

Aus der
Klinik für Kinderheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Konventionelle Messung des Foramen magnum im cMRT bei
Patienten mit Achondroplasie - Ein Einflussparameter auf die
Indikation zur operativen Dekompression am Craniocervikalen
Übergang?**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Margarete Rathert
aus Berlin
Hannover 2021

Bibliographische Beschreibung

Konventionelle Messung des Foramen magnum im cMRT bei Patienten mit Achondroplasie - Ein Einflussparameter auf die Indikation zur operativen Dekompression am Craniocervikalen Übergang? - 2021. - 51 Bl., 15 Abb., 6 Tab., 2 Anl.

Kurzreferat

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob die konventionelle Messung des Foramen magnum im cMRT bei Patienten mit Achondroplasie eine Dimension aufzeigt, mit der Entscheidungen im Hinblick auf die Indikation zur operativen Erweiterung am Craniocervikalen Übergang getroffen werden können. Weiterhin konnte eine Kopfumfangsperzentilenkurve für Patienten mit Achondroplasie erstellt werden. Zum Einsatz kamen MRT-Bilder von Patienten mit Achondroplasie in denen verschiedene Parameter (Ventrikel-Hirn-Index, Foramen magnum Durchmesser, myelopathische Veränderungen im Cervicalmark) bestimmt wurden. Gemeinsam mit weiteren erhobenen Daten, wie Operationszeitpunkte, Kopfumfangsmessungen, neurologische Symptome wurde untersucht inwieweit Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern entstehen. Im Wesentlichen konnte dargestellt werden, dass die Dimensionen des Foramen magnum bei Patienten mit Achondroplasie interindividuell sehr großen Schwankungen unterliegen. Weiterhin zeigt sich dass der einzelne Wert der Foramen magnum Dimension nicht als alleiniges Kriterium zur Stellung einer Operationsindikation herangezogen werden kann, sondern hierfür weitere Informationen vonnöten sind. Scores zu entwickeln, die das Risiko einer neurologischen Schädigung durch das enge Foramen magnum einschätzen, wie Cheung et al. 2021 publizierten, scheint ein zukunftsweisender Ansatz zu sein. Des Weiteren ist nach wie vor unumstritten, dass eine Betreuung solcher Patienten in die Hände der erfahrensten Untersucher, Operateure und Therapeuten gehört und somit die Zuweisung in darauf spezialisierte Zentren unumgänglich ist.

Schlüsselwörter

Achondroplasie, cMRT, Foramen magnum, SSEP, Myelopathie, Kompression des Rückenmarks, Dekompressionsoperation

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1. Einleitung	1
1.1. Die Achondroplasie - ein komplexes klinisches Krankheitsbild	2
1.2. Das Foramen magnum	5
1.2.2. aktuelles diagnostisches Management	7
1.2.3. Multidisziplinärer Therapieansatz bei Achondroplasie	9
1.2.3.1. Operative Beinverlängerung	9
1.2.3.2. Neurochirurgische Therapieoptionen	10
1.2.3.3. Studien zur medikamentösen Therapie	12
2. Zielsetzung	13
3. Material und Methoden	14
3.1. Das Patientenkollektiv	14
3.2. konventionelle Messung im MRT	14
3.3. Fragebogen	17
3.4. Kopfumfangsmessungen	17
3.3. Statistische Auswertung	18
4. Ergebnisse	19
4.1. Auswertung der konventionellen Messungen im MRT	19
4.1.1. Gesamtkollektiv	20
4.1.2. Gruppe mit operativer Intervention	21
4.1.3. Gruppe ohne operative Intervention	21
4.2. Auswertung von VHI und Foramen magnum hinsichtlich der Variable Myelopathie und des Auftretens einer operativen Intervention	22
4.3. Auswertung der Kopfumfangsmessungen und Darstellung der Perzentilenkurven	26
5. Diskussion	28
5.1. Diskussion der einzelnen Parameter	28
5.1.1. Ventrikel-Hirn-Index	29
5.1.2. Foramen magnum	31
5.1.3. Myelopathie	33
5.2. Kopfumfangsmessungen	37
6. Ausblick	38
7. Zusammenfassung	39
8. Verzeichnisse	40
8.1. Literaturverzeichnis	40
Danksagung	47
Eidesstattliche Versicherung	48
Lebenslauf	49
Anlagen	50

Abkürzungsverzeichnis

AFMS	Achondroplasia Foramen magnum Score
BKMF	Bundesverband kleinwüchsige Menschen und Ihre Familien
CCÜ	Craniocervikaler Übergang
CNP	C-Typ-natriuretisches Peptid
FGFR3	Fibroblast-Growth-Factor-Receptor 3
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MRT	MagnetResonanzTomographie
OP	Operation
PTN-SEP	posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials
r-hGH	recombined human Growth Hormone
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SSEP	Somatosensory Evoked Potentials
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
VHI	Ventrikel-Hirn-Index
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer Shunt

1. Einleitung

Die Achondroplasie ist die häufigste Form des non-letalen skelettären Kleinwuchses (OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man, # 100800). Die Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:20000 auf und unterliegt einem autosomal-dominanten Erbgang mit im wesentlichen vollständiger Penetranz (Zabel et al. 2013). Dies bedeutet, dass nahezu alle Patienten mit entsprechendem Genotyp auch den dazugehörigen Phänotyp ausbilden. Der disproportionierte Kleinwuchs (Abb.1) resultiert aus dem mangelhaften Längenwachstum besonders der proximalen Extremitäten. Der Kopf ist verhältnismäßig zu groß, mit vorgewölbter Stirn und hypoplastischem Mittelgesicht. Die Knochen der Schädelbasis sind ebenfalls von dem mangelhaften Größenwachstum betroffen.

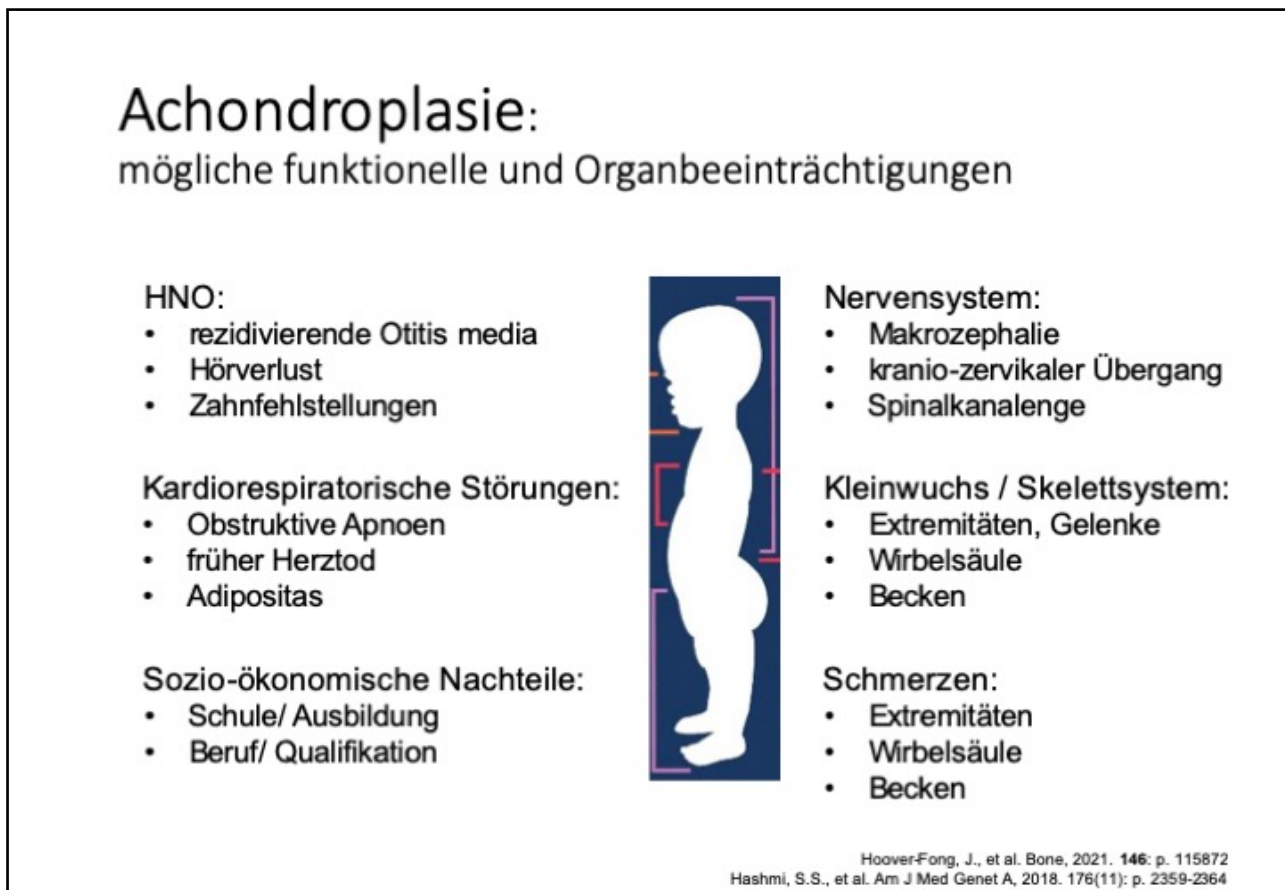


Abb. 1: Darstellung der im Rahmen einer Achondroplasie möglichen Organbeeinträchtigungen

Das sich in der Schädelbasis befindende Foramen magnum ist daher für das hindurchziehende Rückenmark häufig zu klein.

Nach wie vor gibt es keine klare Definition in welchen Dimensionen sich das Wort „KLEIN“ im Bezug auf das Foramen magnum bewegt.

Viele Arbeiten haben sich in den vergangenen Jahrzehnten mit der Einordnung der Formen magnum Größe und seinen klinischen Auswirkungen und Konsequenzen beschäftigt. Es bleibt die Frage welchen Einfluss die Dimension der Foramen magnum Größe auf die Indikation zur Erweiterungsoperation am Craniocervikalen Übergang hat.

1.1. Die Achondroplasie - ein komplexes klinisches Krankheitsbild

Die Achondroplasie ist ein mittlerweile sehr gut untersuchtes und doch sehr komplexes Krankheitsbild. Sie ist die häufigste non-letale skelettäre Kleinwuchsform und folgt, wie eingangs bereits erwähnt, einem autosomal-dominanten Erbgang mit nahezu vollständiger Penetranz. Der Phänotyp ist charakteristisch und durch einen fehlerhaften Ablauf in der enchondralen Ossifikation verursacht (Rousseau et al. 1994).

Etwa 95% der Patienten weisen dabei eine Punktmutation im FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3) Gen auf. Dieses Gen liegt auf Chromosom 4 und kodiert für ein Transmembranrezeptormolekül, welches maßgeblich an der Steuerung der Knochenreifung in den Wachstumsfugen beteiligt ist. Die Mutation betrifft meistens das Nukleotid 1138 und führt zu einem Austausch zweier Aminosäuren (Gly380Arg) (Abb.2).

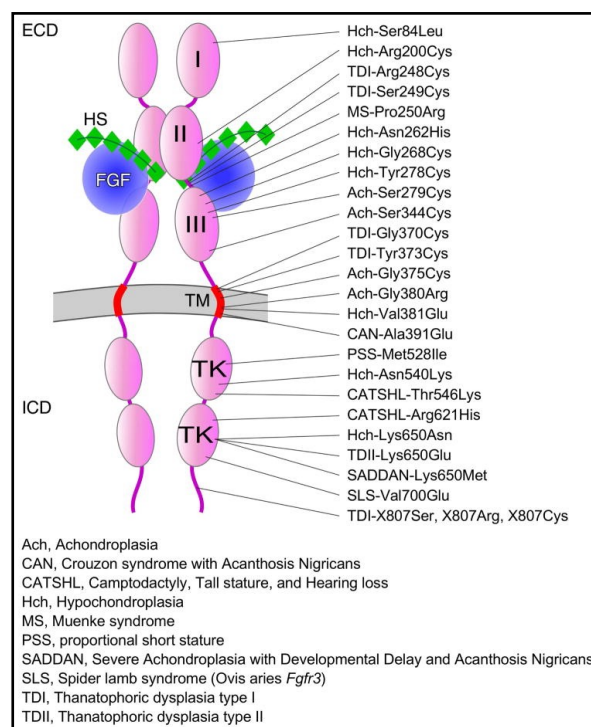


Abb.2: Mutationsspektrum des FGFR3 (Ornitz et al. 2017)

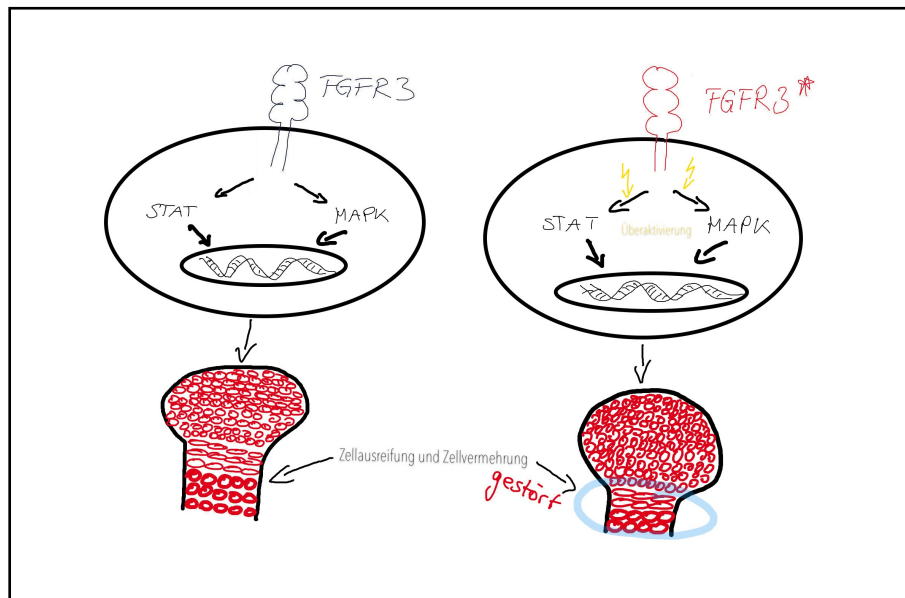


Abb.3: Signalabläufe in den Knorpelzellen der Wachstumsfuge im Normalzustand (links) und bei Achondroplasie (rechts) (modifiziert nach Zabel et al. 2013)

Das Genprodukt der Mutation ist ein defektes Transmembranrezeptormolekül. Der FGFR3 spielt eine große Rolle im Knorpel-Knochensystem.

Wie in Abbildung 3 dargestellt betrifft die Mutation insbesondere die Wachstumsfugen (enchondrale Ossifikation) und beeinflusst das Längenwachstum der langen Röhrenknochen. Bei der enchondralen Ossifikation sorgt der FGFR3 mit den angeschlossenen Signalkaskaden für einen kontrollierten und gerichteten Ablauf der Proliferation und Differenzierung der Knorpelzellen. Gesteuert wird der Ablauf durch eine Reihe von Faktoren. Die Knorpelzellen durchlaufen hierbei eine bestimmte Folge von Vermehrungs- und Ausreifungsstufen: Ruhezone, Proliferationszone, prähypertrophe und hypertrophe Zone. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird im Wesentlichen davon bestimmt, wie lange die Knorpelzelle in der Proliferationszone verweilt. Die Störung im Knochenwachstum führt zum phänotypisch charakteristischen Krankheitsbild der Achondroplasie mit einem ausgeprägten disproportionierten Kleinwuchs (Abb.1).

Die Achondroplasie ist nur eine von vielen verschiedenen Resultaten von Mutationen am FGFR3. In Abbildung 2 ist das Mutationsspektrum des Rezeptors dargestellt. Das Krankheitsspektrum reicht von milden Formen, wie der Hypochondroplasie bis hin zu schweren, auch letal verlaufenden Formen, wie der Thanatophoren Dysplasie.

Die Signalkaskaden, die hierbei die wichtigen Rollen übernehmen, sind weitgehend entschlüsselt: der STAT-Signalweg (Signal Transducers and Activators of Transcription) reguliert die Zellvermehrung, der MAPK-Signalweg (Mitogen Activated Protein Kinase)

reguliert die Zellausreifung (Zabel et al. 2013). Hierzu sind in Abbildung 3 schematisch diese Regulierungsmechanismen dargestellt.

Der FGFR3 aktiviert im gesunden Zustand die hemmenden Signalwege MAPK und STAT. Die durch die Mutation bedingte Umstrukturierung des Rezeptors verursacht eine Daueraktivierung und dadurch eine verstärkte Hemmung der Signalwege (Legeai-Mallet et al. 2004). Das Resultat ist eine verminderte Länge des Knochens.

Der Kleinwuchs ist disproportioniert mit langgestrecktem Rumpf und kurzen rumpfnahen Anteilen der Extremitäten (Rhizomelie). Die Erwachsenengröße der Männer liegt bei etwa 123-142cm, die der Frauen bei etwa 115-134cm (Merker et al. 2018 Aug 2). Die Hände und Füße sind relativ kurz (Brachydaktylie) und zeigen die typische Dreizackform. Das Becken ist nach vorn gekippt und es entsteht eine ausgeprägte Hohlkreuzhaltung mit vorgewölbtem Bauch. Die Beine zeigen eine O-Beinstellung. Die Muskulatur ist hypoton, die Bänder schlaff (Zabel et al. 2013). Typische Auffälligkeiten lassen sich auch röntgenologisch nachweisen, so zeigt sich bspw. die Beckenschaufel in Beckenübersichtsaufnahmen charakteristischerweise rechteckig, ebenso erkennt man ein flaches, horizontal stehendes Acetabulum (Pauli 2019).

Abgesehen von den langen Röhrenknochen wachsen auch andere Skelettanteile durch enchondrale Ossifikation. Dies zeigt sich besonders im Bereich der Schädelbasis, des Spinalkanals und des Mittelgesichts (Sarioglu, F.C. et al. 2020). Die kürzeren und kleinen knöchernen Verhältnisse im Bereich des Mittelgesichts, der Schädelbasis und des Hals-Nasen-Ohren Bereichs führen durch erschwerte Belüftungsverhältnisse und den daraus resultierenden rezidivierenden Infekten im Mittelohrbereich zu Schallleitungsstörungen und sekundär zu Sprachentwicklungsverzögerungen.

Verhältnismäßig große Tonsillen können im Oropharynxbereich zum schwerwiegenden obstruktiven Schlafapnoesyndrom führen (Kubota et al. 2020). Besonders führen die räumlich engen Gegebenheiten am Craniocervikalen Übergang durch Kompression des Cervikalmarks zu neurologischen Symptomen, wie motorischen Ausfällen, Sensibilitätsverlusten und Atemaussetzern (Hecht et al. 1990, Yamada et al. 1981, Bergström et al. 1971). Die geistige Entwicklung der Patienten mit Achondroplasie ist generell unbeeinträchtigt (Hecht et al. 1991, Thompson et al. 1999). Im Verlauf der motorischen Entwicklung erreichen die meisten Kinder mit Achondroplasie die Entwicklungsstufen verzögert (Ireland et al. 2012). Dies liegt vor allem an der ausgeprägten Disproportion zwischen Rumpf und

Extremitäten, der Hypotonie der Muskulatur und maßgeblich an der im Verhältnis zum Körper sehr großen Größe des Kopfes (Abb.4).

Betroffene Kinder finden im Verlauf ihrer motorischen Entwicklung alternative Fortbewegungsmethoden wie den in Abbildung 4 dargestellten „Schneepflug“.



Abb.4: Fortbewegung wie ein „Schneepflug“ (Richard M. Pauli, 2019)

1.2. Das Foramen magnum

Das Foramen magnum ist die größte Öffnung im Os occipitale (Hinterhauptsbein) des Schädels. Wie in Abbildung 5 farblich in blau dargestellt, bildet das Os occipitale die knöcherne Grundlage für den Hinterkopf und das Foramen magnum gewährleistet den Durchtritt entsprechender Hirnstrukturen zum Wirbelkanal (Abb.6). Die Anteile des Os occipitale entstehen aus einer knorpeligen Anlage dem Chondrokranium und verschmelzen im Lauf der Entwicklung miteinander um schließlich durch enchondrale Ossifikation zu verknöchern. Demzufolge ist auch die knöcherne Begrenzung des Foramen magnum von der Mutation im FGFR3 Gen betroffen (Kao et al. 1989).

Dies führt bei Menschen mit Achondroplasie zu einem deutlich kleineren Foramen magnum als bei normalwüchsigen Menschen (Hecht et al. 1989), während sich das Gehirn und das Rückenmark normal entwickeln. Die dadurch entstehende Größendiskrepanz führt abhängig vom Schweregrad zu einer Einengung bis hin zur Einklemmung der

durchtretenden Strukturen. Hierbei ist der transversale Durchmesser stärker als der sagittale Durchmesser betroffen (Hecht et al. 1989).

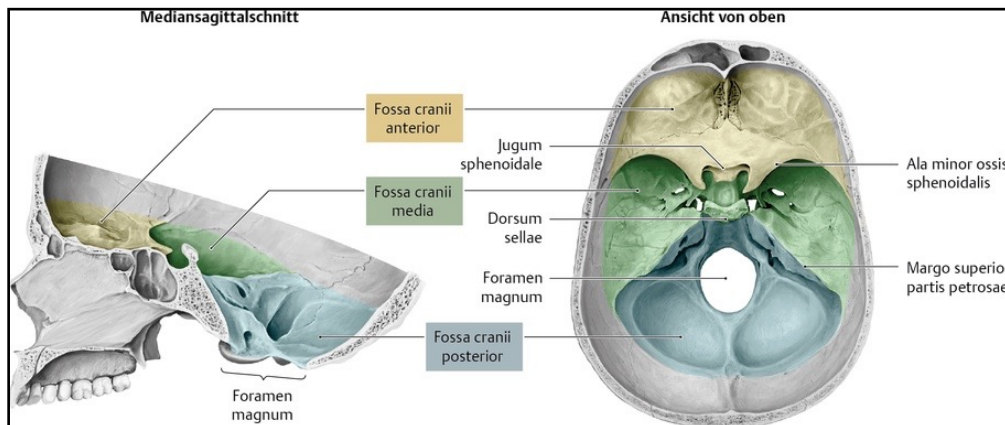


Abb.5: orientierende Darstellung der Schädelbasis im Sagittalschnitt (links) und im Horizontalschnitt (rechts) (<https://viamedici.thieme.de/lernmodul/557620/subject/anatomie/kopf+und+hals/schädelknochen/öffnungen+in+der+schädelbasis>)

Abbildung 6 verdeutlicht die anatomischen Verhältnisse am Craniocervikalen Übergang mit dem durch das Foramen magnum hindurchziehenden Cervicalmark. Weiterhin gehören zu den die Schädelbasis durchziehenden Strukturen die Nn. accessorii, die Nn. cervicales I, die Aa. vertebrales, Aa. spinales anterior et posterior, die Rr. meningei der Aa. vertebrales (jeweils mit sympathischen Geflechten) sowie die Plexus venosi vertebrales interni (Waldeyer. Anatomie des Menschen 17. Auflage 2003).

Diese sind maßgeblich an der sensiblen und motorischen Innervation der Haut und der Muskulatur des Kopfes, sowie an der Blutzufuhr und dem Blutabfluss der Meningen und des Gehirns beteiligt.

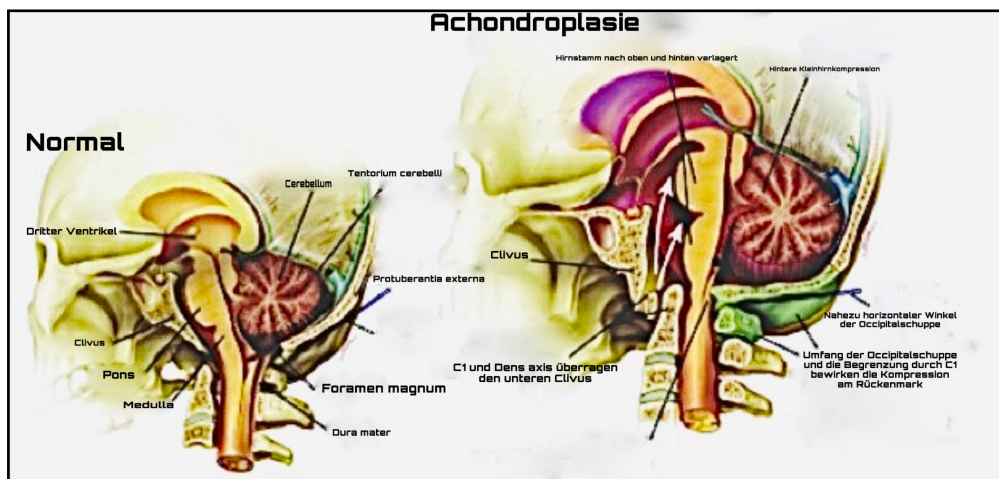


Abb. 6: Vergleich durchtretender Strukturen durch das Foramen magnum bei Normalwüchsigen (links) und Achondroplasie (rechts) (thejns.org)

1.2.1. Folgen der Foramen magnum-Enge

Werden die durchtretenden Strukturen durch die anatomische Enge des Foramen magnum komprimiert, kann es zu weitreichenden Problemen kommen.

Durch Druck auf das Rückenmark kommt es zu einer Minderdurchblutung des Gewebes und folglich zu einer Nervenschädigung (Keiper et al. 1999). Klinisch kann sich diese Schädigung durch Lähmung der Arme und Beine oder schlimmstenfalls durch eine Atemlähmung äußern. Manche Kinder sind zusätzlich von einer besonders ausgeprägten Beweglichkeit des Atlasbogens betroffen. Dies führt bei einer Vorwärtsneigung des Kopfes dazu, dass sich der Atlasbogen weit nach vorn bewegt und zu einer zusätzlichen Kompression des Rückenmarks beiträgt.

Besonderes Interesse liegt seit vielen Jahren auf dem Zusammenhang des engen Foramen magnum zu der im Säuglings- und Kleinkindesalter erhöhten Mortalität (Cheung, M.S. et al. 2019). In einer aktuellen Publikation wurden 12 Todesfälle in einer Achondroplasiekohorte von 855 Kindern & Jugendlichen aus 4 US-Zentren beschrieben (Hashmi, S.S. et al. 2018).

Ein weiteres und langjährig hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens kontrovers diskutiertes Symptom ist die Ventrikulomegalie. Diese resultiert nach bisherigen Erkenntnissen am ehesten aus einer Behinderung der venösen Abflussverhältnisse im Schädel und einem erhöhten Druck in den intrakraniellen Venen der Dura (Yamada et al. 1981, Brühl et al. 2001). In den seltensten Fällen führt dies jedoch zu einem therapiepflichtigen erhöhten intrakraniellen Druck und somit zu klinischer Relevanz (Steinbock et al. 1989).

1.2.2. aktuelles diagnostisches Management

Um kritische Folgen der achondroplasie-typischen Enge des Foramen magnum frühzeitig vor dem Auftreten neurologischer Komplikationen im Säuglingsalter zu erkennen, werden neurologische Untersuchungen, SSEP, MRT und eine Polysomnographie empfohlen (Hoover-Fong, J. et al. Bone 2021).

Bei der klinisch neurologischen Untersuchung sollte ein besonderes Augenmerk auf das Vorhandensein von Reflexen oder gar von Hyperreflexie gelegt werden. Eine abnorme Auslösbarkeit von Reflexen, eine Spastik oder eine ausgeprägte Muskelhypotonie können

Hinweise auf Nervenschädigungen geben (Ireland, P.J. et al. 2014). Eine Polysomnographie kann Anzeichen von Atemstörungen aufdecken. Sie sollte in einem spezialisierten Schlaflabor einer Kinderklinik erfolgen (Hoover-Fong, J. et al. Genet.Med. 2021, Okenfuss, E. et al. 2020, Hoover-Fong, J. et al. 2020).

Hierbei sollte besonders auf die Unterscheidung zwischen zentralen und obstruktiven Atemschwierigkeiten geachtet werden (Cocca, A. et al. 2020). Obstruktive Atemschwierigkeiten resultieren meist aus dem bei Achondroplasie vorkommenden sehr engen Hals-Nasen-Ohren Bereich mit verhältnismäßig hypertrophen Adenoiden oder Tonsillen. Zentrale Atemstörungen können wegweisend für eine Kompression am Rückenmark auf Höhe des Atemzentrums sein (Nelson et al. 1988, Gordon 2000). Hier hat sich bereits das vom Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und Ihre Familien e.V. etablierte „Gelbes Blatt 1b : Narkose bei Achondroplasie und Hypochondroplasie“ bewährt um die Narkosebesonderheiten im Hinblick auf bspw. Intubation, Lagerung und Narkoseführung zu verdeutlichen. So kann die Anästhesieführung bei MRT-Untersuchungen oder Operationen unter Berücksichtigung der besonderen anatomischen Verhältnisse sehr gut unterstützt werden.

Monitoring und Management von Achondroplasie-Patienten						
Diagnose	Geburt	klinische Untersuchung	Röntgen	Gentest		
	2-3 Monate	klinische Untersuchung	Schlaflabor			
	6 Monate	klinische Untersuchung	MRT +	Flow-Studie	SSEP	NS-Eingriff (früh)
	9 Monate	klinische Untersuchung				
	12 Monate	klinische Untersuchung				
	18-24 Monate	klinische Untersuchung	MRT +	Flow-Studie	SSEP	NS-Eingriff (spät)
Verlaufsergebnis	3 Jahre	klinische Untersuchung	MRT +	Flow-Studie	SSEP	Entwicklungstest
Verlaufsergebnis	5-6 Jahre	klinische Untersuchung	Kognitiver Test			

Abb.7: Schematische Übersicht über den an der Unikinderklinik Freiburg etablierten Betreuungsplan für Kinder mit Achondroplasie (2013)

Eine Untersuchung mittels SSEP (somatosensorisch evozierte Potentiale) gehört ebenfalls inzwischen zu den standardisiert empfohlenen Untersuchungen (Abb.7).

Hierbei geht es um die objektive Prüfung von Sensibilitätsstörungen bzw. um die Prüfung der Leitfähigkeit peripherer Nerven (Boor et al. 1999). Diese Untersuchung lässt sich in den meisten Fällen ohne Sedierung durchführen (abhängig vom Alter des Patienten) und auch bei Bedarf wiederholen (Boor et al. 1999). Es hat sich gezeigt, dass die PTN-SEP (posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials) sehr sensitiv für das Vorhandensein einer Foramen magnum Stenose bei sehr jungen Patienten mit Achondroplasie sind (Fornario et al. 2016). Bei einem neurologisch auffälligen Kind (ausgeprägte muskuläre Hypotonie, eventuelle muskuläre Spastik oder pathologischen Reflexen) sollte in Ergänzung zu den SSEP's eine MRT-Untersuchung des Craniocervikalen Übergangs erfolgen, um eine Enge des Foramen magnums zu beurteilen und eventuell zeitnah eine Erweiterungsoperation zu planen (Cheung, M.S. et al. 2019).

Bei neurologisch zunächst unauffälligen Kindern wird planmäßig eine Bildgebung mittels MRT als Ausgangsbefund erhoben. Hierbei werden die anatomischen Größenverhältnisse des Kopfes und der intrakraniellen Strukturen untersucht, weiterhin wird ein besonderes Augenmerk auf das Flussverhalten des CSF (Cerebrospinal Fluid) im Subarachnoidalraum um das Gehirn und das Rückenmark und in den Ventrikeln gelegt. Auffälligkeiten zeigen sich hier besonders bei Abflussstörungen im Ventrikelsystem oder am Craniocervikalen Übergang (Cheung, M.S. et al. 2021).

1.2.3. Multidisziplinärer Therapieansatz bei Achondroplasie

Grundsätzlich benötigen die Patienten ein multidisziplinäres Therapiekonzept mit engmaschiger sowohl pädiatrischer, orthopädischer und neurochirurgischer, als auch physiotherapeutischer und ggf. psychologischer Betreuung (Okenfuss, E. et al. 2020, Hoover-Fong, J. et al. 2020, Gurdan, Z. et al. 2021).

1.2.3.1. Operative Beinverlängerung

Die Erwachsenengröße wird seit den 1980er Jahren durch chirurgische Beinverlängerung mittels Kallus-Distraktion (d.h. unter Ausnutzen der Knochenbruchheilung) beeinflusst. Diese Prozeduren sind langwierig, schmerzhaft und es besteht eine nicht zu vernachlässigende Infektionsgefahr, durch das monatelange Tragen der notwendigen externen Fixateure (Paley 1988; Schiedel et Rödl 2012). Allerdings kann hier ein durchschnittlicher Größenzuwachs von ca. 20,5cm erreicht werden (Kim et al. 2014; Donaldson et al. 2015).

Bei Patienten mit Achondroplasie hat sich gezeigt, dass die Knochenverlängerung im frühen Kindesalter im Gesamtkonzept (Durchführung, Dauer, Akzeptanz) die besten Ergebnisse erzielt. Auch hier ist die Indikation eine ganz individuelle Entscheidung des Patienten (Rödl et al., Achondroplasie und Hypochondroplasie 2. Auflage S83-91).

1.2.3.2. Neurochirurgische Therapieoptionen

(Unger, S. et al. 2017, Neumeyer, L. et al. 2020)

Neben den langen Röhrenknochen wachsen auch die Knochen der Schädelbasis durch enchondrale Ossifikation. Durch den bei Achondroplasie gestörten Mechanismus werden auch diese Knochen nicht die Größe von normalwüchsigen Menschen erreichen. Das führt dazu, dass wie in Abbildung 8 dargestellt die Dimensionen der Schädelbasisknochen insbesondere des durch sie gebildeten Foramen magnum bei Patienten mit Achondroplasie deutlich kleiner sind. Besonders ist hierbei der transversale aber auch der sagittale Durchmesser betroffen (Hecht et al. 1989).

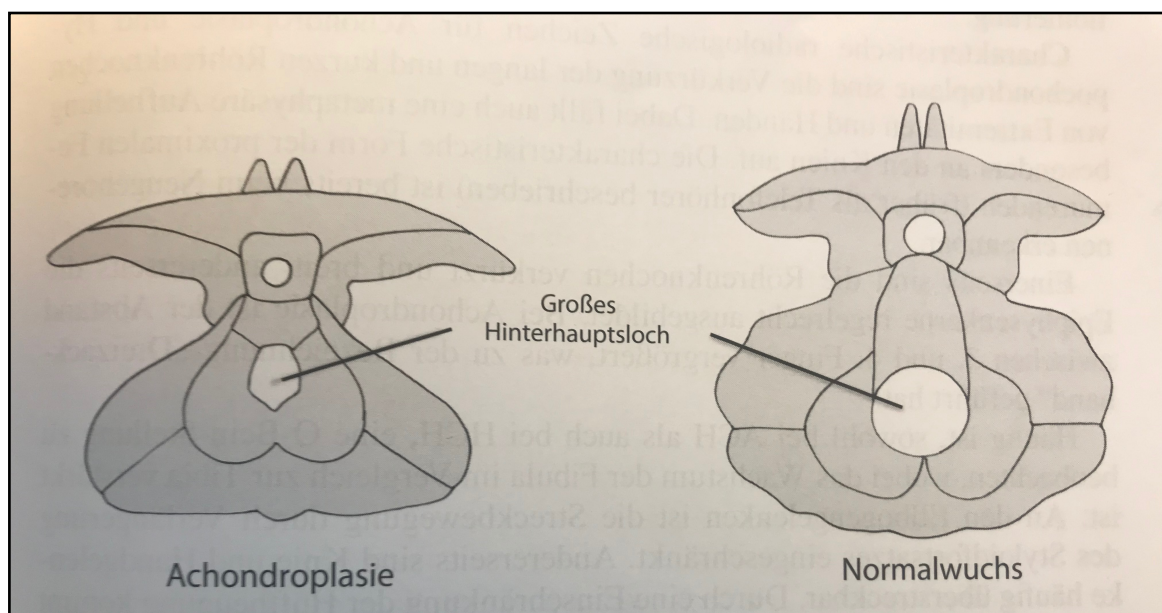


Abb.8: Schematische Darstellung des Hinterhauptslochs im Vergleich Achondroplasie (links) und Normalwuchs (rechts)
(Mohnike et al. 2013 Achondroplasie und Hypochondroplasie 2. Auflage Band 1 2013)

Nach Erhebung diagnostischer Parameter durch die klinische Befunderhebung, MRT-Darstellung des Craniocervikalen Übergangs, Polysomnographie und SSEP kann eine Kompression des Rückenmarks festgestellt und ein entsprechender neurochirurgischer Eingriff notwendig werden. Für das Stellen der Operationsindikation gibt es derzeit kein einheitliches Konzept (Cheung, M.S. et al. 2019), sie ist bei jedem Kind eine individuelle meist untersucherabhängige Entscheidung in Anlehnung an die erhobenen klinischen und apparativen Befunde. Die wichtigste Stellung nehmen hier die zentralen Atemantriebsstörungen und möglichen Paresen ein.

Bei der Dekompressionsoperation wird durch die neurochirurgische Erweiterung des Foramen magnums und die Entfernung des hinteren Anteiles des Atlasbogen eine Kompression des Rückenmarks entlastet (King et al. 2009). Durch die besondere Form des Foramen magnums, wie in Abbildung 8 zu sehen ist, die am ehesten mit einer Tränen- oder Tropfenform zu vergleichen ist, muss bei der erweiternden Operation darauf geachtet werden, sowohl die sagittale Achse als auch den transversalen Durchmesser zu erweitern, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Gelingt so eine ausreichende Dekompression muss bei Säuglingen und Kleinkindern die harte Hirnhaut nicht eröffnet werden (Yundt et al. 1996, Yamada et al. 1996). Eine seltene postoperative Komplikation ist eine Instabilität im Bereich C1/C2, auch sehr seltene Rezidive auf Grund von Narbenbildung sind postoperativ in Betracht zu ziehen.

Manche Kinder zeigen auch eine Liquorzirkulationsstörung, die aus einem gestörten Abfluss am Craniocervikalen Übergang resultiert (Erdinciler et al. 1997). Sollte diese im Verlauf mit einer Dekompressionsoperation nicht ausreichend behandelbar sein, kann eine Shunt-Operation oder andere operative Maßnahmen notwendig werden (Friedman et al. 1980). Hierbei würde entweder ein VP-Shunt, der den Liquor in den Bauchraum ableitet angelegt oder eine endoskopische Eröffnung des Bodens des dritten Ventrikels erfolgen, wodurch der Liquor direkt zu physiologischen Abflusswegen gelangt (Etus et al. 2005).

1.2.3.3. Studien zur medikamentösen Therapie

Medikamentöse Therapien, das Längenwachstum und weitere Folgen der FGFR3-Mutation positiv zu beeinflussen, waren zunächst auf Wachstumshormon (r-hGH) begrenzt. Es zeigte sich ein anfänglicher Größenzuwachs, der jedoch in der langfristigen Anwendung nicht mehr nachzuweisen war (Seino et al. 2000, Hertel et al. 2005, Miccoli et al. 2016).

Seit der Entschlüsselung der intrazellulären Signalwege bei Achondroplasie wurden tierexperimentell verschiedene weitere Therapieansätze in den entsprechenden Signalwegen untersucht (Unger, S. et al. 2017).

In den Studien hat sich gezeigt, dass die mutationsbedingte Aktivierung des FGFR3 eine beschleunigte Knochenreifung und dadurch ein insgesamt reduziertes Knochenwachstum zur Folge hat. Die intrazelluläre Informationsweitergabe vom Rezeptor bis zur Weiterentwicklung der Knorpelzelle erfolgt unter anderem über den MAPK-Signalweg (mitogen activated protein kinase). Dieser wird, wie in Abbildung 9 dargestellt, natürlicherweise durch CNP (C-Typ-natriuretisches Peptid) reguliert. In tierexperimentellen Untersuchungen hat man herausgefunden, dass die unorganisierte, überstürzte Reifung und Ausdifferenzierung der Knorpelzellen bei Achondroplasie durch langwirksame CNP-Agonisten gehemmt werden kann. Dies führt dazu, dass die Knorpelzellen länger in der Proliferationszone verweilen und das Längenwachstum der Knochen stimuliert werden kann (Lorget et al. 2012).

CNP, C-natriuretic peptide; FGF, fibroblast growth factor; FGFR3, fibroblast growth factor receptor 3; NPR-B, natriuretic peptide

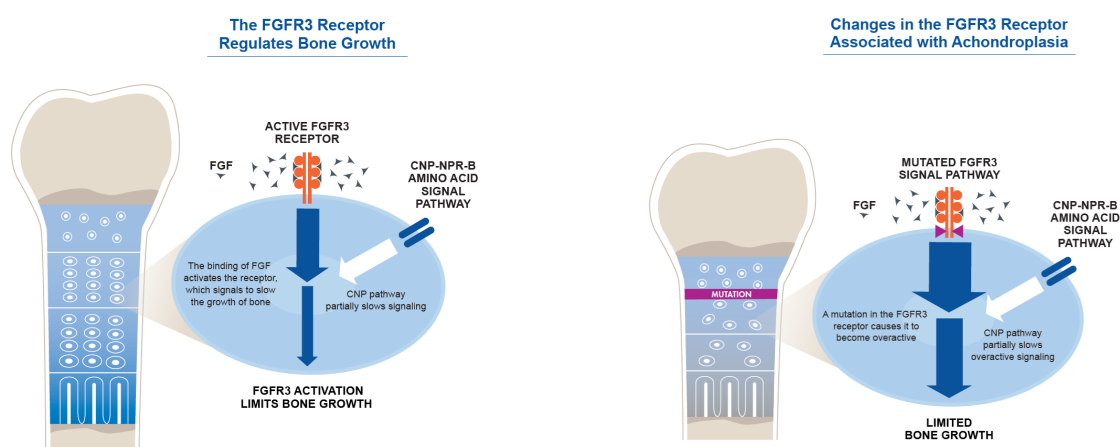


Abb.9: Zonen der Wachstumsfuge bei Achondroplasie (rechts), im Vergleich dazu (links) ungestörte Proliferationszone. Schematische Darstellung der Knorpelzellen mit den Signalabläufen und Auswirkungen bei Achondroplasie mit mutiertem FGFR3 im Vergleich zum Gesunden (Horton et al. 2007)

2. Zielsetzung

Seit vielen Jahren wird die Indikation zur Dekompressionoperation der Enge des Craniocervikalen Übergangs bei Patienten mit Achondroplasie kontrovers beurteilt (Cheung, M.S. et al. 2019). Auch in Deutschland wird nach Auskunft der betroffenen Familien die Indikation zur Erweiterungsoperation von den neurochirurgischen Zentren uneinheitlich gestellt. Im Rahmen einer gemeinsamen Studie des Selbsthilfeverbandes BKMF e.V. und des Astrid-Lindgren-Kinderkrankenhauses des Karolinska Universitätsinstitutes Stockholm, Schweden standen uns klinische Daten mit Kopfumfangsmessungen zur Verfügung (Merker et al. 2018). MRT-Schädelaufnahmen wurden uns von den betroffenen Familien zur Verfügung gestellt.

Ziele dieser Arbeit:

1. Anhand des bildmorphologischen Verlaufs der Craniocervikalen Enge und der im MRT gemessenen Parameter soll eine Beziehung zwischen der absoluten Enge und einer Myelopathie eruiert werden.
2. Mittels Fragebogen soll eine Charakterisierung der klinischen Myelopathie und der Operationsindikation erfolgen, um eine kritische Beurteilung der Operationsindikation anhand von Bild und Symptom vornehmen zu können.

3. Material und Methoden

3.1. Das Patientenkollektiv

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von September 2010 bis August 2016. Eine Vermessung und Beurteilung war von 139 Schädel-MRTs von 77 Patienten (38 weiblich/39 männlich) mit gesicherter Diagnose Achondroplasie möglich. Die Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich retrospektiv, die Erhebung der Daten über Routineprozesse im Rahmen des Arzt-Patienten-Vertrages. Die Datenauswertungen wurden pseudonymisiert vorgenommen. Bei der retrospektiven wissenschaftlichen Auswertung von Behandlungsdaten handelt es sich um Sekundärnutzung klinischer Daten.

Diagnostische und Behandlungsmaßnahmen außerhalb zugelassener Indikationen erfolgten nicht. Zuständigkeiten des Arzneimittelgesetzes und Medizinproduktegesetzes incl. der betreffenden Gesetze und Durchführungsbestimmungen sind demnach nicht zwingend abzuleiten.

Für die Erfassung der Symptomatik, durchgeführter Operationen am Foramen magnum und den Langzeitverlauf wurden gemeinsam mit dem BKMF (Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und Ihre Familie e.V.) Fragebögen erstellt, durch den BKMF e.V. an die Mitglieder verschickt und von den Eltern an unsere Klinik zur Auswertung zurückgeschickt. Die Kopfumfangsdaten stammen aus den Untersuchungen im Rahmen der jährlichen Treffen des Kleinwuchsforums 1999-2008 (Merker et al. 2018).

Vom Regional Ethical Review Board des Karolinska Institutes, 105 Stockholm, Sweden wurde für die Erhebung und Auswertung der Messdaten ein positives Votum erteilt.

3.2. konventionelle Messung im MRT

Insgesamt konnten 139 MRT-Aufnahmen untersucht werden. Diese entstammten den Untersuchungen von 77 Patienten mit Achondroplasie, wovon 38 weiblich und 39 männlich waren.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Anfertigung der MRT-Aufnahmen zwischen 0,11 und 24,53 Jahre alt (MW 3,94 Jahre $\pm$ 4,13, Median 2,49).

Bestimmt wurden seitenge trennte Hirnmantel- und Ventrikelgrößen und der Ventrikel-Hirn-Index im Horizontalschnitt (Abb.10).

Für die Messung der Ventrikelhirnindizes wurde, wie in Abbildung 10 dargestellt, im Horizontalschnitt auf Höhe der Cella Media der Abstand von Falx cerebri zur Ventrikelgrenze und in der selben Ebene der Abstand zwischen Falx cerebri und Schädelkalotte gemessen. Die Berechnung des Ventrikel-Hirn-Index erfolgte seitenge trennt nach folgender Formel:

Ventrikel-Hirn-Index (%) = Ventrikeldurchmesser / Hirnmanteldurchmesser x 100

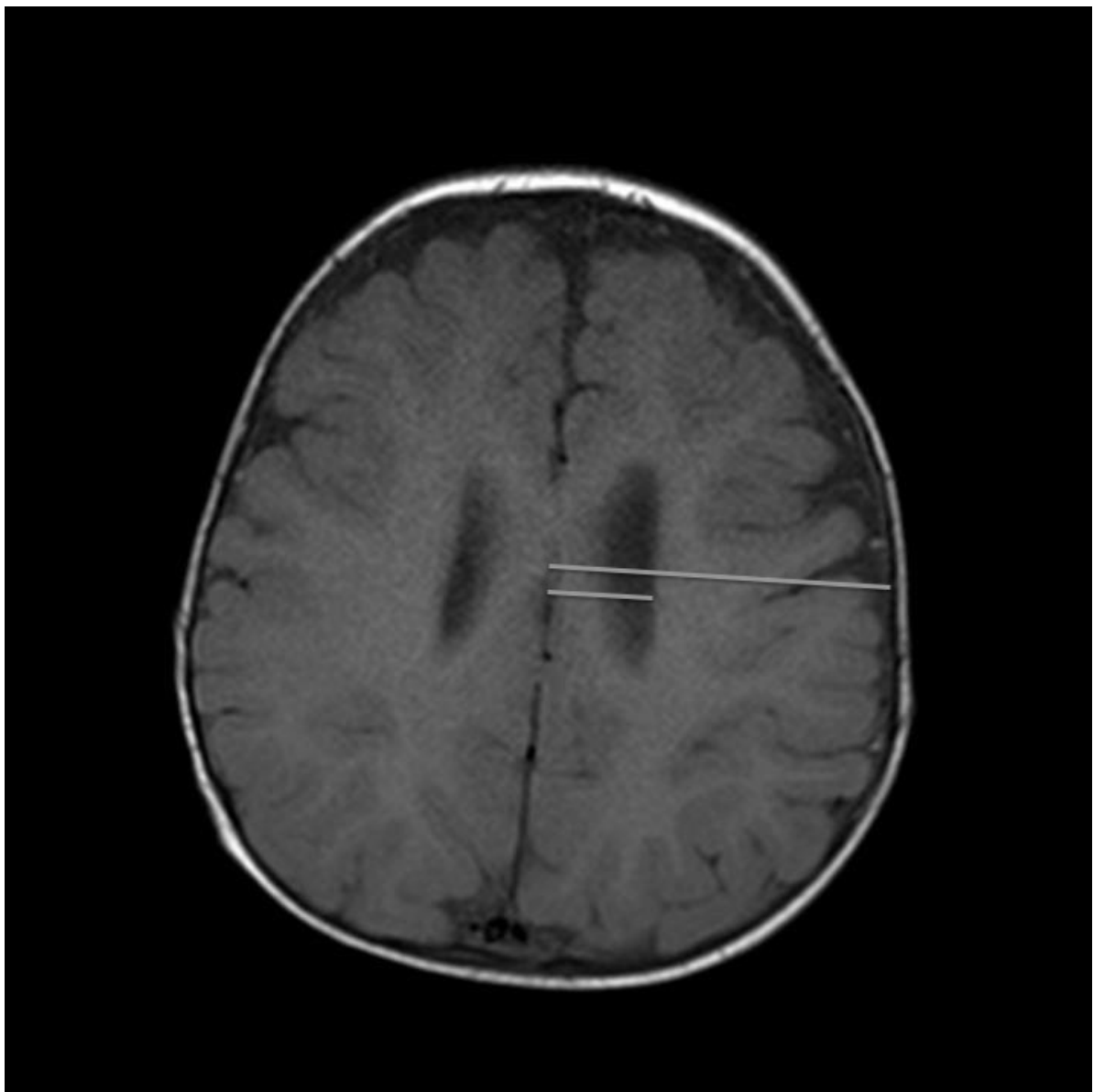


Abb.10: Schematische Darstellung der Messungen der Ventrikelhirnindizes

Für die Darstellung der engsten Stelle des Craniocervikalen Übergangs wurden, wie in Abbildung 11 gezeigt, die Sagittalschnitte der MRT-Aufnahmen benutzt. Hierbei wurde eine orientierende Linie vom höchsten Punkt des Gaumenbogens zum Os occipitale gezogen (Abb.11, hellblaue Linie) und dann parallel zu dieser Hilfslinie der anterior-posteriore Abstand zwischen Dens Axis und Os Occipitale gemessen (Abb.11, weiße Linie). Der rot eingekreiste Bereich in Abbildung 11 markiert das Areal, in welchem myelopathische Veränderungen beurteilt wurden.

Ebenso wurde die engste Stelle im Craniocervikalen Übergang ermittelt und festgestellt, ob zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme myelopathische Veränderungen vorlagen (Abb.11).

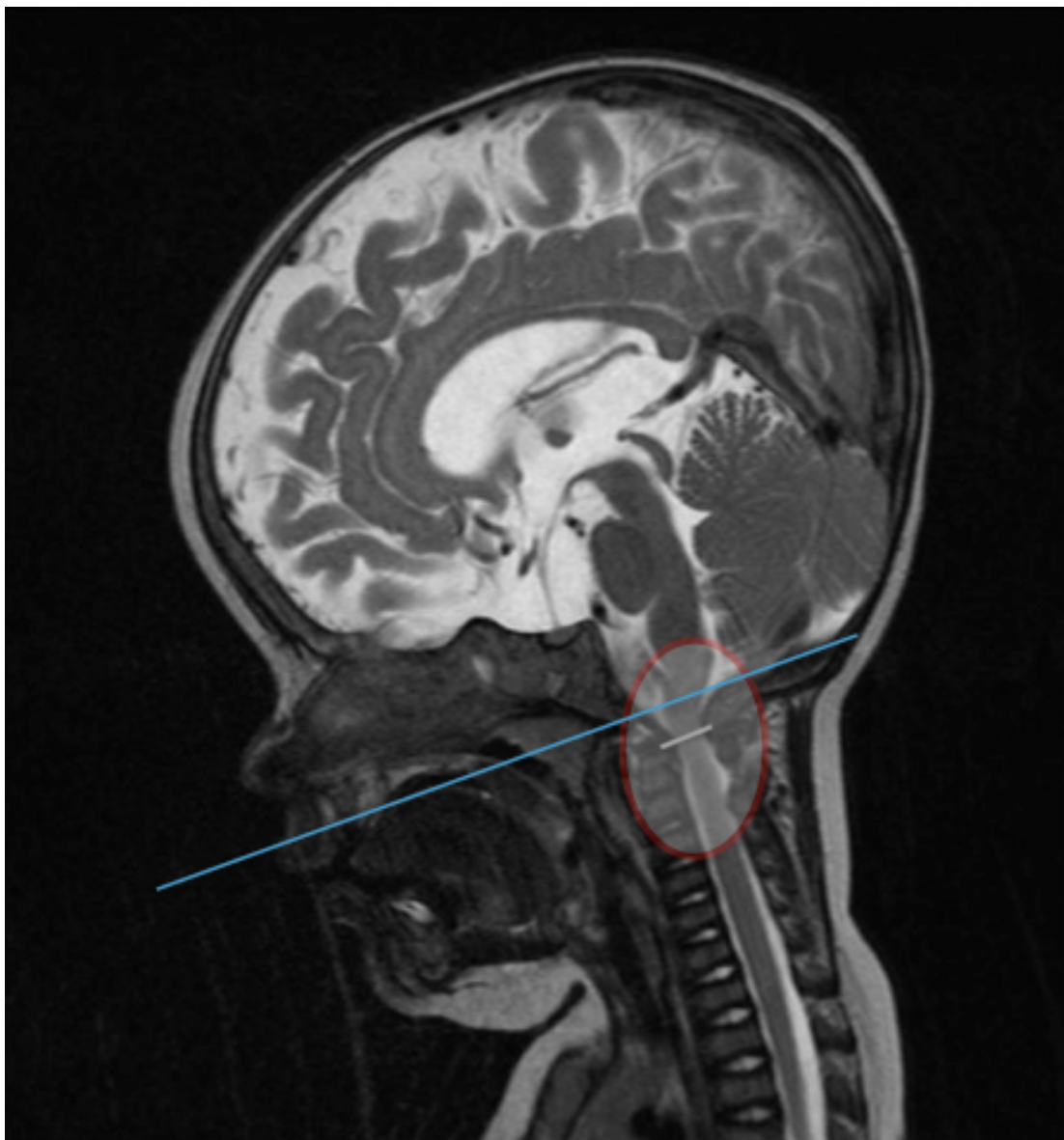


Abb.11: Schematische Darstellung der Messungen am craniocervikalen Übergang. Rot eingekreister Bereich: Ort einer eventuellen Signalanhebung (Zeichen

3.3. Fragebogen

Mit Unterstützung des Bundesverbandes Kleinwüchsige Menschen und Ihre Familien (BKMF e.V.) wurden im November 2012 Fragebögen an 112 Mitglieder mit Achondroplasie verschickt. Innerhalb eines 6 Monatszeitraums erhielten wir 23 Fragebögen beantwortet zurück (Recallrate 25,76%).

In den Fragebögen wurde primäres Augenmerk darauf gelegt, ob eine Operation am Craniocervikalen Übergang durchgeführt wurde. Des Weiteren wurden, neben den demographischen Daten (Geburtsdatum, Geschlecht) Informationen zum Operationszeitpunkt und zur Operationsindikation erhoben. In einem zweiten Teil des Fragebogens wurde um die Daten, der zu den Vorsorgeuntersuchungen (U1, U2, usw.) gemessenen Kopfumfänge gebeten (Anlage Fragebogen 1).

Im Verlauf der Auswertungen entschieden wir uns zum Zweck des erweiterten Informationsgewinns und zum genaueren Einblick in die Operationsindikation an 14 ausgewählte Patienten einen weiteren Fragebogen zu versenden. Hierbei sollten vor allem Angaben zum klinisch neurologischen Verlauf erfasst werden (siehe auch Fragebogen Anlage 2). Diese wurden im August 2016 verschickt, wir erhielten in einem Zeitraum von 9 Monaten 5 beantwortet zurück (Recallrate 35,71%) , 2 konnten wegen falscher Adressdaten nicht zugestellt werden und 2 weitere konnten wegen fehlender Kontaktdaten gar nicht erst versandt werden. Verlaufsinformationen eines Patienten konnten wir unserer eigenen Dokumentation entnehmen, da dieser in hiesigem Zentrum betreut wird.

3.4. Kopfumfangsmessungen

Im Rahmen einer Langzeitstudie wurden im Rahmen des Kleinwuchsforums (jährliches Treffen des BKMF) in den Jahren 1999 - 2008 auxologische Daten erhoben (Bergström et al. 1971, Friedmann et al. 1980, Gordon 2000). Die gemessenen Kopfumfangsdaten standen uns zur Auswertung zur Verfügung. Zusätzlich erfassten wir die Kopfumfangsdaten aus den eingegangenen Fragebögen. Insgesamt konnten die Kopfumfangsmessungen von 72 Patienten (46 weiblich, 26 männlich) mit Achondroplasie für die Erstellung einer Vergleichskurve herangezogen werden.

Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen im Verlauf mindestens 3 Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden. Es entstanden 609 Messungen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messungen zwischen 0 und 24,47 Jahre alt (MW 4,87 Jahre $\pm$ 5,06, Median 3,26).

3.3. Statistische Auswertung

Die erhobenen Messwerte wurden zunächst in eine Numbers-Tabelle eingetragen (Tabelnkalkulationsprogramm von Apple®). Mit Hilfe dieses Programms konnten Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimal- und Maximalwerte bestimmt werden. Für die Erstellung der Perzentilenkurve und die Auswertung der Beziehungen der in den MRT-Bildern gemessenen Werte wurde das Programm IBM SPSS Statistik 24 benutzt.

4. Ergebnisse

4.1. Auswertung der konventionellen Messungen im MRT

An 139 MRT-Untersuchungen von 77 Patienten mit Achondroplasie (38 weiblich, 39 männlich) konnten Messungen durchgeführt werden. Auf einigen MRT-Untersuchungen war die Cella-Media-Ebene nicht dargestellt oder die Bewegungsartefakte waren stark ausgeprägt, so dass keine verlässliche Messung erfolgen konnte. Die Anzahl der ausgeschlossenen Untersuchungen variiert je nach gemessenem Parameter. So konnten nur in 119 von 139 Untersuchungen der Ventrikel-Hirn-Index gemessen werden, da die entsprechende Messebene nicht vorhanden war. Ausgeprägte Bewegungsartefakte waren bei 8 Kindern festzustellen, daher konnte nur von 131 der 139 Untersuchungen eine Aussage bezüglich der Myelopathie getroffen werden. Ein Überblick über die Anzahl der gemessenen Parameter gibt Tabelle 1.

Tab.1 Überblick über die Häufigkeit der gemessenen Parameter im Gesamtkollektiv

	Anzahl		
Patientenkollektiv	77	39 männlich	38 weiblich
MRT-Aufnahmen gesamt	139		
Myelopathie Cervicalmark	131	93 ohne myelopathische Veränderungen	38 mit myelopathischen Veränderungen

		Min - Max	MW ± SD
Alter (Jahre)		0,11 - 24,53	3,94 ± 4,13
VHI (%)	119	21,2 - 46,51	33,19 ± 4,75
Foramen magnum (mm)	139	3,6 - 14,8	7,3 ± 1,76

4.1.1. Gesamtkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv wurde in 119 MRT-Untersuchungen der Ventrikel-Hirn-Index gemessen, Min 21,2 % - Max 46,15 % (MW 33,19 % $\pm$ 4,75). In 139 MRT-Untersuchungen konnte der anterior-posteriore Durchmesser des Foramen magnums bestimmt werden, Min 3,6mm - Max 14,8mm (MW 7,3mm $\pm$ 1,76). Bei 131 Untersuchungen wurden radiologische Kriterien (Signalanhebung im cervikalen Myelon) einer Myelopathie bewertet. Bei 38 von 131 Untersuchungen konnten Hinweise auf eine Myelopathie gefunden werden. Das Patientenkollektiv wurde in 2 Gruppen aufgeteilt, siehe Tabelle 2. Die eine Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die einer Operation am Craniocervikalen Übergang unterzogen wurden (n =20), dieser Gruppe gegenüber steht die Patientengruppe ohne stattgehabte Operation (n =57). Im Zentrum unserer Betrachtungen stand der Vergleich der beiden Gruppen untereinander. Hierzu wurden die MRT-Messwerte, wie sagittaler Foramen magnum Durchmesser, Ventrikel-Hirn-Index und das Alter zum MRT

Tab.2: Übersichtstabelle der in den gruppengetrennten Messungen erhobenen Daten

OP	Anzahl der Patienten / Anzahl der Untersuchungen	Variable	Mittelwert	SD	Min	Max
operiert	20/28	Alter in Jahren	1,71	1,85	0,23	8,89
		VHI (%)	33,19	4,13	26,94	44,39
		Foramen magnum (mm)	5,80	1,19	3,6	8,1
nicht operiert	57/74	Alter in Jahren	3,93	4,76	0,11	24,53
		VHI (%)	32,79	4,46	21,29	46,15
		Foramen magnum (mm)	7,44	1,72	4,1	14,8

Zeitpunkt miteinander verglichen (Tab.2).

4.1.2. Gruppe mit operativer Intervention

Von 20 Patienten mit chirurgischer Intervention am Craniocervikalen Übergang (9 weiblich, 11 männlich) wurden 64 MRT-Untersuchungen vermessen. Für die Auswertung von Alter, Ventrikel-Hirn-Index, Foramen magnum Durchmesser und Myelopathie wurden nur Bilder berücksichtigt, die präoperativ entstanden. Da es Patienten gab, die mehrfach untersucht wurden, ergab sich eine auszuwertende Bilderanzahl von $n = 28$. Der Ventrikel-Hirn-Index lag zwischen 26,94% und 44,39% (MW 33,19% $\pm$ 4,13). Der anterior-posteriore Foramen magnum Durchmesser lag zwischen 3,6mm und 8,1mm (MW 5,8mm $\pm$ 1,19). Bei 15 MRTs konnten Signalveränderungen im cervikalen Myelon festgestellt werden, 13 Mal ergaben sich keine Hinweise auf eine Myelopathie.

4.1.3. Gruppe ohne operative Intervention

In der anderen Gruppe ohne chirurgische Intervention am CCÜ konnten von 57 Patienten (29 weiblich, 28 männlich) insgesamt 74 MRT-Untersuchungen vermessen werden. Wie eingangs bereits erwähnt, gab es MRT-Aufnahmen bei denen die zu untersuchende Ebene fehlte oder bei denen die Bewegungsartefakte sehr ausgeprägt waren. Der Ventrikel-Hirn-Index wurde 63 Mal bestimmt, Min 21,29% - Max 46,15% (MW 32,79% $\pm$ 4,46). Der anterior-posteriore Foramen magnum Durchmesser wurde 74 Mal bestimmt: Min 4,1mm - Max 14,8mm (MW 7,44mm $\pm$ 1,72). Von 69 Bildern hatten 7 Zeichen einer Myelopathie, 62 Mal ergaben sich keine Hinweise auf eine Myelopathie.

4.2. Auswertung von VHI und Foramen magnum hinsichtlich der Variable Myelopathie und des Auftretens einer operativen Intervention

Um die beiden Gruppen miteinander zu vergleichen, wurden die Mittelwerte der Parameter Alter, Ventrikel-Hirn-Index und Foramen magnum mit dem Welch-Test untersucht. Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 3.

Tab.3: Übersicht über den Vergleich der untersuchten Mittelwerte

	MW der operierten Patienten	MW der nicht operierten Patienten	p (Welch-Test)
Alter in Jahren	1,71	3,93	0,0049
VHI (%)	33,19	32,79	0,4878
Foramen magnum (mm)	5,8	7,44	<0,0001

Die Werte der Foramina der nicht operierten Gruppe unterscheiden sich signifikant von den Werten der operierten Gruppe. Die Ventrikel-Hirn-Indizes der Gruppen unterscheiden sich nicht voneinander.

Da auch das Wachstum des Foramen magnums altersabhängig ist, können nur Kinder gleichen Alters miteinander verglichen werden. Für die Co-Variable Alter ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang: Alter $p = 0,0049$; OP $p < 0,0001$; Alter*OP $p = 0,094$.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich hinsichtlich des Operationsalters ein Trend über die Jahre abzeichnet. In Abbildung 12 wird der Operationszeitpunkt über die Jahre innerhalb unseres Patientenkollektivs dargestellt.

Es zeigt sich eine Tendenz zu Operationen im jüngeren Alter, in den Jahren 2007/08 und 09 wurden ausschließlich Operationen im Alter < 24 Monate berichtet, demgegenüber fanden 1995/96 Operationen bei deutlich älteren Kindern statt.

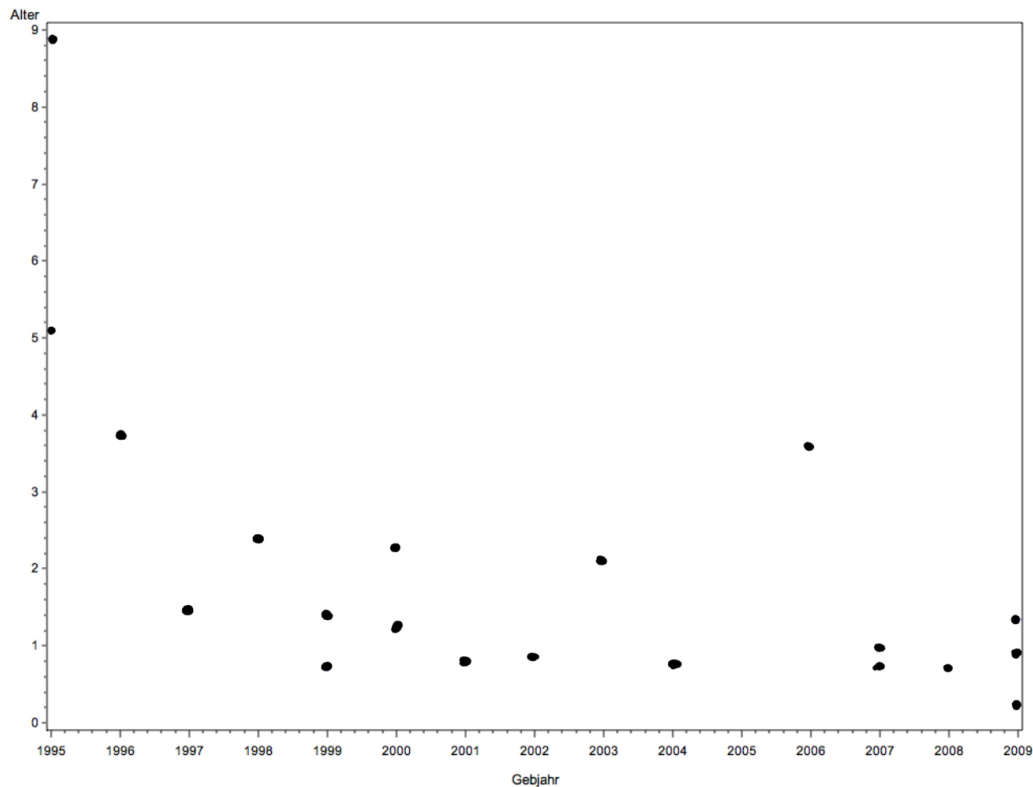


Abb.12: Darstellung der Veränderung der Operationszeitpunkte (y = Alter zum Zeitpunkt der Operation) der einzelnen Geburtsjahre (x)

Für die Variable Myelopathie gibt Tabelle 4 einen Überblick. Berücksichtigt wurden innerhalb der jeweiligen Gruppe bei Mehrfachuntersuchungen der gesamte Verlauf. Innerhalb der Gruppe der operierten Patienten wurden erneut ausschließlich die präoperativen Bilder zur Auswertung herangezogen.

In den Beziehungen zwischen den Parametern Alter, VHI und dem Auftreten myelopathischer Veränderungen zeigt sich keine statische Signifikanz (Tab.4).

Tab.4: Übersicht über den Einfluss der Parameter Alter, VHI und Foramen magnum auf die Entstehung einer Myelopathie

	MWder Patienten mit myelopathischen Veränderungen im MRT	MWder Patienten ohne myelopathische Veränderungen im MRT	p (Welch-Test)
Alter in Jahren	2,93	3,34	0,6628
VHI (%)	33,86	32,32	0,3263
Foramen magnum (mm)	6,06	7,25	0,0133

Das gesamte Patientenkollektiv wurde in einer Vierfeldertafel dargestellt, siehe auch Abbildung 13. Im Zentrum der Betrachtung standen das Auftreten einer Operation und das Vorhandensein einer Myelopathie bezogen auf die jeweiligen Patientenfälle und nicht auf die Anzahl der Untersuchungen. Die Verteilung der Foramen magnum Werte innerhalb der 4 Gruppen, die in der Vierfeldertafel zu sehen sind, wurde in Abb.14 noch einmal graphisch dargestellt um die Variabilität auch innerhalb der Gruppen zu verdeutlichen.

	OP	keine OP
Myelopathie	12 Foramen magnum 4 - 8,1mm (MW 6,06mm $\pm$ 1,23)	6 Foramen magnum 4,3 - 11,8mm (MW 8,0mm $\pm$ 2,2)
keine Myelopathie	8 Foramen magnum 3,6 - 8mm (MW 5,6mm $\pm$ 1,18)	48 Foramen magnum 4,1 - 14,8mm (MW 7,61mm $\pm$ 1,76)

Abb.13: Aufteilung der Patienten in Gruppen unter Berücksichtigung des bildmorphologischen Auftretens einer Myelopathie und der Durchführung einer chirurgischen Maßnahme am CCÜ

Wie in Tabelle 2 dargestellt, standen MRTs von 77 Patienten, 20 operierte, 57 ohne Dekompressionsoperation, zur Auswertung. Hinsichtlich der Myelopathie konnte bei 3 Patienten des Gesamtkollektivs in den Bildern keine Aussage getroffen werden, sodass sich hier eine Anzahl von 74 Patienten ergibt. Von den 74 Patienten wurden 54 nicht operiert, bei 48 der 54 Kinder waren keine Zeichen einer Myelopathie (Abb.14, Gruppe 1) und bei 6 eine Myelopathie nachweisbar (Abb.14, Gruppe 2). Von den 20 Patienten (27,03%), die einer Operation am Craniocervikalen Übergang unterzogen wurden, gab es 12 Patienten bei denen sich präoperativ Zeichen einer Myelopathie zeigten (Abb.14, Gruppe 3) und 8 bei denen sich keine Zeichen diesbezüglich eruieren ließen (Abb.14, Gruppe 4).

Wie in Abbildung 14 zu sehen ist, ist die Verteilung der Foramen magnum Werte auch innerhalb der Gruppen starken Schwankungen unterlegen, einen statistisch signifikanten Unterschied zu ermitteln ist hier leider auf Grund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Der kleinste Wert (3,6mm) befindet sich in Gruppe 4 (OP ohne Myelopathie), der größte (14,8mm) in Gruppe 1 (keine OP, keine Myelopathie).

Die von den Patienten der Gruppen 2 (Tab.6) und 4 (Tab.5) beantworteten Fragebögen (Recallrate von 35,71 %) wurden in Tabelle 5 und 6 zusammengefasst.

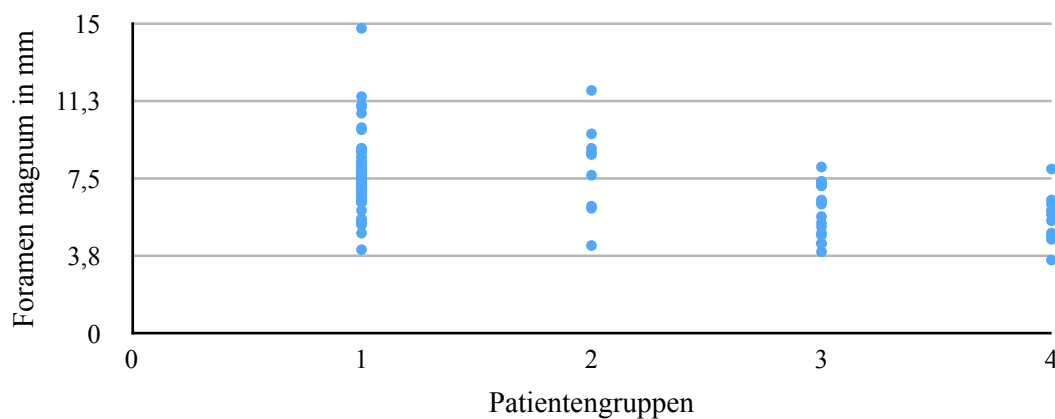


Abb.14: Darstellung der Verteilung der Foramen magnum Größen innerhalb der Betrachtungsgruppen: 1 = keine OP + keine Myelopathie; 2 = keine OP + Myelopathie; 3 = OP + Myelopathie; 4 = OP + keine Myelopathie

Tab.5: Gegenüberstellung von präoperativen Symptomen der Patienten ohne Myelopathie und dazugehörigem Foramen magnum Wert

	Alter zum MRT-Zeitpunkt (Monate)	Foramen magnum präoperativ (mm)	Symptome präoperativ
1	9,07	4,6	
	14,75	4,9	auffällige SSEP, keine klinisch neurologischen Auffälligkeiten
2	10,42	6	keine Auffälligkeiten
3	8,64	3,6	keine Angaben
4	4,11	4,7	
	8,64	6,5	keine Angaben
5	43,11	8	nächtliche Atempausen, Erbrechen
6	16,03	5,8	keine Angaben
7	18,20	6,3	
	25,33	6,3	keine Angaben
8	2,73	5,5	keine Angaben

Tab.6: Gegenüberstellung von Symptomen der Patienten mit Myelopathie aber ohne Operation und dazugehörigem Foramen magnum Wert und Angaben zum klinischen Verlauf

	Alter zum MRT-Zeitpunkt (Monate)	Foramen magnum (mm)	Symptome	Verlauf
1	112,73	9,7	keine Angaben	keine Angaben
2	22,18	4,3	keine Angaben	keine Angaben
3	57,2	9,0	keine Beschwerden	keine Beschwerden
4	9,82	7,7	keine Beschwerden	
	30,06	11,8	keine Beschwerden	keine Beschwerden
5	36,96	6,2	Kopfschmerzen und Erbrechen	
	69,85	6,1		zystische Defektbildung im oberen Zervikalmark
6	122,85	8,8	keine Angaben	keine Angaben

4.3. Auswertung der Kopfumfangsmessungen und Darstellung der Perzentilenkurven

Für die Auswertung der Kopfumfangsdaten wurden zum einen die Messungen der jährlichen BKMF-Treffen (Kleinwuchsforum) der Jahre 2000 bis 2009 herangezogen, zum anderen die Antworten auf die Fragebögen.

Insgesamt wurden die Kopfumfangsmessungen von 72 Patienten mit Achondroplasie (46 weiblich, 26 männlich) ausgewertet. Bei ihnen standen im Verlauf mindestens 3 Messungen zur Verfügung.

Es entstanden 609 Messungen. Die Messungen wurden im Alter zwischen 0 und 24,5 Jahren durchgeführt. Die Kopfumfänge betrugen maximal 61,2cm bei den Mädchen und 61,5cm bei den Jungen (Mittelwert: w 50,68cm / m 53,9cm ; SD $\pm$ 7,39).

Aus diesen Daten konnten altersabhängige Perzentilenkurven für Kopfumfänge bei Patienten mit Achondroplasie erstellt werden. Diese sind in Abbildung 15 dargestellt, die rote Kurve gibt die 3. Perzentile wider, die blaue entspricht der 50. Perzentile und die grüne Kurve entspricht der 97. Perzentile.

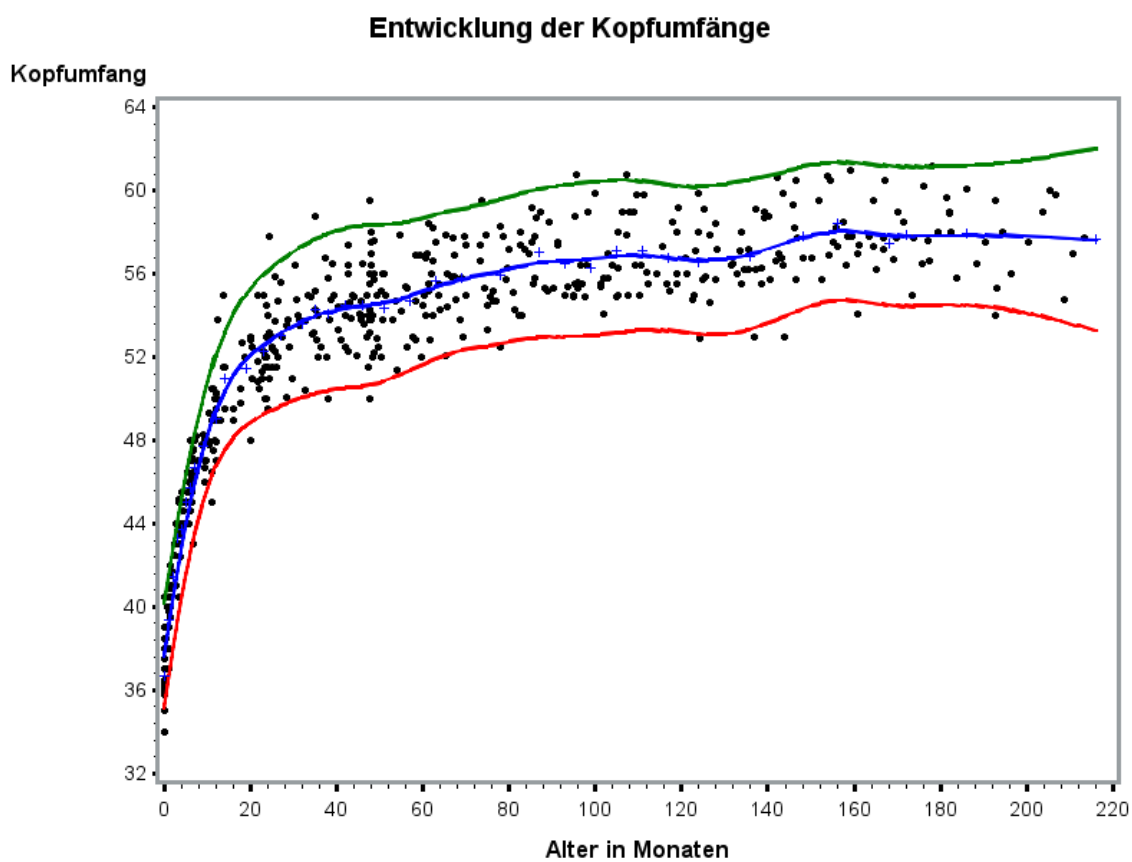


Abb.15: Darstellung der altersabhängigen Kopfumfänge (cm) im Gesamtkollektiv der Patienten mit Achondroplasie; blau: 50. Perzentile, rot: 3. Perzentile, grün: 97. Perzentile

5. Diskussion

Die Achondroplasie ist die häufigste Form des non-letalen skelettären Kleinwuchses, mit aktuell mehr als 250 000 Betroffenen weltweit (Horton et al. 2007, Ireland et al. 2014, Pauli 2019). Die geschätzte Prävalenz liegt aktuell bei ca. 1-2/20 000 Lebendgeburten (Klag und Horton 2016).

Diese genetische Erkrankung ist derzeit nicht heilbar und mit einer Vielzahl an Problemen durch das disproportionierte Knochenwachstum verbunden. Das beschäftigt die Wissenschaft bereits seit vielen Jahren. Eines der zentralen Themen dieser Erkrankung stellt die Enge des Craniocervikalen Übergangs dar.

Trotz engmaschiger Betreuung und etablierter Behandlungspläne für Patienten mit Achondroplasie, sind etwa 5-10% der Kinder von schweren Komplikationen (SIDS durch zentrale Atemregulationsstörung bei Rückenmarkskompression im Bereich des Foramen magnum) betroffen (Trotter und Hall 2005; Hunter et al. 1998). Die Mortalität in den ersten Lebensjahren ist deutlich erhöht (Hashmi, S.s. et al. 2018, Hecht et al. 1987). Derzeit wird die operative Erweiterung des Foramen magnums als einzige Therapiemöglichkeit zur Prävention neurologischer Schädigungen und eines frühen Todes empfohlen. Jedoch wird die individuelle Therapieentscheidung, welche diagnostischen Parameter berücksichtigt werden sollten und wann eine Operation am Craniocervikalen Übergang zu erfolgen hat, kontrovers diskutiert (Cheung, M.S. et al. 2019).

5.1. Diskussion der einzelnen Parameter

Knöcherne Merkmale an der Schädelbasis, des Mittelgesichts, eine Schädelasymmetrie und Weichteilveränderungen des Hirngewebes wurden bei Achondroplasie charakterisiert und können teilweise in der CT- oder MRT-Bildgebung dargestellt werden.

Sarioglu et al. beschrieben in Ihrer Arbeit 2020 sehr ausführlich die radiologischen Veränderungen am Cranium von Patienten mit Achondroplasie im Vergleich zu normalwüchsigen Menschen. Hier konnten sie sehr detailliert darstellen welche morphologischen Veränderungen mit welchen klinischen Problemen assoziiert sind. Nachfolgend sind zusammenfassend die Erkenntnisse dieser Arbeit aufgeführt.

Bspw kann die Mittelgesichtshypoplasie mit einer Fehlstellung des Kiefers einhergehen, damit zu einer unvollständigen Zusammenführung der Zähne und in der Folge zu Auffälligkeiten in der Sprachentwicklung führen. Ein weiteres Problem stellt die Veränderung des Os temporale dar. Es kommt zu mangelnder Belüftung des Mastoids und der übrigen belüfteten Räume des Ohres und demzufolge zu häufigen Entzündungen mit folgender Schwerhörigkeit und Sprachentwicklungsverzögerung.

Die Veränderungen, die direkt die Gehirnsubstanz betreffen, sind am deutlichsten im Bereich des venösen Gefäßsystems, des Ventrikelsystems und des Hippocampus. Es herrschen in den allermeisten Fällen eine Ventrikulomegalie und vergrößerte Subarachnoidalräume vor, was mit erhöhten intrakraniellen Druckverhältnissen einhergeht. Der Hippocampus vollzieht eine nur unvollständige Drehung. Betroffene Kinder haben in der Folge gehäuft Krampfanfälle oder kognitive Defizite.

Die charakteristischste radiologische Erscheinung ist die Enge des Foramen magnum, möglicherweise liegt hier die Ursache für die Ventrikulomegalie und die sonstigen vergrößerten venösen Abflussmöglichkeiten. Die schwerste Konsequenz ist die Hirnstammbeeinträchtigung durch Kompression mit Atembeschwerden bzw. -stillstand.

Die Myelopathie ist ein gern diskutiertes Thema. Nach wie vor gibt es keinen eindeutigen Konsens darüber, ob die Enge des Foramen magnum ursächlich für die Myelopathie ist. Sie scheint auch aufzutreten ohne dass eine komprimierende Enge vorherrscht. Das klinische Korrelat sind zumeist neurologische und respiratorische Symptome.

5.1.1. Ventrikel-Hirn-Index

Die von uns gemessenen Größen der Ventrikel-Hirn-Indizes bewegen sich, wie für das Krankheitsbild Achondroplasie typisch, ausserhalb der für Normalwüchsige deklarierten 2-fachen Standardabweichung. Hierfür gilt ein Ventrikel-Hirn-Index von $< 30\%$ als normal. Bei Patienten mit Achondroplasie findet sich regelhaft, in unserem Patientenkollektiv bei 82,73% (115 von 139 Messungen), ein Wert von $> 30\%$. Diese Form der Ventrikulomegalie ist in den allermeisten Fällen ohne Krankheitswert (Hashmi, S.S. et al. 2018, White, K.K. et al. 2016, Gordon, N. 2000).

Die Pathogenese der Ventrikulomegalie wurde in den vergangenen Jahren vielfach beschrieben und man geht nach aktuellem Kenntnisstand davon aus, dass dem vergrößerten Ventrikelsystem bei Patienten mit Achondroplasie zwei mögliche Ursachen zugrunde liegen. Einerseits wird als mögliche Ursache ein chronisch behinderter Abfluss des venösen Systems an der Schädelbasis in Betracht gezogen. Ein daraus resultierender chronisch erhöhter Druck im venösen System der Dura scheint die Liquorabsorption zu behindern, was zu einer Erweiterung des subarachnoidalen Liquorraums führt (Yamada et al. 1981; Sainte-Rose C et al. 1984; Steinbok et al. 1989; Pierre-Kahn A et al. 1980; Friedmann et al. 1980; Lundar T et al. 1990). Andererseits kann auch ein gestörter Liquorabfluss als Folge einer Aquäduktstenose als Ursache in Betracht gezogen werden, die Häufigkeit ist allerdings sehr viel geringer (Yamada et al. 1981; Swift et al. 2012).

In unserer Patientenkohorte konnte kein Zusammenhang zwischen der Größe des Ventrikel-Hirn-Index und der Durchführung einer Operation am Craniocervikalen Übergang nachgewiesen werden ($p = 0,4878$). Dies entspricht den Befunden von Bosemani et al. 2015. Hier konnte in den Größenmessungen der Seitenventrikel, des Foramen magnums und des Foramen jugulare ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Achondroplasie und gesunden Kontrollpatienten gefunden werden. Die Autoren weisen jedoch daraufhin, dass in der Mehrheit von Achondroplasiepatienten die Liquor-Produktion, die Erweiterung der meningealen Gefäße und die Verengung des Foramen magnums in einem Gleichgewicht mit stabiler und kompensierter ventrikulärer Dilatation stehen und eine Versorgung mit einem ventrikulären Shuntsystem daher nicht notwendig ist (Bosemani et al. 2015).

Auch innerhalb der durch eine Foramen magnum Dekompression operierten Patientengruppe bewegen sich die Ventrikel-Hirn-Indizes, wie für das Krankheitsbild Achondroplasie typisch außerhalb der Normalverteilung. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Achondroplasiegruppen operierter und nicht operierter Patienten konnte nicht nachgewiesen werden.

5.1.2. Foramen magnum

Seit vielen Jahren beschäftigt man sich ausgiebig mit der Rolle des Foramen magnums bei Patienten mit Achondroplasie. Es ist mehrfach untersucht und beschrieben, dass die Foramina der Achondroplasiepatienten sowohl im sagittalen, als auch im transversalen Durchmesser kleiner sind als die normalwüchsiger Menschen (Abb.8). 1985 konnten Hecht et al. computertomographische Messwerte vom Foramen magnum von 63 Achondroplasiepatienten mit Standardkurven normalwüchsiger Menschen vergleichen. Es zeigte sich dass die Werte deutlich unterhalb der Standardabweichung Normalwüchsiger zu finden waren. Vergleichbar dazu beschrieben Wang et al. 1987 in Ihrer Arbeit über die Evaluation des Craniocervikalen Übergangs mittels Computertomographie, dass die Gruppe der 26 Achondroplasiepatienten deutlich kleinere Foramina zeigten als die normalwüchsige Kontrollgruppe. Perzentilenkurven für das Wachstum des Foramen magnums im transversalen und sagittalen Durchmesser bei 154 Patienten mit Achondroplasie konnten Hecht et al. 1989 erstellen.

Parallel dazu wird weltweit untersucht, welche Auswirkungen der Befund des sehr kleinen Foramen magnums auf die neurologischen Funktionen betroffener Patienten hat und in welchen Fällen eine operative Maßnahme am Craniocervikalen Übergang notwendig ist. In unserer Nachuntersuchung wurden die von verschiedenen Institutionen operativ versorgten Patienten mit Achondroplasie hinsichtlich der Foramen magnum Durchmesser verglichen. Die Messwerte des sagittalen Foramen magnum Durchmessers in der Gruppe der operierten Kinder bewegen sich zwischen 3,6mm und 8,1mm (MW 5,87mm $\pm$ 1,21), die Werte der nicht operierten Kinder bewegen sich zwischen 4,1mm und 14,8mm (MW 7,67mm $\pm$ 1,79). Ältere CT-Untersuchungen, wie zum Beispiel von Hecht et al. aus den Jahren 1985 und 1989 zeigen bereits, dass Menschen mit Achondroplasie im Vergleich zu normalwüchsigen Menschen einen kleineren Foramen magnum Durchmesser haben. Des Weiteren konnte im Rahmen dieser Untersuchung gesehen werden, dass es bezüglich des Foramen magnum Durchmessers auch innerhalb der Achondroplasiepopulation eine große Schwankungsbreite gibt und vor allem Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten kleinere Durchmesser zeigen als Patienten ohne neurologische Probleme.

Allerdings ist der Vergleich der absolut gemessenen Werte der sagittalen Foramen magnum Messungen aus der Arbeit von Hecht et al. 1989 nicht mit den aktuellen Daten aus unserer Arbeit möglich, da die damaligen Messwerte mittels Computertomographie und

bei unserer Studie mittels Magnetresonanztomographie erhoben wurden. Eine weitere Fehlermöglichkeit der Foramen magnum Messungen ergibt sich aus der Abhängigkeit der Lagerung des Patienten während der Untersuchung, wodurch es zu erheblichen Schwankungen kommen kann.

Um die Korrelation der absoluten Messwerte des Foramen magnums in Beziehung zur klinisch neurologischen Symptomatik der Patienten zu setzen, wurde retrospektiv in einem dafür ausgerichteten Fragebogen nach neurologischen Problemen gefragt. Leider war die Recall-Rate sehr gering, sodass eine statistische Auswertung nicht möglich war und letztendlich keine endgültige Aussage zu diesem Punkt getroffen werden kann. Die Patienten bei denen wir Aussagen bezüglich der neurologischen Symptomatik erheben konnten, zeigten zum größten Teil keine subjektive Symptomatik. Innerhalb der Gruppe mit Operation am Craniocervikalen Übergang (n = 20) gab es bei 3 Patienten Angaben zu neurologischen Beschwerden (nächtliche Atempausen, Muskelschwäche oder Erbrechen), 2 von 20 fielen mit veränderten SSEP's auf. Diese 5 Patienten zeigten Messwerte von 4,9mm bis 8mm. Weitere 5 Patienten dieser Gruppe hatten keine neurologischen Symptome. Deren Messwerte des Foramen magnums reichen von 4mm bis 7,4mm.

In der Gruppe der nicht operierten Patienten (n = 54) gab es einen Patienten mit regelmäßigen Beschwerden wie Kopfschmerzen und Erbrechen, das Foramen magnum zeigte in zwei Messungen einen sagittalen Durchmesser von 6,1 und 6,2mm (Tab.6).

Hinsichtlich der Notwendigkeit einer Operation zeigt die klinische Erfahrung (Expertentelefonat mit Dr. Philip Kunkel, Chefarzt Pädiatrische Neurochirurgie Mannheim) dass Messwerte des Foramen magnums zwischen 5mm und 8mm eine Grauzone für die Indikationsstellung darstellen. Das bedeutet, dass man bei Patienten, bei denen Werte innerhalb dieses Bereichs gemessen wurden Schwierigkeiten hat die Indikation für eine Operation zu stellen. In der Literatur herrscht diesbezüglich keine Einigkeit. So beschreiben Pauli et al. 1995 in einer Untersuchung von 75 Patienten eine erhöhte SIDS-Rate von 2,7 - 7,5% und folgerte daraus, dass die operative Intervention zwar schwierig aber nützlich ist. Ebenso postulieren Keiper Jr et al. 1999 in ihrer Arbeit, die sich mit 11 Patienten befasste, die Symptome einer Kompression am Craniocervikalen Übergang zeigten, dass die frühe Kenntnis des engen Foramen magnums und die unmittelbare operative Dekompression Komplikationen wie das SIDS verhindert. Die aus unseren Messungen hervorgehenden Zahlen zeigen bei allen, bis auf zwei Patienten Werte in diesem Graubereich.

Um Patienten mit Messwerten im Graubereich in Zukunft besser einordnen zu können, ist vor allem die Verbindung zur klinischen Symptomatik unerlässlich.

Boor et al. beschrieben in Ihrer Arbeit 1999, dass Patienten mit abnormen subcorticalen SSEP's, die eine cervikale Myelopathie aufdecken, von einer zeitigen operativen Intervention profitieren und so irreversible Schäden verhindert werden können.

5.1.3. Myelopathie

Als Myelopathie wird eine Schädigung des Rückenmarks bezeichnet. Sie kann durch Kompression, Durchblutungsstörung oder ionisierende Strahlung hervorgerufen werden. Wenn man sich also bei Patienten mit Achondroplasie mit dem Thema des engen Foramen magnums befasst, bleibt ein Ausblick auf die durch eine Kompression möglicherweise entstehende Schädigung des Rückenmarks am Craniocervikalen Übergang nicht aus. Ziel dieser Arbeit war es, zwischen den beiden Patientengruppen mit Achondroplasie Merkmale bezüglich des Auftretens einer bildmorphologisch erkennbaren Myelopathie und einer klinisch auffälligen Myelopathie und ggf der Enge des Foramen magnums zu finden. In der Gruppe der operierten Patienten konnten bei 12 von 20 Patienten bildmorphologisch Zeichen einer Myelopathie gefunden werden. Definiert wurde hierfür eine bildmorphologisch umschriebene Signalanhebung im cervikalen Rückenmark. In der Gruppe der nicht operierten Patienten waren es 6 von 54 Patienten bei denen bildmorphologisch Zeichen einer Myelopathie auftraten (Abb.13). Leider gab es zum exakten Zeitpunkt der Bildgebung keine Aussagen zur klinisch neurologischen Symptomatik des Patienten oder zu zusätzlichen apparativen Untersuchungen der Nervenleitgeschwindigkeit. In unserer Studie wurde retrospektiv mit Hilfe eines Fragebogens versucht, die klinische Symptomatik zu eruieren und den klinischen Verlauf der Patienten zu erfahren. Auch hier gelang es leider nicht von allen kontaktierten Patienten einen vollständig ausgefüllten Fragebogen zu bekommen (Recallrate 35,71%). Wie in der Vierfeldertafel zu sehen ist, sind die Kombinationen der Parameter „Operation + Myelopathie“ sowie „keine Operation + keine Myelopathie“ die am häufigsten vorkommenden und auch schlüssig und statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Interessant und daher mit dem zweiten Fragebogen näher nachuntersucht wurden Patienten, welche ohne Zeichen einer Myelopathie operiert wurden ($n=8$) oder Patienten mit

Zeichen einer Myelopathie, die keiner Operation zugeführt wurden (n=6). Auf Grund des retrospektiven Studiencharakters und damit fehlender Informationen, wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet, die berichteten Symptome (Tab.5 und Tab.6) zeigen das nur bei 2 der operierten und bei einem der nicht-operierten Kinder eine neurologische Symptomatik erkennbar war. Der Anteil der Patienten, die ohne das Vorhandensein einer Myelopathie einer Dekompressionsoperation zugeführt wurden zeigt Foramen magnum Werte von 3,6mm bis 8mm.

Bei zwei Patienten dieser Gruppe war sicherlich die klinische Symptomatik (Tab.5 Nr.1 und 5) bei der Entscheidung für eine Operation ausschlaggebend, hier wurden Auffälligkeiten in der SSEP-Untersuchung (Nr.1) und nächtliche Atempausen und Erbrechen (Nr.5) angegeben. Bei einem weiteren Patienten gab es keine Auffälligkeiten hinsichtlich der klinischen Symptomatik oder der apparativen Diagnostik. Die klinische Erfahrung zeigt (Expertentelefonat mit Dr. Philip Kunkel, Chefarzt Pädiatrische Neurochirurgie Mannheim), dass die Kinder, die besonders kleine Werte in den Messungen zeigen (<5mm), häufiger neurologische Auffälligkeiten aufweisen und man bei solch kleinen Werten eher zu der Durchführung einer Operation tendiert. Die Kinder mit den größeren Werten (>8mm) zeigen eher seltener neurologische Auffälligkeiten und bleiben eher von Operationen verschont. In einer Grauzone befinden sich Kinder, die Messwerte von 5-8mm aufweisen. Auch ältere Untersuchungen zeigen, obwohl die Diagnosestellung der cervikalen Kompression durch bildgebende Verfahren erfolgt, dass das MRT keine Aussage über die neurologischen Funktionen treffen kann. SSEP's können die bildgebenden Untersuchungen ergänzen und als Indikator für die klinische Myelopathie bei Patienten mit Achondroplasie dienen. Allerdings sollten sich MRT und SSEP's als Untersuchungen immer ergänzen. Pauli et al. zeigte bereits 1995 dass viele Patienten mit einengendem Foramen magnum klinisch-neurologisch völlig unauffällig sind und dass deren Ergebnisse der SSEP's die Relevanz der MRT-Bilder bezüglich neurologischer Symptome einordnet. Brühl zeigte 2001 in seiner Arbeit über 25 Achondroplasiepatienten, dass es keine Korrelation zwischen dem MRT-Bild und neurologischen Defiziten gibt. Jedoch postulierte er, dass das MRT-Bild die Indikationsstellung zur operativen Dekompression entscheidend unterstützen kann, sobald neurologische Schäden auftreten.

Auch andere Arbeiten verdeutlichen die Wichtigkeit der SSEP's in Kombination mit dem MRT und der klinisch neurologischen Untersuchung um frühzeitig die Notwendigkeit einer Dekompressionsoperation zu ermitteln (Boor et al. 1999; Shimony et al. 2015).

Ca 6,7 - 13,3% der Kinder betrifft eine solche cervicomedulläre Dekompressionsoperation innerhalb der ersten 2 Lebensjahre (Pauli et al. 1995; King et al. 2009). In unseren Untersuchungen sind von 77 Patienten 20 operiert worden, von diesen 20 waren 13 zum Operationszeitpunkt jünger als 2 Jahre (16,88 %).

Insgesamt betrachtet ist die Indikationsstellung für eine Operation sehr komplex und kann von keinem einzelnen Parameter abhängig gemacht werden. Vielmehr ist es ein Zusammenspiel aus apparativen Untersuchungen (SSEP's, Polysomnographie) und erhobenen neurologischen und bildmorphologischen Befunden. Cheung et al. entwickelten einen Score (AFMS - Achondroplasia Foramen magnum Score). Sie untersuchten in den Jahren 2016 - 2018 alle Kinder des Evelina London Children's Hospital mit Achondroplasie, die jünger als ein Jahr waren mittels MRT, um frühe Veränderungen am Craniocervikalen Übergang zu erfassen. Die Veränderungen wurden je nach Ausprägung in 4 Gruppen eingeteilt. Parallel dazu wurden die Kinder hinsichtlich neurologischer Auffälligkeiten untersucht. Es zeigte sich dass 17 von 18 untersuchten Patienten neurologisch unauffällig waren. Eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad des Scores und der Notwendigkeit einer Dekompressionsoperation konnte allerdings gefunden werden. Leider können wir diesen Score nicht auf unsere untersuchten Patienten anwenden, weil uns die Informationen zu den klinisch-neurologischen Aspekten fehlen, dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

In einer Arbeit von Brouwer et al. 2012 wurden die Zusammenhänge zwischen bildlich darstellbarer intramedullärer Läsion und klinisch-neurologischen Symptomen untersucht. Hierfür wurden 18 neurologisch symptomfreie Achondroplasie-Patienten mittels MRT-Bildgebung untersucht um einen Zusammenhang zwischen bildmorphologisch darstellbaren intramedullären Läsionen und klinisch-neurologischen Symptomen zu evaluieren. Die neurologische Symptommfreiheit wurde zunächst mithilfe des Myelopathy Disability Index (Casey et al. 1996) festgestellt. Der Score erfragt die Bewältigungsfähigkeit von Alltagssituationen und die motorischen Fähigkeiten des Patienten und bewertet sie nach einem Punktesystem. Anschließend wurden MRT-Untersuchungen vom Craniocervikalen Übergang sagittal in Anteflexion, Neutralstellung und Retroflexion und coronar in Neutralstellung durchgeführt. Hier wurde das Vorhandensein von intramedullären Signalveränderungen und Kompression des Rückenmarks untersucht. 39% der Patienten zeigten intramedulläre Signalveränderungen.

Es konnte keine Korrelation zwischen dem Auftreten von intramedullären Signalveränderungen und dem Vorhandensein von Rückenmarkskompression beobachtet werden.

Als Alternative zur MRT-Untersuchung wurde in einer vorangegangenen Untersuchung versucht, mittels Sonographie mögliche Zusammenhänge zwischen intrakraniellen Größen der Seitenventrikel, des Foramen magnum und der arteriellen Flussgeschwindigkeiten zu beschreiben (Avenarius et al. 2008). Es hat sich gezeigt, dass zwar die Sonometrie eine unkomplizierte schmerz- und vor allem narkosefreie Methode ist, um die Verhältnisse im Schädelinneren darzustellen, jedoch kann diese Methode die Darstellung des Craniocervikalen Übergangs in der MRT Untersuchung nicht ersetzen. Eine MRT Untersuchung des Kopfes und des Craniocervikalen Übergangs kann frühzeitig eine ausgeprägte Enge des Foramen magnum bzw. Zeichen einer Myelopathie aufzeigen (Cheung et al. 2021).

Ein sehr sensibler Parameter zur Beurteilung von Nervenschädigungen am Craniocervikalen Übergang ist die Untersuchung mittels SSEP's (somatosensorisch evozierte Potentiale). Diese elektrophysiologische Untersuchung kann zur Objektivierung von klinischen Hinweisen auf Nervenschädigungen bereits im frühen Säuglingsalter herangezogen werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden für die Indikationsstellung einer Erweiterungsoperation am Foramen magnum genutzt. Natürlich sind die Messungen der Körpermaße, Kopfumfang und engmaschige klinische Verlaufskontrollen mit neurologischer Untersuchung, wie im abgebildeten Flusschema (Abb.7) zwingender Bestandteil einer jeden ärztlichen Konsultation.

Nach wie vor ist nicht vollständig geklärt, welchen Stellenwert die verschiedenen Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung am Craniocervikalen Übergang einnehmen. Ein großes Problem besteht darin, dass die betroffenen Kinder in vielen unterschiedlichen Einrichtungen betreut werden. Das führt einerseits dazu, dass die Untersuchungen zur Indikationsstellung der Operation keinem Standard unterliegen und es dadurch beispielsweise gerade bei Messungen in radiologischen Bildern zu unterschiedlichen Bewertungen kommt (durch unterschiedliche Lagerung während der Bildgebung). Andererseits braucht auch die operative Intervention eine neurochirurgische Lernkurve, die nur mit der Behandlung von mehreren Patienten erzielt werden kann um Komplikationen zu minimieren und das beste operative Ergebnis für die Patienten zu erzielen. Gerade bei Patienten mit seltenen Erkrankungen ist hier sicherlich eine zentralisierte Betreuung in einem spezialisierten Zentrum sinnvoll, vielleicht sogar unabdingbar um weitere Fortschritte zu erzielen.

5.2. Kopfumfangsmessungen

Typisch für das Krankheitsbild der Achondroplasie ist ein außerhalb der Norm liegender Kopfumfang. Wie Horton et al. bereits 1978 in seiner Arbeit über die Wachstumskurven der Patienten mit Achondroplasie zeigt, liegen die Messwerte der Kopfumfänge für Kinder und Erwachsene mit Achondroplasie weit oberhalb der 97. Perzentile für normalwüchsige Menschen.

Würde man die Kopfumfänge der betroffenen Kinder in die vorhandenen Kurven eintragen, lägen fast alle Messwerte außerhalb der gekennzeichneten Perzentilen. Dieser Zustand macht eine Vergleichbarkeit der betroffenen Patienten untereinander nahezu unmöglich, ebenso kann eine eventuell pathologische Kopfumfangszunahme der Kinder im longitudinalen Verlauf nicht ausreichend beurteilt werden. Dies ist jedoch von Wichtigkeit für die Patienten, da es innerhalb des Krankheitsbilds ein weites Spektrum bzw. ebenso eine Normalverteilung gibt.

In dieser Arbeit war es ein Ziel aus den erhobenen umfangreichen Daten des BKMF eine Perzentilenkurve für Kopfumfänge deutscher/kaukasischer Patienten mit Achondroplasie zu erstellen.

Aus insgesamt 609 Kopfumfangsmessungen konnte eine Perzentilenkurve der Kopfumfänge für Patienten mit Achondroplasie im Alter von 0 bis 18 Jahre in Deutschland erstellt werden (Abb.15).

Ähnlich der bereits existierenden Daten von W.A. Horton aus dem Jahre 1978 zeigt sich bereits bei Geburt ein großer Kopfumfang, der einem schnellen Wachstum innerhalb der ersten 2 Jahre unterliegt.

6. Ausblick

Derzeit wird mit Hochdruck an der Entwicklung medikamentöser Ansätze geforscht. Aktuell am vielversprechendsten ist das Vosoritide® (BMN111) welches als CNP-Analogon die überschießende Hemmung durch den mutierten FGFR3 im Inneren der Zelle eindämmt. In Maus-Modellen hat sich bereits ein positiver Einfluss auf das Wachstum der betroffenen Knochen gezeigt (Lorget et al. 2012). 2019 wurde die Phase 3 Studie in Deutschland beendet und 2020 die Ergebnisse veröffentlicht. Insgesamt wurden 121 Patienten in der Altersgruppe 5-18 Jahre untersucht. Hier konnte ein Ansteigen der jährlichen Wachstumsgeschwindigkeit von 1,57cm beobachtet werden (Savarirayan, R. et al. 2020).

Das Medikament ist seit August 2021 in Europa zugelassen.

Hinsichtlich der apparativ Messbaren Parameter bezogen auf den Craniocervikalen Übergang sollte weiter geforscht werden um den sogenannten „Graubereich“ in Zukunft besser definieren zu können, die Weiterentwicklung von Scores wird hierbei unerlässlich sein. Es ist von enormer Wichtigkeit Risikopatienten rechtzeitig erkennen zu können.

7. Zusammenfassung

Die Achondroplasie ist die häufigste Form des disproportionierten Kleinwuchses. Ein besonderes Augenmerk liegt seit vielen Jahren auf der Erforschung des Craniocervikalen Übergangs und seinen anatomischen Gegebenheiten im Hinblick auf die Notwendigkeit einer Dekompressionsoperation. In etlichen Untersuchungen wurde über die Jahre versucht einen Parameter zu eruieren der eine zuverlässige Aussage darüber treffen kann ob und wann eine solche Operation erforderlich wird.

Wir haben uns der Frage gewidmet, ob man anhand der radiologisch messbaren Größe des Foramen magnums (Sagittalschnitt) signifikante Auswirkungen auf die Entstehung myelopathischer Veränderungen im Cervikalkanal eruieren kann. Die Informationen aus den versendeten Fragebögen fielen leider nicht so umfangreich aus, wie ich es mir erhofft hatte. Man konnte aber auch hier keinen wesentlichen Zusammenhang zwischen der Größe des Foramen magnums, dem Auftreten myelopathischer Veränderungen und dem Auftreten klinisch neurologischer Symptome herausfiltern um daraus das Stellen einer Operationsindikation zu erleichtern. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich, dass die Größe des sagittalen Durchmessers des Foramen magnums kein alleiniges Kriterium für die Entscheidung zur Notwendigkeit einer Dekompressionsoperation am Craniocervikalen Übergang sein kann.

Auf Grund der Komplexität des Krankheitsbildes der Achondroplasie ist weiterhin eine umfassende Betreuung dieser Patienten im Rahmen multidisziplinärer Konzepte vonnöten, sowohl in der Diagnostik neurologischer Komplikationen, als auch in deren Therapie und Nachbetreuung.

Die aktuellen Entwicklungen hinsichtlich der Erweiterung des Therapiespektrums auf medikamentöser Ebene lassen die Erwartungen auf einen erfolgreichen Ansatz steigen. Es wird weiterhin umfangreiche Untersuchungen nach sich ziehen. Nach Zulassung der aktuellen medikamentösen Therapiestrategien sind besonders die Patienten in den Altersklassen unter 2 Jahren in den Fokus zu rücken, da sich in diesem Zeitraum die größten Veränderungen im Wachstum des Foramen magnum einstellen.

8. Verzeichnisse

8.1. Literaturverzeichnis

1. Bergström K, Laurent U, Lundberg P.O. Neurological Symptoms in Achondroplasia; *Acta Neurol. Scandinav.* 47, 59-70, 1971
2. Boor R, Fricke G, Brühl K, Spranger J. Abnormal subcortical somatosensory evoked potentials indicate high cervical myelopathy in achondroplasia. *Eur J Pediatr* 1999; 158:662-67
3. Bosemani T, Orman G, Hergan B, Carson KA, Huisman TA, Poretti A. Achondroplasia in children: correlation of ventriculomegaly, size of foramen magnum and jugular foramina, and emissary vein enlargement. *Childs Nerv Syst.* 2015 Jan;31(1):129-33. doi: 10.1007/s00381-014-2559-4. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25249421.
4. Brouwer, Patrick A. & Charlotte M. Lubout & J. Marc van Dijk & Carmen L. Vleggeert-Lankamp, Cervical high-intensity intramedullary lesions in achondroplasia: Aetiology, prevalence and clinical relevance, *Eur Radiol* (2012) 22:2264–2272
5. Brühl K, Stoeter P, Wietek B, Schwarz M, Humpel T, Schumacher R, Spranger J. 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* (2001) 160: 10-20
6. Casey AT, Bland JM, Crockard HA (1996) Development of a functional scoring system for rheumatoid arthritis patients with cervical myelopathy. *Ann Rheum Dis* 55:901–906
7. Cheung MS, Alves I, Hagenäs L, Mohnike K. Meeting report from the achondroplasia foramen magnum workshop, Salzburg, Austria 22nd June 2019. *Bone.* 2019 Oct;127:499-502. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.020. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31325656.
8. Cheung MS, Irving M, Cocca A, Santos R, Shaunak M, Dougherty H, Siddiqui A, Gringras P, Thompson D. Achondroplasia Foramen Magnum Score: screening infants for stenosis. *Arch Dis Child.* 2021 Feb;106(2):180-184. doi: 10.1136/archdischild-2020-319625. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32883660.
9. Cocca A, Thompson D, Rahim Z, Irving M, Farquhar M, Santos R, Cheung MS. Centrally mediated obstructive apnoea and restenosis of the foramen magnum in an infant with achondroplasia. *Br J Neurosurg.* 2020 Sep 12:1-4. doi: 10.1080/02688697.2020.1817315. Epub ahead of print. PMID: 32924616
10. Donaldson J, Aftab S, Bradish C. 2015. Achondroplasia and limb lengthening: results in a UK cohort and review of the literature. *J Orthop* 12:31–34.

11. Erdinçler Pamir, Dashti Reza, Kaynar Mehmet Y, Canbaz Bülent, Çiplak Nejat, Kuday Cengiz; Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia; *Child's Nerv Syst* (1997) 13:345-348
12. Etus V, Ceylan S. The role of endoscopic third ventriculostomy in the treatment of triventricular hydrocephalus seen in children with achondroplasia. *J Neurosurg.* 2005 Sep;103(3 Suppl):260-5. doi: 10.3171/ped.2005.103.3.0260. PMID: 16238080.
13. Fornarino S, Rossi DP, Severino M, Pistorio A, Allegri AE, Martelli S, Doria Lamba L, Lanteri P. Early impairment of somatosensory evoked potentials in very young children with achondroplasia with foramen magnum stenosis. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Feb;59(2):192-198. doi: 10.1111/dmcn.13243. Epub 2016 Sep 16. PMID: 27633930.
14. Friedmann William A, MD; Mickle J. Parker, MD. Hydrocephalus in Achondroplasia: A possible Mechanism. *Neurosurgery*, 7: 150-153, 1980
15. Gordon,Neil. The neurological complications of achondroplasia. *Brain & Development* 22 (2000) 3-7
16. Gurdán Z, Szalma J, Benedek P. Az achondroplasia a fogszabályozás szemszögéből [Achondroplasia from the viewpoint of orthodontics]. *Orv Hetil.* 2021 Apr 10;162(17):683-688. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.32074. PMID: 33838027
17. Hashmi SS, Gamble C, Hoover-Fong J, Alade AY, Pauli RM, Modaff P, Carney M, Brown C, Bober MB, Hecht JT. Multicenter study of mortality in achondroplasia. *Am J Med Genet A.* 2018 Nov;176(11):2359-2364. doi: 10.1002/ajmg.a.40528. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30276962.
18. Hecht Jaqueline T, Francomano Clair A, Horton William A, Annegers J. Fred. Mortality in Achondroplasia; *American journal of Human Genetics* 41:454-464, 1987
19. Hecht Jaqueline T, Horton William A, Reid Cheryl S, Pyeritz Reed E, Chakraborty Ranajit. Growth of the Foramen Magnum in Achondroplasia; *American Journal of Medical Genetics* 32:528-535 (1989)
20. Hecht Jaqueline T, PhD; Butler Ian J, MD; Neurologic Morbidity Associated With Achondroplasia. *J Child Neurol* 1990;5:84-97
21. Hecht JT, Thompson NM, Weir T, Patchell L, Horton WA. Cognitive and motor skills in achondroplastic infants: neurologic and respiratory correlates. *Am J Med Genet.* 1991 Nov 1;41(2):208-11. doi: 10.1002/ajmg.1320410215. PMID: 1785636.
22. Hertel NT, Eklöf O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipilä I, Kaitila I, Bland J, Veimo D, Müller J, Mohnike K, Neumeyer L, Ritzen M, Hagenäs L. Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr.* 2005 Oct;94(10):1402-10. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb01811.x. PMID: 16299871.

23. Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, Hagenas L, Hecht JT, Ireland P, Irving M, Mohnike K, Offiah AC, Okenfuss E, Ozono K, Raggio C, Tofts L, Kelly D, Shediak R, Pan W, Savarirayan R. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. *Bone*. 2021 May;146:115872. doi: 10.1016/j.bone.2021.115872. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33545406.
24. Hoover-Fong JE, Alade AY, Hashmi SS, Hecht JT, Legare JM, Little ME, Liu C, McGready J, Modaff P, Pauli RM, Rodriguez-Buritica DF, Schulze KJ, Serna ME, Smid CJ, Bober MB. Achondroplasia Natural History Study (CLARITY): a multicenter retrospective cohort study of achondroplasia in the United States. *Genet Med*. 2021 May 18. doi: 10.1038/s41436-021-01165-2. Epub ahead of print. PMID: 34006999
25. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC; COMMITTEE ON GENETICS. Health Supervision for People With Achondroplasia. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20201010. doi: 10.1542/peds.2020-1010. PMID: 32457214
26. Horton WA, Rotter JI, Kaitila I, Gursky J, Hall JG, Shepard TH, Rimoin DL. Growth curves in achondroplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1977;13(3C):101-7. PMID: 890105.
27. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG. Standard growth curves for achondroplasia. *J Pediatr*. 1978 Sep;93(3):435-8.
28. Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 2007;370(9582):162-172
29. Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, Sillence D, Scott CI Jr. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet*. 1998;35(9):705-712
30. Ireland Penny J., Lacey Verity, Zankl Andreas, Edwards Priya, Johnston Leanne M, Savarirayan Ravi; Optimal management of complications associated with achondroplasia. *The Application of Clinical Genetics* 2014;7 117-125
31. Ireland PJ, Donaghey S, McGill J, Zankl A, Ware RS, Pacey V, Ault J, Savarirayan R, Sillence D, Thompson E, Townshend S, Johnston LM. Development in children with achondroplasia: a prospective clinical cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Jun;54(6):532-7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04234.x. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22409389.
32. Kao SC, Waziri MH, Smith WL, Sato Y, Yuh WT, Franken EA Jr. MR imaging of the craniovertebral junction, cranium, and brain in children with achondroplasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Sep;153(3):565-9. doi: 10.2214/ajr.153.3.565. PMID: 2763957.
33. Keiper jr Glenn L, Koch Bernadette, Crone Kerry R. Achondroplasia and Cervicomedullary Compression: Prospective Evaluation and Surgical Treatment. *Pediatr Neurosurg* 1999; 31:78-83
34. Kim SJ, Pierce W, Sabharwal S. 2014. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients. *Acta Orthop* 85:181–186.

35. King JA, Vachhrajani S, Drake JM, Rutka JT; Neurosurgical implications of achondroplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2009 Oct;4(4):297-306
36. Klag, K.A., and Horton, W.A. (2016). Advances in treatment of achondroplasia and osteoarthritis. *Hum. Mol. Genet.* 25, R2-R8. doi: 10.1093/hmg/ddv419
37. Kubota T, Adachi M, Kitaoka T, Hasegawa K, Ohata Y, Fujiwara M, Michigami T, Mochizuki H, Ozono K. Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):25-42. doi: 10.1297/cpe.29.25. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32029970; PMCID: PMC6958518.
38. Laederich MB, Horton WA; FGFR3 targeting strategies for achondroplasia. *Expert Rev Mol Med.* 2012 Jan 19;14:e11. doi: 10.1017/erm.2012.4.
39. Legeai-Mallet L, Benoist-Lasselin C, Munnich A, Bonaventure J. Overexpression of FGFR3, Stat1, Stat5 and p21Cip1 correlates with phenotypic severity and defective chondrocyte differentiation in FGFR3-related chondrodysplasias. *Bone.* 2004 Jan;34(1):26-36. doi: 10.1016/j.bone.2003.09.002. PMID: 14751560.
40. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, Wendt DJ, Bell SM, Bullens S, Bunting S, Tsuruda LS, O'Neill CA, Di Rocco F, Munnich A, Legeai-Mallet L. Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet.* 2012 Dec 7;91(6):1108-14. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.014. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23200862; PMCID: PMC3516592.
41. Lundar T, Bakke SJ, Nornes H. Hydrocephalus in an achondroplastic child treated by venous decompression at the jugular foramen. Case report. *J Neurosurg.* 1990 Jul;73(1):138-40.
42. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mäkitie O, Mohnike K, Hagenäs L. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A.* 2018 Aug;176(8):1723-1734. doi: 10.1002/ajmg.a.38853. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30070757
43. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Mohnike K, Hagenäs L. Development of body proportions in achondroplasia: Sitting height, leg length, arm span, and foot length. *Am J Med Genet A.* 2018 Sep;176(9):1819-1829. doi: 10.1002/ajmg.a.40356. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30152086
44. Miccoli M, Bertelloni S, Massart F; Height outcome of recombinant human growth hormone treatment in achondroplasia children: a meta-analysis. *Horm Res Pediatr* 2016
45. Mohnike K, Klingebiel K-H, Zabel B; Achondroplasie und Hypochondroplasie - Diagnostik und Betreuung von Kindern mit spezifischen Kleinwuchsformen; Palatinum Verlag 2001

46. Mohnike K, Klingebiel K-H, Vaupel N, Zabel B; Achondroplasie und Hypochondroplasie 2. Auflage - Diagnostik und Betreuung spezifischer Kleinwuchsformen; ABW Wissenschaftsverlag 2013
47. Nelson FW, Hecht JT, Horton WA, Butler IJ, Goldie WD, Miner M. Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. *Ann Neurol*. 1988 Jul;24(1):89-93. doi: 10.1002/ana.410240117. PMID: 3415202.
48. Neumeyer L, Merker A, Hagenäs L. Clinical charts for surveillance of growth and body proportion development in achondroplasia and examples of their use. *Am J Med Genet A*. 2021 Feb;185(2):401-412. doi: 10.1002/ajmg.a.61974. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220165; PMCID: PMC7839678.
49. Okenfuss E, Moghaddam B, Avins AL. Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data. *Am J Med Genet A*. 2020 Nov;182(11):2540-2551. doi: 10.1002/ajmg.a.61825. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32864841
50. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Dev Dyn*. 2017 Apr;246(4):291-309. doi: 10.1002/dvdy.24479. Epub 2017 Mar 2. PMID: 27987249; PMCID: PMC5354942.
51. Pauli RM, Horton VK, Glinski LP, Reiser CA; Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. *Am J Hum Genet*. 1995 March, 56(3): 732-744
52. Paley D. 1988. Current techniques of limb lengthening. *J Pediatr Orthop* 8:73–92.
53. Pierre-Kahn A, Hirsch FJ, Renier D, Metzger, Maroteaux P; Hydrocephalus an Achondroplasia - A Study of 25 Observations; *Child's Brain* 7:205-219 (1980)
54. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrier M, Munnich A. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. *Nature*. 1994 Sep 15;371(6494):252-4. doi: 10.1038/371252a0. PMID: 8078586.
55. Sainte-Rose C, LaCombe J, Pierre-Kahn A, Renier D, Hirsch JF. Intracranial venous sinus hypertension: cause or consequence of hydrocephalus in infants? *J Neurosurg*. 1984 Apr;60(4):727-36.
56. Sarioglu, F.C., Sarioglu, O. & Guleryuz, H. Neuroimaging and calvarial findings in achondroplasia. *Pediatr Radiol* **50**, 1669–1679 (2020)

57. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, Wilcox W, Bacino CA, Hoover-Fong J, Ullot Font R, Harmatz P, Rutsch F, Bober MB, Polgreen LE, Ginebreda I, Mohnike K, Charrow J, Hoernschemeyer D, Ozono K, Alanay Y, Arundel P, Kagami S, Yasui N, White KK, Saal HM, Leiva-Gea A, Luna-González F, Mochizuki H, Basel D, Porco DM, Jayaram K, Fischeleva E, Huntsman-Labed A, Day J. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):684-692. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31541-5. Erratum in: *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1070. PMID: 32891212.
58. Schiedel F, Rödl R. 2012. Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. *Disabil Rehabil* 34:982–987.
59. Seino Y, Yamanaka Y, Shinohara M, Ikegami S, Koike M, Miyazawa M, Inoue M, Moriwake T, Tanaka H. Growth hormone therapy in achondroplasia. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 3:53-6. doi: 10.1159/000023534. PMID: 10971105.
60. Shelmerdine SC, Brittain H, Arthurs OJ, Calder AD. Achondroplasia: Really rhizomelic? *Am J Med Genet A*. 2016 Aug;170(8):2039-43. doi: 10.1002/ajmg.a.37776. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27257098.
61. Shimony N, Ben-Sira L, Sivan Y, Constantini S, Roth J. Surgical treatment for cervicomedullary compression among infants with achondroplasia. *Childs Nerv Syst*. 2015 May;31(5):743-50. doi: 10.1007/s00381-015-2624-7
62. Steinbok P, M.B., B.S., F.R.C.S.(C), Hall J, M.D., F.R.C.P.(C), Flodmark O, M.D., Ph.D.; Hydrocephalus in achondroplasia: the possible role of intracranial venous hypertension. *J Neurosurg* 71:42-48, 1989
63. Swift D, M.D., Nagy L, M.D., Robertson B, Ph.D.; Endoscopic third ventriculostomy in Hydrocephalus associated with achondroplasia. *J Neurosurg Pediatrics* 9:73-81.2012
64. Thompson NM, Hecht JT, Bohan TP, Kramer LA, Davidson K, Brandt ME, Fletcher JM; Neuroanatomic and Neuropsychological Outcome in School-Age Children with Achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 88: 145-153 (1999)
65. Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):771-83. Erratum in: *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1615
66. Unger S, Bonafé L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Apr;15(2):53-60. doi: 10.1007/s11914-017-0347-2. PMID: 28224446; PMCID: PMC5435778
67. Wang H, MD, Rosenbaum AE, MD, Reid CS, MD, Zinreich SJ, MD, Pyeritz RE, MD, PhD; Pediatric Patients with Achondroplasia: CT Evaluation of the Craniocervical Junction. *Radiology* 1987; 164: 515-519

68. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, Bober MB, Campbell JW, Cho TJ, Hoover-Fong J, Mackenzie W, Parnell SE, Raggio C, Rapoport DM, Spencer SA, Savarirayan R. Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. *Am J Med Genet A*. 2016 Jan;170A(1):42-51. doi: 10.1002/ajmg.a.37394. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26394886
69. Yamada H, M.D., Nakamura S, M.D., Tajima M, M.D., Kageyama N, M.D.; Neurological manifestation of pediatric achondroplasia. *J Neurosurg* 54:49-57, 1981
70. Yamada Y, Ito H, Otsubo Y, Sekido K; Surgical management of cervicomedullary compression in achondroplasia; *Child's Nerv Syst* (1996) 12:737-741
71. Yundt KD, Park TS, Tantuwaya VS, Kaufman BA. Posterior fossa decompression without duraplasty in infants and young children for treatment of Chiari malformation and achondroplasia. *Pediatr Neurosurg*. 1996 Nov;25(5):221-6. doi: 10.1159/000121129. PMID: 9309784.
72. Zabel B, Winterpacht A (2000) Osteochondrodysplasien, Genetisch bedingte Störungen der Skelettentwicklung. In: *Handbuch der molekularen Medizin*, Band 7 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, S249-279

Danksagung

Die Danksagung ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Eidesstattliche Versicherung

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

Konventionelle Messung des Foramen magnum im MRT bei Patienten mit Achondroplasie - Ein Einflussparameter auf die Indikation zur operativen Dekompression am Craniocervikalen Übergang?

in der Klinik für Kinderheilkunde der medizinischen Fakultät
mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Klaus Mohnike, Dr. med. Grit Neumann und dem BKMF e.v.

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.

Hannover, den 17.12.21

Margarete Rathert

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten

Hannover, den 17.12.21

Anlagen

Fragebogen 1

1. Name, Vorname

.....,

2. Geburtsdatum

3. Geschlecht männlich weiblich

4. Diagnose

.....
.....
.....

5. weitere Diagnosen

.....
.....
.....
.....

Zustand nach Dekompressions-OP

OP-Jahr

(zu enges Hinterhauptsloch)

6. Bitte tragen sie nun die bei Ihnen/Ihrem Kind gemessenen Kopfumfangsmaße ein.

Bitte geben sie dazu das Alter in dem gemessen wurde und den dazu gemessenen
Kopfumfangswert in cm an.

.....
.....
.....

Fragebogen 2

Name, Vorname,

1. Geburtsdatum

2. Geschlecht männlich weiblich

3. Diagnose

.....

.....ACHONDROPLASIE.....

.....

4. Welche Symptome gingen der Operation voraus? bzw.

Wurde keine Operation durchgeführt, trat im Verlauf eines der nachfolgenden Symptome auf? Bitte ankreuzen (mehrere möglich)

Schwerhörigkeit

Sehchwäche

nächtliche Atempausen(Schlaflabor)

Krampfanfälle

Lähmungserscheinungen (Arme oder Beine)

Kopfschmerzen

Empfindungsstörungen (Arme oder Beine)

Erbrechen

Schwindelanfälle

Gangschwierigkeiten

6. Wurde bisher eine Operation am Kopf durchgeführt? **Ja** **Nein**

Erweiterung Hinterhauptsloch.....

sonstige.....

7. postoperativer Verlauf

- Präoperative Symptome wurden besser
- Präoperative Symptome wurden schlechter
- Symptome bestehen unverändert
- Es bestanden keine Symptome vor der Operation, es trat jedoch im Verlauf eines der o.g. Symptome auf (bitte ankreuzen)