

Aus dem Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Stoffwechsel  
der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

*Semiquantitative Analyse der cerebralen Magnetresonanztomografie bei  
Kindern mit Achondroplasie mittels Dornheim Segmenter®*

**D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von ..... Katharina Schmidt-Bremme  
aus ..... Bonn  
Magdeburg ..... 2020

Bibliographische Beschreibung

Schmidt-Bremme, Katharina:

Semiquantitative Analyse der cerebralen Magnetresonanztomografie bei Kindern mit Achondroplasie mittels *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>- 2020. – 43 Bl., 30 Abb., 3 Tabellen, 3 Anl.

Kurzreferat

Bei der Achondroplasie [OMIM: 100800] handelt es sich um eine genetisch bedingte Form einer Skelettdysplasie. Eine gestörte enchondrale Ossifikation infolge einer aktivierenden Mutation eines Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR)-3 hat eine Extremitätenverkürzung, einen ausgeprägten disproportionierten Kleinwuchs und ein Missverhältnis von Hirn- und Gesichtsschädel zur Folge. Kennzeichnend sind die verkürzte Schädelbasis und eine Stenose des Foramen magnum. Nicht selten sind rezidivierende Infektionen des Nasen-Rachenraums und bleibende Hörstörungen, auch Schlafapnoe und der plötzliche Kindstod wurden beschrieben.

Kontrovers wird die Indikation zur operativen Erweiterung des Foramen magnum mit dem Ziel der sekundären Prävention der beschriebenen Komplikationen diskutiert. Während Empfehlungen einer Konsensuskonferenz von Zentren in den USA klinisch-neurologische Zeichen als ausreichend ansehen, empfehlen europäische Zentren (Großbritannien, Schweden, Deutschland) ein Screening mittels MRT des kraniozervikalen Übergangs.

Für diese Studie werden verschiedene Hirnstrukturen bei Kindern mit und ohne Achondroplasie vermessen und gegenübergestellt, um eine objektivierbare OP-Indikation zu stellen.

Mittels einer speziellen Software (*Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>) wurden verschiedene Volumina anhand von cMRT-Bildern analysiert.

Ein vergrößerter III. Ventrikel bei Kindern mit Achondroplasie und ein gleich großer, tendenziell sogar leicht verkleinerter IV. Ventrikel, gegenüber der in der Literatur allgemein beschriebenen Ventrikulomegalie, wurden hierbei ermittelt. Der steilere Winkel des Tentorium und die mutmaßlich verkleinerte Schädelgrube konnten als achondroplasiespezifische Merkmale identifiziert werden.

Die vorliegenden Daten können auch für die gegenwärtig durchgeführten medikamentösen Therapiestudien bei Kindern mit Achondroplasie einen sinnvollen Endpunkt darstellen. Auf der Basis des positiven Effektes auf das Längenwachstum der langen Röhrenknochen bei den Studienteilnehmern kann auch ein Einfluss auf das enchondrale Knochenwachstum der Schädelbasis vermutet werden.

Schlüsselwörter Achondroplasie, Foramen magnum, Stenose, Ventrikel, Tentorium, hintere Schädelgrube

# Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung .....	II
Inhaltsverzeichnis .....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	VI
1. Einführung.....	1
1.1 Epidemiologie .....	1
1.2 Genetik .....	1
1.3 Pathophysiologie der Achondroplasie .....	1
1.3.1 Ossifikation.....	1
1.3.2 FGFR3-Mutation.....	3
1.3.3 Ventrikulomegalie und Foramen magnum-Stenose .....	3
1.3.4 Schlafapnoe .....	4
1.4 Chiari-Malformation.....	5
1.5 Therapieoptionen .....	5
1.5.1 Medikamente.....	5
1.5.2 Operationsindikation bei Foramen magnum-Stenose .....	7
1.6 Bildgebende Diagnostik - Magnetresonanztomografie .....	8
1.6.1 Physikalische Grundlagen .....	8
1.6.2 T1- und T2-Relaxation.....	8
1.7 Zielsetzung.....	9
2. Material und Methoden .....	10
2.1 Studiengruppe.....	10
2.1.1 Achondroplasiepatienten .....	10
2.1.2 Kontrollgruppe.....	10
2.2 <i>Dornheim Segmenter</i> <sup>®</sup> .....	13
2.2.1 <i>Dornheim Segmenter</i> <sup>®</sup> am Beispiel des Myelon.....	13
2.3 Vermessene Hirnstrukturen.....	16
2.4.2 Myelon I .....	17

---

2.4.3 Myelon II .....	18
2.4.4 Foramen magnum .....	19
2.4.5 Seitenventrikel.....	20
2.4.6 III.Ventrikel .....	21
2.4.7 IV. Ventrikel.....	22
2.4.8 Hintere Schädelgrube.....	23
2.4.9 Winkel des Tentorium.....	23
2.5 Statistische Analysen .....	23
3. Ergebnisse .....	24
3.1 <i>Dornheim Segmenter</i> <sup>®</sup> .....	24
3.1 Achondroplasiepatienten.....	25
3.1.1 Myelon I .....	25
3.1.2 Foramen magnum .....	26
3.1.3 Seitenventrikel.....	27
3.2 Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten.....	28
3.2.1 Myelon II .....	28
3.2.2 III. Ventrikel .....	29
3.2.3 IV. Ventrikel.....	30
3.3 Hintere Schädelgrube und Tentorium.....	31
3.3.1 Hintere Schädelgrube bei der Kontrollgruppe .....	31
3.3.2 Winkel des Tentorium.....	34
4. Diskussion.....	36
4.1 <i>Dornheim Segmenter</i> <sup>®</sup> .....	38
4.2 Analyisierte Hirnstrukturen .....	38
4.2.1 Foramen magnum .....	38
4.2.2 Seitenventrikel.....	39
4.2.3 Myelon .....	39
4.2.4 III. Ventrikel .....	39
4.2.5 Hintere Schädelgrube.....	40

---

4.2.6 IV. Ventrikel.....	40
4.2.7 Winkel des Tentorium.....	40
4.3 Therapie.....	41
4.4 Ausblick .....	41
5. Zusammenfassung.....	43
6. References.....	44
7. Abbildungsverzeichnis .....	51
8. Tabellenverzeichnis .....	53
9. Danksagung.....	54
10. Ehrenerklärung.....	55
11. Darstellung des Bildungsweges.....	56
12. Anlagen.....	57
12.1 Darstellung des Ventrikelsystems im <i>Dornheim Segmenter</i> <sup>®</sup> .....	57
12.2 Exemplarische Exceltabelle des Myelon .....	60
12.3 Ausblick - symptomatische Achondroplasiekinder .....	61

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACH	Achondroplasie
ALTE	apparent life-threatening event
bzw.	beziehungsweise
c	cerebral
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
EEG	Electroencephalogram
ESPE	European Society for Paediatric Endocrinology
et al.	et alii (und andere)
ETV	endoskopische Drittventrikulostomie
FGFR3	Fibroblast Growth Factor Receptor 3
hSG	hintere Schädelgrube
l	Liter
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
ml	Milliliter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OP	Operation
S.	Seite
SEP	subcorticale somatosensorische evozierte Potentiale
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
V.	Vena
vgl.	vergleiche
III.	dritter
IV.	vierter
3D	3-dimensional

# 1. Einführung

## 1.1 Epidemiologie

Bei der Achondroplasie [OMIM: 100800] handelt es sich um eine genetisch bedingte Form einer Skelettdysplasie. Die Charakteristika dieser Krankheit liegen im disproportionierten Kleinwuchs. Die Patienten fallen durch einen überproportional großen Kopf (Makrozephalie) [27], Mittelgesichts- und Schädelbasishypoplasie, verkürzte proximale Gliedmaßen (Rhizomelie) der oberen Extremitäten [42, 69] und eine lumbosakrale Lordose auf [3, 83]. Die Achondroplasie (ACH) tritt mit einer Prävalenz von 1-9/100.000 auf. Bei Lebendgeburten wird die Prävalenz auf 1/ 25.000 geschätzt [56].

## 1.2 Genetik

Die Achondroplasie wird autosomal-dominant vererbt. Die Penetranz liegt bei 100%. Das bedeutet, dass es bei einer Heterozygotie immer zu einer Merkmalsausprägung kommt. Dabei ist eine Homozygotie fast immer letal [59].

Bei 80% der betroffenen Patienten handelt es sich um eine Neumutation in der Keimbahn [35, 90]. Hierbei sind die Eltern nicht erkrankt. Stattdessen kommt es zu einer neuen Mutation in den Keimzellen, der Eizelle oder der Spermien. Dabei korreliert das Mutationsrisiko mit dem Alter des Vaters [8].

Das betroffene Gen bei der Achondroplasie liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4(4p16,3). Ursächlich ist eine Punktmutation des Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3). Dabei wird im Codon 380 Glycin durch Arginin ersetzt. Es handelt sich um eine gain-of-function Mutation [70]. Dies hat zur Folge, dass es zu einer veränderten Calcium-Signaltransduktion innerhalb der Zelle kommt. [35, 70, 72, 90]

## 1.3 Pathophysiologie der Achondroplasie

### 1.3.1 Ossifikation

Bei der Knochenbildung unterscheidet man zwei Arten der Ossifikation. Die desmale Ossifikation ist von der chondralen Ossifikation abzugrenzen. Bei der desmalen Ossifikation entsteht das Knochengewebe direkt aus dem embryonalen Bindegewebe. Beispiele für die direkte Ossifikation sind die Clavicula (Schlüsselbein), Teile der Mandibula (Unterkieferknochen) sowie die platten Schädelknochen.

In den übrigen Skelettknochen erfolgt eine chondrale Ossifikation. Dabei entsteht aus dem embryonalen Bindegewebe zunächst Knorpelgewebe. Dieses wird in einem zweiten Schritt durch Knochengewebe ersetzt. Die chondrale Ossifikation lässt sich abermals in zwei Gruppen einteilen, in die peri- und die enchondrale Ossifikation.

Während bei der perichondralen Ossifikation der Knorpel von außen nach innen verknöchert, erfolgt die Verknöcherung bei der enchondralen Ossifikation von innen nach außen. Hervorzuheben ist hierbei, dass die Schädelbasis und die Epiphysenfugen enchondral verknöchern [5, 26, 45].

Bei der Achondroplasie handelt es sich um eine angeborene Störung der enchondralen Ossifikation. Die Knorpelproliferation und Ossifikation der Röhrenknochen sind im Bereich des Proliferationsknorpels gestört [63]. In dieser Zone findet vorwiegend die Zellteilung statt [29]. Durch die gain-of-function Mutation kommt es zu einem vorzeitigen Epiphysenschluss und das Längenwachstum wird vorzeitig beendet [85].

An der Schädelbasis, im Os occipitale, befindet sich das Foramen magnum. Für dessen Wachstum sind im Wesentlichen drei Synchondrosen verantwortlich: Synchondrosis intraoccipitale anterior et posterior sowie die Synchondrosis sphenoccipitale. Die Synchondrosen unterliegen ebenfalls der enchondralen Ossifikation [47].

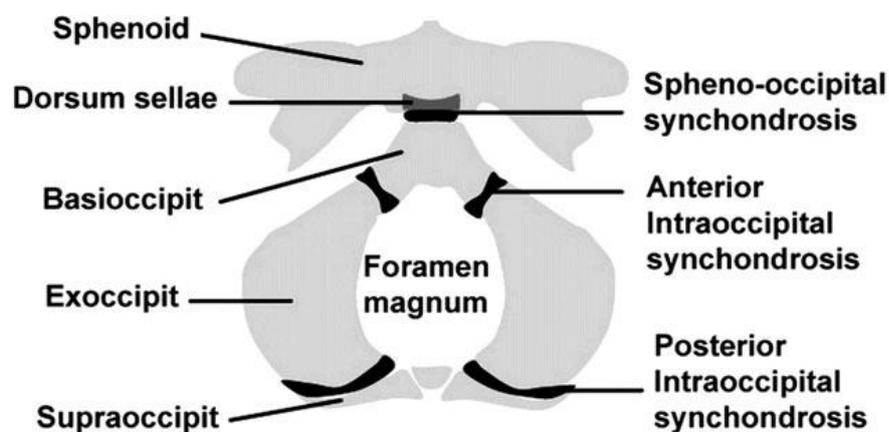


Abbildung 1: Syndesmosen des Foramen magnum [47]

Die Verknöcherung der Synchondrosen findet beim Gesunden überwiegend im Pubertätsalter statt [41]. Bei Kindern mit Achondroplasie kommt es jedoch zu einer vorzeitigen Ossifikation der Synchondrosen und es kann somit zu einer Stenose des Foramen magnum führen [24, 45, 47, 60]. Gleichzeitig kann die vordere Fontanelle bis zum fünften/sechsten Lebensjahr persistieren, was bei erhöhtem intrakraniellen Druck zur achondroplasie-typischen Zunahme des Kopfumfanges führen kann [27, 57].

### 1.3.2 FGFR3-Mutation

Der Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3) spielt eine wesentliche Rolle bei der enchondralen Ossifikation [55]. Die aktivierende FGFR3-Mutation führt zu einer verminderten Proliferation und Hypertrophie der Chondrozyten [40]. Dadurch kommt es zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus dem Zellzyklus. Dies hat eine verminderte Knorpelproliferation und eine erhöhte Osteogenese zur Folge. Zudem aktiviert FGFR3 die Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) [11, 47, 52]. Diese stimuliert unter anderem den *von-Willebrand* Faktor. Als Folge dessen kommt es zu einem Einwandern von Gefäßendothelzellen im Bereich der Synchondrosen samt einer erhöhten Vaskularisierung. Des Weiteren werden über diverse Mediatoren die Osteoblasten und die Osteoprogenitorzellen aktiviert. So hat die FGFR3-Mutation eine Fusion der Ossifikationszentren, einen vorzeitigen Schluss der Synchondrosen sowie eine akzelerierte Knochenbildung zur Folge [47, 85, 89]. Dadurch bleibt das Wachstum insbesondere des Os occipitale und des Os sphenoidale und der beteiligten Synchondrosen aus [47]. Da diese Knochen und Knochenverbindungen wesentliche Bestandteile der Schädelbasis sind, kommt es konsekutiv zu einer verminderten Schädellänge und zu einem verringerten Durchmesser des Foramen magnum [45, 50, 62, 85].

### 1.3.3 Ventrikulomegalie und Foramen magnum-Stenose

Das menschliche Gehirn und das Rückenmark werden von Liquor umspült, einem abgepressten Ultrafiltrat des Bluts, das vom Plexus choroideus gebildet wird. Täglich werden etwa 500ml produziert, wobei sich lediglich 150ml im Liquorraum befinden. Der überschüssige Liquor wird ins Blut resorbiert. Dies geschieht über die Arachnoidalzotten, die den Liquor in das venöse System der harten Hirnhaut leiten. Über die Sinus durae matris gelangt das Blut durch das Foramen jugulare an der Schädelbasis in die V. Jugularis [78].

Durch die Enge der Foramina jugularia kommt es zu einem venösen Überdruck, sodass der Liquor nicht mehr ausreichend resorbiert werden kann [7, 62, 74]. All dies führt zu einem erhöhten Liquorvolumen, was eine Erweiterung der inneren Liquorräume (Ventrikulomegalie) zur Folge hat. Von Pauli et al. wurde postuliert, dass die Enge des Foramen magnum für die Vertebralarterien zu einer verminderten arteriellen Blutzufuhr mit Gefahr der Hirnstammhypoxie und Apnoen führen kann [57].

Bei den meisten Patienten mit Achondroplasie wird ein Makrozephalus beschrieben [27]. Zu unterscheiden ist hierbei zwischen einem Makrozephalus mit Ventrikulomegalie bei normalem intrakraniellen Druck (10-19cm/H<sub>2</sub>O) [43] und übermäßiger extra-axialer Flüssigkeit und einem symptomatischen Hydrozephalus [57].

Die Ventrikulomegalie bei Achondroplasie ist durch eine Erweiterung der Seitenventrikel und des III. Ventrikels charakterisiert, jedoch ist der IV. Ventrikel meist unauffällig. Es gibt bislang

keinen Konsens zu objektiven Parametern zur Indikationsstellung einer Dekompressionsoperation [36, 57, 60, 66].

Darüber hinaus wird auch die charakteristische Verengung und Verformung des Foramen magnum bei Achondroplasie als Ursache einer Behinderung der Liquorzirkulation vermutet. Durch eine Stenose des Foramen magnum kann es zu einer verminderten Zirkulation bzw. einem verminderten spinalen Abfluss des Liquors kommen. Kommt es nun infolgedessen zu einer intrakraniellen Drucksteigerung, kann dies zu neurologischen Symptomen führen. Diese äußern sich durch Schlafapnoe, Atemaussetzer, schlaffen Muskeltonus, Schluckbeschwerden, asymmetrische Körperbewegungen sowie verzögertes Erreichen motorischer Meilensteine [48, 57, 64, 73, 75, 81, 83, 91]. In besonders gravierenden Fällen kann es durch die zentrale Schlafapnoe zum plötzlichen Kindstod kommen [57, 61, 83].

Durch das Foramen magnum verlaufen lebenswichtige Strukturen, u.a. der Hirnstamm, die Meningen, der Nervus accessorius und die Vertebralarterien. Bei einer Verengung der Schädelbasis mit veränderter Anatomie des Foramen magnum wird infolge der Rückenmarkskompression eine Myelopathie im Bereich des kraniozervikalen Übergangs beobachtet [84, 87].

#### **1.3.4 Schlafapnoe**

Es ist bekannt, dass Achondroplasiepatienten eine erhöhte Inzidenz an Atemstörungen haben [61]. Insbesondere werden obstruktive, gemischte und zentrale Schlafapnoen beschrieben. Für die Schlafapnoe werden insbesondere die verengten Atemwege, infolge Hypoplasie und Weichteilschwellungen [75, 91], und ein schlaffer Muskeltonus [73] verantwortlich gemacht. Die Kausalität zwischen der Foramen magnum-Stenose und der zentralen Schlafapnoe ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings werden die Verengung des kraniozervikalen Überganges sowie die oben beschriebene Kompression der Vertebralarterien als entscheidende Faktoren diskutiert [64].

Die Schlafapnoe wird als wichtiger Parameter für die Indikation der Foramen magnum Dekompression [9, 60, 66, 83] diskutiert. Hierbei wird als Hauptursache der Hypopnoe die Kompression der Vertebralarterien vermutet. Diese führt zu einer Hypoxie des zentralen Atemzentrums in der Medulla oblongata bis zu einer irreversiblen zentralen Apnoe [57]. Die Enge des Foramen magnum ist für eine Risikoabwägung nicht ausreichend [9, 60, 65, 83].

Gegenwärtig werden sowohl eine Stenose des Foramen magnum als auch zentrale Schlafapnoen und/ oder neurologische Auffälligkeiten für die Indikation zur Dekompression gefordert [57, 83].

## 1.4 Chiari-Malformation

Als Chiari-Malformation werden krankhafte Veränderungen des Cerebellum, der Medulla oblongata und des Pons bezeichnet. Diese Veränderungen werden in vier Untergruppen eingeteilt, wobei die Achondroplasie zu einer sekundären Typ I Malformation führen kann. Hierbei kommt es durch eine verkleinerte hintere Schädelgrube und normal großem Kleinhirn und Pons zu einem Größenmissverhältnis. Zudem tritt ein Tiefstand der Kleinhirntonsillen auf. Auch dadurch kann es zu einer Störung der Liquorzirkulation und zu einer Abklemmung neuronaler Strukturen kommen.

Die ersten Symptome treten meist in der ersten bis vierten Lebensdekade auf. Es werden typische Hirnstamm- und Kleinhirnzeichen beschrieben, die bei Anstrengung und Valsalva-Manövern deutlicher werden. In einzelnen Fällen kann eine Syringomyelie (Höhlenbildung in der grauen Substanz des Myelon) auftreten [80].

Denkbar wäre, dass es durch die verkleinerte hintere Schädelgrube zu einer Volumenreduktion des IV. Ventrikels käme. Zudem könnte es in Folge des Platzmangels des Kleinhirns zu einem steileren Winkel des Tentorium cerebelli kommen [62]. Das Tentorium cerebelli ist eine Duplikatur der Dura mater und verläuft zwischen dem Okzipitallappen und dem Cerebellum.

## 1.5 Therapieoptionen

### 1.5.1 Medikamente

Eine Heilung der Achondroplasie ist nicht möglich, vielmehr fokussiert sich die Therapie auf den Umgang mit Symptomen und der Vorbeugung von Komplikationen [79].

Die Ursache der Achondroplasie liegt in einer gain-of-function Mutation des FGFR-3 [70], sodass sich die Entwicklung einer medikamentösen Therapie auf diesen Rezeptor und die durch FGFR-3 ausgelöste Signalkaskade konzentriert [79]. Neben der Entwicklung neuer Wirkstoffe wurden auch zugelassene Medikamente (‘drug repurposing’) im Tiermodell erfolgreich getestet. Mit Statinen konnte im Achondroplasie-Mausmodell eine Zunahme der Schädelgröße beobachtet werden - die genaue Wirkungsweise ist noch ungeklärt, wohl wird aber der Abbau von FGF verstärkt [86]. Ob diese Therapie für Kinder geeignet und sicher genug ist, wurde bisher nicht publiziert [79].

Als weitere Therapieoption wird an Meclozin, einem Antihistaminikum, geforscht. Meclozin stimuliert die Chondrozytenproliferation und -differenzierung [46] und fördert somit das Knochenwachstum [47]. Auch hier sind die potenziellen Nebenwirkungen und die Sicherheit der Therapie bei Kindern noch nicht ausreichend geklärt [79].

Tyrosinkinase-Inhibitoren werden in der Krebstherapie erfolgreich eingesetzt [21] und lindern Beobachtungen zufolge den Achondroplasie-typischen Phänotyp bei Mäusen [20, 31, 39]. Allerdings sind die zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren unspezifisch [39] und müssen in klinischen Studien bei Achondroplasie noch weiter erforscht werden [79].

Als kausaler Therapieansatz bei Achondroplasie wurde ein löslicher Rezeptor (sFGFR3) entwickelt. Dieser verhindert, dass der FGF-Ligand an den FGFR3 bindet [19]. Eine Inhibition des Knochenwachstums konnte damit im Mausmodell verhindert werden [77]. Bei den Mäusen zeigte sich eine Reduktion der Rückenmarkskompression sowie der Atemschwierigkeiten [79].

Bereits in klinischen Studien der Phase 2 und 3 wird ein Analogon des C-natriuretischen Peptids (CNP) untersucht [38, 68]. CNP modifiziert über eine Guanylcyclase die enchondrale Ossifikation. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass das CNP in der Lage ist, den Signalweg der MAPK zu inhibieren [10, 89]. Dadurch kommt es zu einer gesteigerten Synthese der extrazellulären Matrix im Knorpel, insbesondere des Aggrecan (ein Proteoglycan im Knorpelgewebe) und des Kollagen X (faserbildendes Protein), sowie zu einer Vergrößerung der Chondrozyten. Die Dicke der Synchronrose nimmt zu und der vorzeitige Schluss der Synchronrose kann verzögert werden. Eine Ossifikation wird nicht verhindert, jedoch zeitlich nach hinten verschoben [85, 89]. Im Mausmodell zeigte sich ein verstärktes Knochenwachstum sowie eine Zunahme der Größe des Foramen magnum [32, 88]. Auch im Affenmodell zeigten sich positive Effekte [82]. Da bei Achondroplasiepatienten möglicherweise eine natürliche Resistenz gegenüber CNP besteht [54], wäre eine externe Substitution eine vielversprechende Therapieoption [79].

In einer offenen Dosis-Eskalationsstudie der Phase 2 mit sequentiellen Kohorten wurden bereits die Neben-/Wirkungen von modifiziertem humanen CNP (BMN-111/Vosoritide von *BioMarin Pharmaceutical*) bei Kindern mit Achondroplasie für 24 Monate beobachtet und bewertet [68]. Dabei zeigte sich, dass das Medikament gut vertragen wurde und es zu keiner schnellen Toleranzentwicklung kam. Als Hauptnebenwirkung wird die lokale Reizung der Einstichstelle beschrieben. Die gleiche Arbeitsgruppe stellte auf einem Kongress ein Zwischenergebnis nach 30 Monaten vor. Der Ausgangswert der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit lag bei 4,04 cm/Jahr. Nach täglicher subkutaner Injektion von 15µg/kg BMN-111/Vosoritide über 24 Monate zeigte sich eine mittlere Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit um 1,58 cm/Jahr. Der Z-Wert der Körpergröße lag anfangs bei -4,61 und stieg unter täglicher subkutaner Injektion von 15µg/kg BMN-111/Vosoritide über 24 Monate um +0,88. Zudem verbesserte sich auch das Verhältnis zwischen der oberen und unteren Körperhälfte leicht (-0,08) [30].

Diese Daten bestärken die weitere Forschung am BMN-111/Vosoritide zur Therapie der Achondroplasie bei Kindern, sodass eine Zulassungsstudie von *BioMarin Pharmaceutical* läuft. In dieser Phase 3-Studie wurden die Effizienz und Sicherheit von BMN-111/Vosoritide bei 124 Kindern mit Achondroplasie untersucht. Es handelte sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie. Der primäre Endpunkt war der Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeit nach einem Jahr täglicher subkutaner Injektion von 15µg/kg BMN-111 mit der Placebogruppe. Als weitere Endpunkte wurden unter anderem der Vergleich des Z-Wertes der Körpergröße und das Verhältnis zwischen der oberen und unteren Körperhälfte bei Therapie mit BMN-111 zur Placebogruppe nach einem Jahr sowie die Pharmakokinetik und -dynamik des BMN-111 definiert. Die Studie wurde 2019 beendet, eine Publikation liegt aktuell (August 2020) noch nicht vor. [1]

### 1.5.2 Operationsindikation bei Foramen magnum-Stenose

Bislang gibt es keine objektivierbaren Parameter oder eine standardisierte Vorgehensweise bei Kindern mit Achondroplasie hinsichtlich einer Operationsindikation bei einer Foramen magnum-Stenose [9, 57, 60, 61].

In Zusammenschau von anatomischen, neurologischen und respiratorischen Auffälligkeiten wird individuell entschieden, ob neurochirurgisch interveniert werden sollte [57].

Bei einer kraniozervikalen Kompression des Rückenmarks mit Stenose des Foramen magnum und gleichzeitig bestehenden Symptomen wie zentraler Hypopnoe und Muskelhypotonie kann eine suboccipitale Dekompression durchgeführt werden [34, 51, 57, 60, 66]. Ziel ist es schwerwiegende Atemprobleme [64] zu reduzieren [2, 22].

Bei weniger als 5% der Kinder mit Achondroplasie besteht ein therapiebedürftiger Hydrozephalus [58]. Dabei manifestiert sich dieser selten perakut, vielmehr beginnen die Symptome schleichend und sind eher unspezifisch [57]. Besteht ein symptomatischer Hydrozephalus, so kann ein ventrikuloperitonealer Shunt gelegt werden [36, 57]. Dieser kann mit Komplikationen einhergehen, weswegen man bei asymptomatischen Patienten zu einer abwartenden ('watch-and-wait') Betreuung tendiert [36, 66].

Bei oben beschriebener Genese der Ventrikulomegalie und einem möglicherweise daraus resultierenden Hydrozephalus wäre eine juguläre Foraminotomie eine nachvollziehbare Vorgehensweise, diese wurde bereits erfolgreich durchgeführt [44]. Dennoch ist die juguläre Foraminotomie bislang keine Standardprozedur [57] - ebenso wenig wie die endoskopische Ventrikulostomie, welche auch schon erfolgreich durchgeführt wurde [16, 76].

Trotz der verschiedenen OP-Möglichkeiten sind sich die Experten darin einig, dass bei nicht-symptomatischen Kindern zunächst nicht operiert werden soll [36, 60, 66].

## 1.6 Bildgebende Diagnostik - Magnetresonanztomografie

Die Magnetresonanztomografie (MRT) erstellt Schnittbilder mittels Hochfrequenzimpulsen und eines starken Magnetfeldes.

### 1.6.1 Physikalische Grundlagen

Bestehen Atomkerne aus einer ungeraden Anzahl an Protonen und Neutronen, so besitzen diese einen Spin (Eigendrehimpuls). Wasserstoff besteht normalerweise lediglich aus einem Proton. Zudem ist es als Grundlage des Wassermoleküls das häufigste Element im menschlichen Körper.

Rotiert Ladung, so entsteht ein magnetischer Dipol. Folglich werden Atomkerne durch den Spin zu winzigen Magneten. Daher bedient sich das MRT der magnetischen Eigenschaften des Wasserstoffatoms.

Legt man nun ein starkes Magnetfeld an, so richten sich diese winzigen Magneten entlang des äußeren Magnetfeldes aus. Es kommt zu einer Longitudinalmagnetisierung.

Um die Feldlinien führen die Atomkerne Kreisbewegungen aus, eine sogenannte Präzisionsbewegung. Die Frequenz, mit der sich die Atomkerne bewegen, wird als Larmorfrequenz bezeichnet.

### 1.6.2 T1- und T2-Relaxation

Legt man nun senkrecht zum Magnetfeld einen Hochfrequenzimpuls an, so wird die Kreisbewegung der Atomkerne synchronisiert.

Aus der Longitudinalmagnetisierung wird eine Transversalmagnetisierung. Schaltet man den Hochfrequenzimpuls wieder ab, verlieren die angeregten Atomkerne ihre phasensynchrone Kreisbewegung (T2-Relaxation). Diese richten sich erneut entlang der Längsachse des äußeren Magnetfeldes aus (T1-Relaxation).

Während der Relaxation kommt es zu Signalveränderungen, die die Empfangsspulen des MRT messen können.

Kann ein Gewebe die Transversalrelaxation relativ lange erhalten, so stellen sich diese Bereiche in T2-gewichteten MRT-Bildern hell dar. Diese Bereiche werden als hyperintens bezeichnet.

Im Zuge der pathologischen Verknöcherung der Schädelbasis kann es zu einer Verengung des Foramen magnum kommen. Diese wiederum kann zu einer kraniozervikalen Kompression führen. Diese zeigt sich unter Umständen als Veränderungen im Myelon und im Liquorraum. Da sich Weichteilstrukturen im MRT gut darstellen lassen, wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich MRT-Bilder analysiert. Da ein besonderes Augenmerk auf dem Liquor-

raum liegt, der sich durch sein hyperintenses Signal gut in T2-gewichteten Bildern abgrenzen lässt, wurden diese Sequenzen zur Analyse genutzt.

## **1.7 Zielsetzung**

Ziel dieser Arbeit ist es, morphologische Veränderungen des Rückenmarks und das Volumen vom Myelon im Bereich des kraniozervikalen Übergangs, sowie des 3. und des 4. Ventrikels zu analysieren, um weitere Kriterien für eine kraniozervikale Dekompressionsoperation zu erhalten.

cMRT-Bilder wurden mittels der Analysesoftware der Firma *Dornheim Medical Images GmbH* bei Kindern mit und ohne Achondroplasie vermessen und miteinander verglichen.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiengruppe**

Untersucht wurden MRT-Aufnahmen von Kindern mit Achondroplasie und einer Vergleichsgruppe. Bilddateien wurden von Behandlern, Eltern bzw. Sorgeberechtigten der Achondroplasiekinder zur Zweitbeurteilung zur Verfügung gestellt. Entsprechend der Stellungnahme der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät ist eine Auswertung von gespeicherten Daten gemäß Arzt-Patienten-Vertrag des Universitätsklinikums, den Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg, Anstalt öffentlichen Rechts (A.ö.R) i. d. a. F., über den § 16 (5) statthaft.

#### **2.1.1 Achondroplasiepatienten**

Bei den Achondroplasiepatienten handelt es sich um ein deutschlandweites Kollektiv mit gesicherter FGFR-3-Mutation. Die vorliegende Studie umfasst insgesamt 29 Teilnehmer, davon sind zehn männlich und 19 weiblich. Bei manchen Kindern wurden im Verlauf mehrere Aufnahmen gemacht. Eine Übersicht zu Geschlecht, Jahr der Untersuchung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung gibt Tab. 1.

#### **2.1.2 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe besteht aus Kindern ohne Achondroplasie, die an der Universitätsklinik Magdeburg ein cMRT erhielten. Die Kontrollgruppe besteht insgesamt aus 17 Knaben und neun Mädchen. Bei einem Knaben (vgl. männlich V) erfolgte sowohl im Alter von drei Jahren und sechs Monaten als auch mit vier Jahren und sieben Monaten jeweils eine MRT-Untersuchung. Ein Mädchen (vgl. weiblich IX) erhielt jeweils eine MRT-Untersuchung mit elf Jahren und acht Monaten sowie mit zwölf Jahren.

Tabelle 1: Kinder mit Achondroplasie nach Geschlecht, Jahr der Untersuchung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

<u>Patient</u>	<u>Jahr der MRT-Untersuchung</u>	<u>Alter in Jahren</u>
<b>männlich n= 10</b>		
1	2012	0,7
2	2009	1,06
2	2009	1,93
3	2005	1,44
4	1999	1,58
4	2000	2,4
4	2001	2,94
5	2010	3,59
6	1999	3,6
6	2000	5,1
6	2009	14,35
7	2003	7,16
8	2000	10,23
9	2002	13,01
10	2012	28,85
<b>weiblich n= 19</b>		
1	2000	0,34
1	2005	5,15
1	2005	5,32
2	2005	0,79
3	2008	1
4	2004	1,03
4	2006	2,58
5	2004	2,12
6	2003	2,26
7	2004	2,28
8	2005	2,42
9	2000	2,49
9	2001	3,63
9	2004	6,37
10	2001	2,61
11	2012	3,49
11	2012	4
12	2000	4
13	2004	1,03
13	2007	4,18
14	2002	4,25
15	1999	1,5
15	2002	4,83
16	2004	5,33
17	2000	9,39

<u>Patient</u>	<u>Jahr der MRT-Untersuchung</u>	<u>Alter in Jahren</u>
18	2011	18,15
19	2005	24,53

Tabelle 2: Kinder der Kontrollgruppe nach Geschlecht, Jahr der Untersuchung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung

<u>Patient</u>	<u>Jahr der MRT-Untersuchung</u>	<u>Alter in Jahren</u>	<u>Diagnose</u>
<b>männlich n= 17</b>			
I	2015	0,2	z.A. Lymphangiom der Zunge
II	2015	0,4	horizontaler Nystagmus
III	2015	0,75	Hämangiom rechte Wange
IV	2015	1,74	muskuläre Hypotonie
V	2015	3,55	Verlaufskontrollen bei Z.n. Neuroblastom
V	2016	4,62	
VI	2016	4,35	z.A. atypischer Arterie
VII	2014	6,06	Wachstumshormonmangel
VIII	2016	7,05	Sturz auf Kopf
IX	2016	7,48	Entwicklungsverzögerung
X	2015	8,19	Entwicklungsverzögerung
XI	2015	8,29	Entwicklungsverzögerung
XII	2015	8,99	Entwicklungsverzögerung
XIII	2016	9,50	Sturz auf Kopf
XIV	2015	10,01	Cephalgie
XV	2015	13,86	Cephalgie
XVI	2015	15,09	pathologisches EEG
XVII	2015	15,5	Z.n. Orbitabodenfraktur
<b>weiblich n= 9</b>			
I	2015	0,29	Horner-Syndrom
II	2015	0,96	generalisierter Krampfanfall
III	2015	2,36	Strabismus konvergens
IV	2016	2,72	Entwicklungsverzögerung
V	2016	4,42	generalisierter Krampfanfall
VI	2016	5,355	Pansinusitis
VII	2015	5,82	fokaler Fieberkrampf
VIII	2015	7,11	randunscharfe Pupillen
IX	2015	11,74	Sturz auf Kopf
IX	2015	12,00	Sturz auf Kopf

## 2.2 Dornheim Segmenter®

Dornheim Medical Images GmbH ist eine in Magdeburg ansässige Firma, die sich vorrangig auf die Darstellung und Aufbereitung medizinischer Volumendatensätze spezialisiert hat [13]. Mittels der Software *Dornheim Segmenter®* ist es unter anderem möglich, 3D-Modelle von DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine)-Daten zu erstellen. Zudem stehen zahlreiche Vermessungsmöglichkeiten zur Verfügung [14].

### 2.2.1 Dornheim Segmenter® am Beispiel des Myelon

Im Folgenden wird die Arbeit mit dem *Dornheim Segmenter®* exemplarisch am Myelonabschnitt von der Unterkante des Cerebellum bis zur Unterkante des ersten Halswirbels ausführlich erklärt. Selbstverständlich ermöglicht die Software viele weitere Anwendungen. Im Verlauf werden jedoch nur die studienrelevanten Einsatzmöglichkeiten erklärt. Die eingefügten Bilder sind Screenshots, die während der Vermessung aufgenommen wurden. Im folgenden Bild ist die Bedienoberfläche des *Dornheim Segmenter®* dargestellt.



Abbildung 2: Bedienoberfläche des Dornheim Segmenters®

Zur genaueren Messung und Betrachtung wird an die zu untersuchende Struktur herangezoomt. Mit der linken Maustaste wird das Feld "Zeichnen" angeklickt. Anschließend wird mit

der Maus bei gedrückter linker Maustaste das Areal umfahren. Ist das zu untersuchende Areal markiert, wird über den Intensitätsbereich die gewünschte Bandbreite an Graustufen gewählt. In der Messung werden nun ausschließlich die Bereiche berücksichtigt, die umfahren wurden und grün markiert sind.

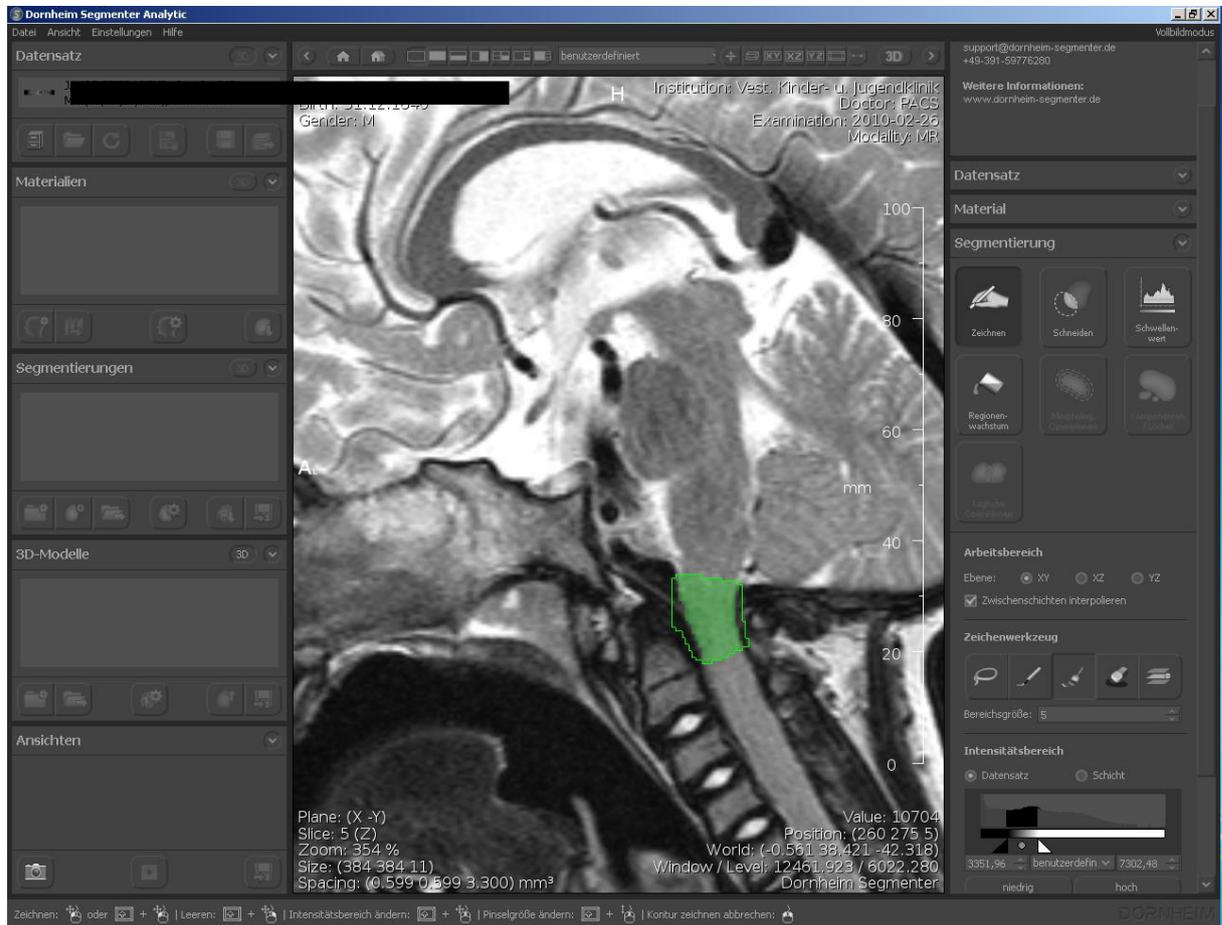


Abbildung 3: exemplarisch ausgewählter Myelonabschnitt zur Darstellung der Vermessung mittels Dornheim Segmente®

Klickt man das Bild mit der linken Maustaste an und scrollt hoch oder herunter, so werden die übrigen MRT-Schichten angezeigt. Das oben beschriebene Prozedere wird in allen Schichten durchgeführt, in denen der gewünschte Myelonabschnitt dargestellt ist. Ist der zu untersuchende Myelonabschnitt in allen Schichten markiert, kann das 3D-Modell erstellt werden. Dabei wird das entsprechende Feld mit der linken Maustaste angeklickt. Um das 3D-Modell zu erzeugen, können verschiedene Eigenschaften ausgewählt werden.

Die Subvoxelgenauigkeit ermöglicht eine präzisere Darstellung und Messung. Korrigiert man die Anisotropie, so reduzieren sich die Störfaktoren. Die leichte Glättung führt zu einer besseren Darstellung des 3D-Modells. Diese Eigenschaften wurden für alle erzeugten 3D-Modelle übernommen.

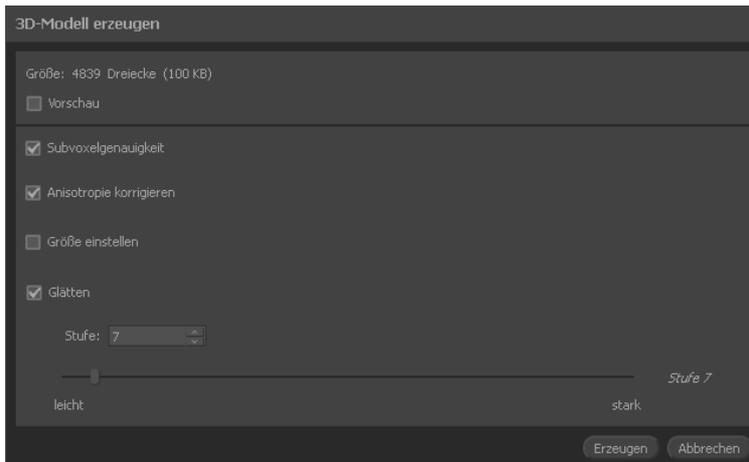


Abbildung 4: Erzeugen des 3D-Modells durch den Dornheim Segmenter®

Ist das 3D-Modell erstellt, kann man sich an der rechten Bildschirmseite unter "Analyse" diverse Messgrößen anzeigen lassen. Bei der vorliegenden Studie wurde das Volumen in  $\text{mm}^3$  analysiert.

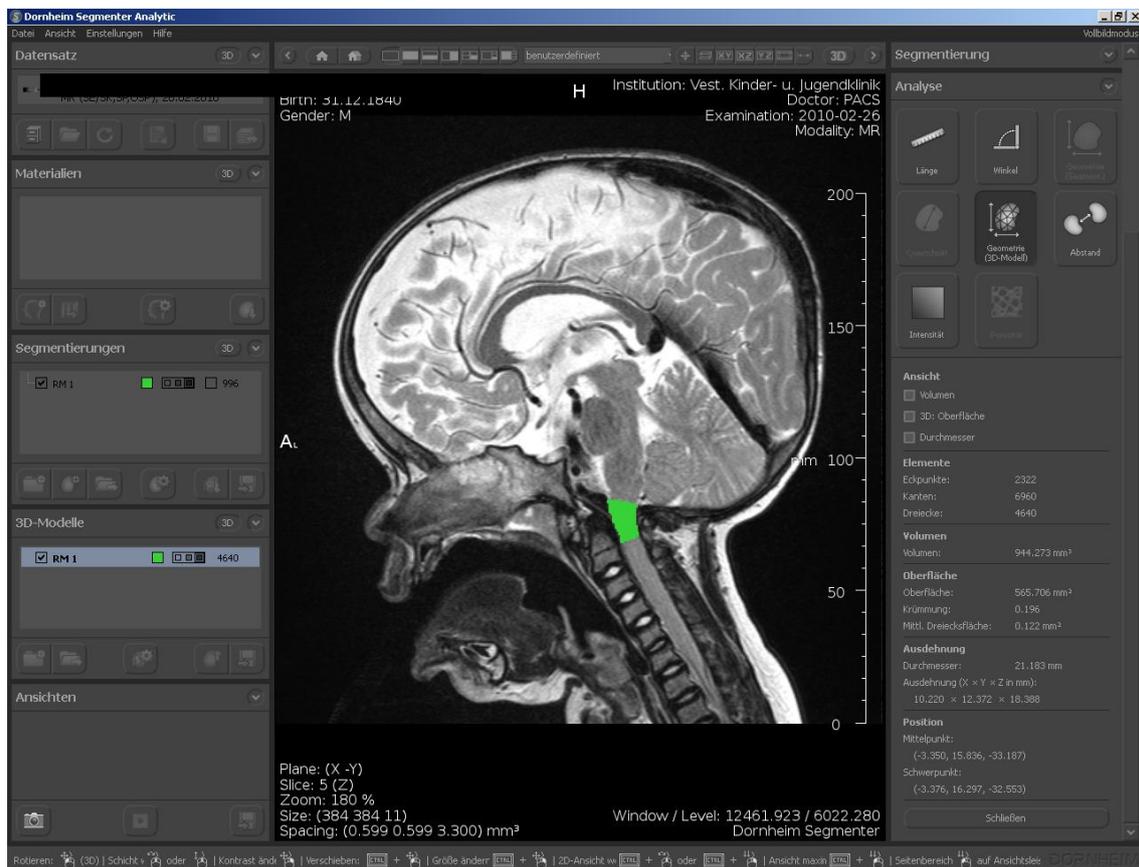


Abbildung 5: Darstellung der Messgrößen des exemplarisch ausgewählten Myelonabschnitts durch den Dornheim Segmenter®

Eine jede Struktur wurde fünf Mal vermessen, sodass fünf verschiedene Volumenangaben entstanden. Aus diesen fünf Volumina wurde jeweils der Mittelwert ermittelt. Dieser wurde für die statistischen Analysen und Diagramme verwendet.

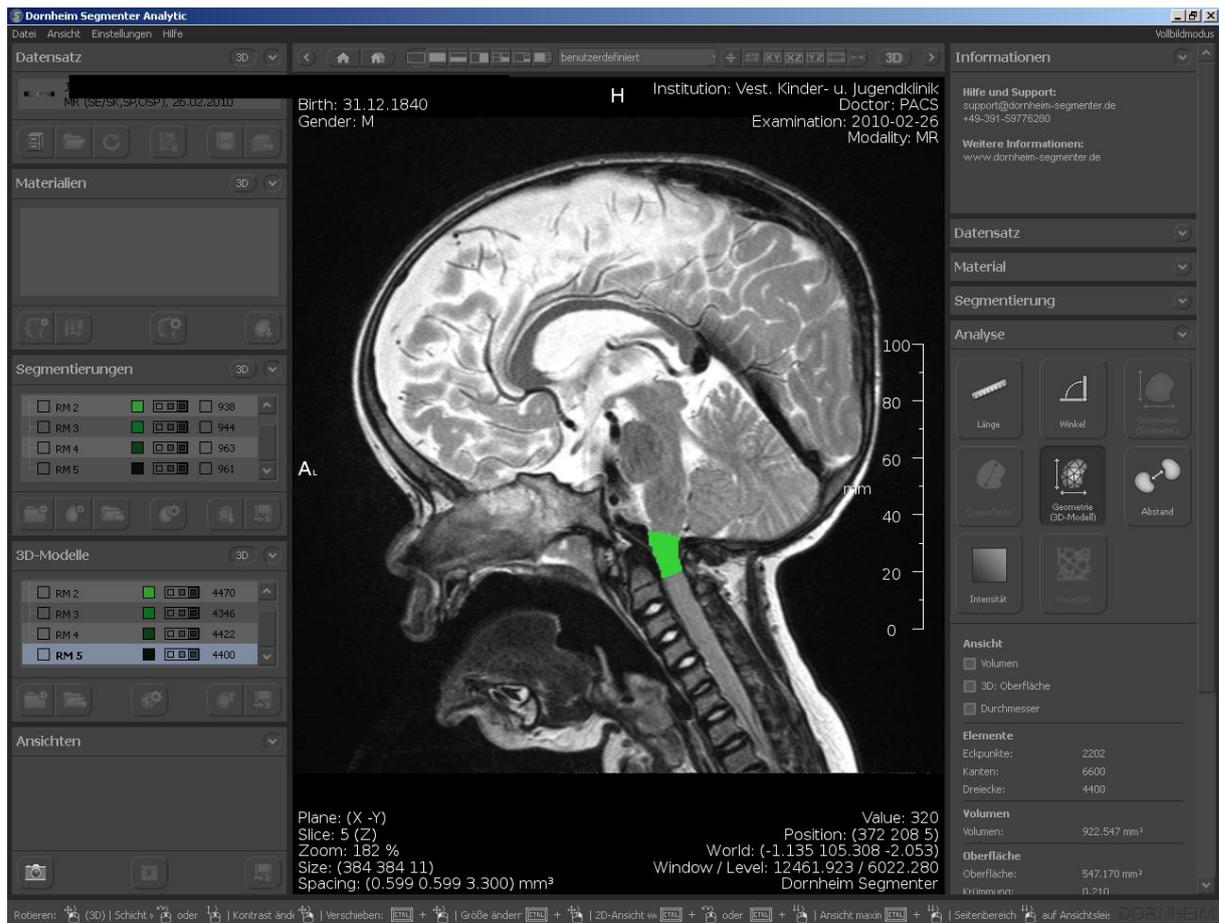


Abbildung 6: Im linken Bildteil sind die fünfmaligen Messungen des Myelon II angegeben, mittels derer die Reproduzierbarkeit des Dornheim Segmenters® belegt wird.

## 2.3 Vermessene Hirnstrukturen

Insgesamt wurden acht verschiedene Hirnstrukturen vermessen:

- Myelon I: Unterkante Pons bis Unterkante dritter Halswirbel
- Myelon II: Unterkante des Cerebellums bis Unterkante erster Halswirbel
- Foramen magnum
- Seitenventrikel
- III. Ventrikel
- IV. Ventrikel
- hintere Schädelgrube
- Winkel des Tentorium

Da die genannten Hirnstrukturen nicht bei allen Kindern bzw. allen cMRT-Aufnahmen vollständig darstellbar waren, variiert die Zahl der Messungen je nach Hirnstruktur.

## 2.4.2 Myelon I

Initial wurde ein großer Abschnitt des Myelon gewählt, der von der Unterkante der Pons bis zur Unterkante des dritten Halswirbels reicht. Diese Strukturen sind im MRT gut darstellbar und lassen eine reproduzierbare Messung zu.

Bei der visuellen Festlegung der anatomischen Strukturen des Myelon wurden sagittale Schnittbilder verwendet.



Abbildung 7: Messbereich des Myelon I - Unterkante Pons bis Unterkante dritter Halswirbel

Der Myelonabschnitt I wurde bei 24 Kindern mit Achondroplasie vermessen, bei acht Knaben und 16 Mädchen. Da vier Kinder im Verlauf mehrfach kontrolliert wurden, standen insgesamt 31 Datensätze zur Verfügung. Dabei wurde ein Mädchen im Alter von zwei Jahren und sechs Monaten, drei Jahren und sieben Monaten sowie mit sechs Jahren und vier Monaten vermessen (vgl. weiblich 9). Ein weiteres Mädchen erhielt jeweils im Alter von einem Jahr sowie mit vier Jahren und einem Monat ein cMRT (vgl. weiblich 13). Ein drittes Mädchen wurde mit vier Monaten, fünf Jahren und einem Monat sowie mit fünf Jahren und vier Monaten vermessen (vgl. weiblich 1); ein Junge mit einem Jahr und sieben Monaten, zwei Jahren und vier Monaten sowie knapp drei Jahren (vgl. männlich 4).

### 2.4.3 Myelon II

Zusätzlich wurde ein Teilabschnitt des Myelon vermessen, der von der Unterkante des Cerebellums bis zur Unterkante des ersten Halswirbels reicht. Bei diesem Myelonabschnitt wird das Volumen der Region unmittelbar ober- und unterhalb des Foramen magnum gemessen. Auch hier wurden wieder gut darstellbare Strukturen als Begrenzung gewählt.

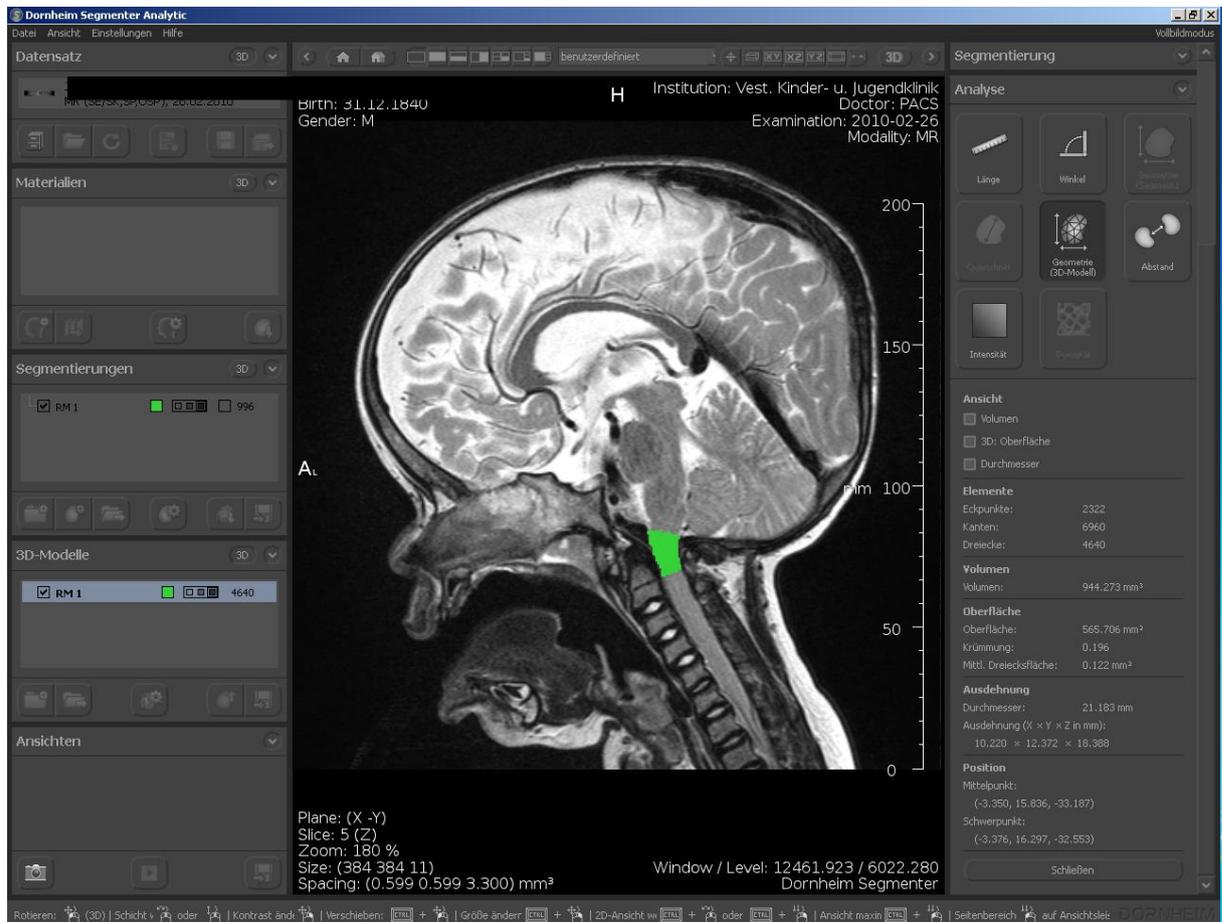


Abbildung 8: Messbereich des Myelon II - Unterkante Cerebellum bis Unterkante erster Halswirbel

Der Myelonabschnitt II wurde bei einer Subgruppe der gleichen Kohorte bei 15 Kindern, fünf Knaben und zehn Mädchen, mit Achondroplasie vermessen. Durch Verlaufskontrollen konnten 21 Messungen erhoben werden.

Dabei wurden insgesamt drei Mädchen im Verlauf kontrolliert: eine mit zwei Jahren und sechs Monaten sowie mit sechs Jahren und vier Monaten (vgl. weiblich 9), eine zweite (vgl. weiblich 4) mit einem Jahr sowie zwei Jahren und sechs Monaten und ein drittes Mädchen mit einem Jahr und sechs Monaten sowie vier Jahren und neun Monaten (vgl. weiblich 15). Zudem erhielt auch ein Knabe Verlaufskontrollen mit drei Jahren und sieben Monaten, fünf Jahren und einem Monat sowie 14 Jahren und vier Monaten (vgl. männlich 6). Bei der Kontrollgruppe wurden 25 Kinder vermessen, 16 Knaben und neun Mädchen. Insgesamt konnten 27 MRT-Datensätze vermessen werden, da von 2 Kindern mehrere Aufnahmen vorla-

gen: ein Mädchen mit elf Jahren und acht Monaten sowie mit zwölf Jahren (vgl. weiblich IX) und ein Knabe mit drei Jahren und sechs Monaten sowie mit vier Jahren und sieben Monaten (vgl. männlich V).

#### 2.4.4 Foramen magnum

Auch bei der Volumenmessung des Foramen magnum kamen sagittale Schnittbilder zum Einsatz.



Abbildung 9: Messbereich des Foramen magnum

Abermals wurden aus der gleichen Kohorte acht Knaben und 16 Mädchen mit Achondroplasia vermessen. Insgesamt standen 31 Datensätze zur Verfügung. Dabei wurden die gleichen Kinder inklusive Verlaufskontrolle wie beim Myelon I vermessen. Die Kontrollgruppe wurde diesbezüglich nicht untersucht.

## 2.4.5 Seitenventrikel

Der Seitenventrikel wurde mit Hilfe transversaler Schnittbilder vermessen.

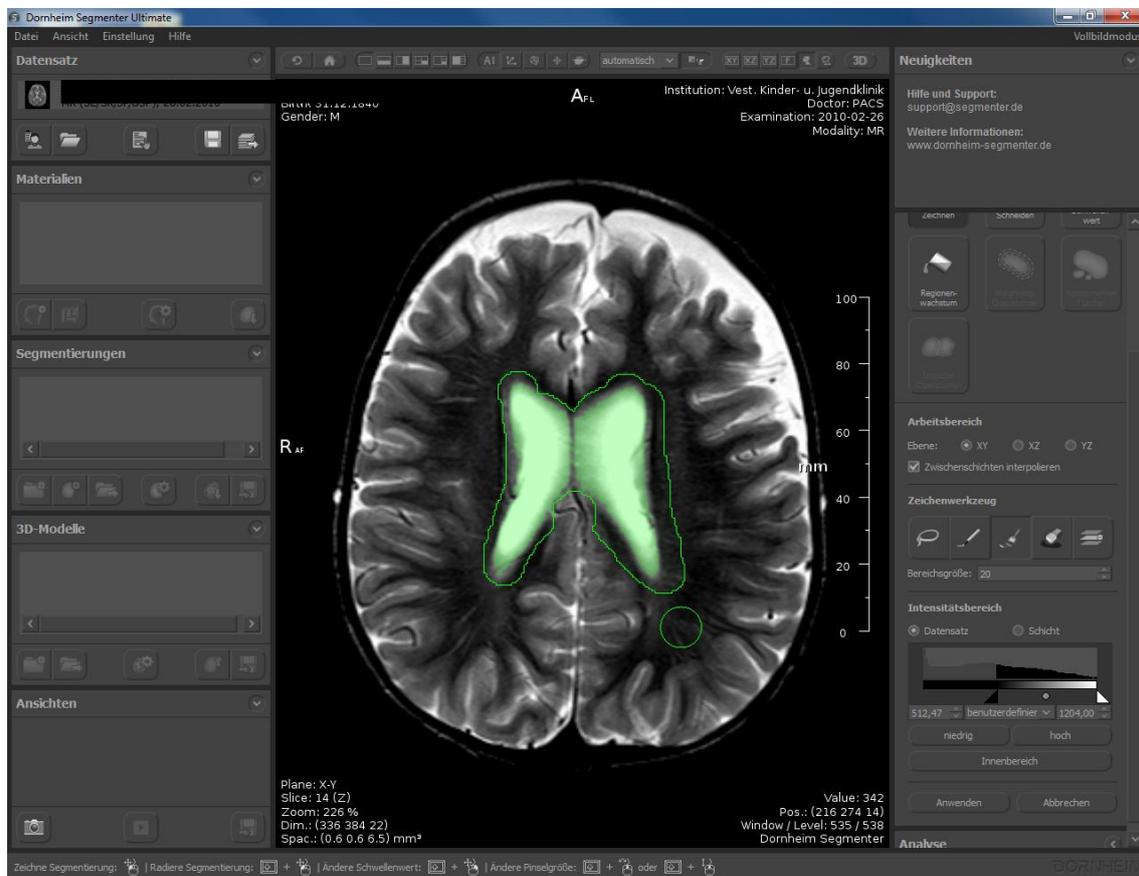


Abbildung 10: Messbereich des Seitenventrikel mit Cursor der Dornheim Segementer® Software (grüner Kreis)

Der Seitenventrikel war auf zwei Datensätzen in Gänze abgebildet, bei einem Knaben und bei einem Mädchen. Bei den weiteren Untersuchten war das MRT auf den kraniozervikalen Übergang beschränkt, eine Darstellung der kompletten Seitenventrikel fehlte.

## 2.4.6 III.Ventrikel

Bei dem III. Ventrikel erfolgte die Vermessung anhand transversaler Schnittbilder.

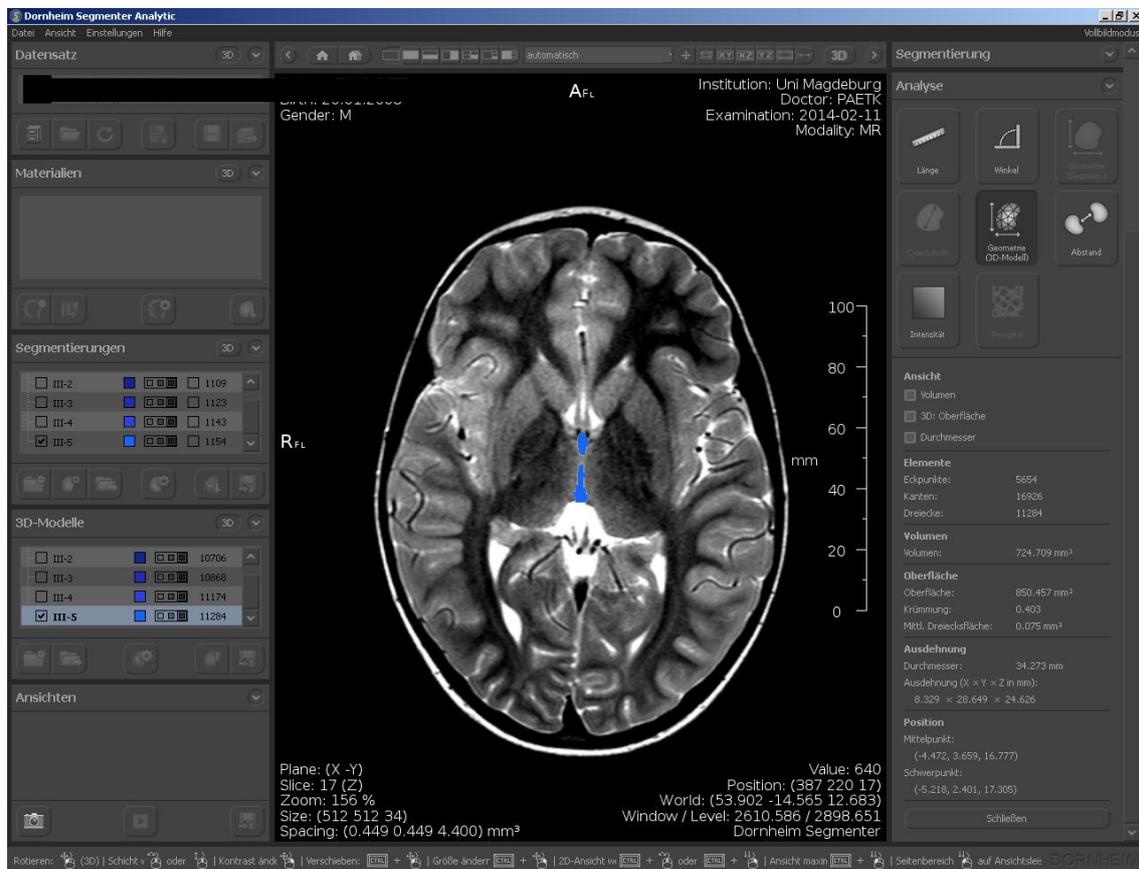


Abbildung 11: Messbereich des III. Ventrikels

Es konnten sechs Kinder mit Achondroplasie vermessen werden, zwei Knaben und vier Mädchen. Insgesamt wurden acht Datensätze ausgewertet, da ein Mädchen im Verlauf mit drei Jahren und fünf Monaten sowie mit knapp vier Jahren kontrolliert wurde (vgl. weiblich 11) und ein Knabe mit einem Jahr und knapp zwei Jahren Verlaufskontrollen erhielt (vgl. männlich 2).

Bei der Kontrollgruppe wurden neun Knaben und drei Mädchen vermessen, wobei 13 MRT-Datensätze zur Verfügung standen. Hierbei wurde ein Knabe mit drei Jahren und sechs Monaten sowie mit vier Jahren und sieben Monaten kontrolliert (männlich V).

### 2.4.7 IV. Ventrikel

Bei der Vermessung des IV. Ventrikels wurden sagittale MRT-Schnittbilder verwendet.

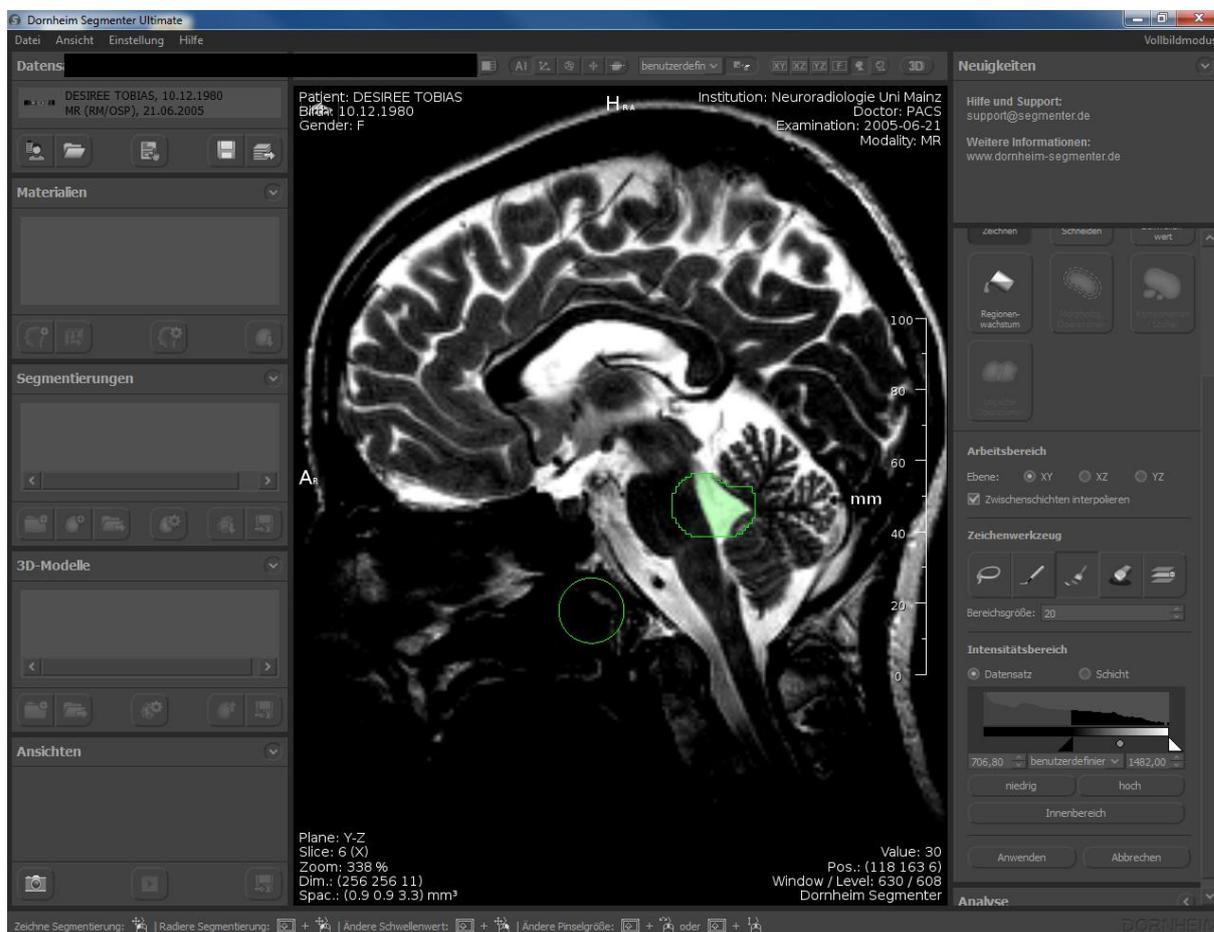


Abbildung 12: Messbereich des IV. Ventrikels

Es konnten acht Knaben und 11 Mädchen mit Achondroplasie untersucht werden. Insgesamt standen hierbei 23 MRT-Datensätze zur Verfügung. Ein Mädchen wurde mit zwei Jahren und sechs Monaten sowie mit drei Jahren und sieben Monaten vermessen (vgl. weiblich 9). Ein Junge wurde mit einem Jahr und sieben Monaten, mit zwei Jahren vier Monaten sowie mit knapp drei Jahren vermessen (vgl. männlich 4). Ein weiterer Junge erhielt mit drei Jahren und sieben Monaten, mit fünf Jahren und einem Monat sowie mit 14 Jahren und vier Monaten je eine Verlaufskontrolle (vgl. männlich 6).

In der Kontrollgruppe wurden 16 Knaben und neun Mädchen analysiert. Insgesamt konnten 27 Datensätze erhoben werden. Ein Mädchen (vgl. weiblich IX) wurde mit elf Jahren und acht Monaten sowie mit zwölf Jahren vermessen und ein Knabe (vgl. männlich V) mit drei Jahren und sechs Monaten sowie mit vier Jahren und sieben Monaten.

### **2.4.8 Hintere Schädelgrube**

Das Volumen der hinteren Schädelgrube konnte bei insgesamt 25 Kindern ohne Achondroplasie ermittelt werden. Dabei standen acht Mädchen und 17 Knaben zur Verfügung.

Bei Kindern mit Achondroplasie wurde die hintere Schädelgrube in den vorliegenden MRT-Bildern nicht vollständig dargestellt. Die lateralen Abschnitte der hinteren Schädelgrube fehlten, da das Augenmerk der gängigen MRT-Bilder auf dem kraniozervikalen Übergang liegt.

### **2.4.9 Winkel des Tentorium**

Der Winkel des Tentorium wurde bei 23 Kindern ohne Achondroplasie gemessen, bei acht Mädchen und 15 Knaben.

Bei den Kindern mit Achondroplasie standen 28 Patienten zur Verfügung, darunter 16 Mädchen und zwölf Knaben.

## **2.5 Statistische Analysen**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Unterstützung des Institutes für Biometrie und Medizinische Informatik der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Nach Beratung durch die Mitarbeiter des Institutes wurden die erhobenen Daten in einer Tabelle unter *Microsoft Excel* erfasst.

Anschließend wurde die vorliegende Tabelle zur weiteren Bearbeitung und Auswertung in das Statistikprogramm *Statistical Package for the sciences (IBMR SPSSR Statistics)* eingelesen. Die in die Auswertung und Diagramme eingehenden Daten ermitteln sich aus dem Mittelwert nach fünfmaliger Vermessung der gleichen Struktur. Zur deskriptiven Analyse wurden Streuungsparameter (Mittelwert, Standardabweichung, Varianz) bestimmt.

Diese ermittelten Werte wurden mittels deskriptiver Statistik, inklusive Grafiken, beschrieben. Weiterhin erfolgten Mittelwertvergleiche durch t-Tests oder U-Tests (je nach Verteilungsform). Zur Berücksichtigung des möglichen Alterseinflusses wurden Kovarianzanalysen mit der Gruppeneinteilung als Faktor und dem Alter als Kovariable durchgeführt.

Bei den Parametern, die nur bei den gesunden Kindern durchgeführt wurden, erfolgt ein Spearman-Test zur Ermittlung eines möglichen Alterseinflusses.

Für alle statistischen Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,05$  angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>

Eine jede Hirnstruktur wurde mittels des *Dornheim Segmenters*<sup>®</sup> fünfmal vermessen. Daraus berechnete sich der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient, um eine Aussage zu den mittleren Werten und zu den relativen und absoluten Messungenauigkeiten abgeben zu können.

Der Mittelwert wurde für die Bestimmung der Signifikanz und für die Darstellung in den Diagrammen genutzt. Der Variationskoeffizient liegt bei:

*Tabelle 3: Variationskoeffizient bei den Messungen mittels Dornheim Segmenter<sup>®</sup>*

Hirnstruktur	Kinder mit Achondroplasie	Kontrollgruppe
Foramen magnum	0,68	-
Rückenmark	0,46	0,28
III. Ventrikel	0,13	0,19
IV. Ventrikel	0,4	0,13
hintere Schädelgrube (hSG)	-	0,0056
Liquor in der hSG	-	0,17

## 3.1 Achondroplasiepatienten

### 3.1.1 Myelon I

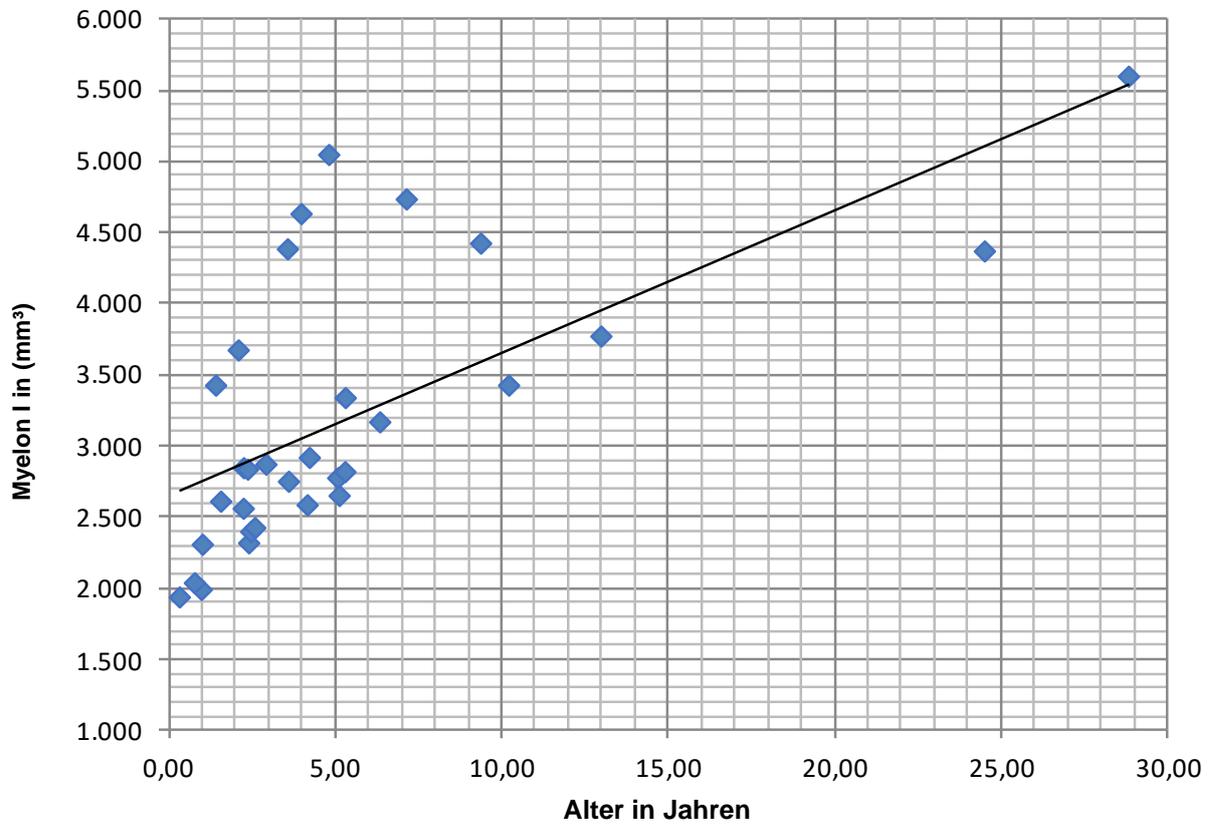


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Alter und Myelon I bei Kindern mit Achondroplasie

Der Myelonabschnitt I erstreckt sich von der Unterkante der Pons bis zur Unterkante des dritten Halswirbels. Hierbei wird deutlich, dass mit steigendem Alter das Volumen des Myelonabschnittes I zunimmt.

### 3.1.2 Foramen magnum

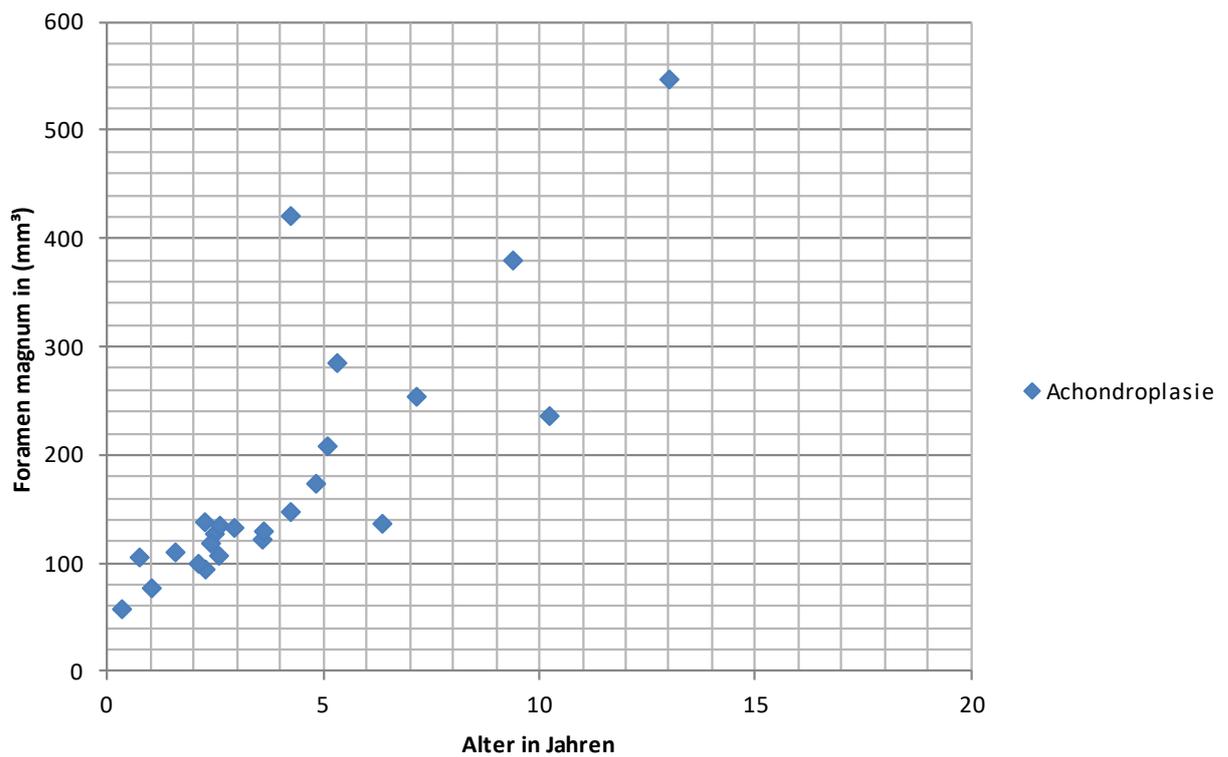


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem Alter und Foramen magnum bei Kindern mit Achondroplasie

Hierbei zeigt sich, dass das Volumen des Foramen magnum bei Kindern mit Achondroplasie im Alter zunimmt.

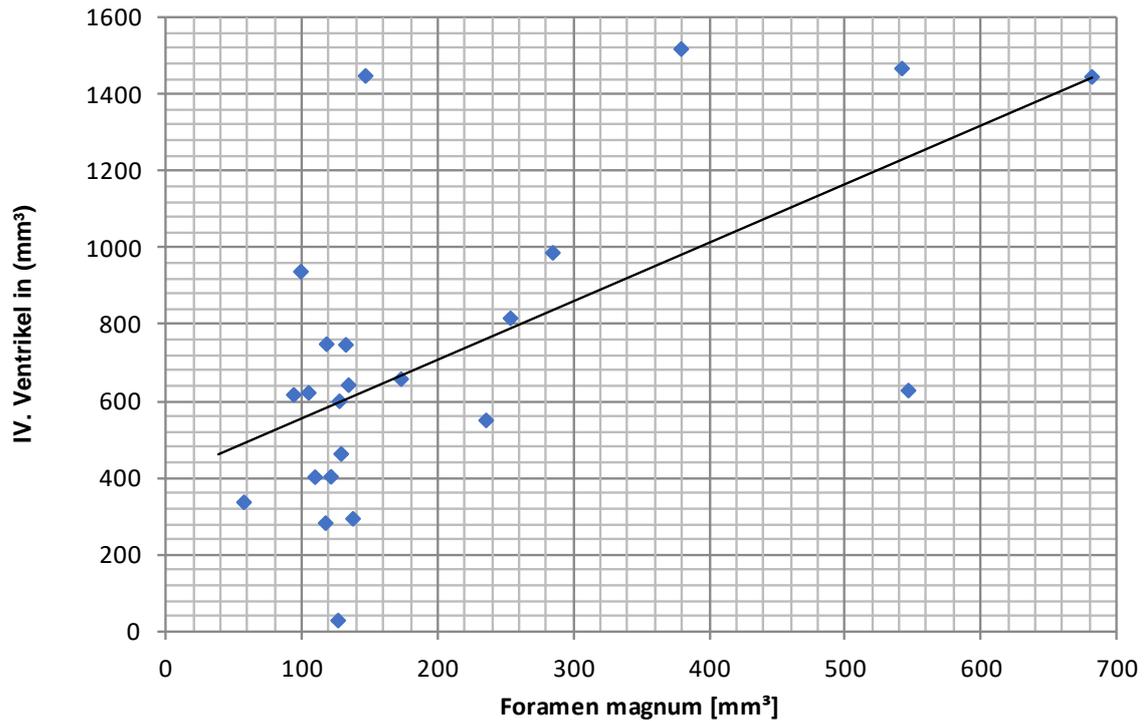


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Foramen magnum und IV. Ventrikel

Bei Kindern mit Achondroplasie gilt: je kleiner das Volumen des Foramen magnum, desto kleiner das Volumen des IV. Ventrikels. Mit zunehmendem Alter nehmen sowohl das Volumen des Foramen magnum (s. S. 38) als auch das Volumen des IV. Ventrikels (s. S. 42) zu, sodass eine Altersabhängigkeit nicht auszuschließen ist.

### 3.1.3 Seitenventrikel

Der Seitenventrikel war lediglich auf zwei Datensätzen in Gänze abgebildet. Daher konnten die Seitenventrikel nicht analysiert werden.

## 3.2 Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten

### 3.2.1 Myelon II

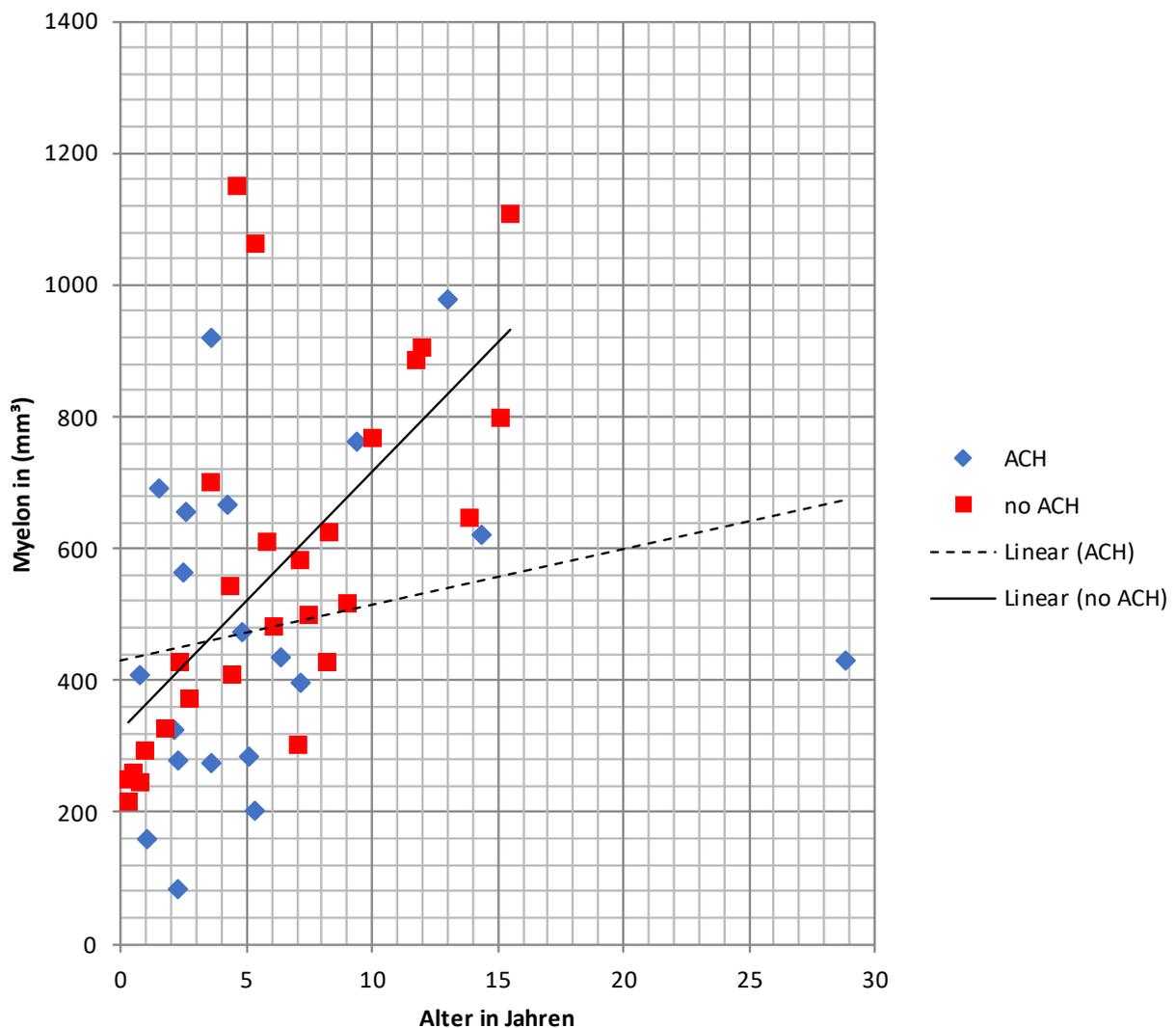


Abbildung 16: Vergleich des Myelonabschnittes II zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten

Bei den Kindern mit Achondroplasie wurde ein durchschnittliches Myelon II-Volumen von  $473\text{mm}^3$  (95%-KI [363;584]) ermittelt. Bei der Kontrollgruppe ergab sich ein durchschnittliches Volumen von  $571\text{mm}^3$  (95%-KI [463;679]). Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter ( $p = 0,386$ ) Unterschied, was das Volumen des Myelon II betrifft. Allerdings wird ein signifikanter ( $p = 0,016$ ) Altersverlauf deutlich. Mit zunehmendem Alter nimmt das Volumen des Myelon II-Abschnittes zu.

### 3.2.2 III. Ventrikel

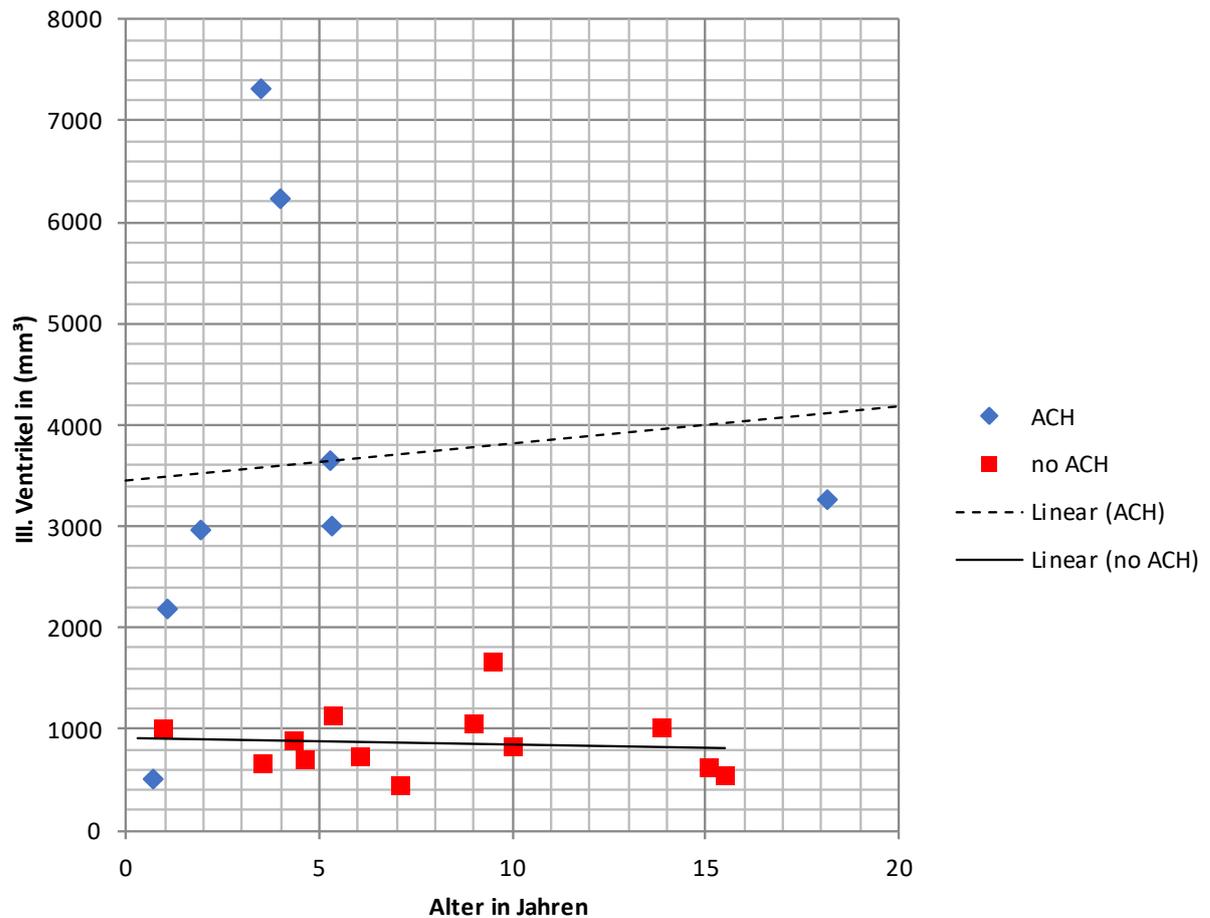


Abbildung 17: Vergleich des III. Ventrikels zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten

Bei Achondroplasiepatienten im Kindesalter wurde ein mittleres Volumen des III. Ventrikels von  $3638\text{mm}^3$  (95%-KI [1818;5457]) festgestellt. In der Kontrollgruppe lag das Volumen bei  $864\text{mm}^3$  (95%-KI [672;1057]). Hierbei zeigt sich ein signifikanter ( $p = 0,018$ ) Unterschied zwischen den Volumina des III. Ventrikels zwischen Kindern mit Achondroplasie und der Kontrollgruppe. Es liegt jedoch kein signifikanter ( $p = 0,667$ ) Altersverlauf vor. Unabhängig vom Alter ist der III. Ventrikel bei Kindern mit Achondroplasie größer als bei Kindern ohne Achondroplasie.

### 3.2.3 IV. Ventrikel

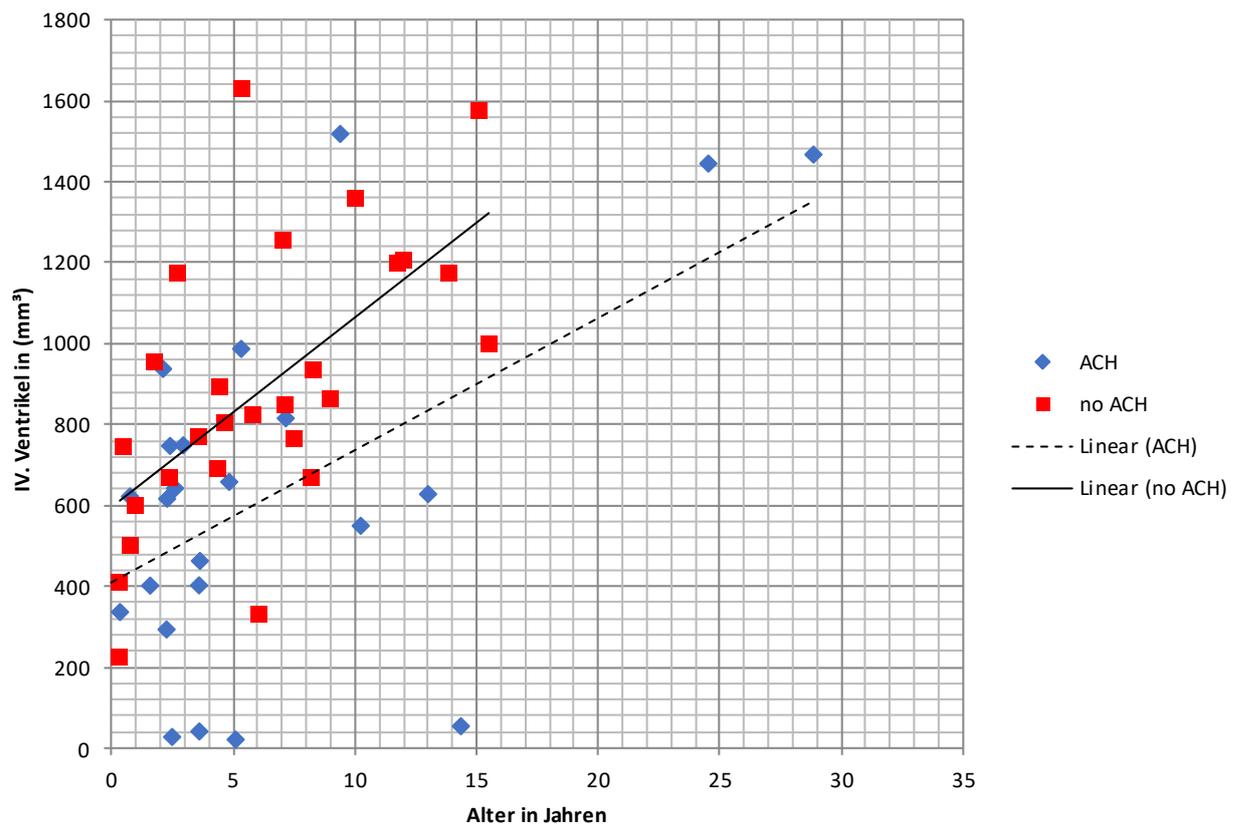


Abbildung 18: Vergleich des IV. Ventrikels zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten

Bei Kindern mit Achondroplasie beträgt das durchschnittliche Volumen des IV. Ventrikels  $627\text{mm}^3$  (95%-KI [453;801]). In der Kontrollgruppe wurde ein durchschnittliches Volumen von  $891\text{mm}^3$  (95%-KI [753;1029]) ermittelt. Dabei konnte eine Tendenz ( $p = 0,071$ ) für einen verkleinerten IV. Ventrikel im Vergleich zu Kindern ohne Achondroplasie beobachtet werden. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Volumen des IV. Ventrikels im Altersverlauf ( $p = 0,625$ ) nachgewiesen.

### 3.3 Hintere Schädelgrube und Tentorium

#### 3.3.1 Hintere Schädelgrube bei der Kontrollgruppe

Bei Kindern ohne Achondroplasie beträgt das mittlere Volumen der hinteren Schädelgrube  $159.292\text{mm}^3$  (95%-KI [139.174;179.410]). Mit zunehmendem Alter wird das Volumen der hinteren Schädelgrube signifikant ( $p < 0,001$ ) größer und nähert sich einem Wert von knapp  $230.000\text{mm}^3$  an, was 230ml entspricht.

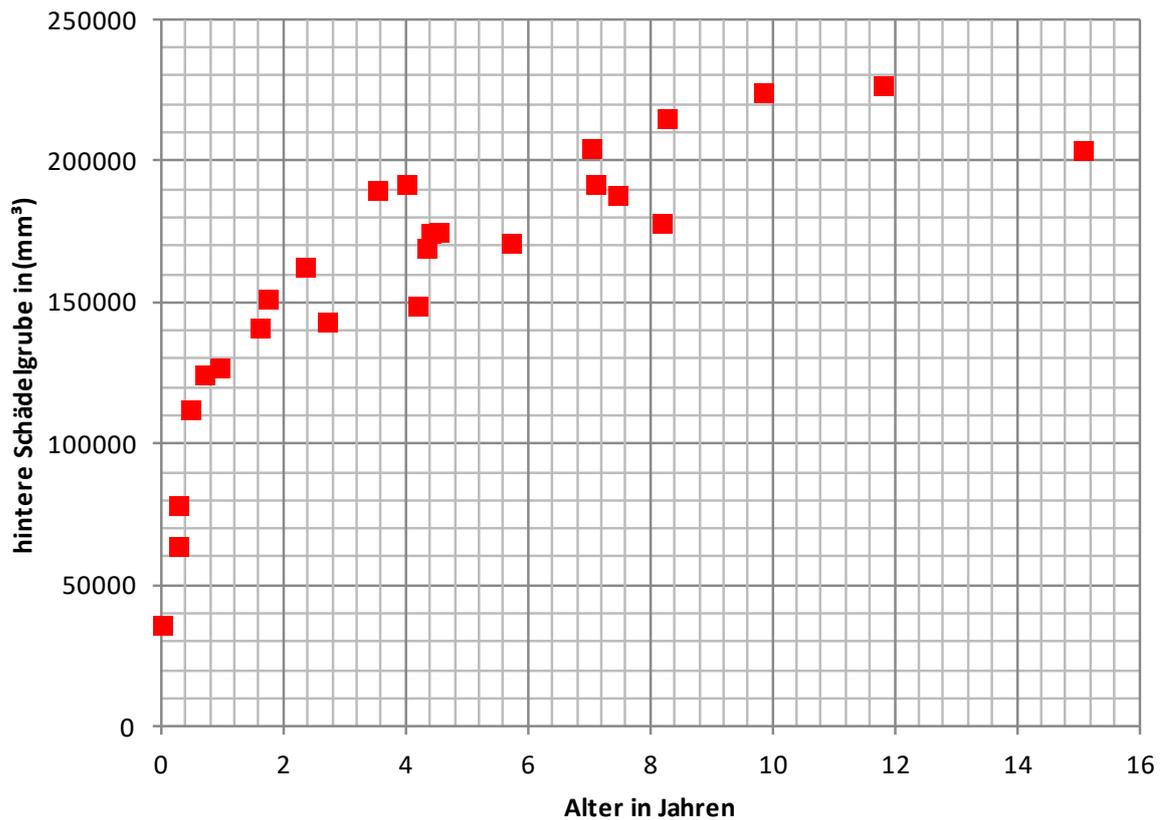


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen hinterer Schädelgrube und Alter bei der Kontrollgruppe

Der durchschnittliche Liquoranteil der hinteren Schädelgrube umfasst  $19.223\text{mm}^3/19,223\text{ml}$  (95%-KI [15.113;23.312]). Bei einem 7-jährigen Knaben wurde ein Liquorvolumen der hinteren Schädelgrube von knapp 52ml gemessen.

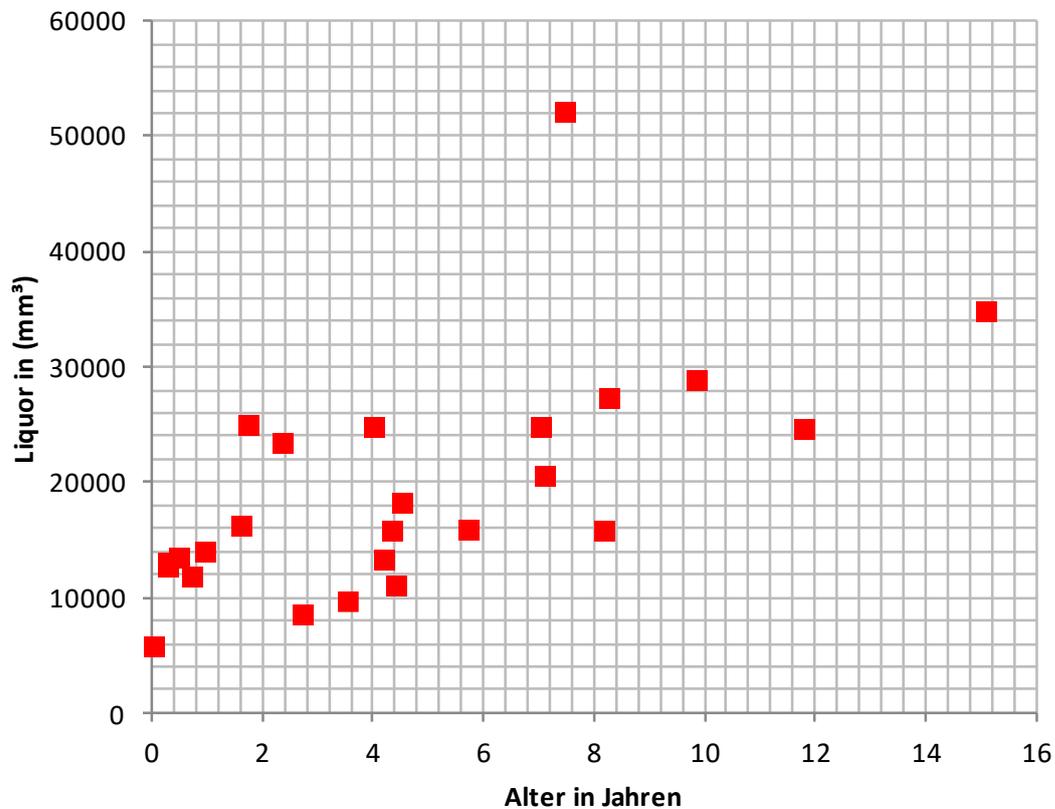


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Liquoranteil in der hinteren Schädelgrube und Alter in der Kontrollgruppe

Um abschätzen zu können, ob tatsächlich eine Volumenminderung der hinteren Schädelgrube bei Kindern mit Achondroplasie vorliegt, wurde der prozentuale Liquoranteil bestimmt. Daraus ließe sich ableiten, wieviel des ermittelten Volumens vom Kleinhirn eingenommen wird, wie hoch der Liquoranteil ist und ob es zu einer Verdrängung des Liquors durch das Kleinhirn kommt.

Bei Kindern mit Achondroplasie fehlt bei den MRT-Aufnahmen die Darstellung der lateralen Abschnitte der hinteren Schädelgrube, so dass nur der prozentuale Liquoranteil bei der Kontrollgruppe, bei Kinder ohne Achondroplasie, berechnet wurde.

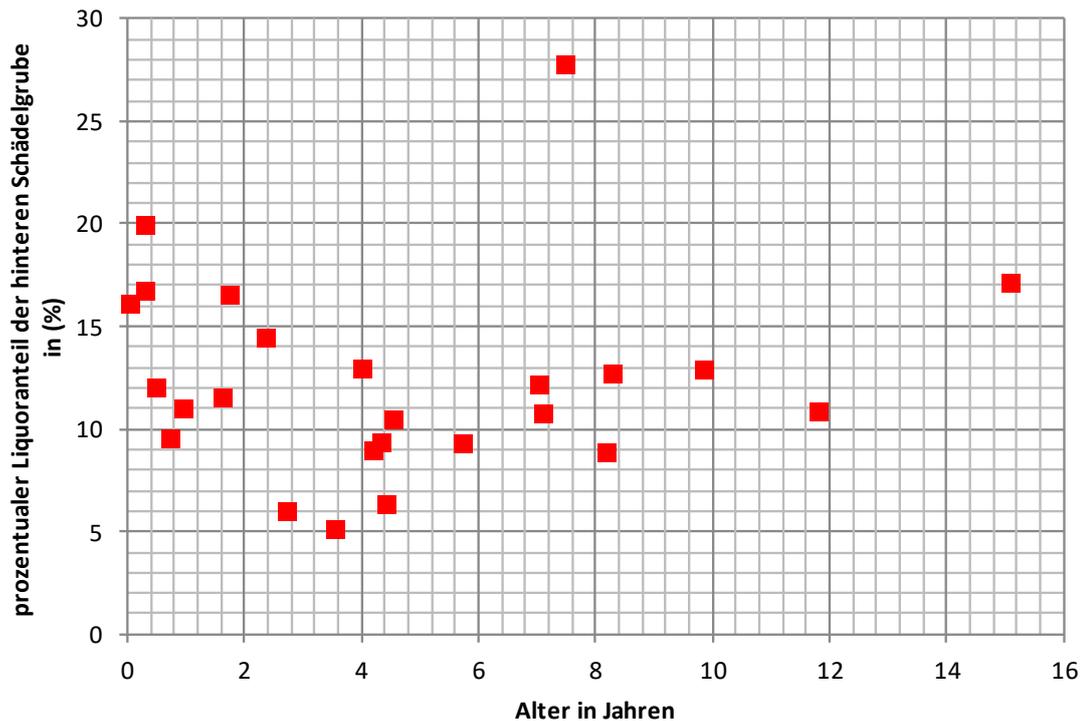


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen prozentualem Liquoranteil der hinteren Schädelgrube und Alter bei der Kontrollgruppe

Es zeigt sich, dass der Liquoranteil der hinteren Schädelgrube bei Kindern ohne Achondroplasie durchschnittlich 12,4% (95%-KI [10,4;14,4]) beträgt, mit Ausnahme des siebenjährigen Knaben (prozentualer Liquoranteil der hinteren Schädelgrube bei 28%), der wie oben gezeigt, einen deutlich höheren absoluten Liquoranteil der hinteren Schädelgrube aufweist.

Es zeigt sich keine signifikante ( $p = 0,56$ ) Dynamik des prozentualen Liquoranteils der hinteren Schädelgrube zwischen dem vierten und 16. Lebensjahr, wobei der Korrelationskoeffizient mit  $-0,122$  negativ ist. Bis zum vierten. Geburtstag nimmt der prozentuale Liquoranteil signifikant ( $p = 0,006$ ) ab. Dieser Wert stellt jedoch nur eine explorative Ergänzung dar, da erst die Betrachtung der Graphik die Analyse der Altersbeschränkung motivierte.

### 3.3.2 Winkel des Tentorium

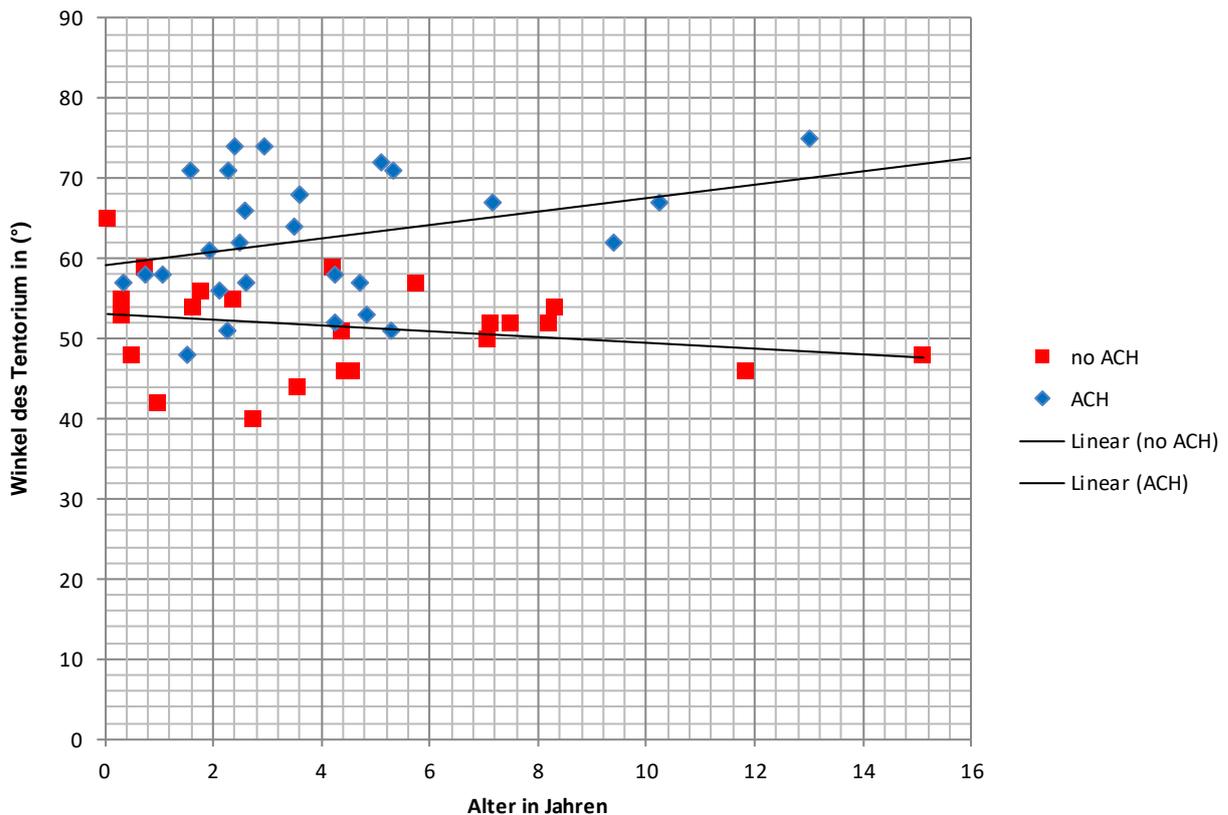


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Winkel des Tentorium und Alter bei der Kontrollgruppe

Der Winkel des Tentorium liegt bei Kindern mit Achondroplasie durchschnittlich bei 62,5° (95%-KI [59,4;65,6]). In der Kontrollgruppe beträgt dieser im Mittel 51,5° (95%-KI [48,9;54,0]). Dabei zeigt sich, dass der Winkel des Tentorium bei Kindern mit Achondroplasie signifikant ( $p < 0,001$ ) steiler als bei Kindern ohne Achondroplasie ist. In der Kovarianzanalyse (Winkel = Zielgröße, Gruppenzugehörigkeit = Faktor, Alter = Kovariable) zeigt sich ein signifikant ( $p = 0,012$ ) unterschiedlicher Altersverlauf. Mit zunehmendem Alter wird der Tentoriumwinkel bei Kindern mit Achondroplasie steiler, während er bei Kindern ohne Achondroplasie abflacht.

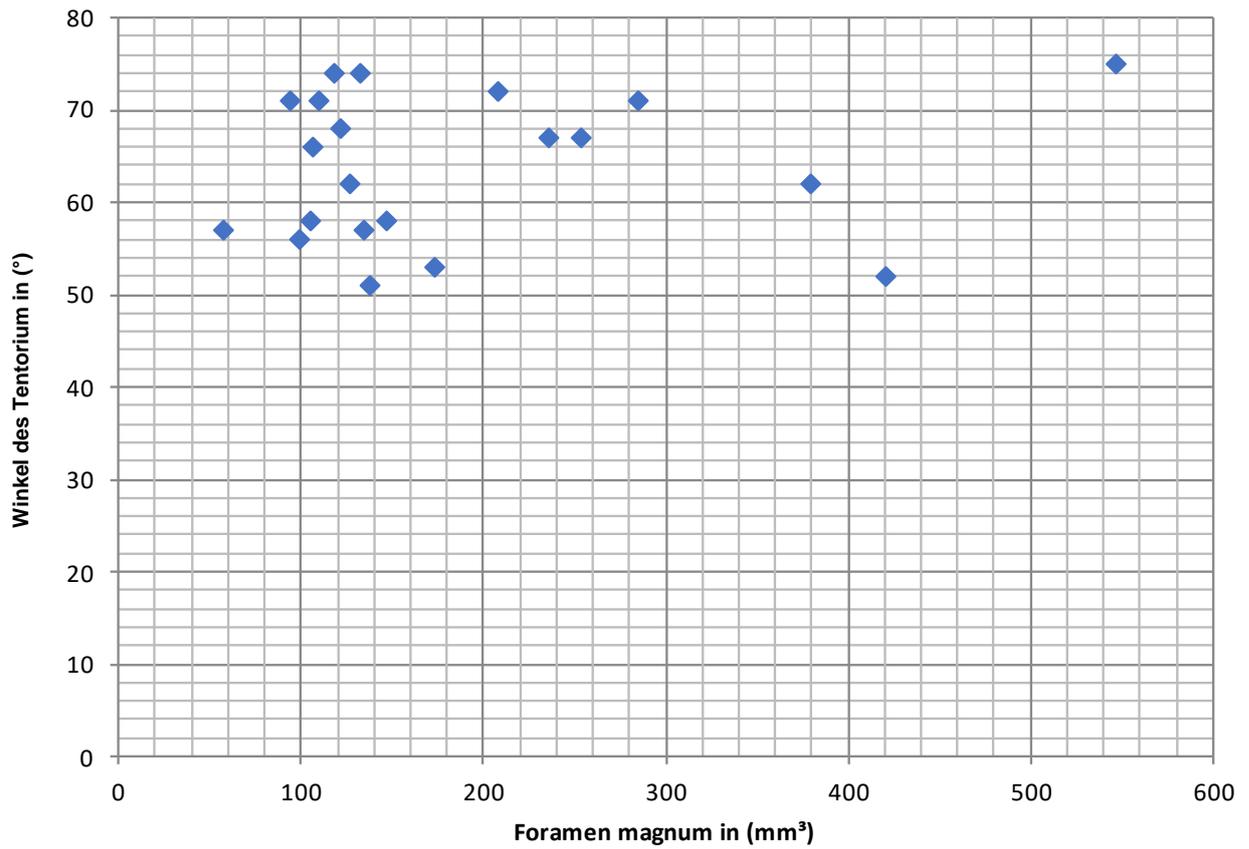


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Foramen magnum und Tentoriumwinkel bei Kindern mit Achondroplasie

Ein Zusammenhang zwischen dem Volumen des Foramen magnum und dem Winkel des Tentorium bei den untersuchten Kindern mit Achondroplasie konnte nicht nachgewiesen werden.

## 4. Diskussion

Die standardized mortality ratio ist im Säuglings- und Kleinkindalter bei Kindern mit Achondroplasie erhöht [23]. Hecht et al. zeigten, dass bei Kleinkindern und Säuglingen mit Achondroplasie die Prävalenz eines Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) erhöht ist. Von einem SIDS spricht man, wenn ein scheinbar gesunder Säugling im Schlaf ohne erkennbare Ursache verstirbt. Die genaue Pathophysiologie beim plötzlichen Kindstod ist noch nicht bekannt. In der Literatur wird das sogenannte "Triple-Risk-Model" beschrieben, welches von einem multifaktoriellen Geschehen beim SIDS ausgeht [17]. Dabei kann der plötzliche Kindstod eintreten, wenn drei Faktoren zusammenkommen - vulnerables Kind, kritische Phase im kindlichen Reifungsprozess und äußere begünstigende Umstände [37].

Kinder mit Achondroplasie gehören sicherlich in vielerlei Hinsicht zur vulnerablen Gruppe. So begünstigt die Anatomie mit einem relativ großen Kopf, einer Mittelgesichtshypoplasie und der muskulären Hypotonie ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, welches mit einer Prävalenz von 40% auftritt [71]. Doch auch in der zentralen Regelung der Atmung scheint es bei Kindern mit Achondroplasie Abweichungen im Vergleich zur "Normalbevölkerung" zu geben. Es wird davon ausgegangen, dass es zu einer fehlerhaften Regulation der zentralen Atmung im Schlaf kommen kann [49]. Ein kritischer Punkt scheint hierbei das mangelhafte Arousal in der Schlafphase zu sein [33]. Arousal ist ein Begriff aus der Schlafmedizin und bedeutet soviel wie "Erregung", "Erwecken". Gemeint ist dabei eine typische Frequenzänderung im Schlaf-EEG (Elektroenzephalogramm), die eine Aktivierung des Organismus bzw. des zentralen Nervensystems beschreibt. Auslöser ist ein Anstieg der Kohlendioxidkonzentration im Blut. Im intakten Regelkreis kommt es nun zum Erwachen des Organismus, die Atmung vertieft sich, die Herzfrequenz steigt, die Sauerstoffsättigung im Blut steigt während die des Kohlenstoffdioxids sinkt [12, 18]. Bei Säuglingen mit Achondroplasie wird jedoch ein geringerer Arousalindex (definiert als EEG-Merkmal/Stunde) beschrieben. Sowohl spontan als auch durch respiratorische Ereignisse ausgelöst, kommt es bei Säuglingen mit Achondroplasie zu einer geringeren "Erregung" und "Erweckung" des autonomen Nervensystems [15].

Das Arousal wird über verschiedene Nerven-/Komplexe reguliert, u.a. durch den Prä-Bötzing-Komplex, welcher knapp oberhalb des kraniozervikalen Übergangs liegt [12, 18, 37]. Die efferenten Nerven laufen u.a. durch die Foramina jugularia, welche bekanntermaßen bei Kindern mit Achondroplasie verengt sein können [18, 19]. Ob dies allerdings eine der Ursachen für das mangelhafte Arousal ist, ist noch nicht endgültig geklärt.

Als zweiter Faktor wird im "Triple-Risk-Model" die kritische Phase im kindlichen Reifungsprozess beschrieben. Hierfür gibt es bei Kindern mit Achondroplasie keinen ausreichenden Erklärungsansatz. Das SIDS betrifft auch Kinder mit Achondroplasie jenseits des

ersten Lebensjahres. Eine mangelnde Reifung des Gehirns scheint demnach weniger ausschlaggebend zu sein.

Den äußeren begünstigenden Umständen beim SIDS (z.B. kein Rauchen, Meiden von Kissens und Kuschtieren im kindlichen Bett, angemessene Zimmertemperatur, Rückenlagerung) konnte dank intensiver Prävention und Schulung frischgebackener Eltern entgegengewirkt werden. Studien, ob Kinder mit Achondroplasie von dieser Prävention profitieren, sind nicht bekannt.

Zusammenfassend stellen sich zwei Fragen: Unterliegen Kinder mit Achondroplasie den gleichen oben genannten pathophysiologischen Mechanismen eines SIDS wie in früheren Studienkollektiven oder liegt doch eine andere Pathophysiologie bei Kindern mit Achondroplasie zu Grunde. Welche Rolle übernimmt dabei der kraniozervikale Übergang?

Diese Fragen sind auch in der Literatur nicht abschließend geklärt.

Die Dekompression des Foramen magnum gilt als eine geeignete Therapie zur Prävention neurologischer Schädigungen bei Achondroplasie [9, 36, 57, 66, 83]. Etwa 16% aller Patienten mit Achondroplasie werden einer Dekompressionsoperation unterzogen. Dabei steigt die Anzahl der durchgeführten Operationen bis zum 20. Lebensjahr und stagniert von da an [28]. Allerdings fehlen bisher evidenzbasierte Daten, welche klinischen Symptome, Parameter der funktionellen Untersuchungen oder bildgebende Diagnostik für die Früherkennung geeignet sind [57, 60, 61]. Der alleinige Durchmesser des Foramen magnum gibt keinen Aufschluss über den Schweregrad der Symptomatik.

So zeigen im MRT viele Patienten mit Achondroplasie eine Enge am kraniozervikalen Übergang. Auch eine daraus resultierende Myelomalazie wird oft beschrieben, aber eine klinische Korrelation lässt sich nicht feststellen [7]. Brouwer et al. beschreiben bei 40% der asymptomatischen Patienten eine hyperintense Läsion am Rückenmark auf Höhe des kraniozervikalen Übergangs [6]. Die klinische Untersuchung bietet auch keine alleinige Indikation für eine Dekompressionsoperation. Klinische Auffälligkeiten treten erst nach MRT-Pathologien auf [53, 67].

Auch in der Polysomnographie zeigte sich keine Korrelation zwischen der Enge des kraniozervikalen Übergangs und zentralen Apnoephasen [67, 83]. Subcorticale somatosensorische evozierte Potentiale (SEP) werden in der Literatur kontrovers diskutiert [4, 53], da die Bewertung der SEPs bei Kleinkindern untersucherabhängig ist.

In der Literatur und der gegenwärtigen Forschung steht der kraniozervikale Übergang im Fokus, wobei sich trotz intensiver Forschung bislang keine Korrelation zum klinischen Ausmaß und zur Enge des Foramen magnum mit etwaiger Myelomalazie zeigt. Auch eine Not-

wendigkeit einer kraniospinalen Dekompression lässt sich anhand der alleinigen Fokussierung auf den kraniozervikalen Übergang nicht ableiten.

Bislang wird in Zusammenschau der anatomischen, neurologischen und respiratorischen Auffälligkeiten individuell entschieden, ob neurochirurgisch interveniert werden sollte oder nicht [9, 57].

Daher hatte diese Arbeit das Ziel, weitere objektivierbare Parameter neben dem kraniozervikalen Übergang zu untersuchen, anhand derer eine Therapieindikation gestellt werden kann. Dafür wurden mit dem *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> Hirnstrukturen untersucht, weche sowohl von erfahrenen Neurochirurgen beurteilt werden als auch sich reproduzierbar vermessen lassen.

## 4.1 *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>

Bei den Messungen mittels *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> zeigten sich relative Messungenauigkeiten zwischen 0,56% bei der hinteren Schädelgrube und 6,8% beim Foramen magnum. Hierbei zeigte sich tendenziell, je kleiner die Struktur, desto größer die Messungenauigkeit. Dies liegt zum einen an den kleineren absoluten Volumina, bei denen ein absoluter Messfehler eine größere Auswirkung hat. Zum anderen hängt die Vermessung kleiner Strukturen stark von der Schnittebene und Schichtdicke des MRTs ab. Je nachdem wie eine Struktur angeschnitten bzw. dargestellt ist, lassen sich deren Grenzen und somit deren Volumina besser und genauer ermitteln.

Der Variationskoeffizient als Maß der Präzision sollte bei <5% liegen [25]. Dies ist, mit Ausnahme des Foramen magnum, bei allen Hirnstrukturen (hintere Schädelgrube, Liquor der hinteren Schädelgrube, III. Ventrikel, IV. Ventrikel und Rückenmark), die in dieser Studie vermessen wurden, der Fall. Somit ist die Volumenmessung mittels *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> reproduzierbar und zur MRT-Vermessung geeignet. Hervorzuheben ist allerdings, dass der *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> über keine CE-Zulassung verfügt und der Einsatz in der klinischen Praxis dadurch limitiert ist.

## 4.2 Analyisierte Hirnstrukturen

### 4.2.1 Foramen magnum

Das Foramen magnum lässt sich durch den *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> als Volumen erfassen. Allerdings ist das Foramen magnum eine kleine Struktur, die zumeist nur in einem Schichtbild, maximal in zwei Schichtbildern des MRTs dargestellt ist. Daher kann je nach Aufnahme der Schichtbilder das Volumen variieren.

### 4.2.2 Seitenventrikel

Alle in dieser Pilotstudie vermessenen MRT-Aufnahmen wurden retrospektiv ausgewertet und im Rahmen der klinischen Betreuung erhoben. Seitenventrikel werden bei Kindern mit Achondroplasie im MRT nicht routinemäßig erfasst. Daher konnten nur bei zwei Kindern die Seitenventrikel vermessen werden. Zudem ist dieser groß, was eine größere Messungenauigkeit mit sich bringt.

### 4.2.3 Myelon

Die Auswahl der anatomischen Myelengrenzen erfolgte nach Beratung durch den Neurochirurgen und berücksichtigte reproduzierbare Messstellen.

Zunächst wurde der Myelonabschnitt I (Unterkante Pons bis Unterkante dritter Halswirbel) vermessen. Das Volumen enthält neben dem Foramen magnum auch benachbarte anatomische Strukturen. Die Myelonvolumina sind zwischen der Kontrollgruppe und der Achondroplasiegruppe nicht verschieden, eine Kompression des Myelon durch eine Stenose des Foramen magnum war nicht nachzuweisen.

Anschließend wurde für eine weitere Messung der kürzere Myelonabschnitt II (Unterkante Cerebellum bis Unterkante erster Halswirbel) gewählt. Doch auch in diesem Abschnitt konnte keine deutliche Diskrepanz zwischen Kindern mit und ohne Achondroplasie festgestellt werden.

Eine Volumenmessung des Myelon sollte bei der Abwägung von Therapieoptionen eher eine untergeordnete Rolle einnehmen.

### 4.2.4 III. Ventrikel

Wie im Ergebnisteil gezeigt, weisen Kinder mit Achondroplasie, unabhängig vom Altersverlauf, einen vergrößerten III. Ventrikel auf. Der vergrößerte III. Ventrikel bei Kindern mit Achondroplasie erklärt sich möglicherweise, wie in der Einleitung beschrieben, durch den Aufstau des Liquors in Folge einer Foramen magnum Stenose [7, 50] sowie durch eine verminderten Liquorresorption durch einen hohen intrakraniellen Venendruck [7, 57, 62].

Die Volumenzunahme des III. Ventrikels könnte somit ein wichtiger Indikator einer Ventrikulomegalie sein, bei der sich Kinder mit Achondroplasie deutlich von Kindern ohne Achondroplasie unterscheiden. Bei der Indikation zur Anlage einer Shuntversorgung ist weniger die Größe des III. Ventrikels entscheidend als eher das Perzentilen überkreuzende Kopfwachstum zusammen mit einer eventuellen Hirndrucksymptomatik (Kopfschmerzen, Nüchternbrechen, Bewusstseinsbeeinträchtigung, Sonnenuntergangssphänomen). Bei Kindern über 6 Mo-

naten ist die endoskopische Drittventrikulostomie (ETV) die Methode der ersten Wahl. Bei jüngeren Säuglingen hingegen wird der ventrikuloperitoneale Shunt bevorzugt.

#### **4.2.5 Hintere Schädelgrube**

Bei Kindern mit Achondroplasie steht die hintere Schädelgrube bisher nicht im Fokus, daher stand für die hier vorliegende Studie nur eine begrenzte Anzahl an MRT-Aufnahmen zur Verfügung. Die Hypothese ist, dass es bei einer verkleinerten hinteren Schädelgrube [45, 62, 63] und bei normal großem Kleinhirn zu einem "Platzmangel" kommt und der prozentuale Liquoranteil bei Kindern mit Achondroplasie vermindert ist. Das Gewebe verdrängt den Liquor. Da in dieser Studie lediglich bei Kindern ohne Achondroplasie die hintere Schädelgrube vollständig vermessen werden konnte, lässt sich über diese Hypothese keine Aussage treffen. Es zeigt sich lediglich, dass bei Kindern ohne Achondroplasie der Liquor zwischen fünf und 20% der hinteren Schädelgrube einnimmt.

#### **4.2.6 IV. Ventrikel**

Trotz eines denkbaren Liquoraufstaus und in der Literatur beschriebener Ventrikulomegalie [57] bei einer Foramen magnum Stenose ist das Volumen des IV. Ventrikels bei Kindern mit Achondroplasie nicht vergrößert. Die Messungen in dieser Studie zeigen, dass der IV. Ventrikel im Vergleich zu Kindern ohne Achondroplasie tendenziell sogar kleiner ist. Offensichtlich ist der Liquordruck bei engem Foramen magnum noch ausreichend kompensiert, sodass es zu keinem Liquoraufstau kommt.

Hypothetisch könnte die verkleinerte hintere Schädelgrube dazu führen, dass das Kleinhirn durch Kompression auf den IV. Ventrikel einer Ventrikulomegalie entgegenwirkt. Theoretisch würde der Druck auch auf in der Nähe liegende Strukturen ausgeübt werden.

So wären beispielsweise das Cerebellum oder die Medulla oblongata mit dem Atemzentrum betroffen. Eine Kompression dieser Strukturen könnte die zentrale Hypopnoe, den schlaffen Muskeltonus oder das verzögerte Erreichen motorischer Meilensteine teilweise erklären.

#### **4.2.7 Winkel des Tentorium**

Wie in der Einleitung dargelegt, ist der Schädel bei Kindern mit Achondroplasie kürzer als bei Kindern ohne Achondroplasie, die hintere Schädelgrube ist bei Kindern mit Achondroplasie ebenfalls kleiner [45, 62, 63]. Dadurch steht dem Kleinhirn weniger Platz zur Verfügung. Das Cerebellum wird komprimiert und der Winkel des Tentorium wird steiler [62]. Diese Hypothese wird durch die vorliegende Studie gestützt. Ein Zusammenhang zwischen Winkel des Tentorium und Größe des Foramen magnum lässt sich nicht feststellen.

### 4.3 Therapie

Anhand der oben genannten Messungen konnte kein repräsentativer Parameter für eine Indikation zur Dekompression des Hinterhauptloches ermittelt werden.

Diese OP dient dazu das Foramen magnum zu erweitern und somit einer Kompression oder etwaigen Myelopathie entgegenzuwirken oder vorzubeugen. Dabei erfolgt eine suboccipitale Kraniektomie, aus dem Hinterhaupt (Os occipitale) wird ein Teil des Knochens entfernt und das Foramen magnum somit vergrößert. Bislang wird eine OP-Indikation erst bei schwerwiegenden neurologischen und respiratorischen Symptomen gestellt. Hierbei gilt trotz verschiedener OP-Techniken (ventrikuloperitonealer Shunt [36], III. Ventrikulostomie [16, 76], juguläre Foraminotomie) die Foramen magnum Dekompression als Intervention der Wahl [34, 36, 57]. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Hinterhauptsdekompression positive Effekte auf neurologische und respiratorische Komplikationen hat [60].

In der cerebralen Bildgebung mittels MRT fällt bei dem III. Ventrikel bei Kindern mit Achondroplasie eine deutliche Ventrikulomegalie im Vergleich zu Kindern ohne Achondroplasie auf. Demgegenüber ist der IV. Ventrikel bei Achondroplasie tendenziell kleiner. Diese beiden Strukturen sind auf MRT-Bildern in der T2-Wichtung gut abgrenzbar und messbar. Eine explorative Analyse und Evaluation in Zusammenschau mit den neurologischen und respiratorischen Auffälligkeiten sollte prä- und postoperativ einer Dekompressions-OP des Foramen magnum erfolgen [57, 60]. Zudem zeigt der Winkel des Tentorium eine Diskrepanz zwischen Kindern mit und ohne Achondroplasie. Bei Kindern mit Achondroplasie ist der Winkel steiler und suggeriert einen "Platzmangel" in der hinteren Schädelgrube. Doch auch hierbei muss die Korrelation zu neurologischen und respiratorischen Symptomen Gegenstand weiterführender Studien sein.

Mit dem CNP-Analogen und anderen medikamentösen Therapieoptionen stehen ganzheitliche Therapiekonzepte im Mittelpunkt der Forschung [79]. Diese setzen am FGFR-3 und dessen Signalkaskade an [10, 19, 46, 86, 89].

In Mausmodellen und einem Affenmodell [82] zeigten sich bereits positive Effekte auf das Knochenwachstum [20, 31, 32, 47, 77, 79, 88] sowie eine Linderung der neurologischen und respiratorischen Komplikationen [79].

Vielversprechend ist vor allem das BMN-111/Vosoritide als modifiziertes rekombinantes humanes CNP.

### 4.4 Ausblick

In der hier vorliegenden Studie handelt es sich um ein Pilotprojekt. Erstmals wurden cerebrale MRT-Datensätze mittels der Analysesoftware *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup> analysiert und ge-

eignete Hirnstrukturen ausfindig gemacht. Es zeigte sich keine Korrelation mit neurologischen oder respiratorischen Symptomen. Daher empfiehlt es sich, eine im größeren Rahmen angelegte Studiengruppe systematisch zu untersuchen.

Die Volumina des III. und IV. Ventrikel konnten als hilfreiche Strukturen zur Therapieempfehlung bestimmt werden. Der steilere Winkel des Tentorium deutet darauf hin, dass dem Kleinhirn bei Kindern mit Achondroplasie weniger Platz zur Verfügung steht. In diesem Sinne wäre ein direkter Vergleich der hinteren Schädelgrube bei Kindern mit und ohne Achondroplasie sicherlich ein weiterer wichtiger Schritt.

Zudem sollte in einer folgenden Studie der Zusammenhang zwischen den anatomischen Unterschieden und den neurologischen Symptomen mittels eines objektivierbaren Fragebogens analysiert werden.

## 5. Zusammenfassung

Bei der Achondroplasie [OMIM: 100800] handelt es sich um eine genetisch bedingte Form einer Skelettdysplasie. Die Charakteristika dieser Krankheit liegen im disproportionierten Kleinwuchs. Es kann durch eine gestörte enchondrale Ossifikation zu einer Stenose des Foramen magnum kommen.

Eine mögliche Komplikation ist ein Hydrozephalus mit gravierenden neurologischen Symptomen wie Schluckbeschwerden, Schlafapnoe und Atemaussetzern. Bisher gibt es keine objektivierbaren Parameter, anhand derer eine Dekompression des Foramen magnum indiziert wäre.

In dieser Studie wurde das Volumen verschiedener Hirnstrukturen bei Kindern mit und ohne Achondroplasie vermessen und gegenübergestellt, um eine objektivierbare Therapieindikation zu stellen.

Dabei wurden mit Hilfe des *Dornheim Segmenters*<sup>®</sup> MRT-Datensätze in T2-Wichtung analysiert. Insgesamt standen 55 Kinder zur Verfügung, 29 davon mit Achondroplasie. Das Volumen folgender Strukturen wurde vermessen: zwei verschieden lange Myelonabschnitte, das Foramen magnum, der Seitenventrikel, der III. Ventrikel und der IV. Ventrikel, die hintere Schädelgrube sowie der Winkel des Tentorium. Das Volumen des Myelon zeigt keinen signifikanten Unterschied. Beim Foramen magnum empfiehlt es sich statt des Volumens den Durchmesser zu erheben. Der Seitenventrikel ist zu groß und wird nur selten bei MRT-Aufnahmen erfasst. Beim III. Ventrikel zeigen sich signifikante Diskrepanzen zwischen den Kindern mit und ohne Achondroplasie. Der III. Ventrikel ist bei den Kindern mit Achondroplasie vergrößert. Der IV. Ventrikel hingegen weist keinen signifikanten Größenunterschied auf. Der Winkel des Tentorium ist bei Kindern mit Achondroplasie steiler, was an einer verkleinerten hinteren Schädelgrube liegen könnte und dem Kleinhirn so möglicherweise weniger Platz zur Verfügung stehen würde.

Eine eindeutige Therapieindikation lässt sich anhand der gemessenen Strukturen nicht feststellen, allerdings bietet die Volumenmessung des III. und IV. Ventrikels sowie der Winkel des Tentorium zusätzlich zu den neurologischen und respiratorischen Symptomen wichtige Ansatzpunkte, um eine Therapieempfehlung auszusprechen. Alternativ zu den operativen Verfahren sollten auch die medikamentösen Therapieoptionen wie das BMN-111/Vosoritide auf die cervico-cerebralen Strukturen erforscht werden. Diese könnten nicht nur die vorzeitige Verknöcherung der Synchronosen im Bereich des Foramen magnum vermeiden, sondern wären auch ein vielsprechender systemischer Ansatz, den daraus resultierenden neurologischen und respiratorischen Komplikationen entgegenzuwirken.

## 6. References

1. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03197766>. Accessed 02 Aug 2020
2. Bagley CA, Pindrik JA, Bookland MJ, Camara-Quintana JQ, Carson BS (2006) Cervicomedullary decompression for foramen magnum stenosis in achondroplasia. *J Neurosurg* 104(3 Suppl): 166–172
3. Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, Cormier-Daire V, Le Merrer M (2008) Achondroplasia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22(1): 3–18
4. Boor R, Fricke G, Brühl K, Spranger J (1999) Abnormal subcortical somatosensory evoked potentials indicate high cervical myelopathy in achondroplasia. *Eur J Pediatr* 158(8): 662–667
5. Bosemani T, Orman G, Hergan B, Carson KA, Huisman, Thierry A G M, Poretti A (2015) Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. *Childs Nerv Syst* 31(1): 129–133
6. Brouwer PA, Lubout CM, van Dijk JM, Vleggeert-Lankamp CL (2012) Cervical high-intensity intramedullary lesions in achondroplasia: aetiology, prevalence and clinical relevance. *Eur Radiol* 22(10): 2264–2272
7. Bruhl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpl T, Schumacher R, Spranger J (2001) Cerebral spinal fluid flow, venous drainage and spinal cord compression in achondroplastic children: impact of magnetic resonance findings for decompressive surgery at the cranio-cervical junction. *Eur J Pediatr* 160(1): 10–20
8. Buselmaier W, Tariverdian G, Buselmaier-Tariverdian (2007) *Humangenetik. Mit 162 Tabellen*, 4., neu bearb. Aufl. Springer-Lehrbuch. Springer Medizin, Heidelberg
9. Cheung MS, Alves I, Hagenäs L, Mohnike K (2019) Meeting report from the achondroplasia foramen magnum workshop, Salzburg, Austria 22nd June 2019. *Bone* 127: 499–502
10. Chusho H, Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Suda M, Miyazawa T, Nakamura K, Nakao K, Kurihara T, Komatsu Y, Itoh H, Tanaka K, Saito Y, Katsuki M (2001) Dwarfism and early death in mice lacking C-type natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(7): 4016–4021
11. de Frutos CA, Vega S, Manzanares M, Flores JM, Huertas H, Martinez-Frias ML, Nieto MA. (2007) Snail1 is a transcriptional effector of FGFR3 signaling during chondrogenesis and achondroplasias. *Dev Cell*. 13: 872–883
12. Del Negro CA, Funk GD, Feldman JL (2018) Breathing matters. *Nat Rev Neurosci* 19(6): 351–367

13. Dornheim Medical Images: Überblick. <https://www.dornheim-medical-images.de/de/ueberblick/>. Accessed 02 Aug 2020
14. Dornheim Segmenter: Überblick. <https://www.dornheim-segmenter.de/de/ueberblick/>. Accessed 02 Aug 2020
15. Ednick M, Tinkle BT, Phromchairak J, Egelhoff J, Amin R, Simakajornboon N (2009) Sleep-related respiratory abnormalities and arousal pattern in achondroplasia during early infancy. *The Journal of Pediatrics* 155(4): 510–515
16. Etus V, Ceylan S (2005) The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of triventricular hydrocephalus seen in children with achondroplasia. *J Neurosurg* 103(3 Suppl): 260–265
17. Filiano JJ, Kinney HC (1994) A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Biol Neonate* 65(3-4): 194–197
18. Garcia AJ, Koschnitzky JE, Ramirez J-M (2013) The physiological determinants of sudden infant death syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 189(2): 288–300
19. Garcia S, Dirat B, Tognacci T, Rochet N, Mouska X, Bonnafous S, Patouraux S, Tran A, Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Gennero I, Gouze E (2013) Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Sci Transl Med* 5(203): 203ra124
20. Gudernova I, Vesela I, Balek L, Buchtova M, Dosedelova H, Kunova M, Pivnicka J, Jelinkova I, Roubalova L, Kozubik A, Krejci P (2016) Multikinase activity of fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitors SU5402, PD173074, AZD1480, AZD4547 and BGJ398 compromises the use of small chemicals targeting FGFR catalytic activity for therapy of short-stature syndromes. *Hum Mol Genet* 25(1): 9–23
21. Hartmann JT, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P (2009) Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* 10(5): 470–481
22. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, Carney M, Brown C, Bober MB, Hecht JT (2018) Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A* 176(11): 2359–2364
23. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF (1987) Mortality in achondroplasia. *Am J Hum Genet* 41(3): 454–464
24. Hecht JT, Horton WA, Reid CS, Pyeritz RE, Chakraborty R (1989) Growth of the foramen magnum in achondroplasia. *Am J Med Genet* 32(4): 528–535
25. Hehn m-Uv Medizinische Statistik | Datenanalyse & Statistische Beratung für Fachbereiche der Medizin. <https://www.medistat.de/glossar/deskriptive-statistik/variationskoeffizient/>. Accessed 31 Jan 2019
26. Holtmann H, Kreft A, Wilhelm SB (2013) *mediscript Kurzlehrbuch Histologie*, 1. Aufl. Urban Fischer Verlag - Lehrbücher, s.l.

27. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG (1978) Standard growth curves for achondroplasia. *The Journal of Pediatrics* 93(3): 435–438
28. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI (1998) Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 35(9): 705–712
29. Hunziker EB (1994) Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Tech* 28(6): 505–519
30. Irving M, Hoover-Fong J, Bacino C, Charrow J, Cormier-Daire V, Dickson P, Harmatz P, Labed AH, Jayaram K, Jeha G, Day J, Larimore K, Phillips J, Savarirayan R (2018) Vosoritide for Children with Achondroplasia: a 30 Month Update from an Ongoing Phase 2 Clinical Trial. <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089fc15.6>. Accessed 29 Jan 2019
31. Jonquoy A, Mugniery E, Benoist-Lasselín C, Kaci N, Le Corre L, Barbault F, Girard A-L, Le Merrer Y, Busca P, Schibler L, Munnich A, Legeai-Mallet L (2012) A novel tyrosine kinase inhibitor restores chondrocyte differentiation and promotes bone growth in a gain-of-function *Fgfr3* mouse model. *Hum Mol Genet* 21(4): 841–851
32. Kake T, Kitamura H, Adachi Y, Yoshioka T, Watanabe T, Matsushita H, Fujii T, Kondo E, Tachibe T, Kawase Y, Jishage K-i, Yasoda A, Mukoyama M, Nakao K (2009) Chronically elevated plasma C-type natriuretic peptide level stimulates skeletal growth in transgenic mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297(6): E1339-48
33. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H, Kahn A (2003) Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 168(11): 1298–1303
34. Keiper GL, JR, Koch B, Crone KR (1999) Achondroplasia and cervicomedullary compression: prospective evaluation and surgical treatment. *Pediatr Neurosurg* 31(2): 78–83
35. Kelly EB (2013) *Encyclopedia of Human Genetics and Disease*. Volume 1 A-K, vol 1. Greenwood Press, Santa Barbara, California
36. King JAJ, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT (2009) Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 4(4): 297–306
37. Kinney HC, Thach BT (2009) The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 361(8): 795–805
38. Klag KA, Horton WA (2016) Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 25(R1): R2-8
39. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, Benoist-Lasselín C, Kaci N, Le Gall C, Martin L, Busca P, Barbault F, Graus-Porta D, Munnich A, Kneissel M, Di Rocco F, Bioso-Duplan M, Legeai-Mallet L (2016) Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest* 126(5): 1871–1884

40. Kozhemyakina E, Lassar AB, Zelzer E (2015) A pathway to bone: signaling molecules and transcription factors involved in chondrocyte development and maturation. *Development* 142(5): 817–831
41. Krishan K, Kanchan T (2013) Evaluation of spheno-occipital synchondrosis. A review of literature and considerations from forensic anthropologic point of view. *J Forensic Dent Sci* 5(2): 72–76
42. Langer LO, Baumann PA, Gorlin RJ (1967) Achondroplasia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 100(1): 12–26
43. Lumbalpunktion – Deutsche Gesellschaft für intrakranielle Hypertension. <https://www.dgih.org/therapiemoeglichkeiten/lumbalpunktion/>. Accessed 20.01.25 Jan 2019
44. Lundar T, Bakke SJ, Nornes H (1990) Hydrocephalus in an achondroplastic child treated by venous decompression at the jugular foramen. Case report. *J Neurosurg* 73(1): 138–140
45. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM (1977) Developmental abnormalities of the occipital bone in human chondrodystrophies (achondroplasia and thanatophoric dwarfism). *Birth Defects Orig Artic Ser* 13(3D): 7–23
46. Matsushita M, Kitoh H, Ohkawara B, Mishima K, Kaneko H, Ito M, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K (2013) Meclozine facilitates proliferation and differentiation of chondrocytes by attenuating abnormally activated FGFR3 signaling in achondroplasia. *PLoS One* 8(12): e81569
47. Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, Kawanami A, Bükülmez H, Balmes G, Krejci P, Mekikian PB, Otani K, Yamaura I, Warman ML, Givol D, Murakami S (2009) FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet* 18(2): 227–240
48. Mogayzel PJ, JR, Carroll JL, Loughlin GM, Hurko O, Francomano CA, Marcus CL (1998) Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. *The Journal of Pediatrics* 132(4): 667–671
49. Moon RY, Horne RSC, Hauck FR (2007) Sudden infant death syndrome. *Lancet* 370(9598): 1578–1587
50. Mueller SM, Bell W, Cornell S, Hamsher K de, Dolan K (1977) Achondroplasia and hydrocephalus. A computerized tomographic, roentgenographic, and psychometric study. *Neurology* 27(5): 430–434
51. Mukherjee D, Pressman BD, Krakow D, Rimoin DL, Danielpour M (2014) Dynamic cervicomedullary cord compression and alterations in cerebrospinal fluid dynamics in children with achondroplasia: review of an 11-year surgical case series. *J Neurosurg Pediatr* 14(3): 238–244

52. Murakami S, Balmes G, McKinney S, Zhang Z, Givol D, Crombrugge B de (2004) Constitutive activation of MEK1 in chondrocytes causes Stat1-independent achondroplasia-like dwarfism and rescues the Fgfr3-deficient mouse phenotype. *Genes Dev* 18(3): 290–305
53. Nelson FW, Hecht JT, Horton WA, Butler IJ, Goldie WD, Miner M (1988) Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol* 24(1): 89–93
54. Olney RC, Prickett TCR, Espiner EA, Mackenzie WG, Duker AL, Ditro C, Zabel B, Hasegawa T, Kitoh H, Aylsworth AS, Bober MB (2015) C-type natriuretic peptide plasma levels are elevated in subjects with achondroplasia, hypochondroplasia, and thanatophoric dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 100(2): E355-9
55. Ornitz DM (2005) FGF signaling in the developing endochondral skeleton. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 16(2): 205–213
56. orphanet. Das Portal für seltene Erkrankungen und Orphan Drugsv. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=15&referer=se-atlas.de](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=15&referer=se-atlas.de). Accessed 25 Jan 2019
57. Pauli RM (2019) Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis* 14(1): 1
58. Pauli RM, Botto LD (eds) (2018) Achondroplasia. In: *Management of Genetic Syndromes*, 4. ed. John Wiley & Sons. In. press., New York, NY
59. Pauli RM, Conroy MM, Langer LO, JR, McLone DG, Naidich T, Franciosi R, Ratner IM, Copps SC (1983) Homozygous achondroplasia with survival beyond infancy. *Am J Med Genet* 16(4): 459–473
60. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA (1995) Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet* 56(3): 732–744
61. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, JR, Gilbert EF, Leavitt LA, Hoeve J ver, Hall JG, Partington MW, Jones KL, Sommer A (1984) Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. *The Journal of Pediatrics* 104(3): 342–348
62. Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Renier D, Metzger J, Maroteaux P (1980) Hydrocephalus and achondroplasia. A study of 25 observations. *Childs Brain* 7(4): 205–219
63. Pines M, Hurwitz S (1991) The role of the growth plate in longitudinal bone growth. *Poult Sci* 70(8): 1806–1814
64. Reid CS, Pyeritz RE, Kopits SE, Maria BL, Wang H, McPherson RW, Hurko O, Phillips JA3, Rosenbaum AE (1987) Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. *The Journal of Pediatrics* 110(4): 522–530

65. Reynolds KK, Modaff P, Pauli RM (2001) Absence of correlation between infantile hypotonia and foramen magnum size in achondroplasia. *Am J Med Genet* 101(1): 40–45
66. Ryken TC, Menezes AH (1994) Cervicomedullary compression in achondroplasia. *J Neurosurg* 81(1): 43–48
67. Sanders VR, Sheldon SH, Charrow J (2018) Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? *Genet Med*
68. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, Bostwick B, Charrow J, Cormier-Daire V, Le Quan Sang K-H, Dickson P, Harmatz P, Phillips J, Owen N, Cherukuri A, Jayaram K, Jeha GS, Larimore K, Chan M-L, Huntsman Labeled A, Day J, Hoover-Fong J (2019) C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med* 381(1): 25–35
69. Shelmerdine SC, Brittain H, Arthurs OJ, Calder AD (2016) Achondroplasia: Really rhizomelic? *Am J Med Genet A* 170(8): 2039–2043
70. Shiang R, Thompson LM, Zhu Y-Z, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ (1994) Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. *Cell* 78(2): 335–342
71. Sisk EA, Heatley DG, Borowski BJ, Levenson GE, Pauli RM (1999) Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120(2): 248–254
72. Sofeso C (2016) Achondroplasie (ACH): Labor & Diagnostik - Test | Information. <http://www.medizinische-genetik.de/index.php?id=achondroplasie>. Accessed 1 Jun 2016
73. Sowho M, Amatory J, Kirkness JP, Patil SP (2014) Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin Chest Med* 35(3): 469–481
74. Steinbok P, Hall J, Flodmark O (1989) Hydrocephalus in achondroplasia: the possible role of intracranial venous hypertension. *J Neurosurg* 71(1): 42–48
75. Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, Dorst JP, Kopits SE, Trojak JE, Brown DL (1983) Respiratory complications of achondroplasia. *The Journal of Pediatrics* 102(4): 534–541
76. Swift D, Nagy L, Robertson B (2012) Endoscopic third ventriculostomy in hydrocephalus associated with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr* 9(1): 73–81
77. Terada M, Shimizu A, Sato N, Miyakaze SI, Katayama H, Kurokawa-Seo M (2001) Fibroblast growth factor receptor 3 lacking the Ig IIIb and transmembrane domains secreted from human squamous cell carcinoma DJM-1 binds to FGFs. *Mol Cell Biol Res Commun* 4(6): 365–373
78. Trepel M (2009) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion ; [mit dem Plus im Web], 4., neu bearb. Aufl., [Nachdr.]*. Elsevier Urban & Fischer, München
79. Unger S, Bonafé L, Gouze E (2017) Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep* 15(2): 53–60

80. Urban PP, Bense S (eds) (2009) *Erkrankungen des Hirnstamms. Klinik - Diagnostik - Therapie* ; mit 43 Tabellen. Schattauer, Stuttgart
81. Waters KA, Everett F, Sillence D, Fagan E, Sullivan CE (1993) Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. *Arch Dis Child* 69(2): 191
82. Wendt DJ, Dvorak-Ewell M, Bullens S, Lorget F, Bell SM, Peng J, Castillo S, Aoyagi-Scharber M, O'Neill CA, Krejci P, Wilcox WR, Rimoin DL, Bunting S (2015) Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism. *J Pharmacol Exp Ther* 353(1): 132–149
83. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho T-J, Hoover-Fong J, Mackenzie W, Parnell SE, Raggio C, Rapoport DM, Spencer SA, Savarirayan R (2016) Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A* 170A(1): 42–51
84. Yamada H, Nakamura S, Tajima M, Kageyama N (1981) Neurological manifestations of pediatric achondroplasia. *J Neurosurg* 54(1): 49–57
85. Yamanaka S, Nakao K, Koyama N, Isobe Y, Ueda Y, Kanai Y, Kondo E, Fujii T, Miura M, Yasoda A, Nakao K, Bessho K (2017) Circulatory CNP Rescues Craniofacial Hypoplasia in Achondroplasia. *J Dent Res* 96(13): 1526–1534
86. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N (2014) Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature* 513(7519): 507–511
87. Yang SS, Corbett DP, Brough AJ, Heidelberger KP, Bernstein J (1977) Upper cervical myelopathy in achondroplasia. *Am J Clin Pathol* 68(1): 68–72
88. Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, Kondo E, Murao N, Miura M, Kanamoto N, Komatsu Y, Arai H, Nakao K (2009) Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. *Endocrinology* 150(7): 3138–3144
89. Yasoda A, Komatsu Y, Chusho H, Miyazawa T, Ozasa A, Miura M, Kurihara T, Rogi T, Tanaka S, Suda M, Tamura N, Ogawa Y, Nakao K (2004) Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med* 10(1): 80–86
90. Zichner L (2003) *Systemerkrankungen*, 1. Auflage. THIEME, s.l.
91. Zucconi M, Weber G, Castronovo V, Ferini-Strambi L, Russo F, Chiumello G, Smirne S (1996) Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. *The Journal of Pediatrics* 129(5): 743–749

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Syndesmosen des Foramen magnum [47] .....	2
Abbildung 2: Bedienoberfläche des Dornheim Segmenter® .....	13
Abbildung 3: exemplarisch ausgewählter Myelonabschnitt zur Darstellung der Vermessung mittels Dornheim Segmenter® .....	14
Abbildung 4: Erzeugen des 3D-Modells durch den Dornheim Segmenter® .....	15
Abbildung 5: Darstellung der Messgrößen des exemplarisch ausgewählten Myelonabschnitts durch den Dornheim Segmenter® .....	15
Abbildung 6: Im linken Bildteil sind die fünfmaligen Messungen des Myelon II angegeben, mittels derer die Reproduzierbarkeit des Dornheim Segmenter® belegt wird. ....	16
Abbildung 7: Messbereich des Myelon I - Unterkante Pons bis Unterkante dritter Halswirbel .....	17
Abbildung 8: Messbereich des Myelon II - Unterkante Cerebellum bis Unterkante erster Halswirbel .....	18
Abbildung 9: Messbereich des Foramen magnum .....	19
Abbildung 10: Messbereich des Seitenventrikel mit Cursor der Dornheim Segmenter® Software (grüner Kreis) .....	20
Abbildung 11: Messbereich des III. Ventrikels .....	21
Abbildung 12: Messbereich des IV. Ventrikels .....	22
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen dem Alter und Myelon I bei Kindern mit Achondroplasie .....	25
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen dem Alter und Foramen magnum bei Kindern mit Achondroplasie .....	26
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen Foramen magnum und IV. Ventrikel .....	27
Abbildung 18: Vergleich des IV. Ventrikels zwischen Kontrollgruppe und Achondroplasiepatienten .....	30
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen hinterer Schädelgrube und Alter bei der Kontrollgruppe .....	31
Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Liquoranteil in der hinteren Schädelgrube und Alter in der Kontrollgruppe .....	32
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen prozentualem Liquoranteil der hinteren Schädelgrube und Alter bei der Kontrollgruppe .....	33
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Winkel des Tentorium und Alter bei der Kontrollgruppe .....	34

Abbildung 23: Zusammenhang zwischen Foramen magnum und Tentoriumwinkel bei Kindern mit Achondroplasie .....	35
Abbildung 24: 3D-Modell des Seitenventrikels im Dornheim Segmenter® .....	57
Abbildung 25: 3D-Modell des III. Ventrikels im Dornheim Segmenter® .....	58
Abbildung 26: 3D-Modell des IV. Ventrikels im Dornheim Segmenter® .....	59
Abbildung 27: Exceltabelle am Beispiel des Myelon .....	60
Abbildung 28: IV. Ventrikel bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH.....	61
Abbildung 29: III. Ventrikel bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH .....	62
Abbildung 30: Winkel des Tentorium bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH.....	62

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kinder mit Achondroplasie nach Geschlecht, Jahr der Untersuchung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung .....	11
Tabelle 2: Kinder der Kontrollgruppe nach Geschlecht, Jahr der Untersuchung und Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung.....	12
Tabelle 3: Variationskoeffizient bei den Messungen mittels Dornheim Segmenter® .....	24

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Klaus Mohnike, der diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussion und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Zudem gilt mein Dank Frau Dr. Grit Neumann, Herrn Dr. Philip Kunkel und Herrn Prof. Siegfried Kropf, die mir mit ihrem fachlichem Rat zur Seite standen.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft unterstützt haben.

Magdeburg, den

---

Katharina Schmidt-Bremme

## 10. Ehrenerklärung

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

*Semiquantitative Analyse der cerebralen Magnetresonanztomografie bei Kindern mit Achondroplasie mittels Dornheim Segmenter®*

in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg mit Unterstützung durch Herrn Professor Klaus Mohnike und Frau Dr. Grit Neumann 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, den

---

Katharina Schmidt-Bremme

## 11. Darstellung des Bildungsweges

### Schulbildung:

Abitur: 24. Juni 2011, katholische Theresienschule in Berlin

Ausbildung zum Rettungssanitäter: 2011/2012

### Studium:

Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke Universität in Magdeburg

- Wintersemester 2012/13 bis zum Wintersemester 2018/19

erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

- August 2014

Doktorandin an der Kinderklinik unter Herrn Prof. Dr. Mohnike

- seit Wintersemester 2014/15

zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

- Oktober 2017

PJ der Inneren Medizin an der Parkklinik Weißensee-Berlin

- November 2017 bis März 2018

PJ in der Pädiatrie des Dr. von Haunersches Kinderspital, München

- März 2018 bis Juni 2018

PJ der Chirurgie an der Universitätsklinik Magdeburg

- Juli 2018 bis Oktober 2018

dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

- November 2018

Promotionssemester

- November 2018 bis März 2019

### Berufsweg:

- seit März 2019 Assistenzärztin an der Universitätskinderklinik der Otto von Guericke-Universität in Magdeburg

---

Katharina Schmidt-Bremme

## 12. Anlagen

### 12.1 Darstellung des Ventrikelsystems im *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>



Abbildung 24: 3D-Modell des Seitenventrikels im *Dornheim Segmenter*<sup>®</sup>

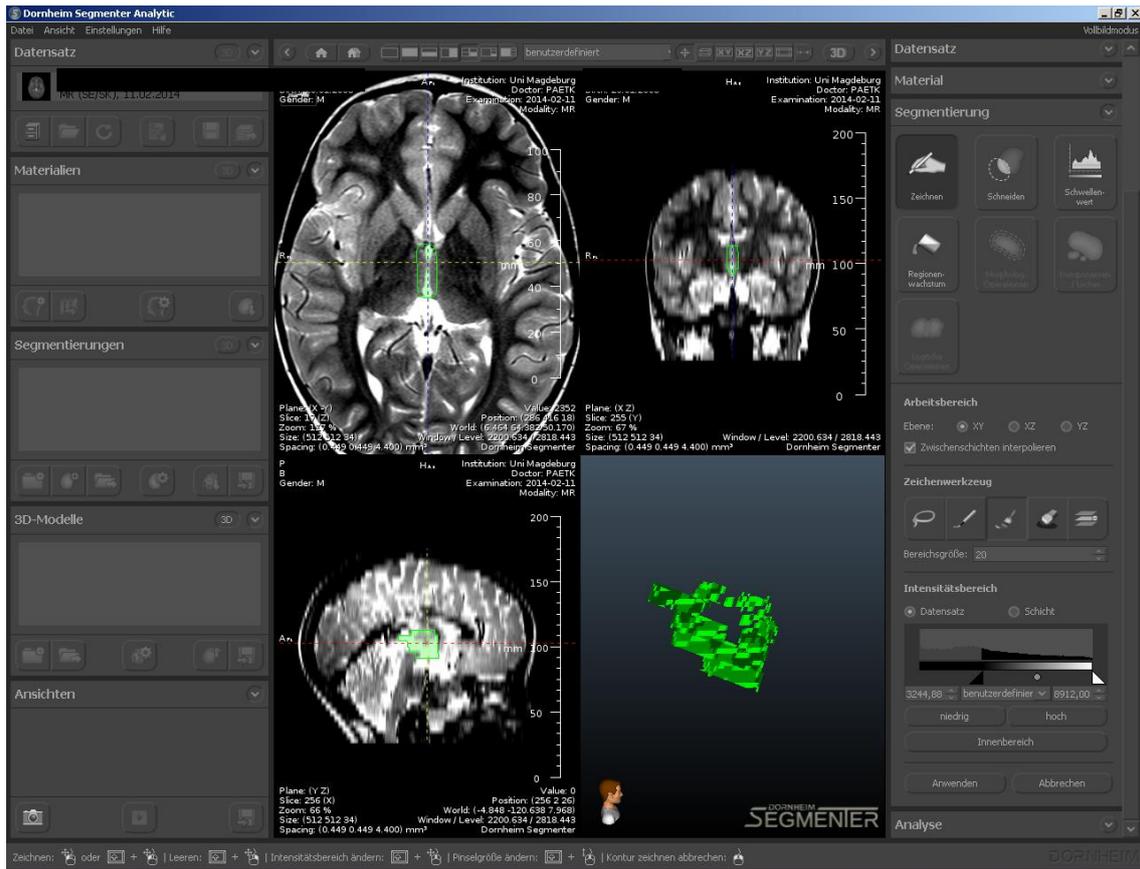


Abbildung 25: 3D-Modell des III. Ventrikels im Dornheim Segmenter®

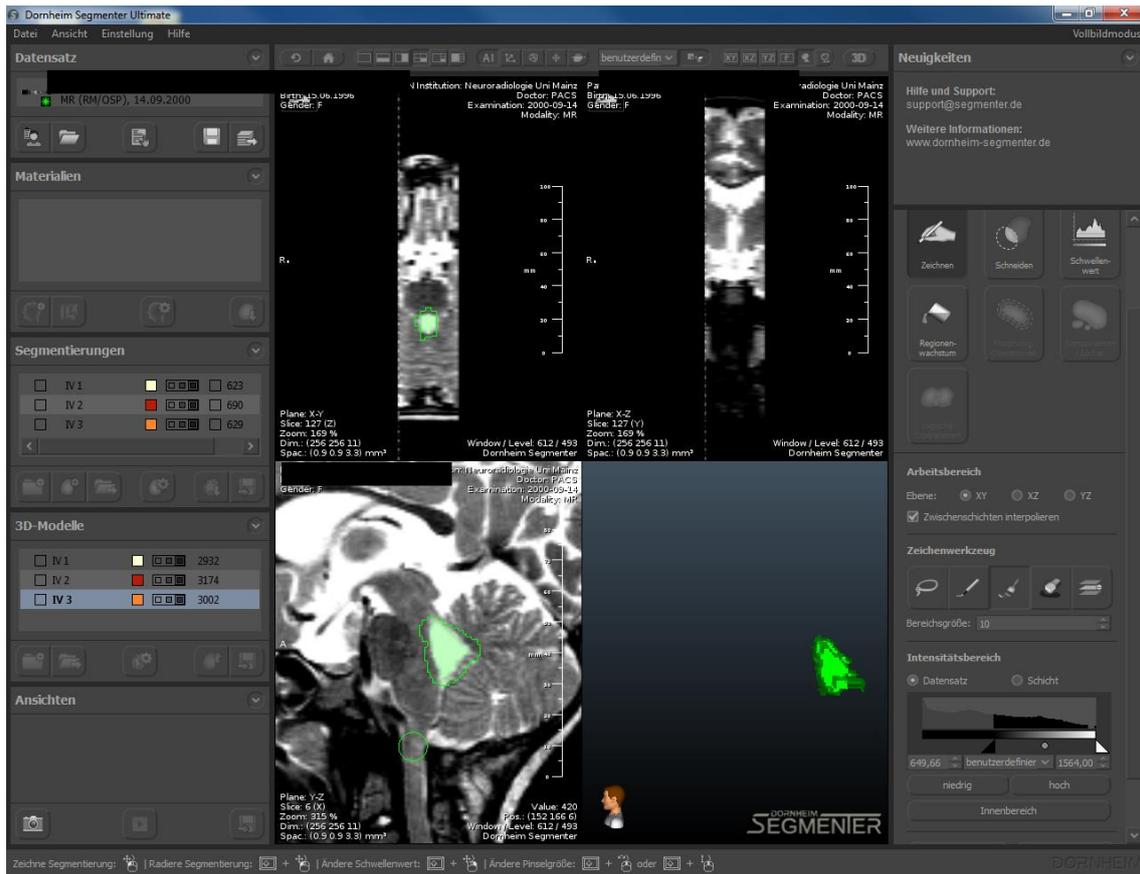


Abbildung 26: 3D-Modell des IV. Ventrikels im Dornheim Segmenter®

## 12.2 Exemplarische Exceltabelle des Myelon

	<b>Mjelson e</b>	Mjelson 1	Mjelson 2	Mjelson 3	Mjelson 4	Mjelson 5	Differenz	Varianz	st
0	4626,9	4779,8	4558,2	4606,3	4443,8	4746,3	336	15260,886	
5	5593,8	5230,7	5373,4	5867,6	5833,6	5663,9	636,9	63660,45	
11	3766,1	3851,5	3874,6	3930,9	3501,2	3672,4	429,7	25035,23	
2	2311,1	2123,2	2501,1	2289,5	2337,9	2303,9	377,9	14528,61	
9	4380,0	4565,1	4484,4	4121,1	4359,2	4370,4	444	22543,074	
4	3421,9	3389,4	3294,6	3538,1	3496,3	3391,2	243,5	7448,3656	
9	2392,7	2421	2457,5	2280,0	2495,9	2309,2	215,3	7064,7416	
3	2744,9	2703,2	2790,4	2840,8	2827,5	2562,5	278,3	10619,694	
7	3162,3	3249,8	3212,4	3284,2	3186,9	2878,1	406,1	21280,134	
9	4418,1	4837	4369,5	4043,7	4473,9	4366,6	793,3	64756,082	
8	2840,5	2919,3	2893,5	2878,6	2739,8	2771,1	179,5	5085,3784	
6	2555,9	2493,7	2592	2452,6	2628	2613,1	175,4	4862,6376	
11	2421,0	2563,9	2631,8	2319,3	2296,6	2293,5	338,3	21986,31	
3	2301,8	2246,3	2107,6	2543,4	2224,8	2386,9	435,8	22467,092	
8	2579,2	2448,2	2449,7	2636,3	2610,6	2751,2	303	13552,324	
0									0
3	3421,5	3147,2	3617,6	3430,4	3579,4	3333	470,4	29307,914	
5	2911,7	2860,1	2980,4	2888,8	2960,1	2868,9	120,3	2416,2104	
2	3668,2	3667,9	3659,9	3729,4	3728	3655,9	161,5	3520,3496	
0	1984,2	2012,3	1917,2	2090,5	1929,3	1972,6	173,3	3967,5336	
3	5043,4	4938,4	5111,7	5288,6	5023	4855,1	443,5	22337,194	
6	4730,7	4510,2	4938	4691,1	4883,5	4630,8	427,8	25297,91	
0	2771,2	2838,1	2709,1	2651,7	2843,1	2814,1	191,4	5924,4576	
3	3332,8	3127,6	3224,2	3541,2	3424,7	3346,2	413,6	2191,346	
9	2031,9	2024,1	1986,6	2050,4	2048,2	2050	63,8	609,6944	
3	4365,0	4234,6	4427,4	4330,0	4394,8	4438,1	203,5	5670,9136	
8	2604,7	2629,4	2562,6	2650,7	2599,8	2581	88,1	1016,84	
0	2829,2	2995,2	2846,6	2851,9	2798,3	2653,9	341,3	12011,79	
4	2864,6	2873,3	2867,8	2937,0	2830,6	2814,2	122,8	1804,7696	
4	1932,4	1940,6	1989,5	1906,2	1923,8	1895,7	93,8	1073,5464	
5	2644,5	2692,1	2659,8	2647,4	2661,7	2561,6	130,5	1935,3016	
2	2813,1	2853,6	2790,3	2837,5	2843,1	2740,8	112,8	1776,5464	

Abbildung 27: Exceltabelle am Beispiel des Myelon

## 12.3 Ausblick - symptomatische Achondroplasiekinder

6 Patienten (1 Mädchen, 5 Knaben) Alter zwischen 0,1 und 8,8, Jahren

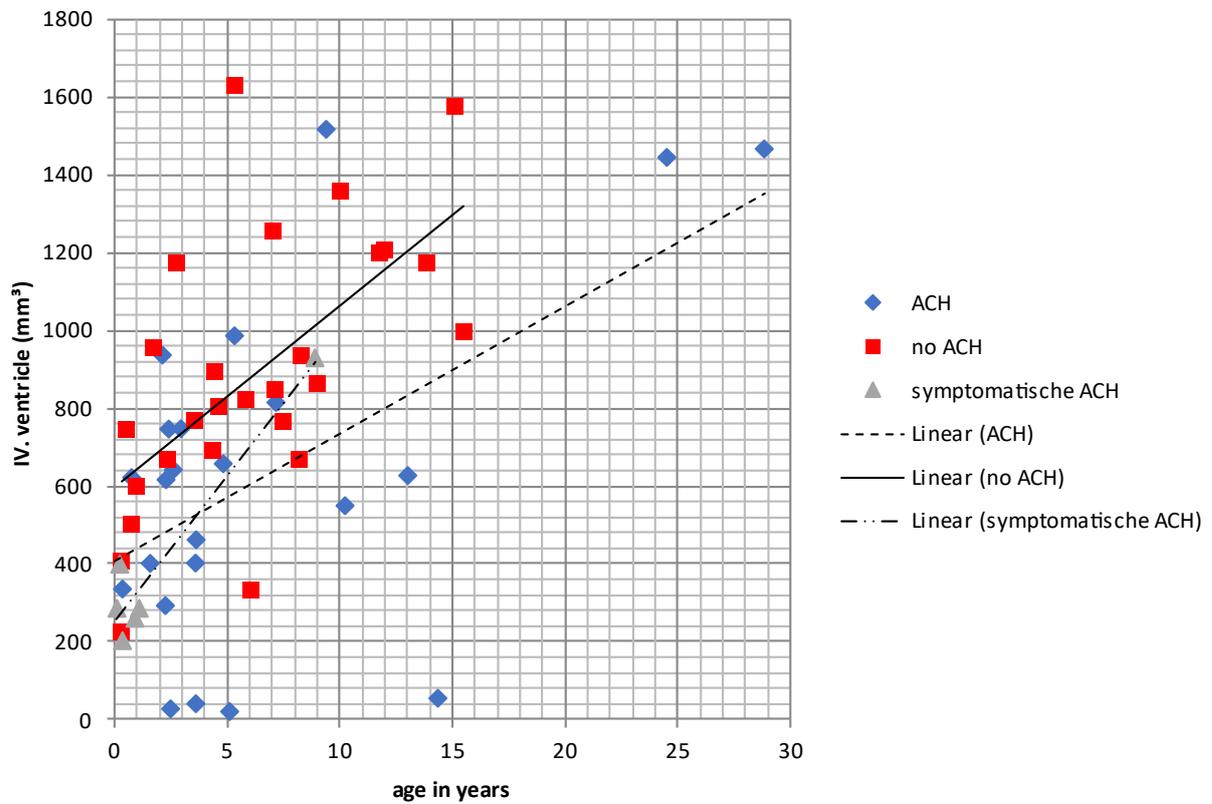


Abbildung 28: IV. Ventrikel bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH

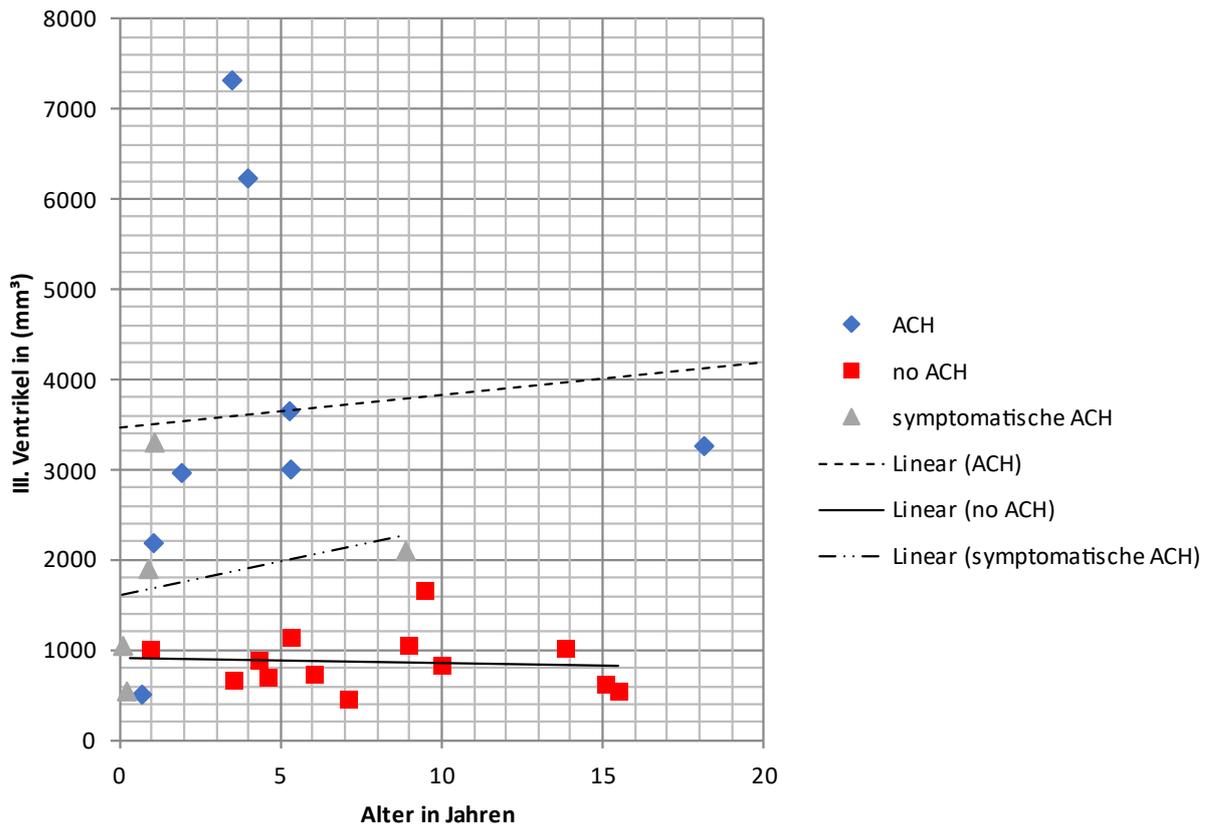


Abbildung 29: III. Ventrikel bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH

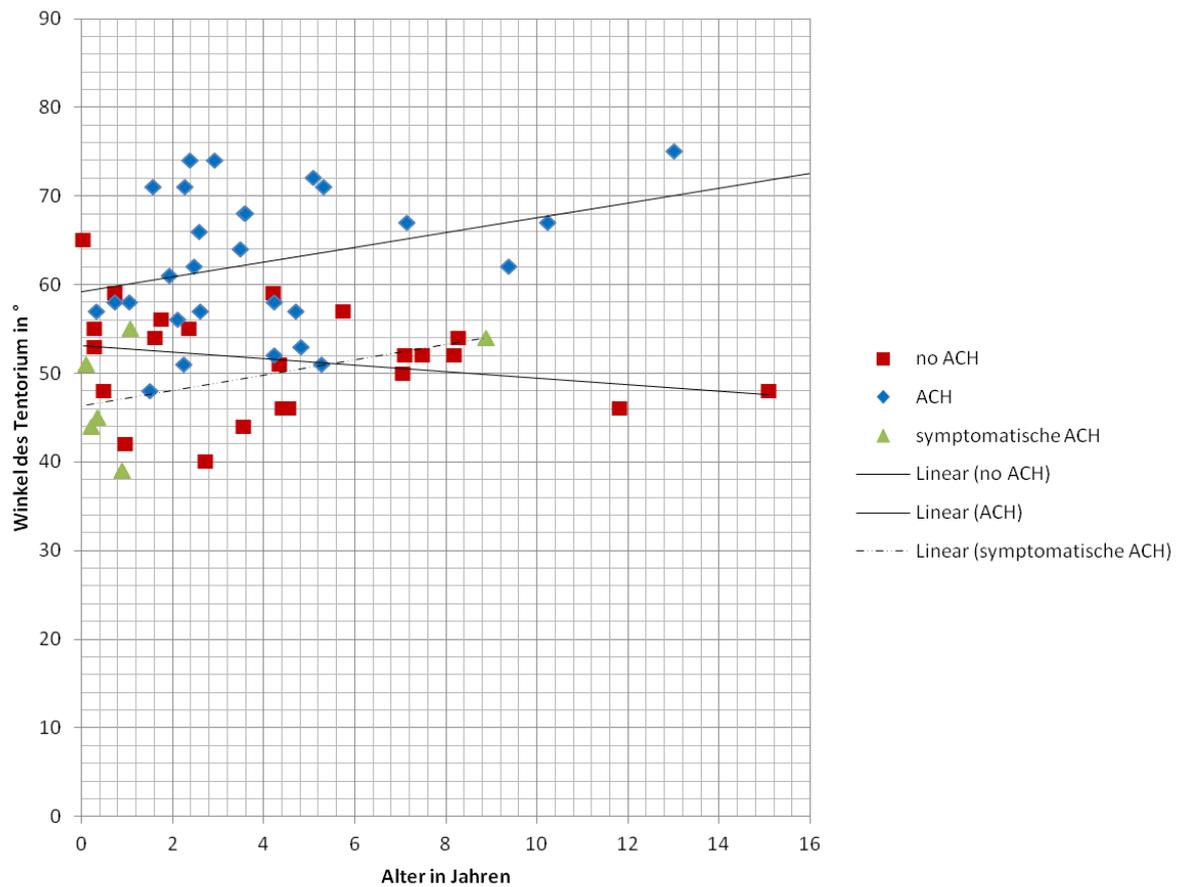


Abbildung 30: Winkel des Tentorium bei Kindern ohne ACH, mit ACH und symptomatischer ACH