



De orthodontische behandeling bij craniosynostosen: syndroom van Apert en syndroom van Crouzon

Marie CORNELIS

Promotor: Prof. Kerckaert

Masterproef voorgedragen in de Tweede Master in het kader van de opleiding tot

TANDARTS



De orthodontische behandeling bij craniosynostosen: syndroom van Apert en syndroom van Crouzon

Marie CORNELIS

Promotor: Prof. Kerckaert

Masterproef voorgedragen in de Tweede Master in het kader van de opleiding tot

TANDARTS

De auteur(s) en de promotor geven de toelating deze Masterproef voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze Masterproef.

Datum

(handtekening student(en))

(handtekening promotor)

Marie Cornelis

Ingrid Kerckaert

Voorwoord

Deze masterproef kwam tot stand tijdens het masterjaar tandheelkunde in de academiejaren 2010-2011 en 2011-2012. Bij het verzamelen van informatie werd ik vooral verrast door de grote impact, dentaal en algemeen lichamenlijk, van het vroegtijdig sluiten van de schedelnaden, eigen aan het syndroom van Apert en Crouzon.

Aangezien voornoemde syndromen voornamelijk chirurgisch behandeld worden, vond ik slechts een beperkte hoeveelheid bronmateriaal voor de uitwerking van de orthodontische behandeling. Het werken aan mijn thesis was bijgevolg enerzijds aangenaam en interessant, maar soms niet altijd even eenvoudig. Ik wil hier dan ook alle mensen vernoemen die me op de één of andere wijze hebben geholpen. In het bijzonder wens ik de mensen te vernoemen die me hebben aangemoedigd. In de eerste plaats wens ik mijn promotor, Prof. Kerckaert, te bedanken voor de begeleiding, uitleg, nuttige suggesties en antwoorden. Mijn vriend en broer wil ik bedanken voor de hulp bij de tekstverwerking en de nalezing van mijn thesis. Mijn ouders dank ik in het bijzonder voor de kans die ze me gaven de studies van tandheelkunde te volgen.

Inhoudstafel

Abstract	1
Inleiding	2
Doelstelling	3
Methodologie	3
Resultaten	5
1. Wat is craniosynostosis?	5
1.1 De ontwikkeling van de schedel	5
1.2 Craniosynostosis geïsoleerd of als onderdeel van een syndroom.....	7
1.3 Verschillende schedelvormen	9
1.3.1 Scaphocephalie	9
1.3.2 Trigonocephalie	9
1.3.3 Acrobrachycephalie	10
1.3.4 Plagiocephalie.....	10
1.3.5 Triphyllocephalie	11
2. Diagnose	11
2.1 Klinisch onderzoek.....	12
2.2 Radiografisch onderzoek	13
3. Orale impact	14
3.1 Syndroom van Apert	14
3.2 Syndroom van Crouzon	15
4. Impact op de rest van het lichaam	16
4.1 De oro- en nasopharynx.....	16
4.2 Het zicht	17
4.3 Het gehoor	17
4.4 De hersenen	18
4.5 De huid	19
4.6 Extremiteten	19
4.7 Geestelijk functioneren en gedrag	20
5. Behandeling - chirurgie.....	22
5.1 Scapocephalie.....	22
5.2 Trigonocephalie.....	22
5.3 Acrobrachycephalie	23
5.4 Plagiocephalie	24
5.5 Syndroom van Apert en syndroom van Crouzon.....	24

5. Behandeling – orthodontie	30
6. Casussen behandeling-uitkomst	34
7. Andere syndromen	38
7.1 Pfeiffer syndroom.....	38
7.2 Saethre-Chotzen syndroom.....	38
7.3 Muenke syndroom.....	38
8. Discussie.....	40
Bijlage	43
Referenties.....	44

Abstract

Inleiding Craniofaciale aandoeningen zijn aangeboren afwijkingen waarbij het gelaat of de schedel zijn aangetast. Craniosynostose is de meest voorkomende aangeboren afwijking onder de craniofaciale aandoeningen. Het fenomeen doet zich voor nadat één of meer naden tussen de schedelbotplaten zich te vroeg hebben gesloten, vaak al vóór de geboorte. De behandeling is meestal niet eenvoudig en langdurig. De vraag stelt zich onder meer in hoeverre de tandarts met een algemene praktijk een rol kan vervullen bij het behandelen van patiënten met craniofaciale anomalieën rekening houdend met de grote sociale impact zowel voor de ouders als het opgroeiend kind met dergelijk afwijkend uiterlijk.

Doelstelling In deze masterproef werd na literatuurstudie de orale invloed van craniosynostosis en de verschillende behandelopties onderzocht. Dit maakt vroege detectie van dergelijke patiënten en het instellen van een optimale behandeling door de practicus mogelijk.

Materiaal en methode In Pubmed en Medline werden relevante artikels gezocht over de definitie en het ontstaansproces van craniosynostosis, de impact op de gezondheid en de verschillende behandelopties. Ook in de gerelateerde artikels en de referentielijsten werden relevante artikels gezocht om tot een onderbouwde besluitvorming te kunnen komen.

Resultaten Craniosynostosen kunnen zowel geïsoleerd en als onderdeel van een syndroom, zoals het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon voorkomen. Het doet zich voor als een reeks complexe misvormingen te wijten aan de vroegtijdige stenose van één van de schedelsuturen. Dit geeft aanleiding tot schedelmisvormingen en belangrijke misvormingen van de gelaatsschedel: afplatting of asymmetrie van het voorhoofd en de orbitae, exorbitisme en hypoplasie van de maxilla, enz. Deze misvormingen kunnen nu goed gecorrigeerd worden door een gecombineerde neurochirurgische, plastische en maxillofaciale operatie waarbij de schedel volledig geremodelleerd wordt en de gelaatsmisvormingen door chirurgie zoals monobloc en Le Fort III distractie gecorrigeerd worden.

Conclusie Er kan besloten worden dat in de behandeling van voornoemde syndromen het belangrijk is dat er een goede samenwerking bestaat tussen de maxillofaciaal chirurg en de orthodontist. De orthodontist zal de tandbogen preoperatief met orthodontische apparatuur zodanig corrigeren zodat na de finale orthognatische behandeling een acceptabele en optimale occlusie kan bekomen worden. Daarnaast kan ook de postoperatieve orthodontie nog tot zijn werkterrein behoren. Deze fase wordt beëindigd met het verwijderen van de orthodontische apparatuur en het gebruik van een retainer om de stabiliteit op lange termijn te waarborgen.

Inleiding

Craniofaciale aandoeningen zijn aangeboren afwijkingen waarbij het gelaat of de schedel zijn aangetast. Craniosynostose is de meest voorkomende aangeboren afwijking onder de craniofaciale aandoeningen. Het fenomeen doet zich voor nadat één of meer naden tussen de schedelbotplaten zich te vroeg hebben gesloten, vaak al vóór de geboorte. (1)

Het gevolg van het al te vroeg sluiten van bepaalde schedelnaden is dat de druk binnenin de schedel oploopt zodat de schedel zich verder vormt via de nog openstaande schedelnaden. Het kind krijgt hierdoor een afwijkende schedelvorm. (2) Stenose van de schedelnaden treedt echter niet alleen geïsoleerd op maar kan ook als onderdeel van een syndroom voorkomen. Het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon zijn beide voorbeelden van dergelijke syndromen.

Bij de geïsoleerde craniosynostosis is er uitsluitend sprake van een afwijkende schedelvorm. Bij de craniosynostose, als onderdeel van een syndroom zoals het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon, zijn er duidelijke bijkomende nefaste aandoeningen. Behalve de verminderde groei in het aangezicht, wat zich veelal uit in een onderontwikkelde bovenkaak en dentale afwijkingen (agenesie, hyperdontie, clefts, enz) kunnen ook de hersenen, ogen, oren en ademhalingswegen functiestoornissen vertonen.(3) (4)

Craniofaciale aandoeningen hebben vaak een genetische achtergrond. De genen die betrokken zijn in craniosynostosis zijn dezelfde als diegene die de tandontwikkeling reguleren. Dit geeft een verklaring voor de associatie tussen craniosynostosis en de afwijkende manifestaties in de mond.(5)

De behandeling is meestal niet eenvoudig en langdurig. Vanwege de intrinsieke groeistoornis zijn vaak meerdere chirurgische behandelingen verspreid over diverse medische disciplines nodig om uiteindelijk een acceptabel resultaat te bereiken. Hoewel voor de meest voorkomende syndromen een behandelprotocol is vastgelegd, blijft de planning van chirurgische behandelingen voor iedere individuele patiënt met een craniofaciale anomalie maatwerk. (6)

De vraag stelt zich in hoeverre de tandarts met een algemene praktijk een rol kan vervullen bij het behandelen van patiënten met craniofaciale anomalieën gelet op de grote sociale impact zowel voor de ouders als het opgroeiend kind met dergelijk afwijkend uiterlijk.

Doelstelling

De relatief lage prevalentie van het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon maakt beide syndromen onbekend bij praktici.

Wanneer een patiënt met het syndroom van Apert of het syndroom van Crouzon zich aanbiedt, is het als zorgverlener belangrijk zowel het ontstaansproces van dit syndroom als de impact op het orofaciale gebied te kunnen inschatten. Aan de hand van deze inschatting en uitgebreid klinische diagnostiek en onderzoek, is de clinicus in staat een juiste therapie in te stellen.

Het uiteindelijke doel van deze thesis is dan ook om via uitgebreid literatuuronderzoek de orale invloed van craniosynostosis en de verscheidene behandelopties te onderzoeken. Dit maakt vroege detectie van dergelijke patiënten en het instellen van een optimale behandeling door de practicus mogelijk.

Methodologie

Tot het vinden van artikels omtrent dit onderwerp werd gebruik gemaakt van de elektronische medische database Pubmed en Medline, alsook de cursus Tandheelkunde onderdeel anatomie werd geraadpleegd.

Door gebruik te maken van de functie 'limits' werd de zoekopdracht eerst beperkt tot het zoeken naar reviews om een eerste indruk te krijgen van reeds samengebundelde interessante artikels. Naderhand werd via referenties uit deze reviews, de link 'related articles' en het uitvinken van de 'limit' review, de zoekopdracht verder uitgebouwd.

Aan de hand van onderstaande zoektermen werden onderstaande artikels gevonden.

- *Craniosynostosis*: artikels die informatie verschaffen over het ontstaan, de diagnostiek en de prevalentie van craniosynostosis.
- *Craniosynostosis AND Apert*: artikels die zich specifiek toespitsen op alle aspecten gaande van de definitie tot de bespreking van een casus van dergelijk syndroom.

- *Craniosynostosis AND Crouzon*: artikels die zich specifiek toespitsen op alle aspecten gaande van de definitie tot de bespreking van een casus van dergelijk syndroom.
- *Craniosynostosis AND health*: artikels die informatie verschaffen over de impact van craniosynostosis op de gezondheid.
- *Craniosynostosis AND oral health*: artikels die informatie verschaffen over de invloed van craniosynostosis op oraal vlak.
- *Dental anomalies AND Apert*: artikels die informatie verschaffen over de invloed van craniosynostosis op oraal vlak.
- *Dental anomalies AND Crouzon*: artikels die informatie verschaffen over de invloed van craniosynostosis op oraal vlak.
- *Malocclusion AND Apert*: artikels die informatie verschaffen over de invloed van craniosynostosis op oraal vlak.
- *Malocclusion AND Crouzon*: artikels die informatie verschaffen over de invloed van craniosynostosis op oraal vlak.
- *Craniosynostosis AND treatment, Craniosynostosis AND orthodontic treatment*: artikels die informatie verschaffen over de mogelijke behandelopties omtrent deze aandoening.
- *Orthognathic/orthodontic AND Apert/ Crouzon/dentofacial deformities*: artikels die informatie verschaffen over de mogelijke behandelopties omtrent deze aandoeningen.

De gevonden artikels waren grotendeels in het Engels op enkele Nederlandstalige artikels na. Bij de inclusiecriteria werd elk studie-design (reviews, randomized controlled trials (RCTs), controlled trials (CTs), klinische studies en case-reports toegelaten. De enige exclusiecriteria was het niet opnemen van niet Engelstalige of niet Nederlandstalige artikels. Na het lezen van de Summary of de Discussion werden de relevantste artikels verzameld. Van elk relevant artikel werd een korte conclusie neergeschreven en volgens inhoud (Definitie, Impact, Behandeling, etc) in tabelvorm geplaatst telkens met vernoeming van titel, auteur, jaartal van publicatie en journal van publicatie.

Aan de hand van een reportage met als titel “Kirsten, het syndroom van Crouzon” uitgezonden in 2007 door BBN/NL3 in het kader van een duidingsprogramma, werd een casus in deze thesis opgenomen.

Van alle geconsulteerde werken werd zonodig toelating gevraagd voor het gebruik van figuren of tabellen overeenkomstig de auteurswet.

Resultaten

1. Wat is craniosynostosis?

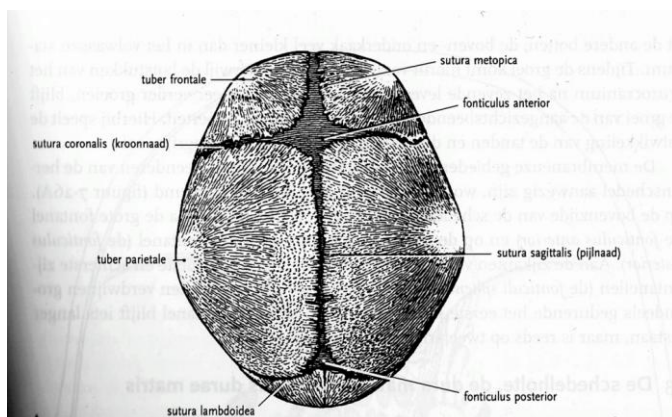
1.1 De ontwikkeling van de schedel

De beenderen van de schedel ontwikkelen zich op twee manieren. Alle botstukken die deel uitmaken van de schedelbasis hebben een kraakbenig voorstadium en worden later vervangen door bot. Dit wordt enchondrale of kraakbeenverbening genoemd. In het midden van de schedelbasis blijft nog een lange tijd kraakbeen tussen de botstukken alsook tussen de verschillende delen van de afzonderlijke botstukken bestaan. Dit kraakbeen is verantwoordelijk voor de lengtegroei van de schedelbasis. (7)

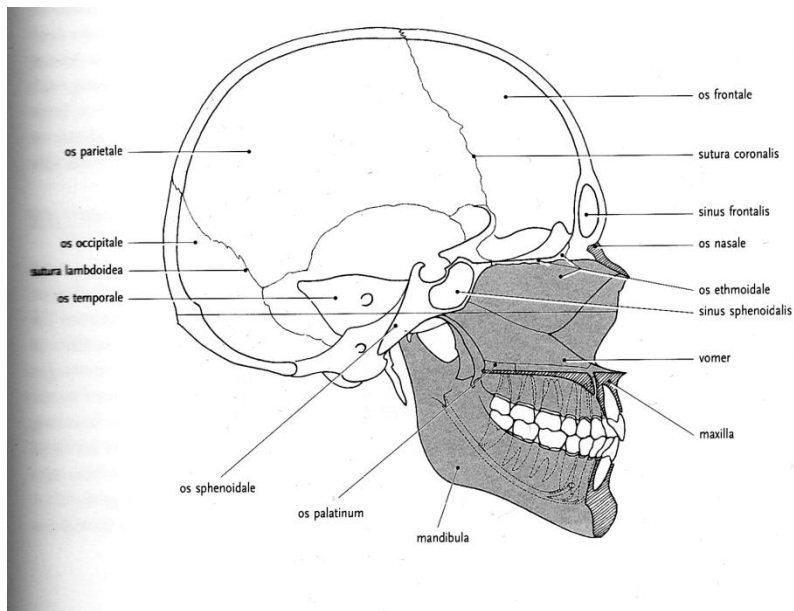
Tussen de botstukken van het schedeldak en het aangezicht bevindt zich bindweefsel in de vorm van schedelnaden, ook wel suturen genoemd. Alle schedelnaden hebben elk hun eigen naam. De belangrijkste schedelnaden zijn:

- Sutura metopica: gelegen tussen de twee delen van het os frontale (het os frontale vormt de voorzijde en een groot deel van de bovenzijde van de schedelholte).
- Sutura coronalis: gelegen tussen het os frontale en het os pariëtale (het os pariëtale of wandbeen vormt het grootste gedeelte van de zijkant van de schedel).
- Sutura sagittalis: gelegen tussen de twee delen van het os pariëtale.
- Sutura lambdoidea: gelegen tussen het os pariëtale en het os occipitale (het os occipitale of achterhoofdsbeen vormt de achterzijde van de schedelholte).

Ze worden weergegeven in onderstaand figuur.



Figuur 1 weergave van de verscheidene suturae en fonticuli. (7)



Figuur 2 Weergave van de suturen en de botstukken van het schedeldak (7)

De suturen dragen niet alleen bij tot de groei van de beenderen maar zorgen er ook voor dat, zoals bij de geboorte nodig is, de botstukken zich ten opzichte van elkaar kunnen verplaatsen en zelfs gedeeltelijk over elkaar kunnen schuiven.

De botstukken van het schedeldak en het aangezicht, met uitzondering van de mandibula (onderkaak), ontwikkelen zich vanuit het bindweefsel van de sutuur. Dit wordt bindweefselverbening, ook wel desmale verbening genoemd.

Groei vindt plaats loodrecht op de openstaande sutuur en komt voornamelijk voor ter hoogte van de sutura sagittalis en de sutura coronalis zodat de schedel toeneemt in breedte via de sutura sagittalis en in antero-posterieure richting via de sutura coronalis. (7)

Alle suturen zijn bij een pasgeborene open. Na verloop van tijd vermindert dit bindweefsel en uiteindelijk blijft er slechts een dun bindweefselmembraan over die de verschillende botdelen van elkaar scheidt. Finaal zal ook dit dunne membraan geleidelijk aan worden omgezet in bot. De eerste suturen die verbenen zijn de sutura metopica en de symphyse tussen de beide mandibulahelften. Deze suturen verbenen gedurende de eerste twee levensjaren. De andere suturen volgen vele jaren later. (7)

Tijdstippen waarop de belangrijkste schedelnaden sluiten zijn (8):

- Sutura metopica: tussen 9 maanden tot 2 jaar (kan persisteren tot de volwassen leeftijd)
- Sutura coronalis: tussen 22 en 40 jaar

- Sutura sagittalis: tussen 22 en 40 jaar
- Sutura lambdoidea: tussen 22 en 40 jaar

Waar meer dan twee beenderen samen komen bevinden zich de fontanellen, zij worden de fonticuli genoemd. De belangrijkste zijn de fonticulus anterior en de fonticulus posterior. De eerste ligt waar de sutura metopica, de sutura coronalis en de sutura sagittalis elkaar ontmoeten. De fonticulus anterior is ruitvormig en gemakkelijk door de huid te voelen en te zien. De fonticulus posterior ligt daar waar de sutura sagittalis de sutura lambdoidea ontmoet. Ze is driehoekig en kleiner dan de voorgaande. Aan de zijkanten van de schedel bevinden zich de voorste en achterste fontanellen (de fonticuli sphenoidalis en mastoideus). De fonticuli verdwijnen grotendeels gedurende het eerste levensjaar. Alleen de fonticulus anterior blijft iets langer bestaan en sluit zich in het tweede levensjaar. (9)

Tijdstippen waarop de fonticuli sluiten zijn (8):

- Fonticulus anterior: 9 tot 18 maanden
- Fonticulus posterior: 3 tot 6 maanden
- Fonticulus anterolateralis: 3 maanden
- Fonticulus posterolateralis: 2 jaar

1.2 Craniosynostose geïsoleerd of als onderdeel van een syndroom

Wanneer één of meerdere suturen te vroeg verbenen, in pre- of postnataal stadium, veroorzaakt dat een enorme vormverandering van de schedel. Ter plaatse van de verbeende sutuur treedt er geen groei op terwijl er in de andere suturen compensatoire groei voorkomt. Hoe vroeger de sutuur verbeent, hoe groter de vervorming van de schedel. Deze situatie kan congenitaal (aangeboren) zijn of ontstaan door metabole stoornissen zoals hyperthyroïdie (een overactieve schildklier) en iatrogeen, dit is veroorzaakt door medische handelingen.

De incidentie van de congenitale synostosen is 1 op 2000- 2500 geboorten. (7)

Congenitale craniosynostosen komen in 60 tot 70 procent van de gevallen geïsoleerd voor. Congenitale craniosynostosen kunnen ook optreden in combinatie met andere aangeboren afwijkingen van het gezicht en extremiteiten en vormen zo de craniosynostose syndromen.

Van de geïsoleerde vormen is de sagittale craniosynostosis het meest frequent voorkomende type. Stenose van de sutura sagittalis, sutura coronalis en de sutura metopica komen voor in respectievelijk 40 tot 60 procent, 20 tot 30 procent en in minder dan 10 procent van de gevallen. Stenose van de sutura lambdoidea is eerder zeldzaam. (8)

Bij de syndromale vormen zijn vooral beide sutura coronalis aangetast. (7) De craniosynostose syndromen komen bij geboortes ongeveer in 1 op de 25.000 gevallen voor. (10) Er zijn meer dan 150 verschillende syndromen beschreven waarbij craniosynostosis voorkomt. Bij slechts enkele syndromen (Apert, Crouzon, Saethre-Chotzen, Pfeiffer en Muenke) vormt craniosynostose de belangrijkste afwijking. (7)

Binnen de syndromale vormen komen het Muenke syndroom gevolgd door het Crouzon/Pfeiffer syndroom het meest voor. Het Apert syndroom komt het minst vaak voor. De kenmerken van het Saethre-Chotzen syndroom en het Muenke syndroom lijken erg op elkaar. Bij deze laatste twee heeft men een verschil in DNA-afwijking ontdekt, waardoor men van twee verschillende afwijkingen spreekt. (11)

Craniosynostose syndromen en geïsoleerde aandoeningen hebben een genetische achtergrond. De genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van de schedel en de suturen zijn dezelfde als diegene die de tandontwikkeling reguleren. Het betreft mutaties in genen die coderen voor fibroblastgroeifactor receptoren zoals FGFR1, FGFR2, FGFR3, celreceptoren die zich binden aan een specifieke groeifactor. Door binding van groeifactoren aan specifieke receptoren worden deze laatste geactiveerd en ontstaat een cascade van activatie en expressie van proteïnen die bij groeiregulerende processen betrokken zijn. Fibroblastgroeifactoren receptoren 1,2 en 3 spelen een belangrijke rol in de osteoblast- en chondroblast differentiatie en bevorderen op die manier de vorming van het skelet. Ze spelen eveneens een rol in de ontwikkeling van dentale weefsels. Eenzelfde mutatie in een verschillend gen kan een gelijkaardig maar verschillend fenotype veroorzaken. Bijvoorbeeld kan een ProArg substitutie in FGFR1 het Pfeiffer syndroom, in FGFR2 het Apert syndroom en in FGFR3 het Muenke syndroom veroorzaken.

Daarnaast kunnen ook mutaties in het MSX2 gen en het TWIST gen craniosynostosis veroorzaken. Ze spelen net zoals de fibroblastgroeifactor receptoren een rol in de ontwikkeling van de schedel als in de ontwikkeling van het dentale weefsel. Dit geeft een verklaring voor de associatie tussen craniosynostosis en de afwijkingen in de mond. (5)

1.3 Verschillende schedelvormen

Er worden een vijftal afwijkende schedelvormen, op basis van een te vroege verbening van de schedelsuturen, onderscheiden. Deze zijn en worden afgebeeld in figuur drie op pagina elf (12,13,14,15):

1. synostose sutura sagittalis: scaphocephalie of bootschedel
2. synostose sutura metopica: trigonocephalie of wigschedel
3. tweezijdige synostose sutura coronalis: acrobrachycephalie of korte schedel
4. plagiocephalie of scheve schedel
eenzijdige synostose sutura coronalis: frontale plagiocephalie of scheef voorhoofd
synostose sutura lambdoidea: occipitale plagiocephalie of vlak achterhoofd
5. synostose van verschillende suturen: triphyllocephalie of klaverbladschedel

1.3.1 Scaphocephalie

Sagittale synostose komt voor in 40 tot 60 procent van de gevallen. (14,15) Bij nagenoeg 80 procent van alle gevallen van scaphocephalie veroorzaakt door sagittale synostose is de afwijkende schedel de enige aandoening, hoewel er ook gevallen bestaan die deel uitmaken van een syndroom. (15)

Door vroegtijdige stenose van de sutura sagittalis kan de schedel niet zijwaarts uitgroeien. Door gecompenseerde groei ter hoogte van de sutura coronalis, de sutura metopica en de sutura lambdoidea ontstaat een schedel die lang is in voor-achterwaartse zin en smal in de breedte. Deze vorm wordt vergeleken met de onderkant van een boot, vandaar de naam bootschedel of scaphocephalie. De schedel wordt typisch gekenmerkt door een ongewoon prominent os frontale en os occipitale te wijten aan de groei ter hoogte van de sutura coronalis en de sutura lambdoidea. (12, 13)

1.3.2 Trigonocephalie

Trigonocephalie veroorzaakt door synostose van de sutura metopica komt voor in minder dan 10 procent van de gevallen. De meerderheid (zijnde 64-75%) komt voor in de geïsoleerde

vorm. Sechts één op drie hebben bijkomende malformaties en behoren hierdoor tot een syndroom. (12, 13)

Trigonocephalie wordt voornamelijk gekenmerkt door een smal en wigvormig voorhoofd. Ten gevolge van compenserende groei ter hoogte van het os pariëtale ontstaat er een uitgesproken massa aan de zijkanten van het hoofd. Daarnaast treedt er hypoplasie van het os ethmoïdale op, en lijken de ogen te dicht bij elkaar te staan, hypotelorisme genoemd. (12, 13)

Het os ethmoïdale of het zeefbeen, is in de neus gelegen net onder het os frontale en wordt onder andere gevormd door de lamina cribrosa die het dak van de neusholte vormt en de openingen bevat langswaar reukzenuwen de hersenen bereiken (zie figuur in bijlage). (7)

Zowel de bootschedel als de wigschedel komen voornamelijk voor bij mannen. (12)

1.3.3 Acrobrachycephalie

Coronale synostose wordt veroorzaakt door het vroegtijdig sluiten van de sutura coronaria. Het voorhoofd aan de zijde van de gesloten schedelnaad is afgevlakt en de orbita naar achteren gebracht. Wanneer coronale synostose bilateraal optreedt, is het meestal geassocieerd met een syndroom en vertoont het een bilaterale frontale afvlakking.

Door vroegtijdige bilaterale synostose van de sutura coronaria, kan het voorhoofd niet goed naar voren groeien. Als compensatie drukken de hersenen de schedel in de breedte, waardoor een breed hoofd ontstaat. (13) Coronale synostosis is minder frequent dan sagittale synostosis en komt voor in 18 tot 29 procent. (15)

1.3.4 Plagiocephalie

Er bestaan twee vormen van plagiocephalie, de eerste ten gevolge van synostose, de tweede ten gevolge van een zich steeds herhalende positie. Bij plagiocephalie door synostose zijn er eveneens twee types te onderscheiden.

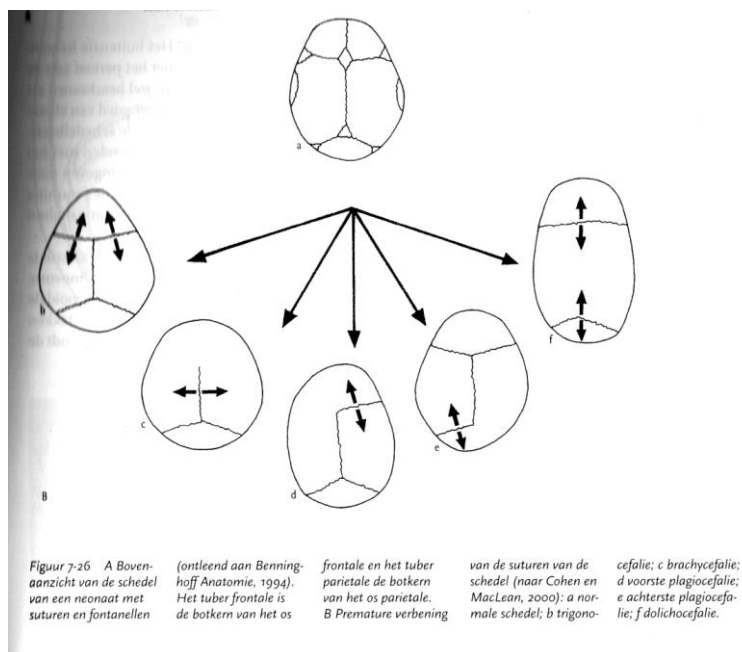
In frontale (anterieure) plagiocephalie is één sutura coronalis te vroeg gesloten, waardoor het voorhoofd aan de zijde waar zich de gesloten naad bevindt, niet voldoende naar voren kan groeien. Groei vindt plaats aan de andere zijde van het voorhoofd waardoor de schedel er asymmetrisch uitziet.(13) De orbita aan de zijde van de gesloten sutuur is ondiep als gevolg van geringe groei van het dak, bodem en zijkanten van de orbita, hetgeen kan resulteren in een uitpuilende oogbol. (12)

In occipitale (posterieure) plagiocephalie ontbreekt er een sutura lambdoidea. Wanneer één van de sutura lambdoidea te vroeg sluit, vlakt het achterhoofd aan die kant af, niettegenstaande aan de andere zijde het achterhoofd een sterke kromming gaat vertonen. Kinderen met lambdoïdale synostose hebben een hoofd in de vorm van een trapezium.(15)

Het is van groot belang om deze synostose te onderscheiden van positionele plagiocephalie. Bij positionele plagiocephalie is er een asymmetrische afvlakking van het achterhoofd en afhankelijk van de ernst, een contralaterale bolling van het voorhoofd. In deze vervorming is er een parallellogram te herkennen. (14) Bij positionele plagiocephalie is er geen sprake van synostose van de schedelnaden.

1.3.5 Triphyllocephalie

Triphyllocephalie treedt op als onderdeel van verschillende craniosynostose syndromen, zoals bij het syndroom van Crouzon en het syndroom van Apert. Hier zijn niet één, maar vele suturen vroegtijdig gesloten zowel in het schedeldak als ter hoogte van de schedelbasis.



Figuur 3 weergave van de verscheidene afwijkende schedelvormen bij een schedel van een pasgeborene met (7)

- a. normale schedel
- b. trigonocephalie
- c. brachycephalie
- d. frontale plagiocephalie
- e. occipitale plagiocephalie
- f. scaphocephalie (ook dolichocephalie genoemd)

2. Diagnose

Craniosynostose kan aangeboren zijn en dus aanwezig zijn bij de geboorte, maar wordt meestal tijdens een lichamelijk onderzoek in het eerste levensjaar waargenomen. De diagnose berust op een klinisch en radiografisch onderzoek, inclusief computed tomografie (CT-scan). CT-scans zijn enkel geïndiceerd voor kinderen waarbij er een vermoeden is van craniosynostosis en waarbij de klinische evaluatie onvoldoende is. (15)

2.1 Klinisch onderzoek

Tijdens klinisch onderzoek wordt navraag gedaan naar complicaties tijdens de zwangerschap zoals foetale hypoxie, premature geboorte, geboortegewicht, rookgewoontes en leeftijd van de moeder, enzomeer, als naar een eventuele geschiedenis van voorkeurshouding tijdens het slapen van het pasgeboren kind. De eerstgenoemde omdat ze een risicofactor kunnen zijn voor craniosynostose, de laatstgenoemde om synostose te onderscheiden van positionele plagiocephalie. (8)

De eenvoudigste manier is het onderzoek vanuit vogelperspectief waarbij niet alleen de symmetrie van het frontale en het occipitale bot maar ook de biparietale breedte, de lengte alsook de vorm van voor- en achterhoofd en de positie van de oren kan nagekeken worden. Frontaal zicht geeft een idee over de symmetrie en positie van de ogen en de neus. Tot slot worden de suturen en fontanellen gepalpeerd op zoek naar mobiliteit dan wel verbening van de suturen.(16)

De vorm van het schedeldak is kenmerkend voor het type synostose. Bij syndromale craniosynostose is er sprake van een familiale geschiedenis van een abnormale schedelvorm.(8)

Twee metingen kunnen nuttig zijn in het objectief diagnosticeren van een afwijkende schedelvorm namelijk de “craniale index” en het “diagonale difference”. “De craniale index”, afgekort CI, is de breedte van de schedel gedeeld door de lengte van de schedel maal 100 procent en heeft een normale waarde tussen de 76 en 81 procent. Een hogere waarde is een indicatie voor brachycephalie. “Diagonale difference”, afgekort DD, is het verschil in diagonale lengtes verkregen aan de top van het hoofd en heeft een normale waarde van 0,3 cm

met een deviatie van 0,1 cm voor kinderen jonger dan 1 jaar. “Een diagonal difference” van meer dan 1 cm, indiceert ernstige plagiocephalie waarbij interventie noodzakelijk is. (17)

2.2 Radiografisch onderzoek

Craniosynostosis wordt slechts zelden prenataal gedetecteerd. De meeste gevallen met craniosynostosis worden op routine ultrasonografie over het hoofd gezien. Prenatale diagnose is dus een uitdaging wanneer deze enkel gebaseerd wordt op ultrasonografie, zonder een beschikbare familiale voorgeschiedenis van dergelijke aandoening. Prenatale CT kan hier een oplossing bieden. Prenatale CT is zeer nuttig gezien het de suturen en de benige anatomie van het foetaal aangezicht en schedelbasis precies kan weergeven. Bij het syndroom van Apert bijvoorbeeld wordt synostose van de coronale suturen teruggevonden op CT-scan. De andere suturen en fontanellen zijn duidelijk zichtbaar. Daarentegen, treft men bij het syndroom van Crouzon een meer complexe synostose aan waarbij zowel de coronale suturen als de fontanellen betrokken zijn, tot zelfs volledige synostose van suturen en fontanellen. Toegenomen sella tursica (turks zadel zie figuur in bijlage), breed os ethmoidale en een dalende lamina cribrosa kunnen eveneens met dergelijke 3D modellen waargenomen worden. (18-20) Daarbij komt nog dat de CT-scan kan gebruikt worden in het evalueren van een onderliggend defect van de hersenen zoals hydrocephalus (waterhoofd), agenesie van het corpus callosum (afwezigheid van de hersenbalk die de verbinding vormt tussen de twee hersenhelften), agenesie van het septum pellucidum (afwezigheid van het membraan gelegen tussen de twee hersenhelften, vastgehecht aan de hersenbalk, en dat de scheiding vormt tussen de laterale ventrikels in de hersenen, ventriculomegaly (vergrootte laterale ventrikels in de hersenen), enz. (14,21)

Over het prenataal gebruik van MRI zijn slechts weinig studies bekend. De suturen en de benige anatomie van het craniofaciaal skelet zouden minder goed zichtbaar zijn dan via CT maar het zou een bijkomende waarde vervullen in het diagnosticeren van hersenabnormaliteiten geassocieerd met craniosynostosis. De accuraatheid van MRI in de diagnose van synostosis zou dus nog verder onderzocht moeten worden. (21)

Indien er dus een vermoeden bestaat van synostosis, kan met prenatale CT radiografie de misvormde benige craniofaciale anatomie zeer goed worden waargenomen.

3. Orale impact

3.1 Syndroom van Apert

Het syndroom van Apert is één van de meest ernstige syndromen waarbij craniosynostosis optreedt en komt voor in 1 op de 160.000 tot 1 op 200.000 geboortes. (21, 22) Het vertegenwoordigt 4,5 % van alle syndromen. (22)

Het fenotype van het syndroom van Apert is het meest uitgesproken ten opzichte van de andere syndromen. Het syndroom varieert van een dubbelzijdige synostose van de sutura coronalis met brachycephalie tot synostose van alle schedelnaden (pansynostose). Daarnaast treft men extreme hypoplasie (onderontwikkeling) van het middelste gedeelte van het aangezicht en benige fusie van beide handen en voeten aan. (7)

In de orale regio wordt dit syndroom gekenmerkt door hypoplasie van de maxilla hetgeen gepaard gaat met een korte en hypoplastische bovenlip, een mond in de vorm van een trapezium en een smal, gebogen en v-vormig palatum (verhemelte). Tevens ontstaan er door hyperplasie (overmatige weefselgroei) van de mucosa van de processus palatinus (voorste tweederde van het harde verhemelte) laterale zwellingen aan beide zijden van de middellijn hetgeen de indruk kan geven van een gespleten palatum. Deze laterale zwellingen worden vaak verkeerdelijk als cleft (gespleten verhemelte) gediagnosticeerd. (23) Ze kunnen zo prominent aanwezig zijn dat in de centrale groef van het palatum voedsel geïmpacteerd geraakt. Reinigen van de centrale groef is meestal moeilijk. (24) Naast deze palatale zwellingen, komt in één op drie een gespleten palatum molle of een bifid uvula (gespleten huid) voor.

De maxilla is gereduceerd in grootte en dit voornamelijk in anterieur-posterieure richting. De mandibula daarentegen is normaal van vorm en grootte. Beide leiden tot een prognatisme van de mandibula en het uiterlijk van een skeletale Angle klasse III. (25) De Angle klasse III wordt gekarakteriseerd door een omgekeerde overbeet in het frontgebied en een te ver naar mesiaal (de middellijn) occluderen van de gebitselementen van de onderkaak ten opzichte van de bovenkaak. (25)

Op dentaal niveau zien we een Angle classificatie III en een sterke crowding (ruimtegebrek) met een vertraagde en/of een ectopische eruptie (afwijkende doorbraak) als gevolg. Daarnaast kunnen surnumeraire (boventallige) en gefuseerde elementen worden waargenomen. (23, 25-27) Dit wordt voornamelijk gezien in de maxilla en in mindere mate in de mandibula en komt zowel voor in het melk- en het permanent gebit. Eveneens kunnen anterieur een open beet en

posterieur een kruisbeet aangetroffen worden. (19-21) Bij een open beet maken een kleine of grotere groep elementen geen contact met de antagonisten. Wanneer de bovenmolaren ten opzichte van de ondermolaren te ver naar binnen staan, spreekt men van een kruisbeet. Een kruisbeet ter hoogte van de fronttanden wordt een omgekeerde overbeet genoemd.

Personen met het syndroom van Apert vertonen een hogere prevalentie in dentale agenesie, waar bij voorkeur de beide mandibulaire 2^{de} premolaren en de maxillaire laterale snijtanden betrokken zijn.(23)

Opvallend treedt agenesie van de maxillaire en mandibulaire cuspiden op, gezien deze laatste zelden afwezig zijn in de algemene populatie. (26)

Van de meeste syndromen is het onderliggend genetisch defect bekend. Dit syndroom wordt veroorzaakt door twee specifieke mutaties (S252W, P253R) in het FGFR2 gen. (13,15)

3.2 Syndroom van Crouzon

Het Crouzon syndroom komt voor in 1 op de 25.000 geboortes. Het wordt gekenmerkt door synostose van een aantal suturen (sutura coronalis met brachycephalie, sutura sagittalis met scapocephalie en sutura metopica met trigonocephalie) tot pansynostose. Als gevolg van pansynostose hebben kinderen met het syndroom van Crouzon een schedel in de vorm van een klaver. Ten gevolge van de hypoplastische bovenkaak ontstaat exophthalmie (uitpuilende ogen), crowding van de maxillaire elementen, een v-vormig palatum en prognatisme van de onderkaak, hetgeen ook gezien wordt in het syndroom van Apert. (7, 28) Een gespleten lip, palatum daarentegen is geen typisch kenmerk voor deze aandoening. (29) Er zijn geen tot geringe afwijkingen van de extremiteiten. (7) Dit syndroom wordt veroorzaakt door een veelheid in mutaties in het FGFR2 gen.(7)

De diagnostiek van de verschillende syndromen is klinisch gezien niet altijd even duidelijk omdat de fenotypes elkaar overlappen. Een bepaald syndroom kan worden veroorzaakt door mutaties in verschillende genen, maar een enkel gen kan betrokken zijn in verschillende syndromen. (7)

4. Impact op de rest van het lichaam

Meestal vertonen syndromale craniosynostosis, zoals het syndroom van Apert en Crouzon, een onderontwikkeling in het middengezicht. Deze onderontwikkeling kan resulteren in:

- a) Beperkte ademweg met als gevolg ademhalingsproblemen tijdens de slaap (het obstructief slaap apnoe syndroom) in ongeveer 50 procent.
- b) Ondiepe oogkassen met risico op hoornvliesbeschadiging.
- c) Malocclusie
- d) Esthetische en psychosociale problemen.

Bij syndromale craniosynostose kunnen hersenafwijkingen voorkomen. Ook gehoorproblemen en oogafwijkingen komen vaak voor bij deze patiënten. Afwijkingen aan armen en benen wordt bij het syndroom van Apert het meest frequent aangetroffen. Bij de overige syndromale typen zijn deze afwijkingen over het algemeen mild.

Niet syndromale en syndromale craniosynostose kunnen gepaard gaan met geestelijke afwijkingen en gedragsstoornissen. (11)

4.1 De oro- en nasopharynx

Patiënten met dergelijk syndroom hebben een vergroot risico op luchtwegobstructie van zowel de onderste als de bovenste luchtwegen vaak resulterend in apnoe zoals het obstructief slaap apnoe syndroom (OSAS). Het syndroom wordt gekenmerkt door perioden van gedeeltelijke en/of complete vernauwing van de luchtweg tijdens de slaap. De klinische symptomen zijn divers. Er kan sprake zijn van onrustige slaap, snurken, een droge mond en hoofdpijn bij het opstaan, moeheid, enz. Bij kinderen kan dit leiden tot verminderde prestaties en mogelijks tot groei en mentale achterstand (12,21) In herhaaldelijke gevallen van hypoxie (O₂-tekort) kan dit leiden tot cor pulmonale en mogelijks de dood. Cor pulmonale is de toestand waarbij het hart tegen een grotere weerstand dient te pompen ten gevolge van een verhoogde druk in de longen. (24)

Kinderen met een craniosynostose syndroom behoren tot de risicogroepen voor OSAS. Gezien de ernst en de goede behandelingsmogelijkheden is een vroegtijdige herkenning van groot belang en dienen kinderen met een craniosynostose syndroom op OSAS gescreend te worden. (11)

In de oronasale regio wordt een craniosynostose syndroom vaak gekenmerkt door een neus in de vorm van een papegaaiesnavel namelijk een korte, brede neus met een bolvormige tip.

Obstructie van de bovenste luchtwegen wordt voornamelijk veroorzaakt door deviatie van het neusseptum, midnasale en conchale abnormaliteiten, dik palatum molle (zacht verhemelte) en de smalle naso- en oropharynx (neus- en mondholte) al dan niet in combinatie met hyperplasie van de tonsillen. De behandeling bestaat uit het uitvoeren van een tracheotomie, namelijk het aanbrengen van een canule in de luchtpijp, tenzij de obstructie gelocaliseerd is en veroorzaakt wordt door hyperplasie van tonsillen en deze dus dienen te worden geëlimineerd. (28, 30)

4.2 Het zicht

Ondiepe orbitae (oogkassen) en proptosis, dit is het uitpuilen van de oogbollen, werden beschreven in beide syndromen. Proptosis is het meest prominent aanwezig in het syndroom van Crouzon. (8,14,15) Daarnaast is er een onvolledige sluiting van de oogleden en slaapt de patiënt met gedeeltelijk open ogen waardoor de ogen kunnen uitdrogen. Zalf of kunstmatig vocht kan noodzakelijk zijn. Ten gevolge van proptosis kan traumatische schade aan het onbeschermd oog en afwijkingen van het hoornvlies ontstaan. (31)

Zowel proptosis als schuin lopende oogleden zijn een vaak voorkomend kenmerk en doen zich meestal asymmetrisch voor. Soms is er een discontinuïteit in de wenkbrauwen te zien waarschijnlijk door het onderliggend botdefect. Door premature fusie van de sutura sphenoparietale (gelegen tussen het os pariëtale en het os sphenoidale) en de sutura sphenofrontale (gelegen tussen het os sphenoidale en het os frontale) is het orbitale gedeelte van het os frontale zeer kort. Dit leidt tot retrusie en elevatie van de supraorbitale rand, het meest zichtbaar lateraal. De discontinuïteit in de wenkbrauw correspondeert aan dit defect. Het os sphenoidale, het wiggebeen vormt gedeeltelijk de bodem en de achterwand van de orbitae, gedeeltelijk de schedelbasis en gedeeltelijk de achterwand van de neus. (32)

Daarnaast komen myopia (bijziendheid), hyperopia (verziendheid) en strabismus (scheelzien) voor. Glaucoom (verhoogde druk), keratoconus (onregelmatige vervorming van het hoornvlies) en ectopia lentis (lenssubluxatie) zijn eerder zeldzaam. (32)

4.3 Het gehoor

Er zijn meerdere oorzaken, waardoor patiënten met een syndromale craniosynostose gehoorafwijkingen kunnen hebben. Bij het syndroom van Apert en Crouzon wordt verlies van

gehoor voornamelijk veroorzaakt door otitis media, een middenoorontsteking. Daarnaast kan er sprake zijn van een aangeboren fixatie van de stapes of andere onderdelen alsook openingen in het semicirculair kanaal als oorzaak van gehoorverlies. (33, 34)

Gehoortest kan een extra oorzaak zijn voor ontwikkelingsachterstand bij kinderen. In de eerste vier levensjaren is een jaarlijkse gehoortest aan te bevelen. De spraak en taal wordt het best op de leeftijd van twee jaar getest. (11)

Aan de hand van regelmatige check-ups bij patiënten met het syndroom van Apert of Crouzon tot de leeftijd van 18 jaar kunnen afwijkingen van het uitwendig -, midden- en binnenoor in een vroeg stadium geïdentificeerd worden. (33)

Laag gepositioneerde, grote, abnormaal gevormde of naar posterieur georiënteerde oren werden in diverse studies vermeld. Sommige patiënten vertoonden een abnormale oppervlakte design gaande van een brede helix (de buitenste rand van de oorschelp) die de fossa scaphoidea (groeve naast de helix) bedekt tot minder frequent een ontvouwde helix die deze laatste afdekt. (32)

4.4 De hersenen

Het risico op verhoogde hersendruk wisselt sterk per craniosynostose. Bij de syndromale vorm is er een veel hoger risico dan de niet-syndromale vorm. Het is belangrijk dat de verhoogde hersendruk tijdig wordt ontdekt en behandeld. Verhoogde hersendruk kan bijvoorbeeld leiden tot onherstelbaar verlies van het gezichtsvermogen. Bij de syndromale vorm van craniosynostose zijn de risico's 40-50 procent voor Apert en 50-70 procent voor Crouzon.

Patiënten met een syndromale craniosynostose kunnen een waterhoofd ontwikkelen. Doordat een waterhoofd bij craniosynostose geleidelijk ontstaat en de klassieke tekenen veelal ontbreken, moeten specifieke screeningsmethoden worden toegepast. Hydrocephalus (waterhoofd) komt in 30-70 procent voor bij Crouzon en in 40-90 procent bij Apert. Bij de niet-syndromale craniosynostose is een waterhoofd zeer zeldzaam en komt ze niet vaker voor dan in een gewone populatie. Als behandeling kan men een schedelverruiming toepassen, maar indien een verhoogde hersendruk of het waterhoofd langdurig blijft bestaan, kan overgegaan worden tot het plaatsen van een hersenvocht-drain. (11)

Daarnaast komen ook afwijkingen voor ter hoogte van het ruggemerg. De meest frequente afwijking in zowel het syndroom van Apert als het syndroom van Crouzon is intervertebrale

fusie van het cervicale ruggemerg. Het betreft voornamelijk de C2-C3 wervels in het syndroom van Crouzon, en de C5-C6 wervels in het syndroom van Apert. De fusie bij kinderen met het syndroom van Apert is meer complex en uitgebreid. Dergelijke fusies beperken de flexie en extensie bewegingen van de nek en kunnen een tracheale intubatie bemoeilijken. (24)

4.5 De huid

Het FGFR-2 gen speelt mogelijks een rol in de regulatie van de sensitiviteit van talgklieren voor androgenen. Als gevolg van een mutatie in het FGFR2-gen ontstaat een toegenomen sensitiviteit van de talgklieren voor androgene hormonen, hormonen die instaan voor een verhoogde talgproductie bij zowel mannen als vrouwen, met een vette huid of acne tot gevolg. Personen met het syndroom van Apert of Crouzon kunnen een acne vulgaris ontwikkelen gaande van een olieachtige huid tot papels of puistjes ter hoogte van het aangezicht, borst, schouders, rug, voorarmen en de dorsale zijde van de dijen. Deze talgsecretie is rechtevenredig met de ernst van acne en de verdeling van de laesies is meer verspreid vergeleken met de normale vorm. (35)

Daarnaast worden ook hyperhydrose (overmatig zweten), hypopigmentatie (gebrek aan pigment) van de huid alsook hyperkeratose (toegenomen verhoorning) van de voetzolen beschreven.(35)

4.6 Extremiteten

Bij de craniosynostose-syndromen komen afwijkingen aan handen en voeten frequent voor. Deze afwijkingen kunnen variëren van zeer mild met nauwelijks functionele gevolgen tot zeer complex met ernstige beperkingen van de functionaliteit. Patiënten met het syndroom van Apert hebben ernstige afwijkingen aan armen en benen.

Hoe de functie van armen en benen verloopt, dient door lichamelijk en röntgenologisch onderzoek bestudeerd te worden. Met een chirurgische behandeling van de beide handen wordt bij voorkeur zo vroeg mogelijk gestart. (11)

De vervorming aan de handen en de gereduceerde mobiliteit, maken het voor dergelijke patiënten moeilijk om de tanden adequaat te poetsen. Professionele hulp zoals frequent onderzoek, fluoride behandelingen en het sealen van elementen evenals elektrische tandenborstels en fluoridebevattende mondspoelmiddelen kunnen een oplossing bieden. (26)

4.7 Geestelijk functioneren en gedrag

Er is veel onderzoek gedaan naar het verstandelijk functioneren van de patiënten. Een eenduidig beeld van het geestelijk functioneren van dergelijke patiënten is er niet. Kinderen met een niet-syndromale craniosynostose hebben geen verhoogd risico op een verstandelijke beperking. Kinderen met scapocephalie hebben wel een verhoogde kans op specifieke spraak- en taalproblemen. Kinderen met het syndroom van Apert hebben een sterk verhoogde kans op een verstandelijke beperking. Kinderen met een syndromale craniosynostose dienen daarom regelmatig gescreend te worden op mentale- en gedragsproblemen waarbij de screening wordt gestart op een leeftijd van 2 à 3 jaar. (11)

In onderstaande tabel worden hoger beschreven kenmerken van het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon naast elkaar gevisualiseerd.

Craniofaciale kenmerken	Apert syndroom	Crouzon syndroom
<u>Premature sluiting</u>		
sutura coronalis geboorte	++	+
kindertijd/adolescentie	++	++
sutura sagittalis geboorte	-	++
kindertijd/adolescentie	+	++
sutura lambdoidea geboorte	-	+
kindertijd/adolescentie	+	+
sutura metopica	-	+
<u>Fonticuli</u>		
Premature sluiting infancy	-	+
<u>Craniaal uitzicht</u>		
Algemeen	Meestal hyperacrobachycephalie asymmetrie	Afhankelijk van de mate fusie, asymmetrie niet vaak voorkomend
<u>Frontaal bot</u> infancy	Supraorbitale protrusie; middellijn	Meestal acrobachycephalie
kindertijd/adolescentie	protrusie	Niet kenmerkend
<u>Occipitaal bot</u>	Vlak; zeer breed	Normaal tot breed
<u>Temporale regio</u>	Vlak	Niet kenmerkend
	Laterale bulging	Niet kenmerkend
<u>Andere kenmerken</u>		
Schedeldikte infancy	Dun; hypoplastisch	Dun
kindertijd/adolescentie	Normaal tot dik	Dun
<u>Craniale basis</u>		
Premature sluiting		
Sutura sphenofrontal suture aanwezig op de geboorte	++	+/-
Spheno-occipital synchondrosis infancy	-	+/-
kindertijd/adolescentie	+/-	++/-
Petro-occipital synchondrosis infancy	-	+/-
kindertijd/adolescentie	+/-	++/-

<u>Craniale fossae</u>		
Anterieure cranial e fossa	Heel kort; lamina cribrosa breed en naar beneden; uitgesproken opgaan van ala sphenoidale (os sphenoidale bestaat oa. uit 2 kleine en 2 grote vleugels)	kort; lamina cribrosa minder breed en naar beneden; minder opgaan van de ala sphenoidale
Middlste craniale fossa	kort, met ballooning van de ala sphenoidale major, dikwijls asymmetrie, sella tursica normale grootte, later vergroot	kort, minder protrusie van de ala sphenoidale major ; asymmetrie ongewoon; toegenomen sella tursica vanaf de geboorte.
Posteriere craniale fossa	kort, dikwijls met asymmetrie	kort, asymmetrie ongewoon
<u>Orbitale regio</u>		
Oogkassen		
Ondiepe oogkassen	+	++
Benige hypertelorisme	++	+
Retrusie van de supraorbitale kam	++	+/-
Retrusie van de infraorbitale kam	+/-	++
Ooglobe		
Proptosis	+, dikwijls asymmetrie	++; symmetrie
Oculaire hypertelorisme	++	+
Strabismus	++; exotropia, V patroon gewoon	++; exotropia; Vpatroon ongewoon
Downslanting palpebral fissures	++	-
<u>Nasale regio</u>		
Neus	Kort (++) ; tip bulleus; lage neusrug; Disproportioneel breed ; verkleinde nasolabiale hoek; deviatie van het neusseptum	Kort(+); puntig; verkleinde nasolabiale hoek; deviatie van het neusseptum minder frequent
Nasal cavity	Smal , verminderde hoogte voornamelijk anterieur (+ +); toegenomen ethmoid labyrinth (+) moid labyrinth (++)	Smal , verminderde hoogte(+); toegenomen ethmoid labyrinth (+)
Nasopharynx	Verminderde nasopharyngeale ruimte (+ +)	Verminderde nasopharyngeale ruimte (+ +)
<u>Kaken</u>		
Maxilla	Retrusie (+); afgenomen hoogte anterieur (+ +); hypoplastisch	Retrusie (+ +); afgenomen hoogte (+); hypoplastisch
Mandibula	Relative mandibulaire prognathisme	Relative mandibulaire prognathisme (+ +)
<u>Orale regio</u>		
Vorm mond	Trapezoidaal	Niet kenmerkend
Vorm palatum	Small en hoog; laterale zwellingen vnl thv tuberositas	Smal; zonder andere typische kenmerken
Cleft palatum molle of bifid uvula	Frequent	Zeldzaam
<u>Malocclusie</u>		
Mesio-occlusie thv molaren	Vaak voorkomend	Vaak voorkomend
Mandibulaire overjet	Ernstig	Ernstig
Posteriere crossbite	Vaak voorkomend	Vaak voorkomend
Middellijndeviatie	Vaak voorkomend	Minder vaak voorkomend
Maxillaire crowding	Ernstig	Minder ernstig
Mandibulaire crowding	Vaak voorkomend	Vaak voorkomend
<u>Cervicale wervels</u>		
Fusie van de wervels	Vaak voorkomend Voornamelijk C5426; Meestal 3 of meerdere gefuseerde wervels	Vaak voorkomend Voornamelijk C2-C3, 3 of meerdere gefuseerde wervels minder frequent.
<u>Andere</u>		
Calcificatie van het stylohyoid Ligament	Vaak voorkomend	Vaak voorkomend

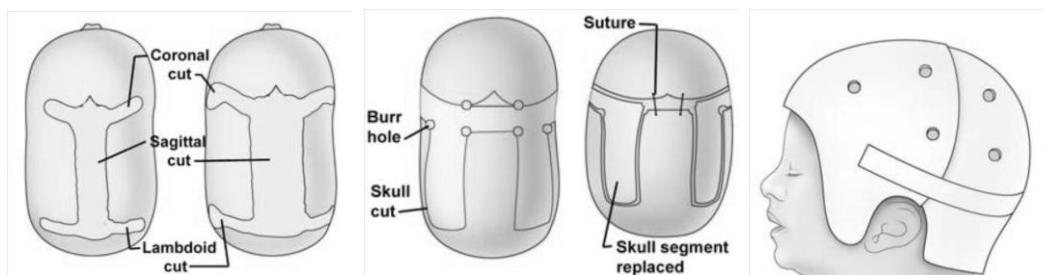
Tabel 1 craniofaciale kenmerken syndroom van Apert en syndroom van Crouzon. (26)

5. Behandeling - chirurgie

5.1 Scapocephalie

Het doel is excisie van de sutura sagittalis (craniëctomie van de sutura sagittalis) in de hoop dat door de groei van de hersenen in het eerste levensjaar de misvorming van de schedel zichzelf zal corrigeren. Dit blijkt echter onvoldoende te zijn. Bij schedeldakremodelering worden de frontale, pariëtale en occipitale beenderen verwijderd. De beenderen worden bijgesneden, reshaped en opnieuw teruggeplaatst en gefixeerd met resorbeerbare platen. Op die manier wordt de schedel verbreed en het te bolle voorhoofd afgevlakt. Een minder invasieve techniek is de endoscopische strip craniëctomie gevolgd door een postoperatieve behandeling met een helm gedurende 6 tot 8 maanden zodat de groei van het schedeldak in een bepaalde richting gestuurd wordt en het reshapingproces voortgezet kan worden. Bij deze techniek wordt het deel van het schedeldak, waarin zich de gefuseerde sutuur bevindt, via endoscopie weggenomen. Hoewel deze techniek de behandelingsduur, complicaties en het bloedverlies reduceert in vergelijking met de voorgaande, is ze onvoldoende tot het corrigeren van de vorm van de schedel en stelt zich de vraag of met deze actuelere techniek de schedeldakremodelering kan worden vervangen. (36)

-

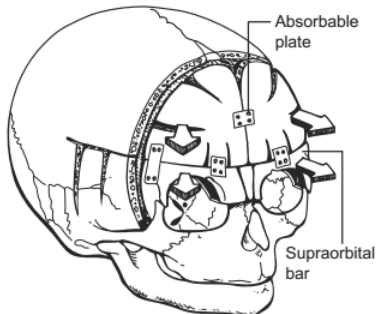


Figuur 4 achtereenvolgens: excisie van de sutura sagittalis ook een deel van de sutura coronaria en de sutura lambdoidea kan verwijderd worden (strip craniëctomie), schedeldakremodelering en als laatste helmtherapie na endoscopische strip craniëctomie. (37)

5.2 Trigonocephalie

De chirurgische behandeling van personen met trigonocephalie zou niet mogen beperkt worden tot excisie van de metopische sutuur en het driehoekige voorhoofd, maar zou moeten uitgebreid worden naar de schedelbasis waardoor een toename in het volume van de

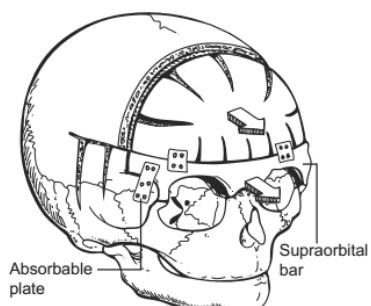
anterieure craniale fossa bereikt wordt. De anterieure craniale fossa wordt gevormd door de partes orbitales van het os frontale, de lamina cribrosa van het os ethmoïdale en de alae minores van het os sphenoïdale. (7) Een correctie van het voorhoofd en de orbitae kan worden toegepast door het voorhoofd en het bovenste deel van de orbitae naar voren te plaatsen (fronto-orbitale advancement voor stenose van de sutura metopica), zoals weergegeven in onderstaand figuur. (38)



Figuur 5 fronto-orbitale advancement bij synostosis sutura metopica (39)

5.3 Acrobrachycephalie

Wanneer er sprake is van synostose van de sutura coronaria zonder bijkomende afwijkingen, volstaat meestal een ingreep waarbij de gefuseerde sutura coronaria wordt verwijderd en delen van het voorhoofd en de bovenste helft van de orbitae opnieuw in model worden gebracht. Het voorhoofd en de orbita aan de aangedane zijde wordt daarbij naar voren geplaatst, fronto-orbitale advancement genoemd. Bij hypertelorisme of hypotelorisme, worden ook de oogkassen door een bijkomende ingreep repectievelijk dichter of verder van elkaar geplaatst. Het bot van de orbitae wordt losgemaakt van de schedel en het aangezicht en verplaatst naar mesiaal of lateraal. Fixatie wordt tot stand gebracht met behulp van resorbeerbare platen en schroeven. (36)



Figuur 6 fronto-orbitale advancement bij synostosis sutura coronaria (39)

5.4 Plagiocephalie

Frontale plagiocephalie kan gecorrigeerd worden door de sutura coronalis te openen. Dit alleen is niet voldoende voor correctie van de asymmetrie van het voorhoofd en de orbitae. Het voorhoofd alsook de bovenste helft van de orbitae zullen opnieuw in model moeten worden gebracht (fronto-orbitale advancement).

Bij occipitale plagiocephalie als gevolg van stenose hangt de chirurgie af van de ernst van de afwijking en de leeftijd van het kind. De ingreep bestaat uit een behandeling waarbij het os occipitale, al dan niet gecombineerd met het os parietale, uitgezaagd wordt en na remodelering wordt teruggeplaatst.

Bij positionele plagiocephalie is er geen sprake van synostose van de schedelnaden. Deze aandoening kan met fysiotherapie en of helmtherapie beholpen worden. Bij fysiotherapie geeft men oefeningen om de voorkeurshouding af te leren en de motorische ontwikkeling te bevorderen. Bij helmtherapie wordt er druk uitgeoefend op de gebieden met een bolling, terwijl de gebieden met afplatting vrijgelaten worden om daar groei mogelijk te maken.(14)

5.5 Syndroom van Apert en syndroom van Crouzon

Bij obstructief slaap apneu is het doel ruimte te creëren in de bovenste luchtwegen, in geval van oogklachten meer oogkas te creëren en bij kauwproblemen het middengezicht inclusief de maxilla zodanig voorwaarts te verplaatsen dat de gebitselementen in de maxilla en de mandibula wel op elkaar passen. Vaak is het een combinatie van de drie klachten op basis waarvan de indicatie voor chirurgische behandeling wordt gesteld. (6)

De behandeling is meestal niet eenvoudig en langdurig. Vaak zijn meerdere chirurgische behandelingen verspreid over diverse medische disciplines nodig om uiteindelijk een acceptabele situatie te bereiken. Hoewel voor de meest voorkomende syndromen een behandelprotocol is vastgelegd, zoals in onderstaand tabel twee en drie voor het syndroom van Apert, worden de chirurgische behandelingen voor iedere patiënt met een craniofaciale anomalie individueel toegepast. (6)

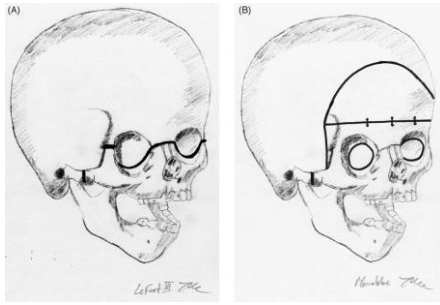
Aangezien een te vroeg gesloten schedelnaad resulteert in een misvorming van de schedel, is het noodzakelijk om deze naad te openen. Dit is echter onvoldoende en uitgebreide correcties dienen te worden uitgevoerd. Op jonge leeftijd, meestal minder dan 1 jaar, worden een remodellage van het achterste deel van de schedel en een fronto-orbitale advancement toegepast om meer ruimte aan de hersenen te geven en de oogbol te beschermen. (11)

Dat voornoemde schedelverruiming binnen het eerste levensjaar wordt uitgevoerd, gebeurt omwille van verschillende redenen (36):

- a) De meeste groei van de hersenen vindt plaats in het eerste levensjaar.
- b) Osseuse defecten ondergaan een meer complete reossificatie voor het eerste levensjaar.
- c) Uitstel van chirurgie leidt tot een progressieve vervorming van de schedelbasis, resulterend in een asymmetrisch gelaat.
- d) De schedel in een kind van 3 tot 9 maanden oud is nog steeds kneedbaar en daardoor gemakkelijk te vervormen.

Indien er sprake is van zeer ondiepe oogkassen en/of ernstig obstructief slaap apneu syndroom is een monobloc met distractie als eerste ingreep te overwegen. Distractieosteogenese is een behandeling waarbij nieuw bot wordt gevormd in de ruimte die ontstaat door het langzaam uit elkaar drijven van geosteotomeerde botsegmenten. Bij distractieosteogenese in de craniofaciale chirurgie en de kaakchirurgie is een osteotomie, een ingreep waarbij het bot wordt doorgenomen. Over deze osteotomie wordt een distractor aangebracht om de botdelen te fixeren en tevens de graduele distractie mogelijk te maken. (6,42) Na een 'latentieperiode' van 3 tot 5 dagen, waarin nog geen uiteendrijvende krachten worden uitgeoefend, kan gestart worden met een actieve distractie. Hiertoe wordt de distractor doorgaans 2 keer per dag 0,5 millimeter uitgedraaid. Als de distractie over de gewenste afstand is uitgevoerd, blijft de distractor 4 tot 8 weken passief aanwezig om het genezen van het nieuw gevormde bot mogelijk te maken. (6,(40-42)

Een monobloc-osteotomie is een osteotomie van de maxilla, jukbeenderen, neus en het voorhoofd, zoals wordt weergegeven in onderstaande figuur. (42, 43) Bij deze behandeling wordt het middengezicht inclusief het voorhoofd van de schedelbasis losgemaakt en met vier interne distractors naar voren verplaatst. (43, 44) Naast voorwaartse verplaatsing van het middengezicht met het winnen van faryngeale ruimte wordt ook de intracranieële ruimte vergroot. Door deze behandeling verdwijnt het obstructief slaap apneu syndroom en normaliseert de intracranieële druk. (6)



Figuur 7 Le fort III (a) en monobloc osteotomie (b). (45)



Figuur 8 (6) a. Röntgenschedelprofielopname van een 2-jarig meisje met syndroom van Crouzon, voor de behandeling
 b. Met een monoblocdistractie met behulp van 4 interne distractors.
 c. Een jaar na de beëindiging van de distractie is de distractie door de groei ingehaald en is er sprake van een end-to-end positie van de incisieven.

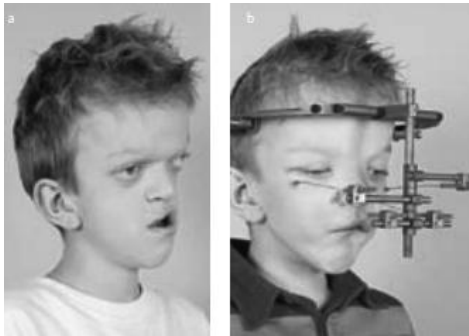
Daarnaast worden op jonge leeftijd ook handcorrecties uitgevoerd, waarbij de duim als eerste wordt losgemaakt. Correcties aan de voeten zijn alleen nodig indien de patiënt problemen ondervindt in zijn dagelijks functioneren zoals bij het lopen, manueel tandenpoetsen, enz. De neuromotore- en mentale ontwikkeling wordt opgevolgd en waar nodig begeleid.

Op latere leeftijd is een correctie van het middegezicht noodzakelijk en lijken inmiddels ook craniofaciale ingrepen, waaronder Le Fort II- en III-osteotomieën door middel van distractieosteogenese met voorspelbare resultaten te kunnen worden uitgevoerd. (40)

Het naar voren plaatsen van de bovenkaak, voornamelijk Le Fort III in combinatie met distractieosteogenese, bij Apert- en Crouzon ter correctie van de onderontwikkelde bovenkaak wordt gewoonlijk op de leeftijd tussen 8 en 12 jaar of vanaf 18 jaar uitgevoerd. In geval van ernstig ademhalingsproblemen en/of extreem ondiepe oogkassen met bedreigd gezichtsvermogen kan deze ingreep vervroegd worden. (11)

Bij Le Fort III osteotomie wordt het middegezicht (inclusief maxilla, de jukbeenderen en de neus) losgemaakt van de schedelbasis. Na een Le Fort osteotomie wordt er een externe distractor (haloframe met percutane pinnen) vastgezet op het schedeldak, waarna de maxilla bevestigd met horizontale en verticale staven aan de distractor naar voor wordt gebracht. Bij

sommige patiënten wordt om psychosociale redenen geen externe distractor geplaatst en kan er gekozen worden voor een interne distractor. (6, 46)



Figuur 9 (6) a. Een 8-jarige jongen met exorbitisme en klasse III-malocclusie

b. Na een Le Fort III osteotomie is een haloframe met 8 percutane pinnen op het schedeldak vastgezet. De maxilla, bevestigd met verticale en horizontale staven aan het haloframe, is voorwaarts verplaatst. De verbetering van het profiel is duidelijk zichtbaar.

De grootste uitdaging voor het craniofaciale team is de balans vinden tussen de esthetische en functionele behoefte van de patiënt. Een Le Fort III osteotomie bijvoorbeeld kan een positief effect hebben op de ademhalingsproblemen, maar zonder een bijkomende fronto-orbitale advancement blijft de esthetische uitkomst meestal onvoldoende. (45)

De gemiddelde orbitale en midfaciale hypoplasie in craniosynostose syndromen bedraagt immers ongeveer 24 mm, terwijl de orbitale vooruitgang die mogelijk is met een klassieke Le Fort III chirurgie slechts tussen de 6 en 17 mm gelegen is met een gemiddelde van 10 mm. Vandaar dat Le Fort III in combinatie met distractie de voorkeur heeft, aangezien met dergelijke behandeling een skeletale verbetering van zelfs meer dan 24 mm mogelijk is. (42, 45) Daarbij komt nog dat bij Le Fort III distractie, in tegenstelling tot de conventionele Le Fort III osteotomie, geen intermaxillaire fixatie nodig is. Daarnaast leidt distractieosteogenese tot een betere skeletale stabiliteit en worden een gereduceerde opname- en behandelingsduur, minder bloedverlies en minder postoperatieve pijn in vergelijking met de conventionele osteotomie, als belangrijkste argumenten aangehaald. (40, 41) Er worden wel problemen beschreven gerelateerd aan de interne en externe distractoren. Deze problemen blijken doorgaans mild te zijn. In een heel enkel geval worden ernstige complicaties beschreven. (47-49)

Dat het voorhoofd, de oogkassen en de maxilla niet in eenzelfde hoeveelheid naar voren dienen te worden geplaatst kan opgelost worden door het middegezicht in twee te verdelen, en segmentale distractieosteogenese uit te voeren. (50, 51)

Er is nog maar weinig bekend over de stabiliteit en de relaps op korte termijn van de met distractieosteogenese bereikte resultaten. Bij kinderen met ernstige craniofaciale anomalieën is aangetoond dat na verplaatsing van het hypoplastische botsegment het omringende normaal aangelegde weefsel verder doorgroeit, terwijl het botsegment niet meegroeit en dus achter blijft. (6)

Om aan de verdere groei van de mandibula tegemoet te komen en omdat de effecten op de gelaatsgroei op langere termijn niet bekend zijn, wordt vaak overgecorrigeerd en bestaat de kans dat na beëindiging van de groei, dit is vanaf 18 jaar, alsnog een bijkomende orthognatische behandeling noodzakelijk is. (43)

Een finale orthognatische behandeling kan ook worden toegepast, wanneer er sprake is van een ernstige malocclusie zoals een ernstige Angle klasse III. Een osteotomie in de mandibula kan noodzakelijk zijn om deze laatste meer naar achteren te verplaatsen. Voorbeelden hiervan zijn bilaterale sagittale split osteotomie, een osteotomie in de onderkaak waarbij door het naar achteren glijden van de onderkaak een normale occlusie bekomen wordt, een bimaxillaire osteotomie, waarbij zowel een osteotomie in de bovenkaak als de onderkaak wordt uitgevoerd en een kinosteotomie waarbij het onderste kinsegment naar achteren of naar voren wordt verplaatst. (49)

Zowel monobloc distractie als Le Fort distractieosteogenese worden als waardevolle technieken beschouwd in de behandeling van patiënten met craniosynostose syndromen. (42, 45)

Een verbreding van de maxilla wordt vanaf de leeftijd van 14–15 jaar uitgevoerd. (11) Vóór de leeftijd van 14-15 jaar is het mogelijk om een orthodontische verbreding te bewerkstelligen. Door de sluiting van de midpalatinale sutuur kan na deze leeftijd een unilaterale transversale afwijking enkel nog gecorrigeerd worden met behulp van een chirurgisch geassisteerde snelle maxillaire expansie (SARME). Een SARME-procedure is een combinatie van een chirurgische procedure (bijvoorbeeld bilaterale zaagsneden op Le Fort I-niveau en 2 paramediane palatinale zaagsneden) en een orthodontische behandeling (Hyrax: 2 banden op de 1^{ste} premolaren en 2 banden op de 1^{ste} molaren en gesoldeerd aan een expansieschroef) die via distractieosteogenese voor ruimte in de tandboog zorgt waardoor de transversale malocclusie gecorrigeerd wordt. (52-54)

Leeftijd	Beleid en behandeling bij het syndroom van Apert (6)
Neonataal	Algemeen onderzoek inclusief genetisch onderzoek en onderzoek naar palatoschisis en complexe syndactylieën
	Obstructief slaapapneusyndroom (OSAS), verhoogde intracranieële druk en proptosis bepalen timing van de volgende behandelingen, maar doorgaans is het schema:
3 maanden	Duimcorrectie
6 maanden	Expansie van het schedeldak bij voorkeur occipitaal
1 à 2 jaar	Monoblocdistractie of fronto-orbitale advancement
1 à 4 jaar	Desyndactyliecorrecties in etappes
6 jaar	> Correctie hypertelorisme > Start orthodontische behandeling
7-8 jaar	> Le Fort III-distractie eventueel in combinatie met een correctie van hypertelorisme > Mediane faciotomie (oogkassen worden losgemaakt van de schedel, maar niet van de bovenkaak en de bovenkaakhelft wordt dus samen met de oogkassen verschoven naar mesiaal ter correctie van hypertelorisme) gevolgd door monoblocdistractie
16 jaar	Chirurgisch geassisteerde verbreding van de maxilla
18 jaar	Eventueel orthognathische chirurgie en secundaire aangezichtscorrecties

Tabel 2 Behandelingsprotocol syndroom van Apert

Behandelingsprotocol voor het syndroom van Apert. (55)

Geboorte–4 maanden	Complete multidisciplinaire aanpak
4–6 maanden	Fronto-orbitale advancement
6 maanden–1 jaar	Expansie van het posterieure gedeelte van het schedeldak
2–6 jaar	Jaarlijkse beoordeling door het craniofaciale team
6–7 jaar	Monobloc advancement of Le Fort III osteotomie
6–8 jaar	3- tot 6-maandelijkse controles
8 jaar–tiener	Orthodontie, Jaarlijkse beoordeling door het craniofaciale team
Tiener	Le Fort I osteotomie, BSSO (bilateral sagittal split osteotomie (enkel indien noozakelijk), Genioplastiek (indien noodzakelijk)
Adolescentie	Eindbeoordeling

Tabel 3 Behandelingsprotocol syndroom van Apert

5. Behandeling – orthodontie

Gebitsafwijkingen komen vaak voor bij syndromale craniosynostosen. Het is dus van belang om bij alle syndromale craniosynostose patiënten orthodontische zorgen te verstrekken. Zo is regelmatige controle door een orthodontist bijvoorbeeld noodzakelijk gezien de gebitsontwikkeling vaak vertraagd is en omdat de tanden soms op een ectopische manier erupteren. Door ontwikkelingsproblemen, gedragsproblemen en fysieke problemen zoals handafwijkingen maar ook door ruimtegebrek in de tandbogen is het bij syndromale craniosynostose patiënten moeilijk om hun mondhygiëne onder controle te houden. Het toepassen van regelmatige recall waarbij cariës en parodontale aandoeningen gecontroleerd en zo nodig behandeld worden, is dus van uitermate belang. (11, 22, 56, 57)

In dentofaciale skeletale misvormingen is de rol van de orthodontist en de chirurg even belangrijk. Het opstellen van een duidelijk behandelingsplan en het bezorgen van stabiele tandenbogen behoren tot het werkterrein van de orthodontist. Bij skeletale wanverhoudingen tussen de bovenkaak en onderkaak, is er op dentaal niveau meestal een compensatie opgetreden. Het doel van de prechirurgische orthodontie, voor de finale orthognatische behandeling, is om deze natuurlijke compensaties zowel in het sagittale, transversale en het verticale vlak te corrigeren zoals weergegeven wordt in onderstaande figuur, alsook in figuur 11 tot 13 op pagina 32.(52, 58, 59)

Evaluation	
Pre-Surgical Orthodontics ✓Decompensate ✓Align ✓Level ✓Coordinate	12-18 months
Surgery > Model Surgery > LeFort I, BSSO, Genioplasty > Recovery	6-8 weeks
Post-Surgical Orthodontics ✓Detailing Occlusion ✓Root Paralleling ✓Retention	6-12 months
Cosmetic Dentistry / Prosthodontics Soft tissue Surgery / Rhinoplasty	

figuur 10 (52)

Vóór het orthodontisch ingrijpen is een teleradiografie met cephalometrische planning in samenspraak met de chirurg noodzakelijk. Aan de hand van dergelijke planning kunnen de skeletale verhoudingen, verhoudingen van de weke delen en de positie van de tanden (malocclusie, eversie, inversie, enz,...) bestudeerd worden. (60)

Met behulp van orthodontische apparatuur, vast of uitneembaar, kan de practicus de tandboog aligneren en levelen, crowding wegnemen of diastemen sluiten en elementen roteren of torquen, enz. Eventueel kan de practicus na chirurgische expositie ectopisch erupterende elementen aan de hand van orthodontische extrusie naar de juiste positie in de tandboog brengen zoals weergegeven in figuur 14. (58)

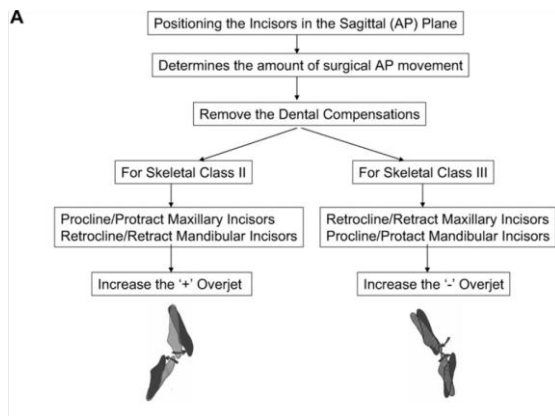
In een skeletale klasse III zijn de maxillaire incisieven meestal geproïneclineerd en de mandibulaire incisieven geretroïneclineerd. Hierdoor wordt de klasse III op dentaal niveau gecompenseerd. Orthodontische decompensatie van de sagittale klasse III met retroïneclineren van de geproïneclineerde maxillaire incisieven en het proclineren van de geretroïneclineerde mandibulaire incisieven kan worden toegepast. Extractietherapie, met name van de eerste maxillaire premolaren en de tweede mandibulaire premolaren is gebaseerd op de ernst van crowding in de maxilla en de mate waarmee dentale decompensatie van de geretroïneclineerde onderincisieven dient te gebeuren. (52, 58)

In het verticale vlak kunnen, door dentale compensatie van de (skeletale) anterieure open beet, de posterieure elementen in een ander occlusaal vlak gelegen zijn als de anterieure elementen. In zo'n gevallen is de prechirurgische orthodontie gericht op het levelen en aligneren van beide tandbogen. (52, 58, 59)

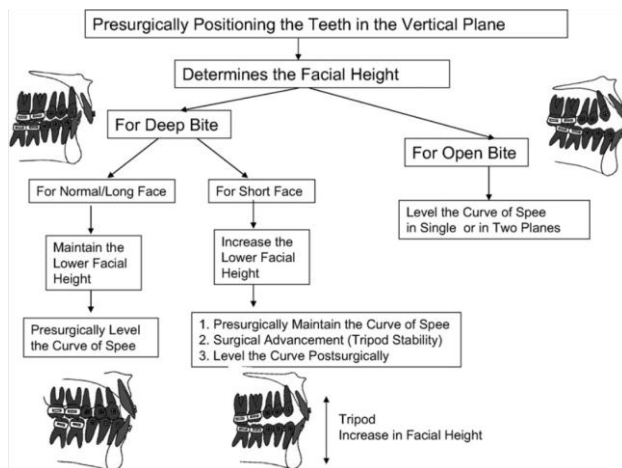
Daarnaast kunnen ook transversale correcties plaatsvinden. Eventueel kan de practicus een unilaterale kruisbeet gedeeltelijk opheffen. Enkel wanneer de midpalatinale sutuur nog open is, kan een transversale verbreding met behulp van orthodontie bereikt worden. Het betreft een transpalatinale expander weergegeven in figuur 15 op pagina 34, waarbij de distractorschroef gedurende 2 weken, in de eerste week éénmaal per dag en in de tweede week tweemaal per dag, wordt opgedraaid. (36) Indien dit niet het geval is wordt er gebruik gemaakt van een chirurgisch geassisteerde verbreding met osteotomieën (SARME). (49)

De orthodontist moet evenwel altijd in gedachte houden dat een skeletale afwijking die hij wenst te veranderen, niet zal kunnen gecompenseerd of verbeterd worden met vaste apparatuur in de preorthodontische behandeling. (61) Een anterieure open beet bijvoorbeeld die gedurende de periode van levelling en alignering gedeeltelijk zal sluiten, zal na de chirurgische ingreep een grotere kans op recidief vertonen. Tevens is het riskant een negatieve dentale frontale voorbeet te corrigeren. Gedurende de chirurgische ingreep zijn er grotere beperkingen om het middelste gedeelte van het gezicht naar voren te brengen

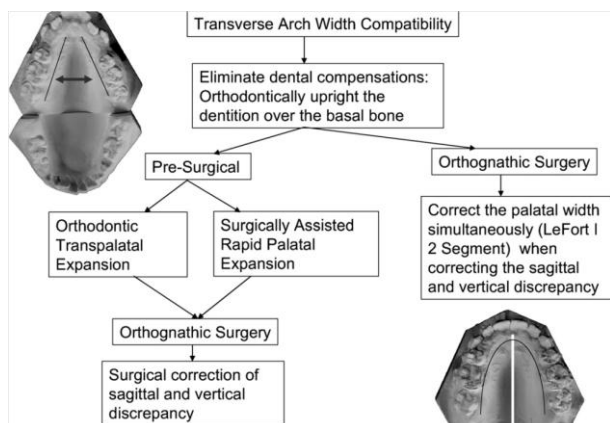
aangezien men anders reeds een meer dentale compensatie heeft uitgevoerd en men minder skeletaal kan werken om alles tot een normale overjet te brengen. In deze fase zal dus geprobeerd worden om de initiële klasse III zoveel mogelijk te behouden. (61) Dit is immers noodzakelijk om in de finale orthognathische behandeling een grotere voorwaartse verplaatsing van de maxilla mogelijk te maken.



Figuur 11: Orthodontische decompensatie van de sagittale component.(52)



Figuur 12: Orthodontische decompensatie van de verticale component.(52)



Figuur 13: Orthodontische decompensatie van de transversale component.(52)

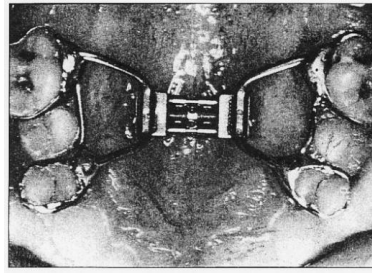
Orthodontische behandeling wordt uitgevoerd met vaste apparatuur. Meestal is de behandeling vrij lang, gemiddeld drie jaar, in vergelijking met patiënten die het syndroom niet hebben, maar eerder kort gezien de ernst in malocclusie. De pre-orthodontische fase duurt gemiddeld 12 tot 18 maanden. (52, 62)

Daarnaast is de positionering van molaarbanden en brackets vaak niet eenvoudig gezien de partiële eruptie van sommige elementen, de dense gingiva, enz. Sommige tanden verplaatsen niet of onvoldoende en de verplaatsing is over het algemeen vertraagd ongeacht de gebruikte orthodontische apparatuur. Het bekomen van occlusaal contact op alle tanden is dan ook zeer moeilijk. (63)

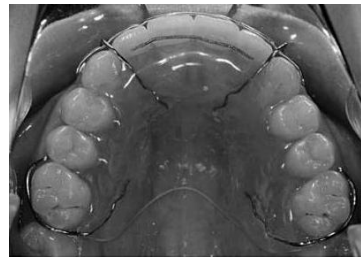
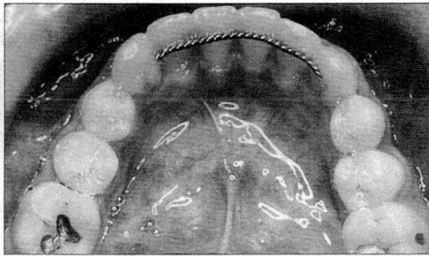
Een orthognatische ingreep aan het aangezicht dient altijd in overleg met de orthodontist te gebeuren. Direct na de chirurgische ingreep, is orthodontische vervolgbehandeling noodzakelijk om het resultaat te stabiliseren en terugval te voorkomen. (11)

Een postoperatieve terugval kan frequent voorkomen als gevolg van de uitgebreide herpositionering van de kaken en de invloed van de spieren hierop. Het is uiterst belangrijk dat de tandarts de patiënt herhaaldelijk op consultaties ziet. De periode na de chirurgie beperkt zich tot kleine ingrepen en een retentiefase. Intermaxillaire elastieken worden gebruikt om tijdens de chirurgische fase de maxilla te begeleiden en om direct na deze fase het bekomen resultaat te stabiliseren. (61) De postchirurgische orthodontische fase begint meestal 6 weken na de chirurgie. In deze fase wordt het gebit in maximale intercuspidale relatie gebracht. Deze fase wordt beëindigd met het verwijderen van de orthodontische apparatuur en het gebruik van een retainer om de stabiliteit op lange termijn te waarborgen.

In de retentiefase kan een hawley retainer geplaatst worden om de transversale correctie in de bovenkaak te behouden. Deze beugel bestaat uit een kunstharsplaat die tegen het palatum aanligt en een metalen boog die het front omvat en zo de elementen in de juiste positie houdt. In beide bogen kan gebruik worden gemaakt van een bonded wire retainer, een metalen draad van hoektand tot hoektand en vastgehecht aan de achterzijde van deze elementen, om zo de alignering op lange termijn te waarborgen. Beide apparaten worden op de volgende pagina afgebeeld. (36)



Figuur 14 Orthodontische extrusie 1.1, 2.1 (60, 63) Figuur 15 Transpalatinale distractor (60)



Figuur 16 Bonded wire retainer (60)

Figuur 17 Hawley retainer (64)

6. Casussen behandeling-uitkomst

Casus 1 orthodontie syndroom van Apert (52)



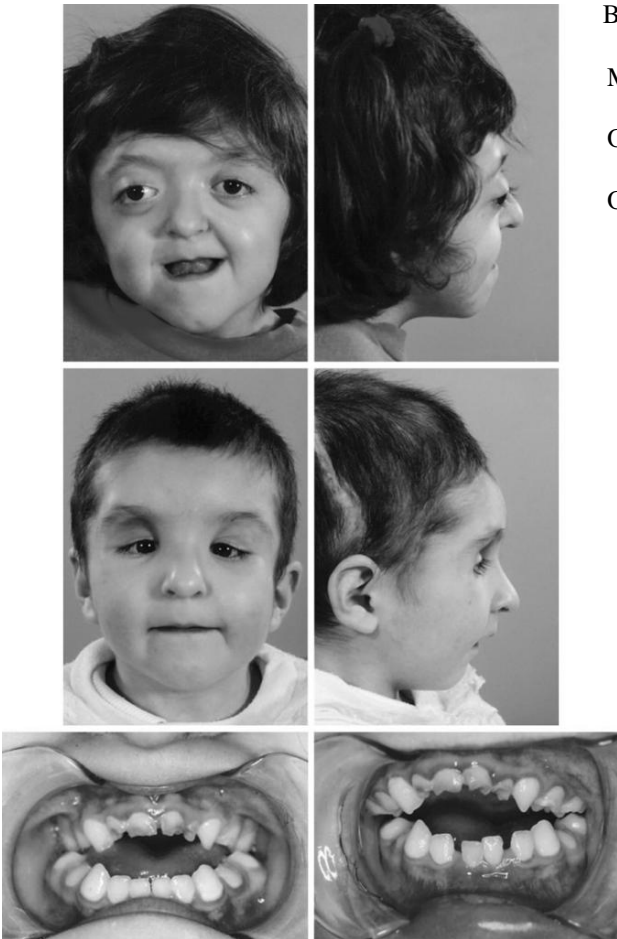
Figuur 1 (boven): crowding, vertraagde eruptie van 1.1 en 2.1, klasse III met dentale compensatie door retrusie 3.2-4.2, circulaire open beet en unilaterale kruisbeet. Figuur 2 (midden): Plaatsen vaste apparatuur; grote verticale afstanden tussen de elementen zorgden voor moeilijkheden bij het plaatsen van de draad. Figuur 3 (onder): Na 21 maanden in de vaste apparatuur, reductie open beet door verticale elastieken en second order bends.

Casus 2 chirurgie syndroom van Apert (55)

Boven: Een zesjarig meisje met het syndroom van Apert met geschiedenis van een strip craniëctomie op de leeftijd van 4 maanden.

Midden: De patiënt op de leeftijd van 6 jaar voor monobloc distractie.

Onder: Occlusie voor monobloc en na monobloc distractie.



Boven: leeftijd van 16 jaar, tien jaar na monobloc chirurgie.

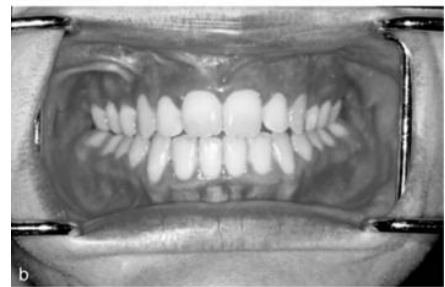
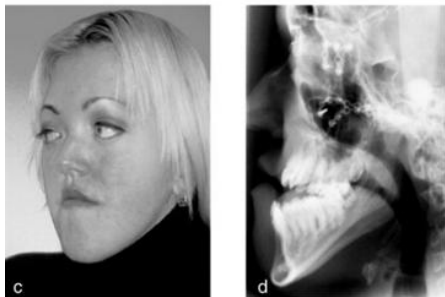
Midden: op de leeftijd van 22 jaar, na le Fort I chirurgie.

Onder links: 16 jaar met malocclusie (klasse III) voor chirurgie.

Onder rechts: 22 jaar met klasse I na le Fort I chirurgie.



Casus 3 chirurgie syndroom van Crouzon (61)



a. Patiënt met het syndroom van Crouzon voor chirurgie.

b. lateraal zicht

c. schuin lateraal zicht

d. radiografie

e. occlusaal zicht

f. schuin lateraal zicht

a. Resultaat occlusaal zicht na orthognathisch chirurgie.

b. schuin lateraal zicht

c. vooraanzicht

d. lateraal zicht

e. Schuin lateraal zicht

f. Radiografie

7. Andere syndromen

7.1 Pfeiffer syndroom

Het Pfeiffer syndroom kan worden veroorzaakt door een specifieke mutatie in het FGFR1 gen of door verschillende mutaties in het FGFR2 gen, waaronder dezelfde mutaties die het Crouzon-syndroom veroorzaken. Het is een zeldzaam syndroom dat onder andere gekenmerkt wordt door pansynostose en hypoplasie van het middelste gedeelte van het gezicht, zoals gezien wordt bij het syndroom van Apert en Crouzon, met daarnaast brede duimen en brede grote tenen. (7) Brede duimen en tenen komen ook voor in het Saethre-Chotzen en Muenke syndroom waardoor differentiatie tussen verscheidene syndromen niet altijd eenvoudig is.

7.2 Saethre-Chotzen syndroom

Meer dan 80 verschillende TWIST mutaties en verschillende deleties leiden tot het Saethre-Chotzen syndroom. Dit syndroom wordt gekenmerkt door synostose van één of meer suturen vooral van de sutura coronaria waardoor brachycephalie ontstaat, asymmetrie van het gezicht, ptosis (neerhangende oogleden), weke delen syndactylie van de handen en voeten, brachydactylie (verkorte tenen of vingers), clinodactylie (afwijking in de stand van één of meer vingers of tenen door zijwaartse kromming) en brede tenen. Grote TWIST-deleties veroorzaken waarschijnlijk mentale retardatie. (7, 65)

7.3 Muenke syndroom

Het Muenke syndroom wordt veroorzaakt door een specifieke (p250r) mutatie van het FGFR3 gen. De fenotypische kenmerken van dit syndroom zijn enkel of dubbelzijdige synostose van de sutura coronaria met karakteristieke afwijkingen aan de handen en de voeten, zoals fusie tussen de botstukken van de carpus en de tarsus en deze zoals beschreven voor het Saethre-Chotzen syndroom. Het Muenke syndroom lijkt fenotypisch sterk op het Saethre-Chotzen syndroom. Als gevolg hiervan is het Muenke syndroom enkel alleen van het Saethre-Chotzen syndroom te onderscheiden met behulp van een genetische analyse. (7)

Genes involved in craniosynostosis (CS) syndromes			
<i>Gene</i>	<i>Syndrome</i>	<i>Main characteristics</i>	<i>OMIM entry</i> ^a
<i>Fgfr1</i>	Pfeiffer	Broad first fingers, hypertelorism	101600
<i>Fgfr2</i>	Apert	Fusion of digits, midface hypoplasia	101200
	Crouzon	Midface hypoplasia, ocular proptosis	123500
	Pfeiffer	Broad first fingers, hypertelorism	101600
	Beare-Stevenson	Midface hypoplasia, corrugated skin	123790
	Jackson-Weiss	Midface hypoplasia, foot anomalies	123150
	Craniofacial-skeletal-dermatological dysplasia	Broad thumbs/toes, severe scoliosis, acanthosis nigricans	—
<i>Fgfr3</i>	Crouzon	Midface hypoplasia, ocular proptosis, acanthosis nigricans	134934 ^b
	Muenke CS	Digital defects, hearing loss, mental delay	602849
<i>Msx2</i>	Boston-type CS	Cloverleaf skull, hyperopia	604757
<i>Twist</i>	Saethre-Chotzen	Syndactyly	101400
<i>EFNB1</i>	Craniofrontonasal syndrome	Hypertelorism, digital defects	304110

^aOnline Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim> (last accessed January 2007).
^bAllelic variant 0.0011.

Figuur 18 Genen en kenmerken van de verschillende craniosynostosis syndromen.(5)

8. Discussie

Craniosynostosen kunnen zowel geïsoleerd of als onderdeel van een syndroom, zoals het syndroom van Apert en het syndroom van Crouzon, voorkomen. Het doet zich voor als een reeks complexe misvormingen te wijten aan de vroegtijdige stenose van één van de schedelsuturen. Dit geeft aanleiding tot schedelmisvormingen en belangrijke misvormingen van de gelaatsschedel zoals afplatting of asymmetrie van het voorhoofd en de orbitae, exorbitisme (uitpuilende ogen) en hypoplasie van de maxilla, enz. Bij syndromale craniosynostosis kan de hypoplasie van het aangezichtsskelet al op zeer jonge leeftijd ernstige functionele problemen zoals obstructief slaap apnoe en verhoogde intracranieële druk veroorzaken.

De chirurgische behandeling van craniosynostosis heeft als doel zowel de vorm en de functie van het gelaat te herstellen. De meeste patiënten krijgen een eerste chirurgische behandeling in het eerste levensjaar, bij voorkeur tussen vier en negen maanden. Deze behandeling bestaat voornamelijk uit een posterieure schedelverruiming al dan niet gecombineerd met een fronto-orbitale advancement. De eerste heeft als doel de intracranieële druk te verminderen, terwijl met de laatstgenoemde de hypoplasie van de orbitae gecorrigeerd wordt. In andere andere de studie van Arnaud et al wordt in extreme gevallen met ernstige ademhalingsstoornissen en uitpuilen van de oogbollen een monobloc distractie toegepast. De behandeling van hypertelorisme wordt bij voorkeur vanaf 4de à 5de levensjaar door middel van een faciale bipartition uitgevoerd. Bij faciale bipartition (ook wel mediane faciotomie genoemd) worden de orbitae losgemaakt van de schedel, maar niet van de maxilla, en wordt de bovenkaakhelft samen met de orbitae naar mesiaal verschoven.

Vanaf de leeftijd van 8 jaar is een correctie van het middegezicht noodzakelijk door middel van een Le Fort III operatie met distractie, waarbij de bovenkaak naar voren wordt gezet en de oogkasholte wordt vergroot. Met distractieosteogenese is het, in tegenstelling tot conventionele osteotomieën, mogelijk deze kinderen met complexe problemen adequaat te helpen. In de studies van Fearon et al 2000 en 2007, Iannetti et al 2006, Jansma et al 2000 en Wolvius et al 2008 werden de oorspronkelijke conventionele osteotomieën met distractieosteogenese vergeleken. In tegenstelling tot de conventionele osteotomie waarbij het doorgezaagde bot in zijn geheel wordt verplaatst, wordt bij distractieosteogenese na doorzagen van het bot een distractor tussen beide botdelen geplaatst. Met behulp van de

distractor ontstaat er tussen de uit elkaar drijvende botdelen nieuw gevormd bot. Een chirurgisch losgemaakt botsegment kan door het gradueel verplaatsen van de omringende weke delen over een grotere afstand verplaatst worden. Daarnaast leidt distractieosteogenese tot een betere skeletale stabiliteit en worden in de publicaties met betrekking tot de Fort III distractie, een gereduceerde opname- en behandelingsduur, minder bloedverlies en minder postoperatieve pijn in vergelijking met de conventionele osteotomie, als belangrijkste argumenten aangehaald.

Distracties kunnen zowel met interne als externe distractoren worden uitgevoerd. In de literatuur worden tegenstrijdige publicaties gevonden die ofwel aan de externe ofwel aan de interne distractor de voorkeur bieden. Voor de patiënt heeft een intraorale distractor vanuit psychologisch oogpunt de voorkeur boven een extraorale distractor. Een ander belangrijk voordeel, beschreven in de studie van Jansma et al, is het voorkomen van littekens van de huid die met een extraorale distractor onvermijdelijk zijn. Soms moeten echter grotere afstanden in meerdere richtingen worden afgelegd. Dit is technisch enkel mogelijk met een extraorale distractor. Het duwen met een interne distractor is maar mogelijk in één richting. Daarnaast is bij het verwijderen van de intraorale distractor een tweede ingreep noodzakelijk, hetgeen niet het geval is indien er gebruik wordt gemaakt van een extraorale distractor. Tevens wordt er in een studie van Schulten et al vermeld dat door het toepassen van zowel een externe als een interne distractor de voordelen van beide distractoren gecombineerd kunnen worden.

Om aan de verdere groei van de mandibula tegemoet te komen wordt meestal overgecorrigeerd en bestaat de kans dat na de beëindiging van de groei alsnog een finale orthognatische behandeling noodzakelijk zal zijn. De timing van deze orthognatische eindbehandeling is belangrijk omdat zowel de groei van de maxilla als de mandibula moet beëindigd zijn.

De noodzaak tot een tweede correctie is eenvoudig te verklaren aangezien er na een vroege le Fort III distractie geen maxillaire groei meer optreedt en het mogelijk is dat de verkregen distractie op kinderleeftijd door de groei van de mandibula ingehaald wordt. Daarnaast kan een bijkomende orthognatische chirurgie nodig zijn om de malocclusie inclusief open beet te corrigeren.

In de studie van Hohoff A. et al 2007 wordt beschreven dat door het toepassen van een le Fort III vanaf de leeftijd van 8 jaar een tweede le Fort III osteotomie na het volbrengen van de

groei, uitgesteld kan worden. In de meeste studies echter wordt een tweede orthognatische correctie van het middengezicht uitgevoerd wanneer de groei voltooid is. Dit is na de leeftijd van 16 tot 18 jaar.

Vooraleer met de laatste orthognatische behandeling van start te gaan, wordt de huidige positie van de elementen in de tandboog gedecompenseerd via prechirurgische orthodontie. Bij skeletale wanverhoudingen tussen de bovenkaak en onderkaak, zal op dentaal niveau een compensatie optreden. Het doel van de prechirurgische orthodontie is dan ook om deze natuurlijke compensaties zowel in het sagittale, transversale en het verticale vlak te corrigeren waardoor de skeletale wanverhouding duidelijk zichtbaar wordt. In deze fase kan bijvoorbeeld met behulp van orthodontische apparatuur vast of uitneembaar, de tandboog gealigneerd en gelevelled worden in geval van een open beet, de tandboog verbreed worden in geval van een unilaterale kruisbeet, enz. Daarnaast zal in deze fase geprobeerd worden de initiële klasse III zoveel mogelijk te behouden door de natuurlijke compensatie van de mandibulaire incisieven op te heffen. Dit is immers noodzakelijk om dan in de finale orthognatische behandeling een grotere voorwaartse verplaatsing van de maxilla mogelijk te maken. De pre-orthodontische fase duurt gemiddeld 12 tot 18 maanden. Direct na de chirurgische ingreep, is orthodontische vervolgbehandeling noodzakelijk om het resultaat te stabiliseren en terugval te voorkomen.

Besluit

Craniofaciale misvormingen worden het best door een maxillofaciale operatie behandeld waarbij de schedel volledig geremodelleerd wordt en de gelaatsmisvormingen door conventionele osteotomieën of bij voorkeur met distractieosteogenese gecorrigeerd worden. Deze ingrepen dienen op jeugdige leeftijd uitgevoerd te worden.

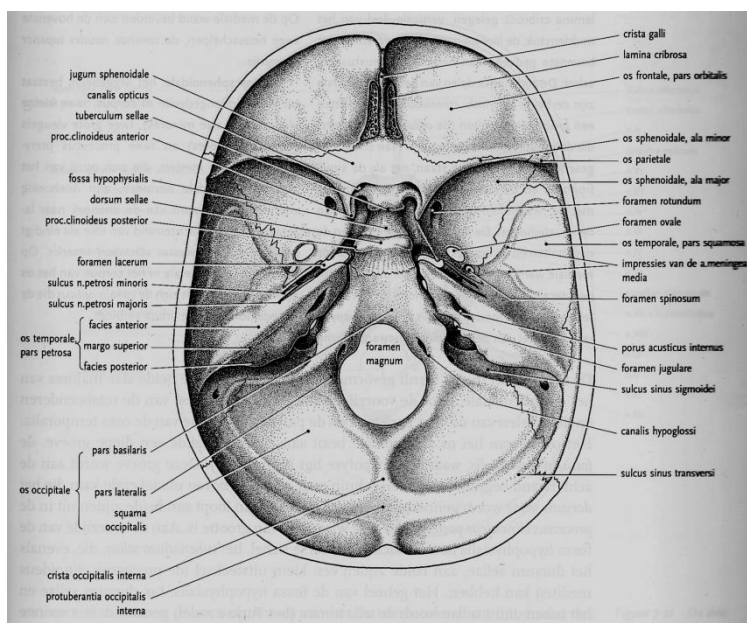
Er kan besloten worden dat in de behandeling van voornoemde syndromen het belangrijk is dat er een goede samenwerking bestaat tussen de maxillofaciaal chirurg en de orthodontist. Het doel van preoperatieve orthodontie is de dentale decompensaties te elimineren waardoor de uitgebreidheid van de skeletale misvorming zichtbaar wordt. Deze decompensaties dienen zowel in het verticale, sagittale en transversale vlak uitgevoerd te worden. Voorbeelden van dergelijke decompensaties zijn het nivelleren van de elementen in het geval van een open beet, retroclinalie van de maxillaire incisieven en proclinalie van de mandibulaire incisieven bij een sagittale klasse III, enzoverder.

De orthodontist zal de tandboog alsook de afzonderlijke tandposities preoperatief met orthodontische apparatuur zodanig corrigeren zodat na de finale orthognatische behandeling een acceptabele en optimale occlusie kan bekomen worden. Daarnaast kan ook de postoperatieve orthodontie nog tot zijn werkterrein behoren. Deze fase duurt ongeveer 8 tot 12 maanden en wordt beëindigd met het verwijderen van de orthodontische apparatuur en het gebruik van een retainer om de stabiliteit op lange termijn te waarborgen.

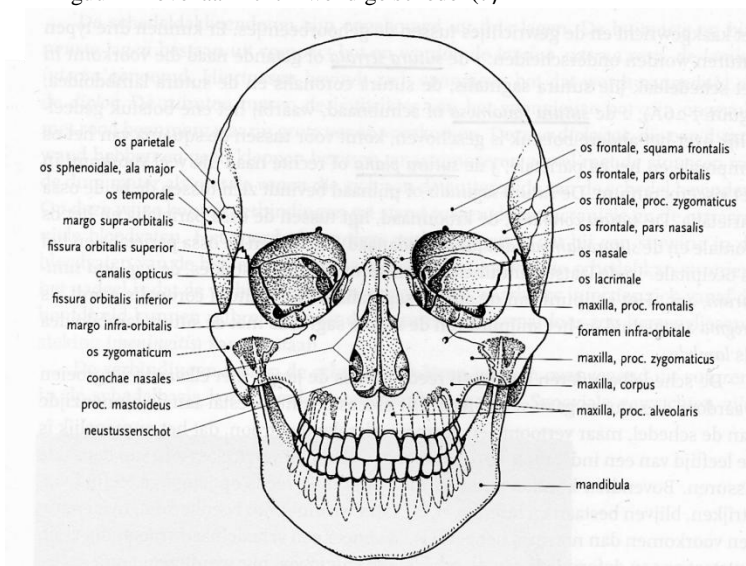
Bijlage

Craniosynostosis syndrome	Oral characteristics
Apert syndrome	maxillary hypoplasia, lateral palatal swellings, gingival hypertrophy, multiple tooth agenesis, shovel-shaped incisors, high caries prevalence, early tooth loss, difficult oral hygiene control due to hand malformations ^{13, 14, 20, 21, 24} .
Crouzon syndrome	maxillary hypoplasia, lateral palatal swellings, reduced maxillary length, maxillary hypoplasia, counterclockwise mandibular rotation, mandibular prognathism due to positional changes with normal mandibular growth, ectopic eruption, tongue thrusting, partial tooth agenesis ^{9, 10, 11, 29, 36} .
Pfeiffer syndrome	maxillary hypoplasia, lateral palatal swellings, mandibular prognathism, high-arched palate, tooth crowding ¹³ .
Saethre-Chotzen syndrome	maxillary hypoplasia, lateral palatal swellings, narrow palate, cleft palate, Class III malocclusion, teeth with large crowns and thin and long roots, multiple pulp stones ¹⁶ .

Figuur 1 Orale kenmerken bij de verschillende craniosynostose syndromen (3)



Figuur 2 Bovenaanzicht inwendige schedel (7)



Figuur 3 vooraanzicht schedel (7)

Referenties

1. Anneke A. Te vroeg gesloten schedelnaden. Monitor. 2007:18.
2. Leemput Jvd. Summum: 'normaal' zijn. Monitor 2006:pag 23.
3. Paula Simoes Mufalo RdOFK, Gisele da Silva DALBEN, Ana Lucia Pompeia Fraga de Almeida. Comparison of periodontal parameters in individuals with syndromic craniosynostosis. J Appl Oral science. 2009:17 (1): 3-20.
4. Natalja Bannink MM, Hein Raat, Koen F.M. Joosten, Irene M.J. Mathijssen. Health-related quality of life in children and adolescents with syndromic craniosynostosis. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 2010:63,19.
5. Decoster M, Marks, Martens. Cranial suture biology and dental development: genetic and clinical perspectives. Oral pathology 2007.
6. Wolvius EB ALv, Ongkosuwito EM, Wal KGH van der. Distractieosteogenese bij patiënten met craniofaciale anomalieën. Ned Tijdschr Tandheelkunde. 2008:115: 332-8.
7. Dr. H. J. Ten Donkelaar dAHML, dr. A. F. M. Moorman. Klinische anatomie en embryologie deel II. Maarsen2007.
8. Haidar KABBANI MDaTS, RAGHUVeer M.D. Craniosynostosis. University of Kansas Medical Center. 2004:Volume 69, nummer 12.
9. Espeel. Embryologie van de mens, deel 2 capita selecta.
10. Cunningham ML HC. Evaluation of the infant with an abnormal skull shape. Curr Opin Pediatr 2007:Dec;19(6):645-51. .
11. Thijssen J. Richtlijn behandeling en zorg voor craniosynostose. 2011.
12. Susan I. B. Abnormal skull shape. Pediatr Radiol. 2008:S488-S69.
13. Flores-Sarnat L. New insights into craniosynostosis. Seminars in pediatric neurology. 2002;9(4):274-91. Epub 2003/01/14.
14. Michelle M.W. Feijen EAMWHC, Anke J. Leenders Dovens, Johannes S. Vles en Rene R. W. J. Van der Hulst,. Zuigelingen met een scheef hoofd. Nederlands tijdschrift geneeskunde. 2009:153:A368.
15. Jeffrey A. Fearon DJS, Stephen P. Beals, Jack C. Yu. The diagnosis and treatment of single-sutural synostoses: are computed tomographic scans necessary? Plastic and reconstructive surgery. 2007:1327-31.
16. Heike MLCeCL. Evaluation of the infant with een abnormal skull shape. Curr Opin Pediatr 19. 2007:645-51.

17. Linda S. Nield M, Mathew D. Brunner, MD en Deepak Kamat, MD, PhD. The infant with a misshapen head. *Clinical pediatrics* volume 46 number 4. 2007:292-8.
18. Kreiborg S, Marsh JL, Cohen MM, Jr., Liversage M, Pedersen H, Skovby F, et al. Comparative three-dimensional analysis of CT-scans of the calvaria and cranial base in Apert and Crouzon syndromes. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 1993;21(5):181-8. Epub 1993/07/01.
19. Fjortoft MI, Sevely A, Boetto S, Kessler S, Sarramon MF, Rolland M. Prenatal diagnosis of craniosynostosis: value of MR imaging. *Neuroradiology*. 2007;49(6):515-21. Epub 2007/02/21.
20. Fearon JA, Singh DJ, Beals SP, Yu JC. The diagnosis and treatment of single-sutural synostoses: are computed tomographic scans necessary? *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(5):1327-31. Epub 2007/09/28.
21. Letra A dAA, Kaizer R, Esper LA, Sgarbosa S, Granjeiro JM. Intraoral features of Apert's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007:Volume 103 Number 5, e38-e41.
22. Vilan Xavier AC, Pinto Silva LC, Oliveira P, Villamarim Soares R, de Almeida Cruz R. A review and dental management of persons with craniosynostosis anomalies. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*. 2008;28(3):96-100. Epub 2008/05/21.
23. Stavropoulos D BT, Bronkhorst E, Mohlin B, Hagberg C. Dental agenesis patterns of permanent teeth in Apert syndrome. *Eur J Oral Sci* 2011:198-203.
24. Ferraro NF. Dental, orthodontic, and oral/maxillofacial evaluation and treatment in Apert syndrome. *Clinics in plastic surgery*. 1991;18(2):291-307. Epub 1991/04/01.
25. Vadiati Saberi B SA. Apert syndrome: report of a case with emphasis on oral manifestations. *J Dent (Tehran)*. 2011:Vol. 8 No. 2 90-5.
26. Dalben Gda S dNL, Gomide MR. Oral findings in patients with Apert syndrome. *J Appl Oral Sci*. 2006:465-9.
27. Kaloust S, Ishii K, Vargervik K. Dental development in Apert syndrome. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*. 1997;34(2):117-21. Epub 1997/03/01.
28. John Sirotnak LB, Michael Pizzuto. Airway obstruction in the Crouzon syndrome: case report and review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 31. 1995:235-46.
29. 3 BN. Je zal het maar hebben Kirsten: syndroom van Crouzon. 2007.

30. Al-Saleh. Sleep-related disordered breathing in children with syndromic craniosynostosis. *Journal of cranio-maxillo-faciale chirurgie*. 2010:1-5.
31. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. Ocular manifestations of Apert and Crouzon syndromes: qualitative and quantitative findings. *The Journal of craniofacial surgery*. 2010;21(5):1354-7. Epub 2010/09/22.
32. M. M. Cohen J, S. Kreiborg. A clinical study of the craniofaciale features of syndrome of Apert. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25: 45-53.
33. Tim de Jong MST, Henriëtte H.W. de Gier, Irene M. Mathijssen, et al. Radiological profile of children and young adults with syndromic en complex craniosynostosis *Otolaryngol head neck surg vol 137 no 8*. 2011:775-8.
34. Huang F, Sweet R, Tewfik TL. Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies: a case report and literature review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2004;68(4):495-501. Epub 2004/03/12.
35. Latanya T. Benjamin MD, Andrea B. Trowers, M.D., and Lawrence A. Schachner, M.D. Successful acne management in Apert syndrome twins. *Pediatric dermatology*. 2005:Vol 22 No. 6 561-5.
36. Jayesh Panchal MD, M.B.A., and Venus Uttchin, B.A. Management of craniosynostosis. *Plastic and reconstructive surgery*. 2003:Vol 111, No. 6 2032-46.
37. Dr. Nancy E. Epstein MD, Dr. Steven J. Schneider, M.D., Dr. Mark A. Mittler M.D., and Dr. Michael A. Lefkowitz, M.D. . *Craniosynostosis*. NY: Long Island Neurosurgical Assoc., P.C. and MedNet Technologies, Inc. ; [cited 2005-2010].
38. Eiji Moriyama HB, Keichi Iseda, Nobuyuki Saitoh, Masaru Sakurai and Yuzo Matsumoto. Surgical correction of trigonocephaly: theoretical basis and operative procedures. *neuro Med chir* 38. 1998:110-5.
39. Steven R. Buchman KMM, Carolyn Walborn, Laura Zang. Craniosynostosis and craniofacial surgery. *Pediatric plastic surgery*. 2010:6-7.
40. Marchac D, Arnaud E. Midface surgery from Tessier to distraction. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1999;15(11-12):681-94. Epub 1999/12/22.
41. Nout E, Cesteley LL, van der Wal KG, van Adrichem LN, Mathijssen IM, Wolvius EB. Advancement of the midface, from conventional Le Fort III osteotomy to Le Fort III distraction: review of the literature. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2008;37(9):781-9. Epub 2008/05/20.
42. Meling TR, Due-Tonnessen BJ, Hogevoold HE, Skjelbred P, Arctander K. Monobloc distraction osteogenesis in pediatric patients with severe syndromal craniosynostosis. *The Journal of craniofacial surgery*. 2004;15(6):990-1000; discussion 1. Epub 2004/11/18.

43. Jansma J, Becking AG. [Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*. 2000;107(5):190-7. Epub 2001/06/02. Distractie-osteogenese in de kaakchirurgie.
44. Arnaud E, Marchac D, Renier D. Reduction of morbidity of the frontofacial monobloc advancement in children by the use of internal distraction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2007;120(4):1009-26. Epub 2007/09/07.
45. Meling TR, Hogevoeld HE, Due-Tonnessen BJ, Skjelbred P. Comparison of perioperative morbidity after LeFort III and monobloc distraction osteogenesis. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2011;49(2):131-4. Epub 2010/03/17.
46. Fearon JA. Halo distraction of the Le Fort III in syndromic craniosynostosis: a long-term assessment. *Plastic and reconstructive surgery*. 2005;115(6):1524-36. Epub 2005/04/30.
47. Iannetti G, Fadda T, Agrillo A, Poladas G, Filiaci F. LeFort III advancement with and without osteogenesis distraction. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006;17(3):536-43. Epub 2006/06/14.
48. Satoh K, Mitsukawa N, Tosa Y, Kadomatsu K. Le Fort III midfacial distraction using an internal distraction device for syndromic craniosynostosis: device selection, problems, indications, and a proposal for use of a parallel bar for device-setting. *The Journal of craniofacial surgery*. 2006;17(6):1050-8. Epub 2006/11/23.
49. Fearon JA. The Le Fort III osteotomy: to distract or not to distract? *Plastic and reconstructive surgery*. 2001;107(5):1091-103; discussion 104-6. Epub 2001/05/25.
50. Mariko Takashima NK, Shumei Murakami, Satoshi Takagi, Ko Hosokawa, Sven Kreiborg, Dr. Odont., Kenji Takada. Dual segmental distraction osteogenesis of the midface in a patient with apert syndrome. *Cleft palate-craniofacial journal*. 2006:vol 43, no 4, 499-506.
51. Kazuya Matsumoto HN, Yoshio Koizumi, Takuya Seike, Masako Okazaki, Masahiko Yokozeki, Keiji Moriyama. Segmental distraction of the midface in a patient with crouzon syndrome. *The journal of craniofacial surgery*. 2002:volume 13, No 2 273-8.
52. Grubb J, Evans C. Orthodontic management of dentofacial skeletal deformities. *Clinics in plastic surgery*. 2007;34(3):403-15. Epub 2007/08/21.
53. Kahnberg KE, Hagberg C. Orthognathic surgery in patients with craniofacial syndrome. I. A 5-year overview of combined orthodontic and surgical correction. *Journal of plastic surgery and hand surgery*. 2010;44(6):282-8. Epub 2011/03/31.
54. Bierenbroodspot F, Wering PC, Kuijpers-Jagtman AM, Stoelinga PJ. [Surgically assisted rapid maxillary expansion: a retrospective study]. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde*. 2002;109(8):299-302. Epub 2002/09/06. Chirurgisch ondersteunde bovenkaakexpansie: een retrospectief onderzoek.
55. Karam A, Allam DCW, et al. Treatment of Apert syndrome: a long-term follow-up study. *Plast Reconstr Surg* 2011:1601-11.

56. Nurko C, Quinones R. Dental and orthodontic management of patients with Apert and Crouzon syndromes. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. 2004;16(4):541-53. Epub 2007/12/20.
57. Vargervik K, Rubin MS, Grayson BH, Figueroa AA, Kreiborg S, Shirley JC, et al. Parameters of care for craniosynostosis: Dental and orthodontic perspectives. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2012;141(4 Suppl):S68-73. Epub 2012/04/04.
58. Jacobs JD, Sinclair PM. Principles of orthodontic mechanics in orthognathic surgery cases. *American journal of orthodontics*. 1983;84(5):399-407. Epub 1983/11/01.
59. Sabri R. Orthodontic objectives in orthognathic surgery: state of the art today. *World journal of orthodontics*. 2006;7(2):177-91. Epub 2006/06/20.
60. Dermaut. *Curus Orthodontie*.
61. Karl-Erik Kahnberg CH. Orthognathic surgery in patients with craniofacial syndrome. A 5-year overview of combined orthodontic and surgical correction. *J Plast Surg Hand Surg*. 2010:282-8.
62. Slavnic S, Marcusson A. Duration of orthodontic treatment in conjunction with orthognathic surgery. *Swedish dental journal*. 2010;34(3):159-66. Epub 2010/12/03.
63. Hohoff A, Joos U, Meyer U, Ehmer U, Stamm T. The spectrum of Apert syndrome: phenotype, particularities in orthodontic treatment, and characteristics of orthognathic surgery. *Head & face medicine*. 2007;3:10. Epub 2007/02/09.
64. Prof. Dr. C. De Baat PDJKMA, Dr. W. G. Brands, Prof Dr. J. Duyck, Prof Dr. R. Jacobs, Prof Dr. A. Vissink, Dr. W. Welsenens. *Het tandheelkundig jaar 2009*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2009.
65. Tim de Jong M, Irene M. J. Mathijssen, MD, PhD, and A. Jeannette M. Hoogeboom, MD. Additional Phenotypic features of Muenke syndrome in 2 dutch families. *J Craniofacial Surg*. 2011:571-5.

