (Hirnwasserabflussstörung)
 - seltene Stoffwechselerkrankungen (Mucopolysaccharidose)
- keine der genannten Erkrankungen unbekannt

Besteht eine regelmäßige Medikamenteneinnahme bei Ihrem Kind?

- Ja, welche: Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____
 Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____
 Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____
 Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____
- Nein unbekannt

2. ANGABEN ZU MUTTER UND VATER

	Mutter	Vater
Geburtsjahr/Alter bei Geburt des Kindes	_____/____	_____/____
Chronische Erkrankungen	_____ _____	_____ _____

	Mutter	Vater
Berufsbelastung zur Zeit der Schwangerschaft	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Nein
Medizinische Berufe	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Ja
Chemische Noxen (Welche?)	<input type="checkbox"/> Ja _____	<input type="checkbox"/> Ja _____
Physikalische Noxen (Welche?)	<input type="checkbox"/> Ja _____	<input type="checkbox"/> Ja _____
Pädagogische Berufe	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Ja
Bildschirmarbeit	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Ja
Landwirtschaftliche Arbeit	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Ja
Vermehrter Tierkontakt (Welcher?)	<input type="checkbox"/> Ja _____	<input type="checkbox"/> Ja _____
Sonstige (Welche?)	<input type="checkbox"/> Ja _____	<input type="checkbox"/> Ja _____
	<input type="checkbox"/> unbekannt	<input type="checkbox"/> unbekannt

Jetzige Situation:

		1	2	3	4	5	6	
Fühlen Sie sich als Elternteil über die Schädeldeformität bei Ihrem Kind aufgeklärt?	Ja, ausreichend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nein, unzureichend.
Wie zufrieden sind Sie mit der jetzigen Schädelform?	Sehr zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unzufrieden.
Bewerten Sie die Kopfform Ihres Kindes.	Symmetrisch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Asymmetrisch.
Erachten Sie die Therapie im Nachhinein als sinnvoll an?	Ja, ich würde die Therapie wieder durchführen lassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nein, die Therapie hatte keinen Nutzen.
Bei Operation: Wie haben Sie das Risiko der Operation eingeschätzt?	Kein Risiko.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sehr hohes Risiko.
Bei Operation: Erachten Sie die Operation im Nachhinein als sinnvoll an?	Ja, ich würde die Operation wieder durchführen lassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nein, die Operation hatte keinen Nutzen.

Der Fragebogen wurde ausgefüllt von:

Mutter Vater anderen: _____

Platz für Bemerkungen und Ergänzungen:

Vielen Dank für die Teilnahme an unserer Befragung!

Abkürzungen bzw. Glossar mit Erklärung von Fremdwörtern

CT	Computertomographie
Forcepsentbindung	Unterstützung der Entbindung mittels Geburtszange
Gestationsalter	Schwangerschaftswoche zur Zeit der Geburt
Gestationsdiabetes	Zuckerkrankheit in der Schwangerschaft
Gestose	Schwangerschaftsvergiftung
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro-Fertilisation
MRT	Magnetresonanztomographie (Kernspin)
Sectio primäre Sectio sekundäre Sectio	Kaiserschnitt vor Beginn Eröffnungswehen (meist geplanter Kaiserschnitt nach Indikation) nach Beginn Eröffnungswehen (Notwendigkeit wird erst bei bereits begonnener Geburt offenbar)
Spontanabort	Abort vor einem Gewicht von 500g
SSW	Schwangerschaftswoche
Totgeburt	Abort ab einem Gewicht von 500g
Vakuumentraktion	Unterstützung der Entbindung mittels Saugglocke
Vorzeitige Wehen	muttermundwirksame Wehen vor der vollendeten 37. SSW

Anhang 9: Fragebogen Aktendurchsicht

Fragebogen Schädeldeformitäten Aktendurchsicht Seite 1/4

1. ANGABEN ZUM KIND

1.1 ALLGEMEINES UND GEBURT

Name _____ Geburtstag _____
Erziehungsberechtigte/r _____ Telefonnummer _____
Adresse _____
Geburtsdatum Mutter _____ Beruf Mutter _____
Geburtsdatum Vater _____ Beruf Vater _____
Geschlecht männlich weiblich unklar

Geburtsort/-krankenhaus _____ keine Notiz
Gestationsalter Geburt __ + __ SSW
Geburtslage keine Notiz
 regelrechte Schädellagen (VHL) regelwidrige Schädellagen (HHL)
 Beckenendlagen (BEL) Querlagen (QL)
Geburtsmodus keine Notiz
 spontan primäre Sectio Vakuumextraktion
 Forcepsentbindung sekundäre Sectio
Geburtskomplikation _____ Nein keine Notiz
Maße Geburtsgewicht ___ g Länge ___ cm Kopfumfang ___ cm keine Notiz
Bei Geburt Auffälligkeiten der Kopfform Ja Nein keine Notiz
Vorgehen daraufhin _____

1.2 SCHWANGERSCHAFT

SS-Verlauf keine Notiz
 unauffällig vorzeitige Blutung Gestose
 Gestationsdiabetes vorzeitige Wehen Infektion
 sonstiges: _____
Vorgeburtliche Diagnostik mit V.a. eine Schädeldeformität Nein keine Notiz
Anzahl Föten Anzahl: __ Nummer: __ keine Notiz
Sterilitätsbehandlung Hormonbehandlung IVF ICSI Nein keine Notiz
Vorausgegangene Schwangerschaften Anzahl gesamt ___
Lebendgeburten Anzahl/Jahr ___/_____
Totgeburten ___/_____
Spontanaborte ___/_____
Abortinduktionen bei medizinischer Indikation ___/_____
Abbrüche ___/_____
Medikamente in SS Nein keine Notiz
Präparat: _____ Dosis pro Tag: _____ Einnahmezeitraum: ___-___ SSW

Folsäureeinnahme vor und in SS in SS Nein keine Notiz

Abusus in SS Nikotin __ __ /Tag Nein keine Notiz
Alkohol Trimenon Menge _____ Nein keine Notiz
Drogen _____ Nein keine Notiz

1.3 ENTWICKLUNG

Vorstellung SPZ Datum __. __. ____ Nein keine Notiz
 Magdeburg (Kinderzentrum Magdeburg gGmbH Sozialpädiatrisches Zentrum)
 Halle (Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara Sozialpädiatrisches Zentrum)
 Wolfsburg (Klinikum ZEUS: Zentrum für Entwicklungsdiagnostik & Sozialpädiatrie)
 sonstiges: _____

1.4 SCHÄDELDEFORMITÄT

1.4.1 DIAGNOSE

Diagnose _____

Zeitpunkt spezialisierte Diagnostik Mit __ Monaten oder __ Jahren keine Notiz
Stellung Diagnose der Schädeldeformität

Spezialzentrum: _____ Kinderarzt/-ärztin
 sonstiges: _____ keine Notiz

Untersuchungen keine der Untersuchungen keine Notiz
klinische U. Sonographie Röntgen CT, 3D-Rekonstruktion MRT

Genetische Untersuchung

Dazu geraten abgelehnt Entscheidung unklar
Durchgeführt wann/wo: __. __. ____ / _____ Nein keine Notiz

Genetische Beratung

wann/wo: __. __. ____ / _____ Nein keine Notiz

1.4.2 THERAPIE

Therapie aufgrund der Schädeldeformität: keine
 Positionsbehandlung Physiotherapie Osteopathie
 Kopforthese Operation keine Notiz
Wann? __. __. ____ Wo? _____

Bei Operation: Operationsindikation keine Notiz

- Lageanomalien des Auges/Doppelbilder erhöhter Hirndruck
- Sehbeeinträchtigung/Visusminderung erhöhter Augeninnendruck
- Zeichen einer Optikuskompression kosmetischer Grund
- Stauungspapille

sonstiges: _____

Bei Operation: Operationsindices keine Notiz

Art der Operation: _____

einzeitig zweizeitig > 2

Alter zum Zeitpunkt der Operation: _____

Narkose: _____

Operationsdauer: _____

Dauer ITS-Überwachung: _____

Blutverlust: _____ Erythrozyten-Konzentrate: _____

Perioperative Komplikationen: _____

Dauer stationärer Aufenthalt: _____

Postoperative Komplikationen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Fieber | <input type="checkbox"/> Beschwerden Herz-Kreislauf-System |
| <input type="checkbox"/> Nachblutungen | <input type="checkbox"/> Beschwerden Atemsystem |
| <input type="checkbox"/> Wundhämatom | <input type="checkbox"/> Beschwerden Verdauungssystem |
| <input type="checkbox"/> Wundinfektion | <input type="checkbox"/> Beschwerden Urogenitalsystem |
| <input type="checkbox"/> Nahtinsuffizienz | |
| <input type="checkbox"/> Pneumonie | |

sonstiges/Anmerkung: _____

Ambulante Nachuntersuchungen (MKG): _____

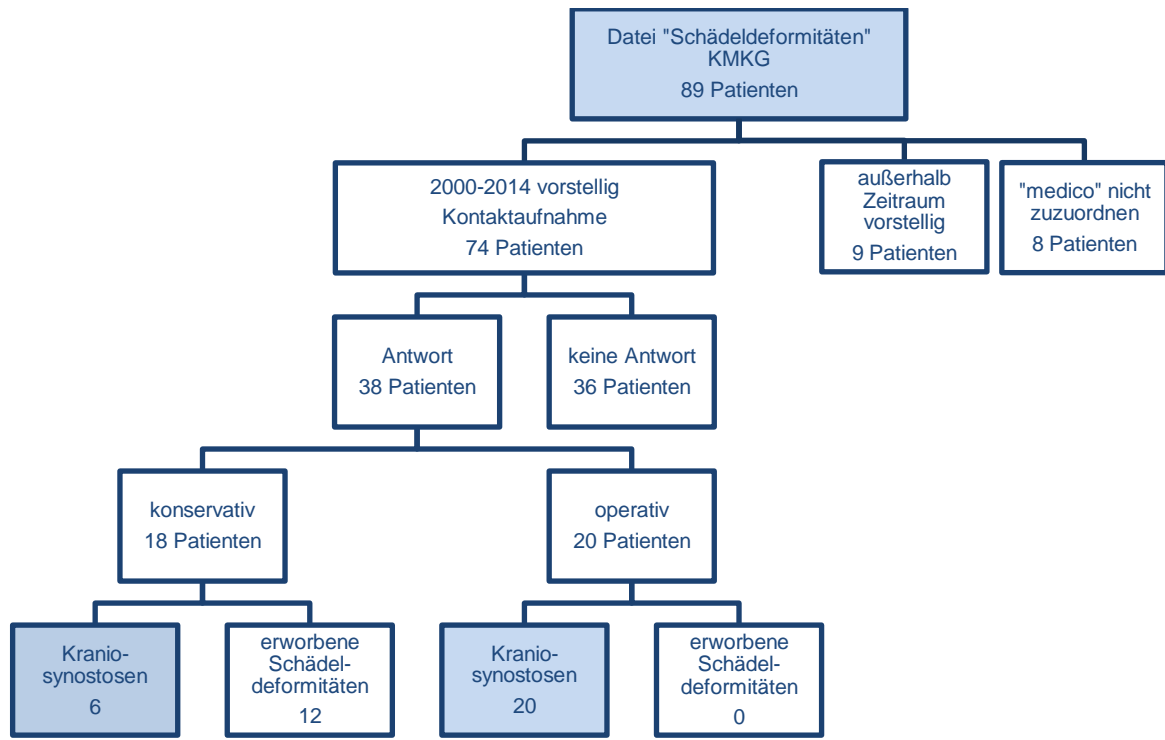
1.5 GESUNDHEIT

Erkrankungen/Fehlbildungen

Nein keine Notiz

Organ/System	auffällig	unauf-fällig
Körperbau/-status (dystroph, adipös, unporportional,...)		
Gesicht (Asymmetrie, Zungenanomalie, Zahnanomalie,...)		
Augen/Orbita (Asymmetrie, Fehlsichtigkeit,...)		
HNO (Taubheit, Nasendeformität,...)		
Thoraxform (Asymmetrie, weiter Mamillenabstand, Pectus carinatum,...)		
Herz-Kreislauf-System		
Atemsystem (Trachea, Lunge)		
Verdauungssystem		
Urogenitalsystem (Nieren,...)		
Genitale		

Anhang 10: Organigramm Rekrutierung der Patienten Studienabschnitt 1



Anhang 11: 27. Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 2015 (Abstract)

Thema: 8. Pränatale Diagnostik (z.B. Genetik - invasiv/nicht-invasiv, Fehlbildungen)

Titel: Schädeldeformitäten - Bekommt das Krankheitsbild rechtzeitig die nötige Aufmerksamkeit?

Autor(en): Neusel C.¹, Class D.², Jorch G.³, Zahl C.⁴, Reißmann A.¹

Institut(e): ¹Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany, ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, Magdeburg, Germany, ³Universitätskinderklinik, Magdeburg, Germany, ⁴Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Magdeburg, Germany

Text: Fragestellung:

Unter Schädeldeformitäten (SD) fallen sowohl angeborene Kraniosynostosen, als auch erworbene Veränderungen der Schädelarchitektur. Hierzu zählen lagebedingte SD, die in den letzten Jahren nach der Kampagne zur Vermeidung des Plötzlichen Kindstodes zugenommen haben. Im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ist im Zeitraum 1996 - 2012 eine Häufigkeit von 5,0 pro 10.000 Geborene[1] registriert. Ziel ist eine Analyse der Anleitung zur Lagerung und der zeitgerechten Diagnostik bei SD.

Methodik:

Im Zeitraum 2000 - 2014 wurden 74 Kinder mit SD der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Magdeburg vorgestellt. Retrospektiv wurden Eltern mittels standardisierten Fragebogens und Telefoninterview befragt und die Angaben zum postnatalen Management analysiert.

Ergebnis:

Rücklaufquote von 44,6% (n=33). 45,5% (n=15) zeigten direkt postpartal eine Auffälligkeit der Kopfform. Auf einer Skala von 1 (ausreichend) bis 6 (unzureichend) vergaben die Eltern durchschnittlich eine 2,2 (n=32) für die Aufklärung über die SD. Nur 30,3% (n=10) erhielten nach der Geburt eine Anleitung zur Lagerung des Kindes. In der vorgeburtlichen Sonografie zeigte sich bei keinem der Kinder ein Verdacht auf eine SD. Aufgefallen ist die SD in 21,2% (n=7) der Hebamme, in 75,8% (n=25) dem Kinderarzt und in 42,4% (n=14) den Eltern selbst. Die Diagnose und Indikation zur operativen Korrektur wurde daraufhin in 75,8% (n=25) von einem Spezialzentrum gestellt.

Schlussfolgerung:

In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde der pränatale Ultraschall nicht ausreichend als Instrument zur Diagnostik der angeborenen SD genutzt. Eine Anleitung zur postnatalen Lagerung erfolgte unzureichend. Dabei sind die frühe Diagnostik, die Anleitung zur Lagerung des Kindes und die zeitgerechte Therapie der angeborenen SD wichtige Faktoren in der Prognose der SD.

[1] Lebendgeborene, Totgeburten, Spontanaborte, induzierte Aborte



Fehlbildungsmonitoring
Sachsen-Anhalt*



Schädeldeformitäten – Bekommt das Krankheitsbild rechtzeitig die nötige Aufmerksamkeit?

Chantal Neusel¹, Dr. Dieter Class², Prof. Dr. Raimund Firsching², Prof. Dr. Gerhard Jorch³, Dr. Dr. Christian Zahl⁴, Dr. Anke Reißmann¹

¹Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, ²Universitätsklinik für Neurochirurgie, ³Universitätskinderklinik, ⁴Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

HINTERGRUND

EINLEITUNG

Unter Schädeldeformitäten (SD) fallen sowohl angeborene Kraniosynostosen als auch erworbene Veränderungen der Schädelarchitektur. Hierzu zählen lagebedingte SD, die in den letzten Jahren nach der Kampagne zur Vermeidung des Plötzlichen Kindstodes zugenommen haben. Im Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ist im Zeitraum 1996 – 2012 eine Häufigkeit von 5,0 pro 10.000 Geborene^a registriert.

^aLebendgeborene, Totgeburten, Spontanaborte, induzierte Aborte

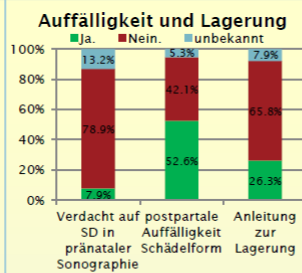
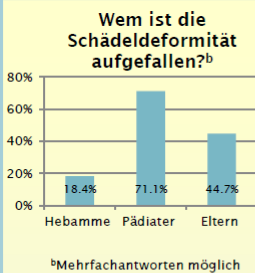
ZIELSTELLUNG

Ziel ist eine Analyse der Aufklärung der Eltern, der Anleitung zur Lagerung und der zeitgerechten Diagnostik bei SD.

METHODE

Im Zeitraum 2000 – 2014 wurden 74 Kinder mit SD in der Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Magdeburg vorstellig. Retrospektiv wurden 38 Eltern mittels standardisierten Fragebogens und Telefoninterview befragt, die Antworten mit den Daten der Patientenakten ergänzt und die Angaben zum postnatalen Management analysiert.

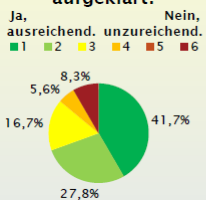
ERGEBNISSE



Therapieform	operativ (20 Patienten)		konservativ (18 Patienten)	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich
Geschlecht	17	3	15	3
Nikotin vor SS ^c	13		9	
Nikotin in SS ^c	2		5	
Perikonzeptionelle Folsäure	3		5	
Folsäure in SS ^c	12		9	

^cSS: Schwangerschaft

Fühlen Sie sich als Elternteil über die SD bei Ihrem Kind aufgeklärt?



Therapieform	operativ (20 Patienten)				konservativ (18 Patienten)			
	spontan	Primäre Sectio	Sekundäre Sectio	VE ^d	spontan	Primäre Sectio	Sekundäre Sectio	VE ^d
Geburtsmodus	9	6	5	0	13	3	1	1
	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Gestationsalter (SSW*)	40	38,8	34	41	39	38,4	26	42
Gewicht (Gramm)	3.035	3.191	2.190	4.330	3.445	3.381	800	4.060
Länge (cm)	51	51,7	45	58	51	50,6	34,5	56
Kopfumfang (cm)	34,8	34,9	32	38	35,3	34,8	23,5	38
	durchschnittliche Bewertung				durchschnittliche Bewertung			
Therapie sinnvoll?	1,4 (1 sehr – 6 wenig sinnvoll)				2,8 (1 sehr – 6 wenig sinnvoll)			
Risiko Operation	5,2 (1 gering – 6 hohes Risiko)				5,7 (1 gering – 6 hohes Risiko)			

^dVE: Vakuumentraktion *SSW: Schwangerschaftswoche

FAZIT

SCHLUSSFOLGERUNG

Laut Studienlage sind Kraniosynostosen pränatal in überwiegender Zahl zu detektieren. Unsere ersten vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der pränatale Ultraschall nicht als Instrument zur Diagnostik der Kraniosynostosen genutzt wird (7,9%).

Obwohl sich ein Großteil der Eltern ausreichend aufgeklärt fühlt, erfolgte eine Anleitung zur postnatalen Lagerung nur in 26,3% der Fälle. Dabei sind die frühe Diagnostik, die Anleitung zur Lagerung des Kindes und die zeitgerechte Therapie wichtige Faktoren für die Prognose der SD.



Kontakt: ☎ 0391/6714174 📠 0391/6714176 ✉ monz@med.ovgu.de www.angeborene-fehlbildungen.com

* das Fehlbildungsmonitoring wird gefördert vom Ministerium für Arbeit und Soziales Sachsen-Anhalt



Anhang 13: 110. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Jena, 2018 (Abstract)

C. Neusel¹, D. Class², A. Eckert³, P. Göbel⁴, R. Haase⁵, G. Jorch⁶, L. Patzer⁷, C. Zahl⁸, A. Reißmann¹

¹Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

²Universitätsklinik für Neurochirurgie Magdeburg

³Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Halle

⁴Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie St. Elisabeth und St. Barbara Halle

⁵Universitätskinderklinik Halle

⁶Universitätskinderklinik Magdeburg

⁷Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Elisabeth und St. Barbara Halle

⁸Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Magdeburg

Titel

Patienten mit Kraniosynostose in Sachsen-Anhalt 2000-2017

Einleitung

Kraniosynostosen beschreiben den Zustand des vorzeitigen Verschlusses einzelner oder mehrerer Schädelnähte. Diese sind zur Passage des Geburtskanals offen und lassen eine Anpassung des Knochenwachstums an das schnelle Gehirnwachstum in den ersten beiden Lebensjahren zu. Europäische Zahlen zeigen einen Anstieg der Prävalenz.

Zielstellung

Populationsbezogene Erfassung von Kraniosynostosen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum 2000-2017 und Identifikation des Stellenwertes der pränatalen Diagnostik.

Methode

Es erfolgt für den Zeitraum 2000-2017 eine retrospektive multizentrische epidemiologische Datenanalyse der operationspflichtigen Kraniosynostosen aller operativen Versorgungszentren Sachsen-Anhalts.


Ergebnisse

Für den Zeitraum 2000–2014 wurde im nördlichen Sachsen-Anhalt eine Prävalenz von 5,0 Kraniosynostosen pro 10.000 Lebendgeborene festgestellt. Im Weiteren werden auch für das südliche Sachsen-Anhalt und für das gesamte Bundesland Häufigkeiten regional über 18 Jahre analysiert, die Klassifikation in syndromale und Fälle mit Begleitfehlbildungen vorgenommen.


Schlussfolgerung

Es erfolgt erstmals eine populationsbezogene Vollerfassung mit epidemiologischer Klassifikation und Trend-Analyse für ein komplettes Bundesland. Laut Studienlage sind Kraniosynostosen pränatal in überwiegender Zahl zu detektieren. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass der pränatale Ultraschall nicht als Instrument zur Diagnostik der Kraniosynostosen in der klinischen Praxis dient.


Anhang 14: 110. Jahrestagung der Sächsisch-Thüringischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und Kinderchirurgie, Jena, 2018 (Poster)




KRANKENHAUS
ST. ELISABETH &
ST. BARBARA




UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



FACULTÄT FÜR MEDIZIN
MAGDEBURG



Fehlbildungsmonitoring
Sachsen-Anhalt*

Patienten mit Kraniosynostose in Sachsen-Anhalt 2000-2016

C. Neusel^{1, #}, D. Class², A. Eckert³, P. Göbel⁴, R. Haase⁵, G. Jorch⁶, L. Patzer⁷, C. Zahl⁸, A. Reißmann¹

¹ Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
² Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
³ Universitätsklinik für Neurochirurgie Magdeburg
⁴ Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- & Gesichtschirurgie Halle
⁵ Neonatologie Universitätsklinikum Halle
⁶ Universitätskinderklinik Magdeburg
⁷ Klinik für Kinder- & Jugendmedizin St. Elisabeth & St. Barbara Halle
⁸ Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- & Gesichtschirurgie Magdeburg

HINTERGRUND

Die Schädelnähte sind zur Passage des Geburtskanals und zur Anpassung des Knochenwachstums an das Gehirnwachstum in den ersten Lebensjahren nicht vollständig verknöchert. Kraniosynostosen (KS) beschreiben den Zustand des vorzeitigen Verschlusses einzelner oder mehrerer Schädelnähte und die resultierende Deformität. Europäische Zahlen zeigen einen Anstieg der Prävalenz.

METHODE

Es erfolgte für 2000-2016 eine retrospektive multizentrische Datenanalyse von 91 operationspflichtigen Kindern mit KS aller pädiatrischen operativen Versorgungszentren Sachsen-Anhalts.

ZIELSTELLUNG

Populationsbezogene Erfassung von KS in Sachsen-Anhalt im Zeitraum 2000-2016 und Identifikation des Stellenwertes der pränatalen Diagnostik.




Abbildung 1: Kraniosynostose im Ultraschall. Simanovsky N, Hiller N, Koplewicz B, et al. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. Eur Radiol 2009;19:687-92

ERGEBNISSE

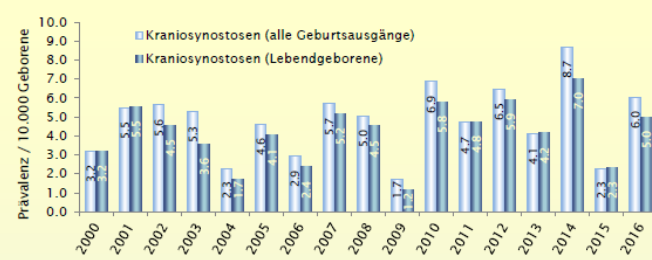


Abbildung 2: Häufigkeit Kraniosynostosen/Jahr

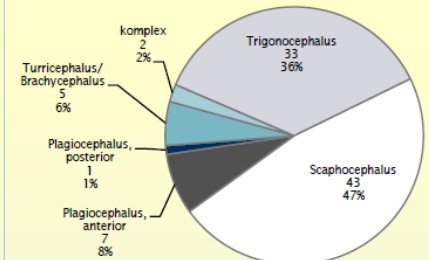


Abbildung 3: Schädelform

Tabelle 1: Demographische Daten Patientenkollektiv

Patienten mit Kraniosynostose (n=91)		
Geschlecht	männlich	weiblich
		75 (82,4%)
	Median (min - max)	
Gestationsalter (SSW*)	39 (28 - 42)	
Gewicht (Gramm)	3.220 (1.370 - 4.360)	
Länge (cm)	50,0 (39,5 - 60,0)	
Kopfumfang (cm)	34,5 (32,0 - 40,0)	
Alter Mutter zur Geburt (Jahre)	29 (19 - 39)	

*SSW: Schwangerschaftswoche

Tabelle 2: Diagnosezeitpunkt

	Patienten mit Kraniosynostose (n=91)	
	Ja	Nein / unbekannt
Pränatale Diagnose	3 (3,3%)	88 (96,7%)
Postpartale Auffälligkeit	34 (37,4%)	75 (62,6%)
	Median (min - max)	
Zeitpunkt Auffälligkeit (Monate)	2,0 (-1,0 - 30,0)	

FAZIT

Es erfolgte erstmals eine populationsbezogene Vollerfassung für ein komplettes Bundesland. Für den Zeitraum 2000-2016 ist eine Häufigkeit von 4,8 pro 10.000 Geborene^b ohne signifikanten Trend festzustellen. Laut internationaler Studienlage sind KS pränatal in überwiegender Zahl zu detektieren. Unser Ergebnis von 3,3% zeigt, dass der pränatale Ultraschall nicht als Instrument zur Diagnostik der KS in der klinischen Praxis dient. Potential zur frühen Diagnostik bietet die direkt natale Auffälligkeit bei 37,4%.


*Lebendgeborene, Totgeburten, Spontanaborte, induzierte Aborte

Kontakt: ☎ 0391/6714174 📧 0391/6714176 ✉ monz@med.ovgu.de

* das Fehlbildungsmonitoring wird gefördert vom Ministerium für Arbeit, Soziales und Integration Sachsen-Anhalt

Förderung der Doktorandin der OvG-Universität Magdeburg in Form eines Promotionsstipendiums (Leistungsorientierte Mittelvergabe)

www.angeborene-fehlbildungen.com



SACHSEN-ANHALT
Ministerium für
Arbeit, Soziales und
Integration

Anhang 15: 14th European Symposium on Congenital Anomalies, Italien, Ispra, 2018 (Abstract)



14th European Symposium on Congenital Anomalies: Risk Factors for Congenital Anomalies

14th-15th June 2018, Ispra, Italy

Abstract Submission Form

Contact details:

First name	Chantal
Last name	Neusel
Affiliation	Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt, Otto-von-Guericke University Magdeburg Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg Germany
Email	chantal.neusel@st.ovgu.de
Phone number	0049 (0) 391 67 14174

I am submitting this abstract as (tick as appropriate):

- Oral presentation
 Poster presentation
 Both

I confirm that Ethics Committee Approval was / was not obtained for this research.

I agree to present the abstract if it is selected for presentation at the EUROCAT Symposium.

Deadline: midnight 2nd March 2018

Return abstract to: JRC-EUROCAT@ec.europa.eu

Abstract

TITLE:

A multicenter approach to craniosynostosis prevalence in central Germany

Authors: (please underline the presenting author)

Chantal Neuse¹, Dieter Class², Alexander Eckert³, Peter Goebel⁴, Roland Haase⁵, Gerhard Jorch⁶, L. Patzer⁷, Christian Zahl⁸, Anke Rissmann¹

¹**Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt**

Medical Faculty Otto-von-Guericke University Magdeburg
Leipziger Str. 44, Haus 39, 39120 Magdeburg
manz@med.ovgu.de

²**Department of Neurosurgery**

University Hospital Magdeburg
Haus 60b, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
neurochirurgie@ovgu.de

³**Department of Oral and Maxillofacial Surgery**

University Hospital Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
mkg.sekretariat@uk-halle.de

⁴**Department of Pediatric Surgery and Pediatric Urology**

Hospital St. Elisabeth und St. Barbara Halle
Mauerstraße 5, 06110 Halle (Saale)
sekretariat.kch@krankenhaus-halle-saale.de

⁵**Department of Pediatrics**

University Hospital Halle (Saale)
Ernst-Grube-Str. 40, 06120 Halle (Saale)
kinderklinik@uk-halle.de

⁶**Department of Pediatrics**

University Hospital Magdeburg
Haus 10, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
gerhard.jorch@med.ovgu.de

⁷**Department of Pediatrics**

Hospital St. Elisabeth und St. Barbara Halle
Mauerstraße 5, 06110 Halle (Saale)
l.patzer@krankenhaus-halle-saale.de

⁸**Department of Oral and Maxillofacial Surgery**

University Hospital Magdeburg
Haus 19, Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
christian.zahl@med.ovgu.de

(Max 250 words)

BACKGROUND:

Craniosynostosis is the premature closure of one or more sutures of the skull. Usually, they are open to enable passage through birth canal. Sutures are also important for craniofacial growth in the first two years of life. European hospital data showed an increase in the prevalence. Aim of study was to assess prevalence and time trends of craniosynostosis on population level in Saxony-Anhalt and analyze the proportion of prenatal diagnosis in these cases.

METHODS:

For time period from 2000 to 2017, a retrospective multi-center patient cohort study evaluating time of diagnosis was performed via chart review. Hospitalized patients (in- and outpatients) diagnosed for craniosynostosis and aged less than two years, who underwent surgery from January 1, 2000 to December 31, 2017 were identified at each of the three hospitals. Study included all of the relevant departments eligible to carry out this type of surgery within region.


RESULTS:

91 patients were enrolled in the study. Preliminary results showed within study time period a non-increasing overall prevalence of 5.0 per 10,000 live births for craniosynostosis from the north part of the region. Further results will be made available for the whole study region and with focus on time of diagnosis.


CONCLUSION:

Any population-based research on the prevalence of craniosynostosis and its prenatal diagnosis has not been conducted yet in Germany. It's suggested in the literature that craniosynostosis can mostly be detected in prenatal ultrasound. Our preliminary results show already that this is not the case in our patient sample.


Anhang 16: 14th European Symposium on Congenital Anomalies, Italien, Ispra, 2018 (Poster)




ST. ELISABETH &
ST. BARBARA




UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE FAKULTÄT
MAGDEBURG



Fehlbildungsmonitoring
Sachsen-Anhalt*

Multicentre approach to craniosynostosis prevalence in central Germany

C. Neusel^{1, #}, D. Class², A. Eckert³, P. Göbel⁴, R. Haase⁵, G. Jorch⁶, L. Patzer⁷, C. Zahl⁸, A. Rißmann¹

¹ Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt, Medical Faculty Otto-von-Guericke University Magdeburg

² Department of Neurosurgery, University Hospital Magdeburg

³ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, University Hospital Halle

⁴ Department of Pediatric Surgery & Pediatric Urology, Hospital St. Elisabeth & St. Barbara Halle

⁵ Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care, University Hospital Halle

⁶ Department of Pediatrics, University Hospital Magdeburg

⁷ Department of Pediatrics, Hospital St. Elisabeth & St. Barbara Halle

⁸ Department of Oral & Maxillofacial Surgery, University Hospital Magdeburg

INTRODUCTION

Sutures of the skull are open to enable passage through the birth canal and important for craniofacial growth in the first two years of life. Craniosynostosis (CS) is the premature fusion of one or more sutures of the skull with a resulting deformity. European hospital data has shown an increase in its prevalence.

METHODS

For the time period from 2000-2016 a retrospective multi-centre patient cohort study was performed. 91 children with indication for CS surgery were identified. The study included all of the relevant departments eligible to carry out this type of surgery within the region.

AIM

The aim of the study was to assess prevalence and time trends of CS at the population level in Saxony-Anhalt and to analyse the proportion of prenatal diagnosis in these cases.




Figure 1: Craniosynostosis in ultrasound. Simenovsky N, Hiller N, Kogelwits S, et al. Effectiveness of ultrasonographic evaluation of the cranial sutures in children with suspected craniosynostosis. Eur Radiol 2009;19:687-92

RESULTS

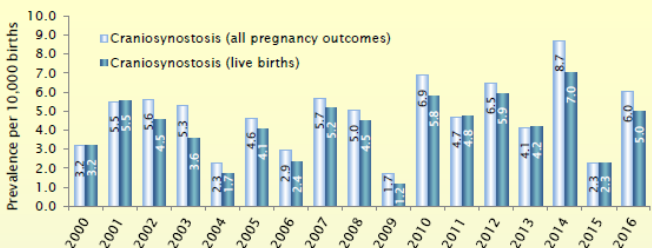


Figure 2: Frequency Craniosynostosis/year

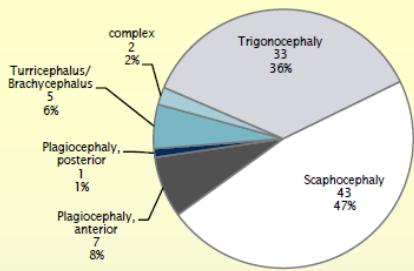


Figure 3: Appearance of the skull

Table 1: Baseline characteristics of the study cohort

Patients Craniosynostosis (n=91)		
Sex	male	female
		75 (82,4%)
	Median	(min - max)
Gestational age (weeks)	39	28 - 42
Birth weight (g)	3.220	1.370 - 4.360
Birth length (cm)	50,0	39,5 - 60,0
Birth head circumference (cm)	34,5	32,0 - 40,0
Maternal age (years)	29	19 - 39

Table 2: Time of diagnosis

Patients Craniosynostosis (n=91)		
	yes	no / unknown
	Prenatal diagnosis	3 (3,3%)
Being noticed at birth	34 (37,4%)	75 (62,6%)
	Median	(min - max)
Age at detection (months)	2,0	-1,0 - 30,0

CONCLUSION

For the period 2000-2016 a non-increasing prevalence of 4,8 CS per 10,000 births^b was detected. There was no significant trend for all pregnancy outcomes in the region. It's suggested in the literature that CS can be effectively detected in prenatal ultrasound. This is not the case in our patient sample (3,3%). We could show a high proportion of immediately postpartum conspicuous deformities of the skull (37,4%), an early diagnosis and follow up ensures a timely treatment.

^a live births, termination of pregnancy after prenatal diagnosis and spontaneous abortion

RESUME


For the period 2000-2016 a non-increasing prevalence of 4,8 CS per 10,000 births^b was detected. There was no significant trend for all pregnancy outcomes in the region. It's suggested in the literature that CS can be effectively detected in prenatal ultrasound. This is not the case in our patient sample (3,3%). We could show a high proportion of immediately postpartum conspicuous deformities of the skull (37,4%), an early diagnosis and follow up ensures a timely treatment.

^a live births, termination of pregnancy after prenatal diagnosis and spontaneous abortion

contact: ☎ 0391/6714174 📠 0391/6714176 ✉ monz@med.ovgu.de 🌐 www.angeborene-fehlbildungen.com

* Malformation Monitoring Centre Saxony-Anhalt supported by Ministry of Labour and Social Affairs and Integration

supported at OvG-University of Magdeburg, Germany, in the form of a doctoral scholarship (performance-oriented granting of funding)



SACHSEN-ANHALT
Ministerium für
Arbeits-Schutz und
Integration

Anhang 17:

Tabelle 18: Zeiten Operation

	Mittelwert (SD ^a)	Spanne min-max
Alter Zeitpunkt Operation ^b (Monate)	9 (6,3)	3 - 47
Dauer ^c (Minuten)	228 (84,9)	81 - 376
Dauer Intensivstation ^d (Tage)	6 (3,2)	2 - 15
Dauer Hospitalisation ^e (Tage)	12 (3,8)	5 - 23

^aSD=Standardabweichung.^bn=62. ^cn=46. ^dn=50. ^en=54.

Anhang 18:

Tabelle 19: Beatmung, Antibiose, Bluttransfusion

	Mittelwert (SD ^a)	Spanne min-max
Extubation ^b (Tage)	1 (1,1)	0 - 6
Antibiose ^c (Tage)	6 (3,4)	0 - 14
Transfusionsmenge ^d (ml)	382 (229,4)	0 - 910

^aSD=Standardabweichung.^bn=50. ^cn=51. ^dn=52.

Anhang 19:

Tabelle 20: Kennvariablen der operativen Interventionen

	Anzahl	%-Anteil
Intraoperativ^a		
Ja	6	11,1
Nein	48	88,9
postoperativ		
Fieber ^b	7	12,7
Nachblutungen ^b		
Nachblutung	5	9,1
Blutungsanämie	5	9,1
Wundhämatom ^c	6	10,7
Wundinfektion ^c	1	1,8
Nahtinsuffizienz ^c	0	0
Pneumonie ^c	0	0
Herz-/Kreislaufsystem ^c	3	5,4
Atemsystem ^d	9	15,8
Verdauungssystem ^d	8	14,0
Urogenitalsystem ^d	6	10,5

^an=54. ^bn=55. ^cn=56. ^dn=57.

Anhang 20:

Tabelle 21: Gegenüberstellung Kraniosynostosen - erworbene Schädeldeformitäten

Schädeldeformitäten (n=74)	Kraniosynostosen					erworbene Schädeldeformitäten				
	39					35				
Geschlecht	männlich			weiblich		männlich			weiblich	
	34			5		26			9	
	min	max	Median	Mittelwert	keine Angabe	min	max	Median	Mittelwert	keine Angabe
Alter Mutter (Jahre)	20	39	28	29	6	23	41	28	30	9
Alter Vater (Jahre)	22	46	31	31	11	24	52	30	32	18
Alter Auffälligkeit/Diagnose (Monate)	-1	30	2	3,5	0	0	16	4	5,1	4
Alter Vorstellung KMKG (Monate)	1	30	5	6,9	1	1	17	7	7,2	7
Gestationsalter bei Geburt (Wochen)	34	42	40	39,2	11	26	41	38,5	37,5	15
Geburtsgewicht (Gramm)	2.190	4.330	3.257	3.295	9	740	4.640	3.230	3.069	15
Länge (cm)	44	58	51	51,8	9	31	55	51	48,8	15
Kopfumfang (cm)	32	38	35	35,1	16	23,5	38	34,5	33,3	22
Geburtsmodus	spontan	Forceps-entbindung/Vakuumextraktion	primäre Sectio	sekundäre Sectio	keine Angabe	spontan	Forceps-entbindung/Vakuumextraktion	primäre Sectio	sekundäre Sectio	keine Angabe
	16	0/1	6	7	9	9	0/3	6	2	15
Mehrfachgeburt	1 Fötus	2 Föten	3 Föten		keine Angabe	1 Fötus	2 Föten	3 Föten		keine Angabe
	26	0	0		13	11	2	1		21
Stellung in Geburtenfolge (Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften)	0	1	2	> 3	keine Angabe	0	1	2	> 3	keine Angabe
	16	5	3	5	10	9	3	4	4	15
Auffälligkeit	vorhanden		nicht vorhanden		keine Angabe	vorhanden		nicht vorhanden		keine Angabe
pränatal	3		20		16	0		10		25
postpartal	19		9		11	8		7		20
Kopfform	Asymmetrie	Trigonocephalie	Scaphocephalie	Turricephalie/Brachycephalie	Plagiocephalie	Asymmetrie	Trigonocephalie	Scaphocephalie	Turricephalie/Brachycephalie	Plagiocephalie
	0	19	15	3	2	14	4	1	3	13
Genetische Ursache	4					1				