

Histologische und Mikro-Computertomographische Untersuchungen an Processus styloidei von Patienten mit Eagle-Syndrom

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med. dent.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Priv.-Doz. Dr. med. Nils Heim

aus Bonn

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Werner Götz
2. Gutachter: Prof. Dr. Stephan Leonhard Baader

Tag der mündlichen Prüfung: 16.03.2026

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferorthopädie

Für Paula, Henri & Otto

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
	Abbildungsverzeichnis	7
1.	Deutsche Zusammenfassung	8
1.1	Einleitung	8
1.2	Material und Methoden	12
1.3	Ergebnisse	14
1.4	Diskussion	17
1.5	Zusammenfassung	22
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	23
2.	Veröffentlichungen	29
3.	Erklärung zum Eigenanteil	30
4.	Danksagung	32
5.	Publikationen (PDF-Version)	33

Abkürzungsverzeichnis

AB	Alcianblau
AGFA	Aktiengesellschaft für Feinmechanik und Analogtechnik
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
HE	Hämatoxylin-Eosin
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
μCT / Mikro-CT	Mikrocomputertomographie
PAS	Periodic Acid-Schiff
RIB	Regionale Ethikkommission / Regional Institutional Review Board
SD	Standardabweichung
SHL	Ligamentum stylohyoideum
SP	Processus styloideus
TC	Masson-Goldner-Trichrom

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Anatomie	8
Abb. 2: CT-3D Rekonstruktion eines Eagle-Syndrom Patienten	9
Abb. 3: Schematische Darstellung der embryologischen Entwicklung	11
Abb. 4: Typ I Styloid in Mikro-CT Aufnahme	18
Abb. 5: Typ I Styloid, histologisches Präparat in HE-Färbung	18
Abb. 6: Typ II Styloid in Mikro-CT Aufnahme	19
Abb. 7: Typ II Styloid, histologisches Präparat in HE-Färbung	20

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Der Processus styloideus (SP) des Os temporale ist ein schlanker, spitz zulaufender Knochenfortsatz, der anteromedial von der Unterseite des Schläfenbeins entspringt, direkt anterior des Foramen stylomastoideum. Topographisch liegt er zwischen dem äußeren Gehörgang und dem Proc. mastoideus und verläuft nach unten, vorne und leicht medial. Bei Erwachsenen beträgt seine Standardlänge typischerweise 20 bis 30 mm, wobei anatomische Variationen häufig und klinisch relevant sind (Koshy et al., 2015). Funktionell dient der SP als Ansatzpunkt für mehrere ligamentäre und muskuläre Strukturen. Dazu gehören das Lig. stylohyoideum (SHL), das zum Cornu minus des Os hyoideum zieht, sowie das Lig. stylomandibulare, das an der Mandibula ansetzt. Drei Muskeln entspringen hier: M. styloglossus, M. stylohyoideus und M. stylopharyngeus, die an Bewegungen der Zunge, beim Schlucken und an der Hebung des Pharynx beteiligt sind. Aufgrund seiner Nähe zu kritischen neurovaskulären Strukturen, wie dem N. facialis, der A. carotis interna und der V. jugularis interna, kann eine pathologische Verlängerung oder Ossifikation des SP oder der zugehörigen Bänder zu klinischen Syndromen wie dem Eagle-Syndrom führen (Abb. 1).

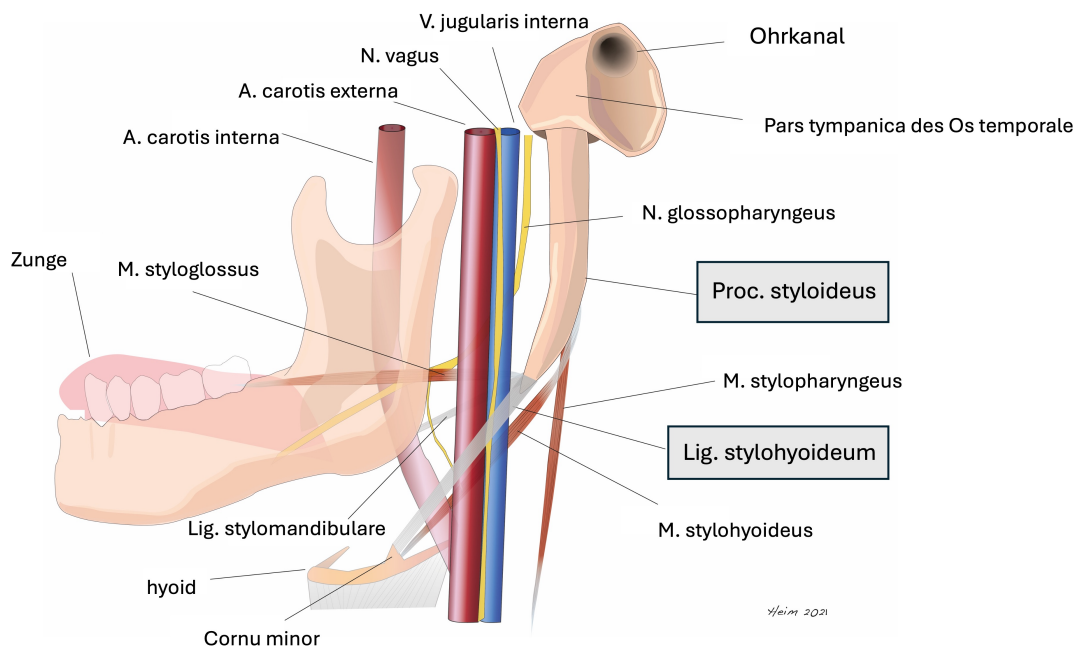


Abb. 1: Schematische Darstellung der Anatomie um den Processus styloideus mit neurovaskulären Strukturen, sowie Bändern und Muskeln. Quelle: Eigene Abbildung

Das Eagle-Syndrom beschreibt ein seltenes, klinisch heterogenes Symptomenbild, das durch eine pathologische Verlängerung des SP (Typ I) oder durch eine Ossifikation des SHL (Typ II) verursacht wird (Aydin et al., 2018; Karam & Koussa; 2017; Langlais et al., 1986, Zamboni et al., 2019). Die resultierenden Beschwerden ergeben sich aus der mechanischen Irritation oder Kompression neurovaskulärer Strukturen im Hals- und Schädelbasisbereich (Badheya et al., 2017; Khandelwal et al., 2011, Wong et al., 2011). Häufige Symptome sind ein Fremdkörpergefühl im Rachen, Dysphagie, Schwindel, cervikofaziale Schmerzen, Tinnitus sowie neurologische Ausfälle (Abb. 2) (Balcioglu et al., 2009; Searle & Searle, 2021). Die Ätiologie sowie die klinische Präsentation sind stark abhängig von Morphologie, Ausdehnung und Lokalisation der veränderten Strukturen (Gözil et al., 2001).

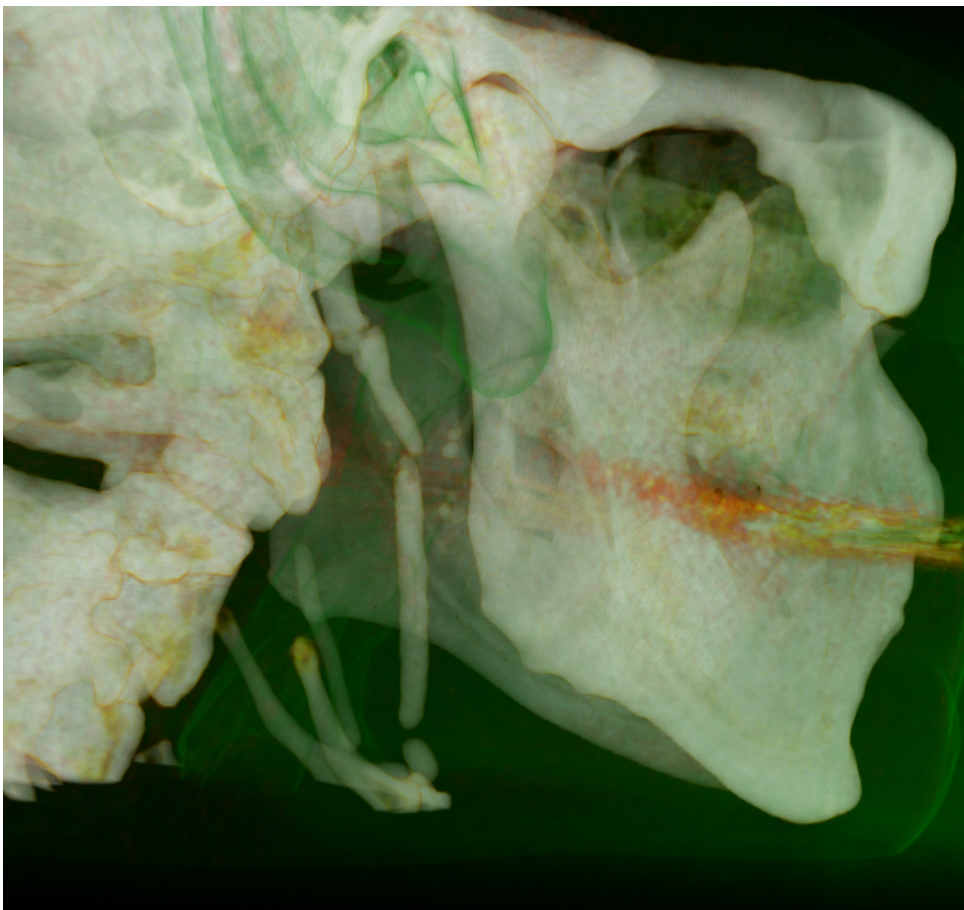


Abb. 2: 3D Rekonstruktion von einem CT eines Eagle-Syndrom Patienten. Die Ansicht zeigt den Schädel von leicht posterior und rechts lateral. Quelle: Eigene Abbildung

Die initiale Beschreibung geht auf den HNO-Arzt Eagle zurück, der zwei Subtypen des Syndroms unterschied: den „klassischen Typ“ mit Symptomen wie Fremdkörpergefühl im Pharynx und den „vaskulären Typ“ (Eagle WW, 1958), der durch Irritation oder Kompression der A. carotis interna oder V. jugularis interna bedingte zerebrale und vaskuläre Symptome wie Schwindel, Kopfschmerz und Sehstörungen aufweist (Eagle WW, 1948; Eagle WW, 1949). Diese ursprüngliche Einteilung von Eagle bezieht sich auf klinische Symptome. Mit dem Wissen der letzten Jahrzehnte zeigt sich nun, dass sich eine Einteilung auf dem Hintergrund anatomischer und bildgebender Verfahren, besser eignet, um genauere Einteilungen zu etablieren, die der Diagnostik und der chirurgischen Therapie gerecht werden. Aktuelle bildgebende Untersuchungen und intraoperative Beobachtungen belegen, dass sich diese Subtypen auch morphologisch voneinander unterscheiden: Während der verlängerte SP typischerweise konisch zuläuft und eine feste Verbindung zur Schädelbasis aufweist, ist das ossifizierte Ligament schlank, zylindrisch und hat meist keine direkte knöcherne Verbindung zur Schädelbasis (Yagci et al., 2008; Stopińska & Domitrz, 2022).

Die embryologische Herkunft der betroffenen Strukturen liefert weitere Hinweise zur Differenzierung: Die Stylohyoidkette entsteht aus dem Reichert'schen-Knorpel, dem Knorpelanteil des zweiten Kiemenbogens (Camarda et al., 1989; Vieira et al., 2015). Dieser differenziert sich nach gängiger Lehrmeinung in fünf Anteile: Tympanohyale, Stylohyale, Ceratohyale, Hypohyale und Basihyale (Ommell et al., 1998, Revilla & Stuyt, 1989). Während der proximale Anteil (Tympanohyale) zur Ausbildung der Vagina processus styloidei, welche die knöcherne Scheide am Schädelbasisansatz des SP ist, aus der dieser entspringt und die als Ursprungsregion für styloide Muskeln und Bänder dient, beiträgt, formen Stylohyale und Ceratohyale den eigentlichen SP bzw. das SHL (Abb. 3) (Frommer et al., 1974). Studien mit histologischer und mikroskopischer Aufarbeitung konnten zeigen, dass eine isolierte Verlängerung des SP eher auf eine ossäre Hyperplasie der stylohyalen Segmente zurückgeht, während die ossäre Transformation des Ligaments auf metaplastische Umbauprozesse infolge chronischer Reize, wie z.B. Trauma, zurückgeführt wird (Morrison et al., 2012; Saccomanno et al., 2021, Swain et al., 2017)

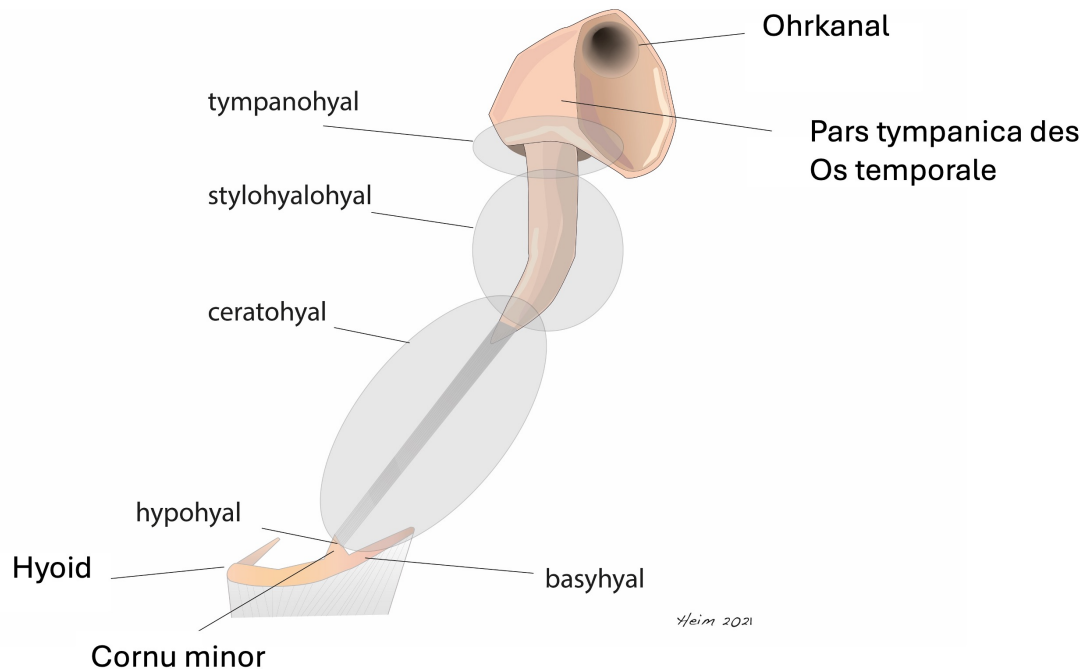


Abb. 3: Schematische Darstellung der embryologischen Entwicklung der stylohyalen Kette von der Schädelbasis bis zum Os hyoideum. Quelle: Eigene Abbildung

Die mikroanatomischen und biomechanischen Unterschiede der beiden pathologischen Veränderungen führen nicht nur zu unterschiedlichen klinischen Manifestationen, sondern beeinflussen auch wesentlich die chirurgische Zugänglichkeit. Intraoperative Beobachtungen bestätigen, dass die Resektion eines verlängerten SP (Typ I) meist technisch unkomplizierter ist als die Präparation eines ossifizierten Ligaments (Typ II), das sich häufig tief in der Weichteilregion ohne knöcherne Fixation findet und somit operativ schwerer zu fassen ist (Heim et al., 2017).

Allerdings besteht weiterhin kein Konsens zur genauen Pathogenese hinsichtlich der Entstehung aus dem Reichert'schen Knorpel sowie die Entstehung des verlängerten PS (Lengele & Dhem, 1989; Rodriguez-Vazquez et al., 2006).

Die hier vorgestellten Arbeiten sollen genauere Hinweise auf die Ätiologie und Pathogenese liefern. Die Kombination unserer Mikrocomputertomografie (μ CT) Studie mit unseren histologischen Ergebnissen zeigen die detaillierte Mikrostruktur und zelluläre Architektur der verlängerten Styloide. Neuere bildgebende Verfahren, insbesondere die μ CT, ermöglichen eine hochauflösende Analyse der Mikroarchitektur der betroffenen Strukturen. Parameter wie die Trabekelstruktur, Dichteverteilung, Masse und Geometrie

können exakt dargestellt und quantifiziert werden (Müller, 2009). In der in dieser Arbeit vorgestellten μ CT-gestützten Untersuchung (Heim et al., 2023) konnte die strukturelle Differenzierung beider Typen anhand ihrer Volumen- und Dichteverhältnisse bestätigt werden, was Rückschlüsse auf unterschiedliche Pathomechanismen zulässt.

Gleichzeitig können histologische Untersuchungen neue Erkenntnisse zur Differenzierung der Ossifikationsformen sowie zur Relevanz embryologischer Entwicklungspfade liefern. Die Kombination beider methodischer Ansätze – μ CT und Histologie – erlaubt jedoch eine umfassendere morphologische und pathogenetische Einordnung des Eagle-Syndroms und liefert die Grundlage für eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie.

1.2 Material und Methoden

1.2.1 Paper 1 – Histologische Methodik

1.2.1.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden Knochenpräparate von 24 Patienten mit gesicherter Diagnose eines Eagle-Syndroms untersucht. Andere Differenzialdiagnosen mit vergleichbaren Leitsymptomen wurden im Vorfeld sorgfältig ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten vor dem operativen Eingriff eine computertomographische Bildgebung (CT). Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission (RIB) unter der Nummer 129-16 genehmigt.

1.2.1.2 Operatives Vorgehen

Die chirurgischen Eingriffe erfolgten in Allgemeinanästhesie über einen extraoralen Zugang. Die Hautinzision betrug etwa 4 cm Länge und wurde ca. 3 cm unterhalb sowie parallel zum Unterkieferrand gesetzt. Nach Durchtrennung des Platysmas erfolgte die stumpfe Präparation bis zur Freilegung der Spitze des SP oder des ossifizierten SHL. Nach Identifikation der Zielstruktur wurde das Ligament durchtrennt und der SP bis zur Schädelbasis dargestellt. Anschließend wurden kleinere ligamentäre und muskuläre Anheftungen gelöst, der SP stumpf von der Schädelbasis abgelöst und entfernt. Abschließend erfolgte ein schichtgerechter Wundverschluss.

1.2.1.3 Histologische Untersuchungen

Insgesamt wurden $n = 21$ resezierte Präparate histologisch aufgearbeitet: $n = 10$ elongierte SPs (Typ I) und $n = 11$ ossifizierte SHLs (Typ II). Gemäß der Klassifikation nach Langlais zeigte sich eine Verteilung von $n = 10$ Typ-I-Präparaten, $n = 7$ Typ-II-Präparaten und $n = 4$ Typ-III-Präparaten.

Alle Proben wurden unmittelbar nach Resektion in 10 % neutral gepuffertem Formalin fixiert, mit 0,5 M EDTA (pH 8,0) entkalkt und in Paraffin eingebettet. Es wurden serielle Schnitte mit einer Dicke von 5 μm angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin (HE), Alcianblau (AB), Masson-Goldner-Trichrom (TC) und Periodic-Acid-Schiff (PAS) gefärbt. Eine qualitative Befundung und fotografische Dokumentation erfolgte an einem Durchlichtmikroskop (Axio Scope, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Deutschland).

1.2.2 Paper 2 – Mikrocomputertomografie – Methodik (μCT)

1.2.2.1 Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden μCT -Daten resezierter Knochengewebe von insgesamt 10 Patienten (6 Frauen, 4 Männer; Durchschnittsalter: $50,9 \pm 15,6$ Jahre; Altersbereich: 24–75 Jahre) mit gesichertem Eagle-Syndrom analysiert. Vier Patienten wiesen einen Typ-I-Befund (elongierter SP) und sechs einen Typ-II-Befund (ossifiziertes SHL) auf. Alle Patienten wurden operativ über einen zervikalen Zugang behandelt.

1.2.2.2 Gewebeentnahme und μCT

Die Knochenproben wurden intraoperativ entnommen und unmittelbar in eine 4 % Formaldehydlösung überführt. Innerhalb von 48 Stunden erfolgte die μCT -Untersuchung. Zur Optimierung der Bildqualität wurde das Präparat senkrecht auf einem Probenträger mit Silikon fixiert. Die Aufnahmen wurden mit einem SkyScan 1174.4 V2 durchgeführt, ohne Filter. Die Pixelgröße der Bilder betrug 33,00 μm , die Kameraauflösung 38,81 μm . Die durchschnittliche Scanzeit lag bei 2,5 Stunden mit einem Rotationsschritt von 0,2 Grad.

Die Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte mit der Software NRecon (SkyScan, Version 1.6.1). Die Konvertierung der Bilddaten von TIFF zu DICOM-Format wurde mittels DICOM-Schnittstelle durchgeführt. Die Analyse der Bilddaten erfolgte initial mit IMPAX EE (AGFA, Version 3.3.14.5). Für die 3D-Rekonstruktion und die Bestimmung des

Knochenvolumens wurde Origin Server 3.3 (Brainlab AG, Version 3.3.1.404) auf einem Windows-10-System verwendet. Die Auswertung des Verhältnisses von Knochen- zu Weichgewebe erfolgte an sieben axial verteilten Messpunkten entlang der Längsachse der Resektate. Die einzelnen Messwerte wurden für jedes Präparat gemittelt.

1.2.2.3 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung und -verarbeitung erfolgte digital (Microsoft Excel, Version 12.3.6; Microsoft Corporation, Redmond, WA). Alle Messwerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Gruppenvergleiche wurden mit dem ungepaarten t-Test durchgeführt. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Histologische Resultate

Insgesamt wurden 24 Patienten mit gesichertem Eagle-Syndrom operativ behandelt (14 Frauen, 10 Männer; Durchschnittsalter: $44,8 \pm 9,4$ Jahre; Altersspanne: 24–61 Jahre).

Histologische Befunde

Makroskopisch zeigten alle resezierten Präparate stabförmige, längliche Knochenstrukturen. In fast allen Fällen konnte histologisch der Ansatz des SHL an der Spitze des SP identifiziert werden. In einem Fall (Typ II) konnte ein erhaltenes Ligament mit eingelagerten Knochen- und hyalinen Knorpelstrukturen dargestellt werden.

Knochenstruktur

In sämtlichen Präparaten beider Gruppen wurde Lamellenknochen nachgewiesen. Typ-I-Prozesse zeigten in nahezu allen Fällen deutlich erkennbare spongiöse Knochenbälkchen (Trabekel), insbesondere im zentralen Bereich. Sechs Proben wiesen eine grobe trabekuläre Architektur auf. Im Gegensatz dazu zeigten Typ-II-Proben (n=5) eher zarte, weniger ausgeprägte Trabekel. Innerhalb der Spongiosa fanden sich gelegentlich Reste von rotem oder weißem Knochenmark. Das Periost war in nahezu allen Fällen erhalten. Muskelansätze konnten aufgrund der operativen Präparation nicht nachgewiesen werden.

Knochenapposition

Eine subperiostale Knochenapposition entlang des Schaftes wurde häufiger bei Typ-I-Proben (n=9) beobachtet als bei Typ II (n=7). Die Neubildung von Knochen scheint überwiegend über eine vorhergehende Bildung von Faserknorpel mit anschließender Ossifikation abzulaufen. In wenigen Fällen war eine direkte subperiostale Osteoidbildung ohne vorbestehenden Knorpel sichtbar. Zwei Typ-II-Proben zeigten osteomartige Knoten bzw. Knochensporne infolge epiperiostaler Osteogenese.

Styloidspitzen und Bänder

In der Mehrzahl der Typ-I-Proben (n=9) sowie in sechs Typ-II-Proben wurden faserknorpelige Kappen an der Spitze des SP beobachtet. Hyaline Knorpelkappen fanden sich in einem Typ-I- und drei Typ-II-Fällen. In nahezu allen Proben konnten Zonen chondraler Ossifikation in Richtung zur Basis des Styloids nachgewiesen werden. Intramembranöse Osteogenese mit Bildung von Faserknochen war in einem Typ-I- und zwei Typ-II-Präparaten an den Spitzen erkennbar. Ligamente oder deren Reste konnten histologisch regelmäßig nachgewiesen werden, häufig mit hohem Anteil elastischer Fasern. In einem Typ-I-Fall konnte ein längerer Bandanteil mit fokaler Osteogenese dargestellt werden; in fünf Typ-II-Fällen war ligamentäres Gewebe mit ossären Anteilen oder faserknorpeligem Umbau vorhanden.

Intraossäre Knorpelreste

Ein zentrales histologisches Merkmal stellten intraossäre Knorpelinseln unterschiedlicher Größe und Form dar. Diese waren besonders häufig bei Typ-II-Proben (n=7) nachweisbar, bei Typ I in drei Fällen. Die hyalinen Knorpelinseln zeigten deutliche Abgrenzung zum umgebenden Knochengewebe und in vielen Fällen periphere oder zentrale Ossifikationszonen. Einige Inseln wiesen degenerative Veränderungen mit Chondrozytenapoptose und Matrixfibrillation auf. In vier Typ-I- und einem Typ-II-Präparat wurden faserknorpelige Reste innerhalb des Knochens identifiziert. Einige Proben zeigten sowohl hyaline als auch faserknorpelige Reste.

1.3.2 μ CT-Resultate

In die Studie wurden insgesamt zehn resezierte Knochenproben von Patientinnen und Patienten mit diagnostiziertem Eagle-Syndrom eingeschlossen (Typ I: n=4; Typ II: n=6). Das durchschnittliche Alter betrug $50,9 \pm 15,6$ Jahre, wobei 6 Frauen und 4 Männer untersucht wurden. Es zeigte sich eine ungleichmäßige Geschlechtsverteilung hinsichtlich der Eagle-Syndrom-Typen: Drei von vier männlichen Patienten (75 %) wiesen einen Typ-I-Befund auf, während fünf von sechs weiblichen Patienten (83,3 %) Typ II zeigten.

Die quantitativen Analysen ergaben signifikante Unterschiede im Verhältnis von Weichgewebe zu Knochenanteil. In den axialen Ebenen betrug der durchschnittliche Anteil an Weichgewebe bei Typ-I-Proben 14 %, während Typ-II-Proben einen Anteil von 26,5 % aufwiesen ($P = 0,0072$). Daraus ergibt sich ein signifikant höherer Knochenanteil in den Typ-I-Geweben im Vergleich zu Typ II.

Makroskopisch zeigten sich innerhalb der Gruppen relativ homogene Strukturen, während deutliche Unterschiede zwischen den beiden Typen festgestellt wurden. Typ-I-Styloide wiesen eine spitz zulaufende Form mit einem zur distalen Spitze hin abnehmenden Durchmesser auf. Im Gegensatz dazu präsentierten sich Typ-II-Proben – ossifizierte Ligamente – als röhrenförmige Strukturen mit gleichmäßigem Durchmesser und abgerundeter Spitze.

Die mikroskopische 3D-Rekonstruktion ergab für Typ I eine dichte Knochenarchitektur mit groben Trabekeln und lokal kompaktem, teils spongiösem Knochengewebe. Im Gegensatz dazu zeigten Typ-II-Proben weite Markräume ohne typische spongiöse Architektur. Sie waren durch feine, dünne Trabekel und eine insgesamt geringere strukturelle Dichte gekennzeichnet.

Im Rahmen der Volumenanalyse wurde das Gesamtvolumen der resezierten Gewebeproben bestimmt und mithilfe der Hounsfield-Einheiten zwischen Knochen und Weichgewebe differenziert. Der durchschnittliche Knochenanteil lag bei Typ-I-Styloiden bei $74,6 \% \pm 2,8 \%$, während der Anteil bei Typ-II-Ligamenten mit $57,3 \% \pm 10,1 \%$ signifikant niedriger war ($P = 0,009$).

Obwohl die morphologischen und ultrastrukturellen Unterschiede zwischen Typ I und Typ II deutlich erkennbar waren, ist aufgrund der geringen Stichprobengröße eine abschließende statistisch belastbare Bewertung nur eingeschränkt möglich. Dennoch weisen die erhobenen Daten auf grundlegende strukturelle Differenzen der beiden

Pathomechanismen des Eagle-Syndroms hin und legen nahe, dass unterschiedliche pathogenetische Prozesse an der Ausbildung dieser Varianten beteiligt sind.

1.4 Diskussion

Das Eagle-Syndrom stellt eine seltene, aber klinisch relevante Entität dar, die durch eine abnorme Verlängerung des SP (Typ I) oder eine ossifizierte Umwandlung des SHL (Typ II) charakterisiert ist (Hassani et al., 2024; Mayrink et al., 2012; Swanson et al., 2023). Unsere μ CT - und histologischen Untersuchungen belegen, dass es sich bei diesen beiden Subtypen nicht nur um unterschiedliche morphologische Varianten, sondern um pathogenetisch eigenständige Entitäten handelt. Diese Unterscheidung hat wesentliche Implikationen für Diagnostik, Therapie und chirurgisches Vorgehen.

Typ I weist typischerweise einen konischen Verlauf des Knochens mit einem zum distalen Ende hin abnehmenden Durchmesser und einer festen Verbindung zur Schädelbasis auf (Thot et al., 2000). Die Struktur erscheint in der μ CT homogen, mit ausgeprägten kortikalen Anteilen und dichter trabekulärer Architektur (Abb. 4). Histologisch zeigt sich lamellärer Knochen mit periostaler Knochenapposition und teilweise fibrocartilaginären Übergangsformen. Die Elongation dieses Typs scheint durch hyperplastische Prozesse bedingt zu sein, möglicherweise induziert durch chronisch-mechanische Belastung, etwa durch Zungen- und Schluckbewegungen, die eine kontinuierliche Traktion auf den Knochen ausüben (Balasubramanian, 1964; Jeyaraj, 2021, Steinmann, 1968). Ähnlich wie in anderen Regionen des Skeletts, wo es bei zunehmender muskulärer Beanspruchung an Ansatz und Ursprung von Muskulatur zu einer Verstärkung und Hyperplasie von Knochengewebe kommen kann, beispielsweise durch den M. masseter am Kieferwinkel (Jin Park et al., 2007), kommt es hier zu einer Knochenapposition an der Styloidspitze durch vermehrte Muskelaktivität und Traktion am Ligament (Abb. 5).

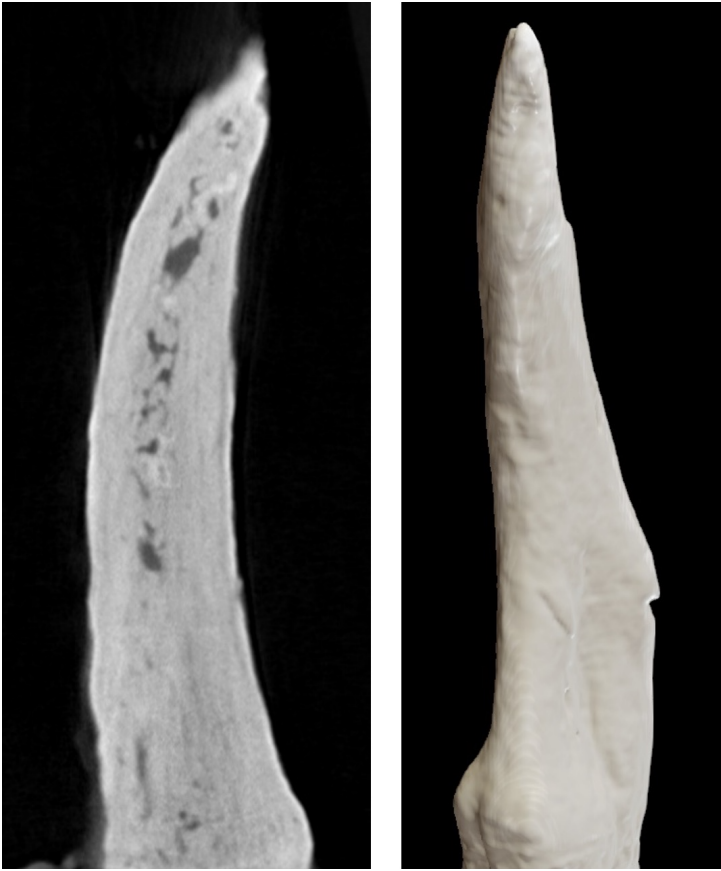


Abb. 4: Typ I Styloid in Miko-CT Aufnahme mit dichter lamellärer und volumenstarker Struktur und typischem spitz zulaufendem Übergang in das Ligamentum stylohyoideum.
Quelle: modifizierte Abbildung nach Heim et al. 2023



Abb. 5: Typ I Styloid, histologisches Präparat in HE-Färbung. Lamellärer Knochen und fibrocartilaginäre Übergangsformen. Quelle: Eigene Abbildung

Typ II hingegen zeigt eine zylindrische, gleichmäßige Struktur mit homogener Dicke entlang des gesamten Ligamentverlaufs. μ CT und histologische Analysen weisen auf eine geringere Mineralisierungsdichte hin, begleitet von einer reduzierten trabekulären Komplexität (Abb. 6). Auffällig ist das Vorkommen knorpeliger Inseleinschlüsse mit Anzeichen für enchondrale Ossifikation (Abe et al., 2012). Diese Befunde sprechen für eine metaplastische Umwandlung ligamentären Ursprungsgewebes, die aus dem ceratohyalen Anteil des Reichert'schen-Knorpels hervorgeht (Dief et al., 2019; Fusco et al., 2012). Die Entstehung dieser ossifizierten Strukturen könnte durch repetitive Mikrotraumen oder entzündliche Reize begünstigt werden, welche eine osteogene Differenzierung von Bindegewebszellen induzieren können (Al-Amad et al., 2023; Gonzalez-Garcia et al., 2021; Zhang et al., 2020). Ursächlich könnte hierbei eine Traumatisierung vorangegangen sein. Dies können einerseits singuläre traumatische Ereignisse sein (Hochrasanztrauma, wie Verkehrsunfälle, Skiunfälle, Stürze usw.), oder repetitive Traumen, wie Schläge gegen den Kopf, etwa beim Boxen oder fehlerhaft ausgeführte sportliche Aktivitäten mit Beteiligung der Nackenmuskulatur (Abb. 7).



Abb. 6: Typ II Styloid in Mikro-CT Aufnahme mit reduzierter trabekullärer und tubulärer Struktur. Quelle: modifizierte Abbildung nach Heim et al. 2023

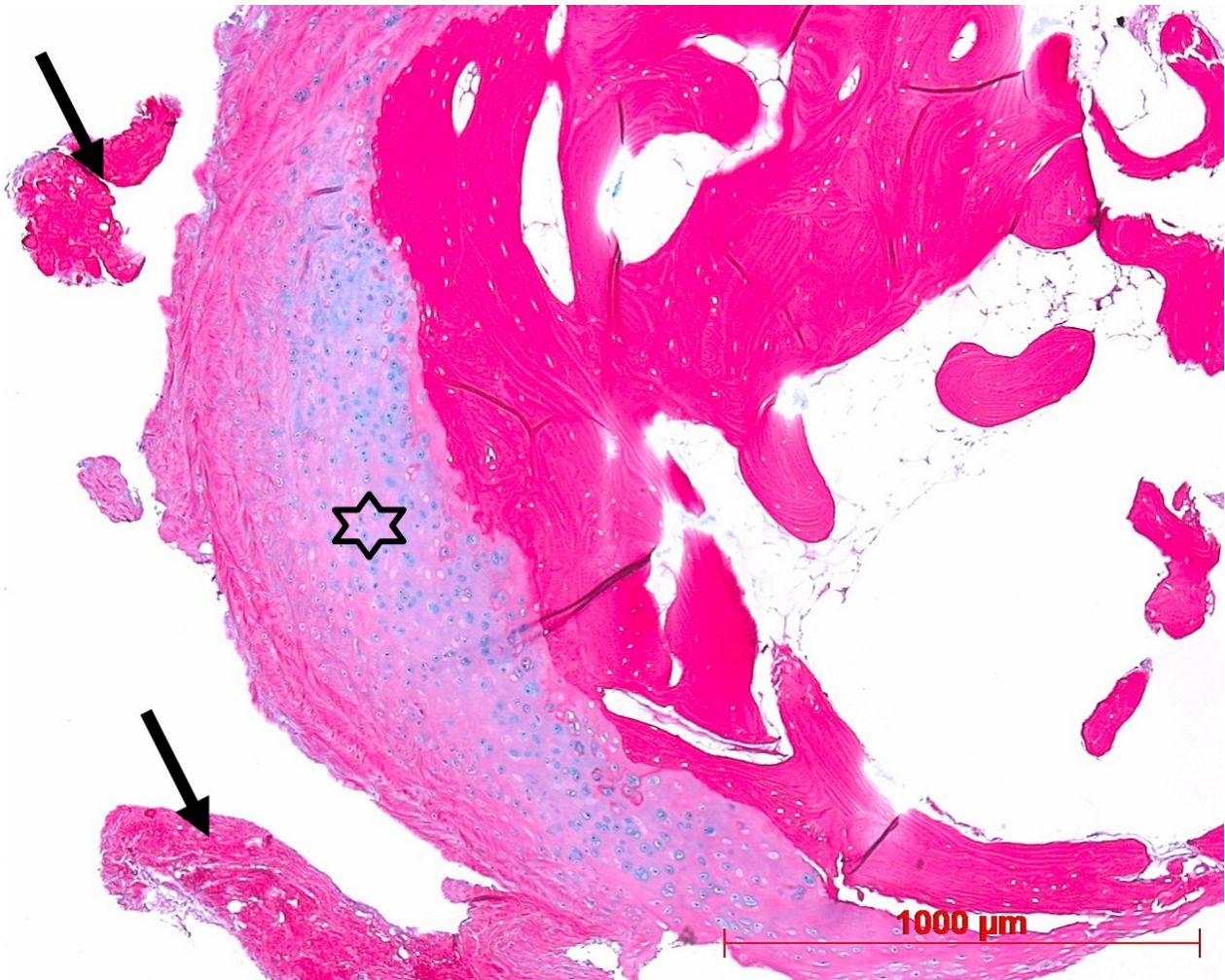


Abb. 7: Typ II Styloid, HE-Färbung, * = hyliner Knorpel, Pfeile = Bandreste als Zeichen einer intraligamentären Gewebemetaplasie. Quelle: Eigene Abbildung

Klinisch unterscheiden sich die beiden Typen ebenfalls deutlich. Typ I-Patienten berichten häufiger über lokale Beschwerden wie ein Fremdkörpergefühl im Rachenraum, Tinnitus oder Schmerzen im Bereich des Kieferwinkels. Dies lässt sich durch die feste knöcherne Verbindung zur Schädelbasis und die Nähe zu otologischen Strukturen erklären. Typ II-Patienten hingegen schildern häufiger Schwindel und kreislaufassoziierte Symptome, insbesondere bei bestimmten Kopfbewegungen (Tadjer & Béjot, 2024, Zhou et al., 2019). Diese können durch eine intermittierende Kompression der V. jugularis interna erklärt werden, was zu einer intrakraniellen Druckerhöhung führt, ein Phänomen, das in der

Literatur als „jugular vein compression syndrome“ beschrieben wurde (Bai et al., 2020; Motoyama et al., 2024; Nonaka et al., 2021).

Ein weiterer relevanter Aspekt ist die chirurgische Therapie (Bargiel et al., 2023). Während Typ I-Formen aufgrund ihrer fixierten Lage oft leichter zu resezieren sind, erweisen sich Typ II-Strukturen als mobil und schwerer zu fassen, da sie häufig tiefer im Weichteilgewebe des Halses eingebettet sind. Diese Mobilität erschwert die präoperative Planung und verlängert in vielen Fällen die Operationsdauer. Die häufigere Involvierung sensibler neurovakuärer Strukturen wie der V. jugularis, A. carotis, N. vagus, N. glossopharyngeus, N. hypoglossus, sowie kleinere Gefäßabgänge, kann zusätzliche chirurgische Herausforderungen mit sich bringen (De Ravin et al., 2022). In unseren Beobachtungen nahm die Operationszeit bei Typ II-Formen im Durchschnitt um ein Drittel zu. Zudem erforderten sie eine ausgedehntere Weichteilpräparation (Khan et al., 2018).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine präzisere Klassifikation des Eagle-Syndroms erforderlich ist. Die bisherige Einteilung in „klassisch“ und „karotid“ nach Eagle oder die rein morphologische Einteilung nach Langlais wird der nachgewiesenen strukturellen Diversität nicht gerecht. Wir schlagen daher eine funktionell und histogenetisch begründete Differenzierung in Typ I (hyperplastisch, styloidal) und Typ II (metaplastisch, ligamentär) vor (Ho et al., 2015, Kawasaki et al., 2012). Diese Einteilung reflektiert sowohl die unterschiedlichen histologischen Befunde als auch die klinischen Symptome und die chirurgische Zugänglichkeit der betroffenen Strukturen. Einige Fallserien legen nahe, dass die Entwicklung eines elongierten SP und auch die Ausbildung eines Eagle-Syndroms eine familiäre Häufung und somit einen genetischen Hintergrund haben könnte (Morrison et al., 2012). Die Daten reichen allerdings bisher nicht aus, um ein eindeutiges Vererbungsmuster festzustellen. Weiterhin wurde bislang kein bestimmtes Gen ausgemacht, auf welchem das pathologische Wachstum begründet sein könnte. Weitere Studien an größeren Populationen könnten hier Aufschluss bringen.

Trotz der limitierten Fallzahl bestätigen unsere Daten die klinisch und biologisch signifikanten Unterschiede beider Subtypen. Die hohe interindividuelle Variabilität innerhalb beider Gruppen sowie die limitierte Probenanzahl erfordern jedoch weiterführende Studien mit größeren Kohorten. Darüber hinaus könnten z.B.

immunhistochemische oder molekularbiologische Charakterisierungen der ossifizierten Strukturen Aufschluss über die genauen Differenzierungsprozesse geben, insbesondere im Hinblick auf Signalwege, die an der metaplastischen Umwandlung beteiligt sind (Gregory et al., 2004).

Insgesamt belegen unsere mikrostrukturellen und histologischen Untersuchungen, dass beim Eagle-Syndrom pathogenetisch zwei Entitäten unterschieden werden können. Eine standardisierte Differenzierung ist für Diagnostik, Therapieplanung und Prognosebewertung essenziell. Künftige Studien sollten daher nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Parameter, wie bspw. biomechanische Faktoren, wie Muskelzug und Traktionskräfte, als auch molekulare Parameter einbeziehen, um das Verständnis dieser komplexen Pathologie weiter zu vertiefen und die Patientenversorgung nachhaltig zu verbessern.

1.5 Zusammenfassung

Das Eagle-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die durch eine abnorme Verlängerung des SP (Typ I) oder durch die Ossifikation des SHL (Typ II) verursacht wird. Die daraus resultierenden Symptome können vielfältig sein und reichen von Schluckbeschwerden bis hin zu neurologischen Ausfällen.

In zwei komplementären Studien wurde die histologische und mikrostrukturelle Charakterisierung von resezierten Gewebeproben bei Patienten mit gesichertem Eagle-Syndrom untersucht. Die erste Untersuchung fokussierte sich auf histologische Merkmale bei insgesamt 24 Patienten. Dabei wurden 21 Präparate (Typ I: n=10, Typ II: n=11) mikroskopisch analysiert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Knochenstruktur, in der periostalen Knochenapposition sowie im Vorkommen intraossärer Knorpelreste zwischen den beiden Typen. Die zweite Studie nutzte die μ CT zur Analyse der Mikroarchitektur von zehn resezierten Präparaten. Die Ergebnisse bestätigten deutliche Unterschiede in Volumen, Dichte und Trabekelstruktur zwischen Typ I und Typ II. Typ-I-Prozesse wiesen eine dichtere Knochenarchitektur und geringeren Weichgewebeanteil auf als Typ-II-Ligamente.

Die kombinierte Auswertung beider Methoden legt nahe, dass Typ I und Typ II des Eagle-Syndroms nicht nur morphologisch, sondern auch pathogenetisch unterschiedliche Entitäten darstellen. Während Typ I vermutlich durch hyperplastische Prozesse entsteht, spricht bei Typ II vieles für eine metaplastische Umwandlung ligamentären Gewebes. Diese Erkenntnisse haben direkte Implikationen für Diagnostik, Therapie und chirurgisches Vorgehen. Eine funktionell und histogenetisch basierte Klassifikation könnte zukünftig die Behandlung dieser komplexen Pathologie verbessern.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abe M, Sato T, Akita K, Sato S, Ono T, Ito K. Investigation of the molecular developmental mechanisms of the styloid process based on gene expression analysis. *J Anat* 2012; 221(4):363-375

Al-Amad SH, Al Bayatti S, Alshamsi HA. Stylohyoid ligament calcification and its association with dental diseases. *Int Dent J* 2023; 73(1):151-156

Aydin E, Quliyev H, Cinar C, Bozkaya H, Oran I. Eagle Syndrome Presenting with Neurological Symptoms. *Turk Neurosurg.* 2018; 28:219–225

Badheya A, Jategaonkara A, Kovacsb AJA, Kadakiaa S, De Deync PP, Ducicd Y. Eagle syndrome: a comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg* 2017; 159:34-38

Bai C, Wang Z, Guan J, Jin K, Ding Y, Ji X, Meng R. Clinical characteristics and neuroimaging findings in eagle syndrome induced internal jugular vein stenosis. *Ann Transl Med.* 2020; Feb;8(4):97

Balasubramanian S. The ossification of the stylohyoid ligament and its relation to facial pain. *Br Dent J.* 1964;116:108–111

Balcioglu HA, Kilic C, Akyol M, Ozan H, Kokten G. Length of the styloid process and anatomical implications for Eagle's syndrome. *Folia Morphol.* 2009; 68:265–270

Bargiel J, Gontarz M, Marecik T, Szczurowski P, Gąsiorowski K, Zapala J, Wyszynska-Pawelec G. Minimally Invasive Cervical Styloidectomy in Stylohyoid Syndrome (Eagle Syndrome). *J Clin Med*. 2023; 12:6763

Camarda AJ, Dechamps C, Forest DI. Stylohyoid chain ossification: a discussion of etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67:508e-5514

De Ravin E, Frost AS, Mady LJ, Newman JG. Transcervical styloidectomy for Eagle syndrome. *Head Neck*. 2022; Jun;44(6):1492-1495

Dief S, Veitz-Keenan A, Amintavakoli N, McGowan R. A systemic review on incidental findings in cone beam computed tomography (CBCT) scans. *Dentomaxillofac Radiol* 2019; 48(7):20180396.

Eagle WW. Elongated styloid process; further observations and a new syndrome. *Arch Otolaryngol*. 1948; 47:630-640

Eagle WW. Symptomatic elongated styloid process; report of two cases of styloid process-carotid artery syndrome with operation. *Arch Otolaryngol*. 1949; 49:490–503

Eagle W. Elongated styloid process; symptoms and treatment. *AMA Arch Otolaryngol*. 1958; 67:172–176

Frommer J. Anatomic variations in the stylohyoid chain and their possible clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 38:659–667

Fusco DJ, Asteraki S, Spetzler RF. Eagle's syndrome: embryology, anatomy, and clinical management. *Acta Neurochir*. 2012; 154:1119–1126

Gonzalez-Garcia N, Porta-Etessam J, Garcia-Azorin D. Eagle syndrome: toward a clinical delimitation. *Neurologia (Engl Ed)* 2021; 36(6):412-417

Gözil R, Yener N, Calgüner E, et al. Morphological characteristics of styloid process evaluated by computerized axial tomography. *Ann Anat.* 2001; 183:527–535

Gregory ca, Gunn, WG, Peister A, Prockop DJ. An alizarin red-based assay of mineralization by adherent cells in culture: comparison with cetylpyridinium chloride extraction. *Anal Biochem.* 2004; 329:77-84

Hassani M, Grønlund EW, Albrechtsen SS, Kondziella D. Neurological phenotypes and treatment outcomes in Eagle syndrome: Systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2024;12:e17423

Heim N, Faron A, Martini M, et al. Eagle syndrome: a follow-up examination of four patients after surgical treatment via cervical approach. *J Craniofac Surg.* 2017;28:1683–1686

Heim N, Warwas FB, Singer L, Kramer FJ, Bourauel C, Götz W. Differences in the Osseous Ultrastructure in 2 Differing Etiologies of Eagle Syndrome. A Micro-CT Study. *J Craniofac Surg.* 2023 Jul-Aug 01;34(5):e453-e458.

Ho S, Luginbuhl A, Finden S, et al. Styloid/C1 transverse process juxtaposition as a cause of Eagle's syndrome. *Head Neck.* 2015; 37:153–156

Jin Park Y, Woo Jo Y, Bang SI, Kim HJ, Lim SY, Mun GH, et al. Radiofrequency volumetric reduction for masseteric hypertrophy. *Aesthetic Plastic Surgery* 2007;31(1):42-52.

Karam C, Koussa S. Eagle syndrome: the role of CT scan with 3D reconstructions. *J Neuroradiol* 2017; 34:344-345

Kawasaki M, Hatashima S, Matsuda T. Non-surgical therapy for bilateral glossopharyngeal neuralgia caused by Eagle's syndrome, diagnosed by three-dimensional computed tomography: a case report. *J Anesth.* 2012; 26:918–921

Khan HM, Fraser AD, Daws S, Thoppay J, Mupparapu M. Fractured styloid process masquerading as neck pain: Cone-beam computed tomography investigation and review of the literature. *Imaging Sci Dent.* 2018; 48:67–72

Khandelwal S, Hada YS, Harsh A. Eagle's syndrome - a case report and review of the literature. *Saudi Dent J.* 2011; 23(4):211–215

Koshy JM, Narayan M, Narayanan S, Priya BS, Sumathy G. Elongated styloid process: a study. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):131–133

Langlais RP, Miles DA, Van Dis ML. Elongated and mineralized stylohyoid ligament complex: a proposed classification and report of a case of Eagle's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986; 61(5):527-532

Mayrink G, Figueiredo EP, Sato FR, Moreira RW. Cervicofacial pain associated with Eagle's syndrome misdiagnosed as trigeminal neuralgia. *Oral Maxillofac Surg.* 2012; 16:207–210

Morrison PJ, Morrison RJ, McKinstry CS. Familial ossification of the stylohyoid ligament in a three-generation family—a new clinical entity displaying autosomal dominant inheritance. *Br J Radiol.* 2012; 85:458–459

Motoyama Y, Sasaki H, Nakajima T, Hayami H, Matsuoka R, Fukutome K, Tei R, Shin Y, Aketa S. Eagle jugular syndrome accompanied by de novo brainstem cavernous malformation: a case-based systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2024; Jan 17;166(1):20

Müller R. Hierarchical microimaging of bone structure and function. *Nat Rev Rheumatol.* 2009; 5:373–381

Nonaka T, Sakata K, Abe T, Hattori G, Orito K, Miyagi N, Tokutomi T, Morioka M. The eagle jugular syndrome as the cause of delayed intracranial hemorrhage after

microvascular decompression for hemifacial spasm: A case report. *Surg Neurol Int.* 2021; Nov 30;12:584

Ommell KAH, Gandhi C, Ommell ML. Ossification of the human styloid ligament. A longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 85:226-232.

Revilla Borjas C, Stuyt MT. The styloid syndrome apropos 3 cases. *Ann Otorinolaringol Iberoam* 1989; 16:659-666.

Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JR, Verdugo-Lopez S, Sanchez-Montesinos I, Meida-Velasco JA. Morphogenesis of the second pharyngeal arch cartilage (Reichert's cartilage) in human embryos. *J Anat.* 2006; 208:179-189

Saccomanno S, Quinzi V, D'Andrea N, Albani A, Coceani-Paskay L, Marzo G. Traumatic events and eagle syndrome: Is there any correlation? *Syst Rev Healthc.* 2021; 9:825

Searle E, Searle A. An overview of Eagle's syndrome. *Br J Pain.* 2021; 15:388–392

Steinmann EP. Styloid syndrome in absence of an elongated process. *Acta Otolaryngol.* 1968; 66:347–356

Stopińska K, Domitrz I. Eagle's syndrome: one cause, many problems. Presentation of a series of clinical cases with headaches and increased risk of stroke. *Arch Med Sci.* 2022; 18:1420–1422

Swain S, Jena A, Sahu M, Banerjee A. Eagle's syndrome: our experiences in a tertiary care teaching hospital of Eastern India. *J Head Neck Physicians Surg.* 2017; 5(2):66

Swanson D, Evensky CH, Yusuf S, Long H, Hasoon J, Mohamed M, Dixon BM, Parker-Actlis T, Alvarado MA, Song J, Kaye AM, Varrassi G, Kaye AD, Ganti L. Eagle Syndrome: Pathophysiology, Differential Diagnosis and Treatment Options. *Health Psychol Res.* 2023; Feb 21;10(5):67851

Tadger J, Béjot Y. Vascular variant of Eagle syndrome: a review. *Front Neurol.* 2024; 15:1463275

Thot B, Revel S, Mohandas R, Rao AV, Kumar A. Eagle's syndrome. Anatomy of the styloid process. *Indian J Dent Res.* 2000; 11(2):65–70

Vieira EM, Guedes OA, Morais SD, Musis CR, Albuquerque PA, Borges ÁH. Prevalence of elongated styloid process in a central Brazilian population. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(9):ZC90–2.

Wong ML, Rossi MD, Groff W, Castro S, Powell J. Physical therapy management of a patient with Eagle syndrome. *Physiother Theory Pract.* 2011; 27(4):319–327

Yagci AB, Kiroglu Y, Ozdemir B, Kara CO. Three-dimensional computed tomography of a complete stylohyoid ossification with articulation. *Surg Radiol Anat.* 2008; 30:167–169

Zamboni P, Scerrati A, Menegatti E, et al. The eagle jugular syndrome. *BMC Neurol.* 2019; 19:333

Zhang Q, Zhou D, Wang H, et al. Heterotopic ossification of tendon and ligament. *J Cell Mol Med.* 2020; 24:5428–5437

Zhou D, Ding J, Asmaro K, et al. Clinical Characteristics and Neuroimaging Findings in Internal Jugular Venous Outflow Disturbance. *Thromb Haemost.* 2019; 119:308–31

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegen die folgenden, unabhängig begutachteten Veröffentlichungen zugrunde:

1. Heim, N., Kramer, FJ. & Götz, W. Histological Investigation on Enlarged Styloid Processes and Ossified Stylohyoid Ligaments in Patients with Eagle Syndrome. *J. Maxillofac. Oral Surg.* (2025). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12663-025-02663-5>
2. Heim N, Warwas FB, Singer L, Kramer FJ, Bourauel C, Götz W. Differences in the Osseous Ultrastructure in 2 Differing Etiologies of Eagle Syndrome. A Micro-CT Study. *J Craniofac Surg.* 2023 Jul-Aug 01;34(5):e453-e458. Epub 2023 Mar 21. DOI: <https://doi.org/10.1097/scs.00000000000009296>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Planung

Die Planung beider Arbeiten erfolgte zum maßgeblichen Anteil durch mich. Da bereits während der Planungsphase ein genauer Ablauf der Arbeit festgelegt werden musste, um die prozeduralen Fehler im Verlauf möglichst zu minimieren, erfolgte vor Beginn eine enge Absprache mit meinem Doktorvater Professor Götz (Doktorvater – Leiter des Oralbiologischen Labors – Universitätszahnklinikum Bonn – Abteilung für Kieferorthopädie). Beim zweiten Paper fanden weiterhin enge Abstimmungen mit Professor Bourauel (Leiter der Abteilung für oralmedizinische Technologie des Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde) statt, da dieser mir einerseits die Arbeit am Mikro-CT gestattete und mir andererseits die grundsätzliche Machbarkeit und Durchführung an den Geräten erläuterte. Die Konzepte zur Durchführung, Auswahl der Geräte und histologischen Färbungen, sowie die Fragestellungen der beiden Arbeiten erfolgten durch mich.

Datenerhebung

Die Datenerhebung inkludiert bei den beiden Arbeiten noch zwei weitere Punkte. Einerseits (erste Arbeit) die Einbettung der Präparate, sowie die Schnitte und Färbungen. Hier erfolgte eine detaillierte Einführung und ein fortlaufender Unterstützungsprozess durch Frau Bay-Müller (MTA) aus dem oralbiologischen Labor, welche mich in den technischen Fragen beriet.

Bei der Durchführung der Bildgebung der Präparate (zweite Arbeit) unterstützte mich Frau Anna Weber (MTA) aus dem Labor für Materialwissenschaften. Sie erläuterte die genauen Abläufe, von der Fixierung der Präparate, bis hin zur Geräteeinstellung und Softwarebedienung, im Umgang mit dem Mikro-CT.

Die Datenerhebung beider Arbeiten erfolgte insgesamt maßgeblich durch mich selbst. Auch im Bereich der Datenerhebung fanden regelmäßige Abstimmungen mit Professor Götz und Professor Bourauel statt.

Auswertung

Die Auswertung jeglicher Daten wurde von mir durchgeführt. Unter regelmäßiger Konsultation meines Doktorvaters wurden die vorliegenden Ergebnisse besprochen und ständig reevaluiert. Dies schließt die histologischen Färbungen ebenso ein, wie die Auswertung des Bildmaterials der Mikro-CT Bilder. Messungen, Auszählungen und sonstige Ergebnisse wurden demnach unter regelmäßiger Absprache und Diskussion von mir erhoben und in auswertbare Form überführt. Lediglich Metadaten wurden teilweise gemeinsam ausgewertet.

Interpretation

Die Interpretation wurde durch mich selbst erarbeitet. Die Einordnung in die aktuelle Literatur, sowie die Interpretation von neuen Ergebnissen, welche nur bedingt in die aktuelle Literatur eingeordnet werden konnten, wurden selbstständig durch mich erarbeitet. Insbesondere in der Interpretation der histologischen Befunde, zog ich in sehr regelmäßigen Abständen meinen Doktorvater hinzu, um etwaige Folgefehler zu vermeiden. Nach der Auswertung und Interpretation der einzelnen Fälle, wurden gemeinsam Erklärungsansätze erarbeitet, da bei vielen Fragestellungen keine vergleichbare Literatur beim Thema „Eagle-Syndrom“ existiert.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben

4. Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Werner Götz für die hervorragende Betreuung der Dissertation in jeder Phase. Er war zu jedem Zeitpunkt für alle Diskussionen und Fragestellungen offen und begleitete mich über die gesamte Strecke. Dies gilt nicht nur für die vorliegende Dissertation, sondern für den größten Teil meiner wissenschaftlichen Laufbahn. Er war und ist mir mein größter Mentor in meiner Karriere als Wissenschaftler und ist bis heute mit einem genuinen und ansteckenden Elan an meinen Projekten beteiligt. Er hat mich in abgeschlossenen und aktuell laufenden Projekten in jeglicher Weise unterstützt. Auf ihm ruht der Großteil meiner Publikationsleistungen.

Darüber hinaus danke ich Professor Dr. Bourauel für die freundliche und unkomplizierte Bereitstellung des Mikro-CTs. Weiter gilt mein Dank Frau Inka Bay-Müller, welche mich über lange Zeit bei der praktischen Arbeit an den histologischen Arbeiten unterstützt hat, sowie Frau Anna Weber für ihre geduldige gemeinsame Arbeit am Mikro-CT.

Weiterer Dank gilt Professor Dr. Dr. Rudolf Reich, der mich in seiner Zeit als Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie ermutigt hat mich mit dem Thema „Eagle-Syndrom“ zu beschäftigen und mir mit viel Erfahrung und Rat zur Seite stand. Er ließ mir stets freie Hand bei der Entwicklung und Durchführung meiner wissenschaftlichen Ideen und förderte mich in der Durchführung.

Weiterhin danke ich Professor Dr. Dr. Kramer, der mich, als Direktor der Klinik, ab 2018, am Thema weiterarbeiten ließ.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich den Weg in meinem Leben haben einschlagen lassen, den ich für richtig hielt und mich in meinen Entscheidungen stets bestärkten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Paula und meinem Sohn Henri. Sie sind der nicht abreißende Quell meiner Motivation und Freude an allem.

5. Publikationen (PDF-Version)

Paper 1

Journal of Maxillofacial and Oral Surgery
<https://doi.org/10.1007/s12663-025-02663-5>

ORIGINAL ARTICLE



Histological Investigation on Enlarged Styloid Processes and Ossified Stylohyoid Ligaments in Patients with Eagle Syndrome

Nils Heim^{1,3} · Franz-Josef Kramer¹ · Werner Götz²

Received: 30 October 2024 / Accepted: 12 June 2025
 © The Author(s) 2025

Abstract

Objective The Eagle syndrome is a rare condition. The highly heterogeneous symptom complex arises from an elongated styloid process or an ossified stylohyoid ligament. The causes of the pathological ossification processes are not fully understood. This study aimed to investigate the histological structure of enlarged styloid processes (SP) and ossified stylohyoid ligaments (SHL) in Eagle syndrome patients to understand their etiology and formation processes.

Methods A 2-year retrospective study was conducted, analyzing bone samples from 22 Eagle syndrome patients diagnosed with either type I (enlarged SP) or type II (ossified SHL). Imaging, surgical planning, and histological investigations were performed to characterize the bone structures. Histological analysis focused on bone structure, bone apposition, styloid tips and ligaments, and intraosseous cartilage remnants. Covariates included patient demographics, surgical procedures, and anatomical variations observed during histological examination. Microscopic analyses were conducted on tissue samples using various staining techniques to evaluate bone structure, cartilage remnants, and signs of ossification.

Results Histological examination revealed lamellar bone in both type I and type II cases, with differences observed in bone apposition and cartilage remnants. Subperiosteal bone apposition was more pronounced in type I cases, while cartilage remnants with enchondral ossification were found in both types.

Conclusion Eagle syndrome comprises distinct types characterized by either enlarged SP or ossified SHL. Histological findings suggest that both types involve osteogenesis from fibrous cartilage tissues and cartilage remnants, contributing to bone tissue growth. Understanding these processes is crucial for effective diagnosis and management of Eagle syndrome.

Keywords Eagle syndrome · Styloid process · Stylohyoid syndrome · Stylohyoid ligament

Introduction

Eagle syndrome is an infrequent cluster of heterogeneous symptoms caused by an elongated or abnormally shaped styloid process (SP) (type I) or an ossified stylohyoid ligament (SHL) (type II) [1]. The symptoms emerge due to an impingement of the neurovascular structures in the vicinity of the SP or the SHL. Common symptoms include a sensation of a foreign body in the throat, dysphagia, a persistent

choking sensation, dizziness, facial pain, tinnitus, and neurological disturbances [2].

Embryological Development

The stylohyoid chain comprises the SP, the SHL, and the lesser horn of the hyoid bone. According to Revilla and Stuyt, the stylohyoid chain originates from Reichert's cartilage, which forms the cartilaginous component of the second branchial arch [3]. This arch contains ossification centers with the potential to initiate mineralization processes in response of certain stimulations [4]. The segmentation of the embryologic derivation is further divided into five components which begin to differentiate after 3 months of fetal life. The proximal part is the tympanohyal. Following parts to the distal ending are the stylohyal, ceratohyal, hypohyal, and basihyal [5]. This theory suggests that the tympanic bone and base of the SP arise from the tympanohyal component.

✉ Nils Heim
 nils.heim@web.de

¹ Department of Oral and Cranio-Maxillo and Facial Plastic Surgery, University Clinic Bonn, Bonn, Germany

² Department of Orthodontics, Dental Hospital of the University of Bonn, Bonn, Germany

³ Cologne, Germany

The main body of the SP arises from the stylohyal component, and the hyoid bone forms from the hypohyal and basihyal parts (Fig. 1). Lengele and Dhem [6] concluded slightly deviating results in their histological studies. They suggested that short styloids emerge solely from the tympanohyal part of the Reichert's cartilage, while long styloids develop from the tympanohyal and the stylohyal part.

After investigating 50 human embryos and fetuses, Rodriguez-Vazquez et al. [7] were convinced that the second branchial arch contributes to only two segments which are separated by mesenchymal tissue. First, a large component which develops into the SP and second, a small distal part from which the hyoid bone emerges. The ligaments and small muscles that are attached to the SP derive from the interjacent mesenchymal tissue. The SHL derives from the ceratohyal part of the Reichert's cartilage [8].

To date, no consensus exists regarding the developmental processes of the SP in relation to the differentiation of the second branchial arch. However, the second branchial arch

plays an important role in connecting the aerodigestive tract with the skull and hyoid bone [9].

Anatomy

Protruding from the inferior cranial base, the SP is an osseous prominence neighbored by the mastoid process (posterior lateral), the external acoustic meatus (lateral), the stylo mastoid and jugular foramen (posterior) and the carotid canal in medial direction. In addition to the vascular structures passing through the skull base, the ansa cervicalis branches, the cervical sympathetic chain and the hypoglossal nerve travel posterolateral and inferior to the SP [10]. The close anatomical relationship of these structures (Fig. 2) highlights the potential for various neurovascular and musculoskeletal interactions between the elongated SP and its surrounding tissues in the head and neck region [10].

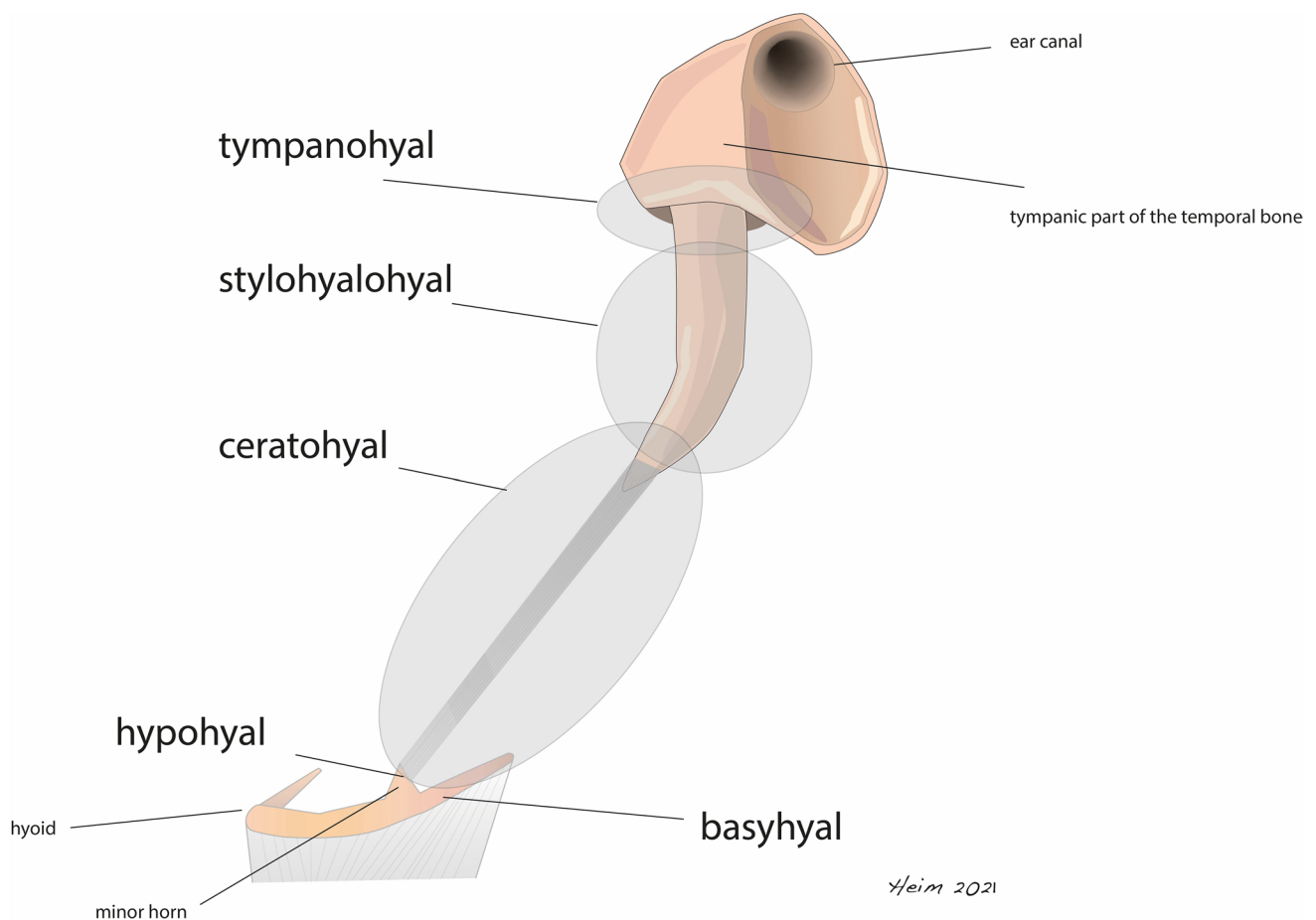


Fig. 1 Schematic representation of the embryological derivation of the styloid process and hyoid bone. The figure shows the different anatomical parts of the SP and hyoid bone and the corresponding embryological derivations of Reichert's cartilage; tympanohyal = base

of the SP; stylohyal = major part of the SP; ceratohyal = stylohyoid ligament; hypohyal: minor horn of the hyoid bone; basihyal = hyoid bone

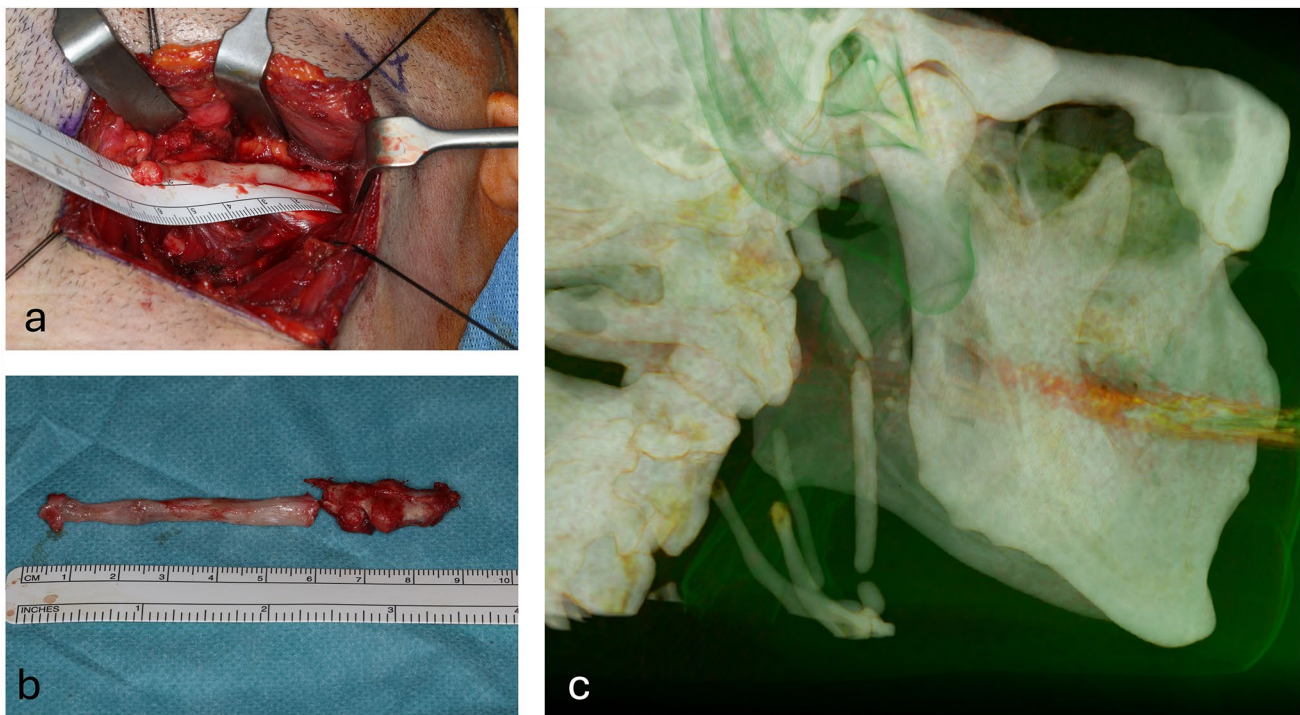


Fig. 2 **a** Intraoperative situation after dissecting the stylohyoid ligament from the tip of the styloid process. The right side of the image shows the left ear. The cervical approach allows the view on almost the complete elongated styloid process up to the skull base. The SP was more than 8 cm long. **b** The resected SP is broken into two parts.

It measures about 9 cm. The SP shown is the exact same from figure number 2. **c** 3D CT-reconstruction of the SP and calcified SHL. View is from dorsolateral showing an almost complete ossification of the ligament between skull base and hyoid bone

Pathology and Symptoms of a Prolonged Styloid Process

Ossification of the SHL leads to decreased mobility, flexibility, and elasticity of the ligament. Neurovascular structures located medial to the ligament are at risk of compression or entrapment by the ossified structure [11].

Eagle subdivided the syndrome into a classic and a vascular type. Subsequently, he associated the classic type to a group of symptoms caused by an impingement of cranial nerves by the styloid tip and the vascular type caused by pressure on the carotid artery (CA) and internal jugular vein (IJV) [12].

Preoperative CT scans are most suitable for sufficient surgery planning [13] and reveal two different morphologies of the structures. Firstly, a large SP with a pointed tip and a body with decreasing diameter in proximal–distal direction and a rigid connection to the skull base. The second entity is characterized by an ossified ligament, tubular shaped with no change in diameter throughout its course and often no ossified connection to skull base. Even if not fully elucidated, a strong correlation between traumatic events in the neck region and ligament ossification is described [14]. An

elongation of the SP itself without reactive metaplasia of the ligament is triggered mainly by hyperplasia and may result in a growth pattern evolved by traction forces at the tip provoking elongation [6].

In a recent micro-CT study, we further proposed the differentiation in the etiology concerning type I and II forms [15].

Aim of this study was to identify the detailed histological structure of enlarged SP and ossified stylohyoid ligaments to strengthen this hypothesis.

Materials and Methods

Patients

In a 2-year retrospective study, we investigated bone samples of 24 patients diagnosed with Eagle syndrome. Other diagnosis leading to alike and typical symptoms were carefully excluded. All patients obtained CT scans prior to surgery. Ethical approval was given by the RIB (no. 129–16).

Surgical Procedure

Surgical interventions were performed under general anesthesia via extraoral approach [16]. The incision of the skin was 4 cm long and about 3 cm underneath and parallel to the jaw line. The platysma was dissected, and the tip of the SP or ossified ligament was exposed by blunt preparation. After identifying the structure, the stylohyoid ligament was cut, and the SP prepared up to the skull bone (Fig. 2). Smaller ligaments and muscles were detached, and the SP was bluntly disconnected from skull base and extracted (Fig. 3). Platysma and skin were sutured. A 4-cm skin incision was made approximately 3 cm inferior and parallel to the mandibular margin.

Histological Investigation

We performed histological analysis on $n = 10$ resected enlarged SPs (Type I) and $n = 11$ ossified ligaments (Type II) [15].

According to the classification by Langlais, a distribution of $n = 10$ specimens of type I, $n = 7$ specimens of type 2, and $n = 4$ specimens of type 3 was observed [17].

All excised specimens of the ESPs were fixed in 10% neutral formalin, decalcified with 0.5 M EDTA solution (pH 8.0), and embedded in paraffin for further processing. Uniform sections of 5 μm thickness were cut from the SPs and ossified ligaments and were stained with Hematoxylin and Eosin (HE), alcian blue (AB), trichrome Masson-Goldner (TC) and periodic acid Schiff (PAS) stainings. Microscopic analyses were performed with a transmitted light microscope (Axio Scope, Carl Zeiss Microscopy GmbH, Jena, Germany).

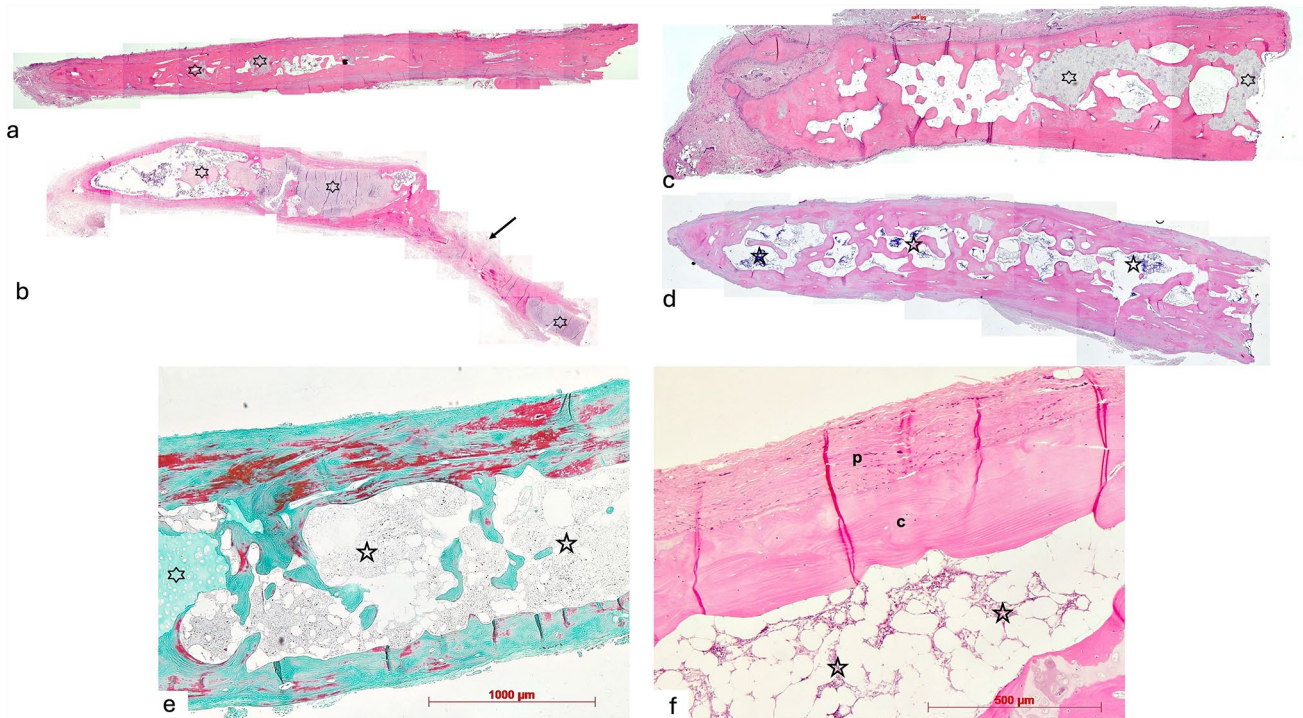


Fig. 3 **a** Reconstruction of SP of case a6 consisting mostly of compact bone containing small medullary cavities and hyaline cartilage remnants (asterisks), tip on the left side; H.E.; **b** Reconstruction of the SP of case b2 representing stylohyoid ligament (arrow) with distal bone formation containing large hyaline cartilage remnants (asterisks) and hyaline cartilage rod (asterisk) proximally, tip on the left side; H.E.; both original magnification (o.m.) $\times 2.5$ **c** Reconstruction of SP of case a9 showing cancellous bone with large medullary cavities containing fat marrow and large hyaline cartilage remnants (asterisks) in the center, tip on the left side with ongoing osteogenesis; **d**

Reconstruction of SP of case a10 showing cancellous bone with small medullary cavities containing red marrow (stars), tip on the left side; both H.E., o.m. $\times 5$; **e** SP of case b10, compact cortical bone (c) with cancellous bone containing large medullary cavities with mixed bone marrow (stars), asterisk: hyaline cartilage remnant; trichrome staining (tc), o.m. $\times 5$; **f** SP case b6, compact cortical bone (c) with cancellous bone containing large medullary cavities with mixed bone marrow (stars), p=periosteum; H.E., o.m. $\times 10$

Results

A total of 24 patients were diagnosed with Eagle syndrome and subsequently underwent resection of the SP and SHL (female: $n = 14$; male: $n = 10$). The mean age of the patients was 44.8 ± 9.4 years, ranging from 24 to 61 years of age.

Histology

Macroscopically and in lower magnification all specimens appeared as rod-like longish bones (Fig. 3a, c, d); some of them broken into several pieces artificially. In nearly all cases remnants of inserting stylohyoid ligaments into the styloid tip were observed. In one case **b2**, a stylohyoid ligament could be retrieved presenting as tendon with intersectional bone and hyaline cartilage rods embedded (Fig. 3b).

Bone Structure

The histological analysis shows lamellar bone in all cases of both groups. The styloid bone in type I cases was characterized by the appearance of cancellous bone in almost every sample. $N = 6$ samples showed coarse cancellous bone trabeculae, especially in the central parts of the specimens (Fig. 3c and d). In general, less and more tender trabeculated bone was observed in type II ($n = 5$) cases. Within the cancellous bone, remnants of red or white bone marrow could be seen sometimes (Figs. 3c–f, 4b). Periosteum was found

in nearly every case (Figs. 3f, 4a, c). Due to surgical procedures, insertions of styloid muscles were missing.

Bone Apposition

Subperiosteal bone apposition along the shaft (Fig. 4a–d) of the styloid specimens was detected more frequently in type I ($n = 9$) specimens in contrast to $n = 7$ cases in type II bones. New bone formation obviously is preceded by subperiosteal formation of fibrous cartilage with subsequent bone remodeling (Fig. 4b, c). In only few cases newly formed osteoid without cartilage could be shown subperiosteally. In two type II cases a6, a10 epiperiosteal osteogenesis forming osteoma-like bony nodules or spiculae could be seen (Fig. 4d).

Styloid Tips and Ligament

In $n = 9$ cases of type I specimens and $n = 6$ cases of type II specimens fibrous cartilage caps at the tip were observed (Fig. 4e, f), hyaline cartilage caps in only $n = 1$ case of type I styloid and 3 cases of type II (Fig. 4h). In nearly all cases zones of cartilage osteogenesis toward the proximal end were obvious. In $n = 1$ of type I styloids and $n = 2$ of type II styloids ongoing intramembranous osteogenesis at the tips forming fibrous bone could be observed (Fig. 4g). Inserting stylohyoid ligament fibers or fiber remnants into the tip was seen very often (Fig. 4e, h). Among these fibers, a high amount of elastic fibers could be observed. In only one case of type I specimens, a

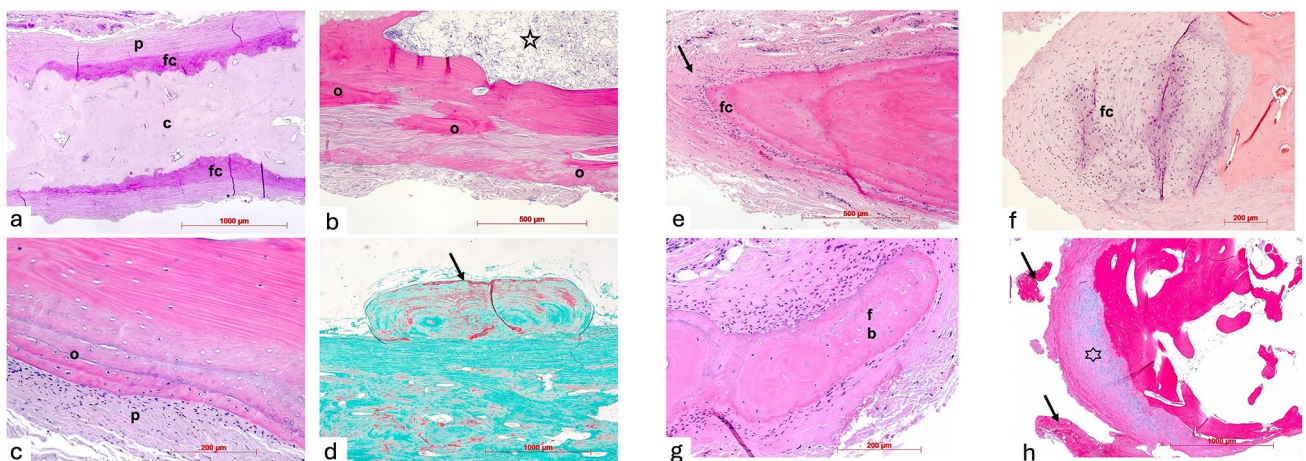


Fig. 4 **a** SP of case b4, mid-shaft region consisting of compact bone (c) wing PAS-positive staining of subperiosteal fibrous cartilage (fc), p=periosteum; PAS staining, o.m. $\times 5$; **b** SP of case b11, mid-shaft region showing intra- and epiperiosteal ossification (o), star: medullary cavity; H.E., o.m. $\times 10$; **c** SP of case a10, mid-shaft region showing bony apposition layers (o) on the surface, p=periosteum; H.E., o.m. $\times 20$; **d** SP of case a6, osteoid-like nodule (arrow) on the bone surface; tc, o.m. $\times 5$; **e** Tip of SP of case a4 showing stylohyoid

ligament insertion (arrow) into small layer of fibrous cartilage layer (fc); H.E., o.m. $\times 10$; **f** Tip of SP of case b1 showing cap of fibrous cartilage (fc); H.E., o.m. $\times 10$; **g** Tip (right side) of SP of case 5227 with ongoing intramembranous osteogenesis forming fibrous bone (fb); H.E., o.m. $\times 20$; **h** Tip of SP of case a6 showing cap of hyaline cartilage (asterisk), arrows: remnants of stylohyoid ligament; alcian blue staining (ab), o.m. $\times 5$

longer stylohyoid ligament tissue was detected with signs of focal osteogenesis and focal fibrous tissue cartilage. Longer ligament tissues were also detected in $n=5$ type II cases, including an accessory intraligamentous bone in one case and fibrous cartilages in another (Fig. 3b).

Intraosseous Cartilage Remnants

Intraosseous cartilage remnants appearing as cartilage islands of different size and form were a frequent finding (Figs. 3a, b, c, e, 5a–d). In $n=7$ cases of type II and $n=3$ cases of type I styloid specimens hyaline cartilage islands with clear demarcation to the surrounding bone were seen, most of them showing signs of peripheral or chondral

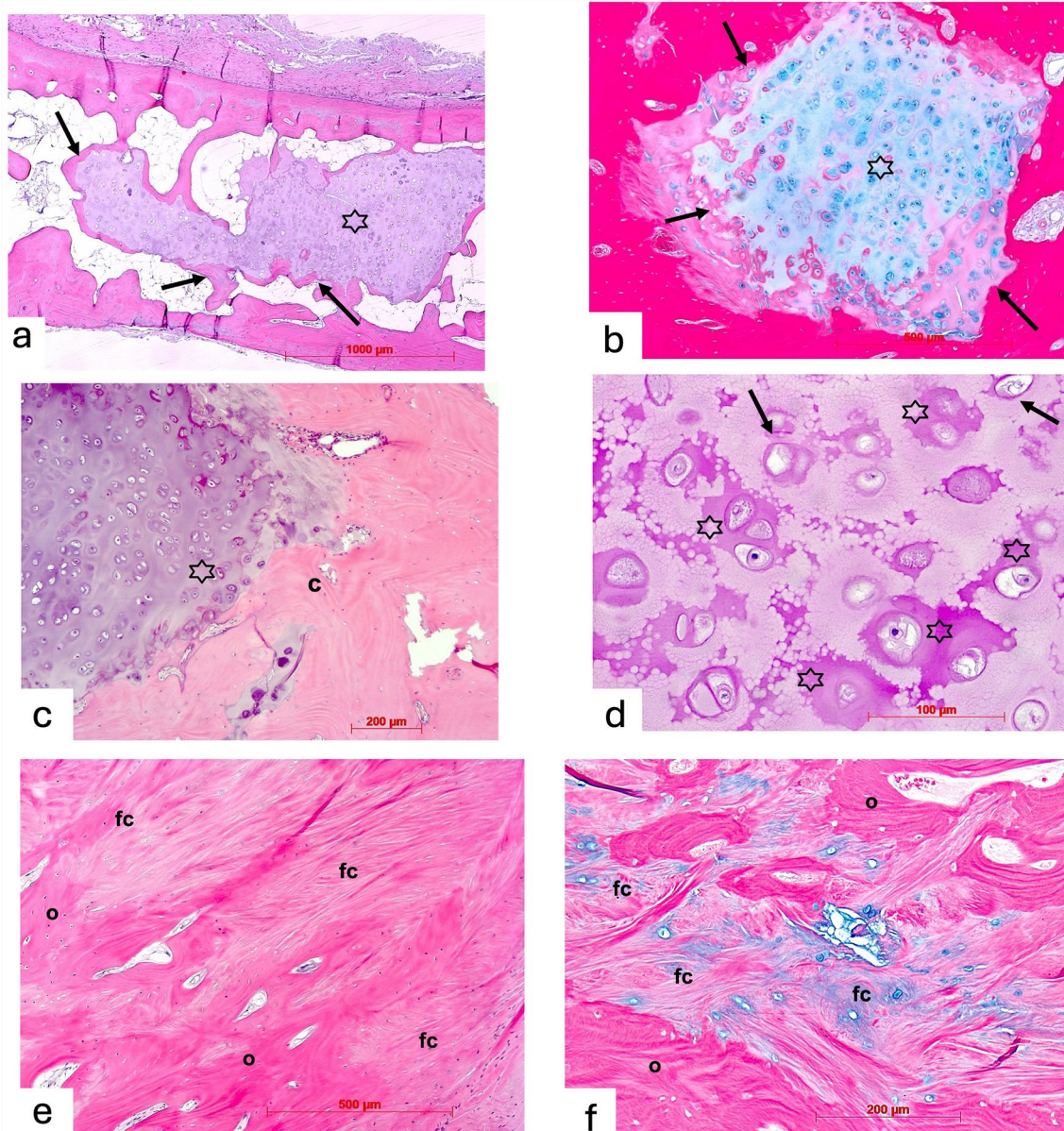


Fig. 5 **a** SP of case a9, large hyaline cartilage remnant (asterisk) in the center of the mid-shaft showing signs of peripheral osteogenesis (arrows); H.E., o.m. $\times 10$; **b** SP of case a6, cartilage remnant (asterisk) within compact bone showing peripheral osteogenesis (arrows); ab, o.m. $\times 10$; **c** SP of case b2, border between ossifying hyaline cartilage remnant (asterisk) and compact bone (c); H.E., o.m. $\times 10$; **d** same specimen as in Fig. 5c, center of hyaline cartilage remnant showing

perichondral mineralization (asterisks) and apoptotic chondrocytes (arrows); PAS, o.m. $\times 40$ **e** SP of case a2, central part with areas of fibrous cartilage (fc) intermingled with ossified areas (o); H.E., o.m. $\times 10$; **f** SP of a13, central part showing remnants of fibrous cartilage (fc) with partly alcianophilic staining (blue), o=lamellar bone; ab, o.m. $\times 20$

ossification (Fig. 5a and c). Some islands also were in a stage of degeneration with chondrocyte apoptosis and matrix fibrillation (Fig. 5d). In $n = 4$ cases from type I specimens and only one from type II fibrous cartilage remnants were intermingled with bone (Fig. 5e, f). There were also a few specimens showing both types of cartilage remnants.

Discussion

Our study revealed histological findings of enlarged styloid processes (SP) and ossified stylohyoid ligaments (SHL) causing Eagle syndrome. Currently, there is still discord about which anatomical structure, arising from the Reichert's cartilage, defines the origin of the single parts of the stylohyoid chain. Lenegele and Dhem suggest that small styloids emerge only from the tympanohyal part, while at the same time the stylohyal and ceratohyal part degenerate into the ligament. Further, they claim that in large styloids, the stylohyal part evolves into bone tissue until the age of eight [5]. Revilla and Stuyt assert that the SP mainly emerges from the stylohyal component and the tympanohyal part contributes only to the base of the SP [3]. In a recent study, we determined that two different anatomical variants cause Eagle syndrome [15]. Type I describes an enlarged SP. Type II describes the ossification of parts of the SHL. To the best of our knowledge, this differentiation is not considered in the literature of histological investigations on Eagle syndrome. We could not identify clear indicators of whether the SHL or the SP primarily originates from the tympanohyal or stylohyal component. However, the anatomical shape, the osseous ultrastructure, and the density of the cancellous bone showed only small differences between the groups.

In all tips of the SP and the distal parts of the ossified SHL, we found ligament insertion sites. The tip of the SP or likewise the most distal part of the ossified SHL plays an important role in the growth pattern of the structure. We found fibrous cartilage as well as hyaline cartilage caps in most of the specimens. Earlier studies reported about cartilaginous caps, while a recent histological investigation of ten cases found none of these caps and no evidence of enchondral ossification [18]. We found numerous cartilage caps with signs of calcified cartilage tissues and tidemarks as a sign for enchondral ossification. Lenegele and Dhem [6] already mentioned this process as a possible cause for growth in an early paper. Nevertheless, Jeyaraj [18] hypothesized that traction forces and mechanical stress may induce metaplasia in mesenchymal components of the SHL and pluripotent periosteal cells, leading to the elongation of the SP. We assume that osteogenesis is additionally emanating from the fibrous cartilage tissue at the tip of the SP and distal part of the SHL. Likewise, Kim et al. investigated positive staining for HSP-70 and

HO-1 in ten samples of elongated SPs. HO-1 is known for a downregulation of osteoclasts and upregulation of osteogenous differentiation. Dense staining was shown in the apical periosteal tissue. HSP-70 is a marker for bone apposition. Summarizing our findings, we believe that both groups of cartilaginous tissue play a role in the growth of SP and ossification of SHL.

In all but one case of type II specimens and two-thirds of type I specimens we discovered cartilage islets. Most of these islets showed enchondral ossification. Previous studies suggested that the cartilage islets are remnants of the Reichert's cartilage and have the potential for enchondral ossification and subsequently for growth of the styloid or ossification of the SHL [19]. In our study, we were able to confirm this theory by showing clear ossification from hyaline islets.

The SHL has the potential for ossification processes [20]. Historically, but also in recent literature tonsillectomy is considered as a predisposing factor [21]. Further, trauma in the head and neck area is discussed to be a risk factor for ossification processes in the SHL [22]. Recently, researchers discovered an association between root canal treatment and ossification of the SHL, with a stronger correlation than tonsillectomy, age and trauma [23]. However, in three cases of our study, we found signs for osteogenesis in the ligament. The reason for the rare finding in only three cases may be the absence of ligament tissue in almost all of our specimens. Nevertheless, evidence for ossification within ligament tissue could be shown.

Ectopic calcification of soft tissue is known as inappropriate biomineralization [24]. Fibroblasts and osteoblasts are almost indistinguishable by gene expression profiles. Further, there are no specific genes expressed by osteoblasts that indicate biomineralization. Moreover, osteoblasts can be seen as sophisticated fibroblasts, which have the ability to form a mineralized extracellular matrix when exposed to a sufficient environment and stimulus [25].

Based on the micro-CT findings in our latest study [15], we expected an increased mineralization of type I bone tissue compared to type II. Since type I tissue originates from the skull base and type II bone emerges from newly formed bone in the ligament. The comparability of mineralization processes in both group is limited by the rather small number of specimens. However, the mean overall mineralization of bone tissue was higher in type I styloids compared to type II ossified ligaments. Since we discovered rather soft bone tissue within the ligaments during surgery of symptomatic type II cases, we suppose that early stages of ligament ossification have the potential to be responsible for severe symptoms. Surgery may be then performed in an early stage of ossification and mineralization which might be the reason for decreased mineralization processes of the type II specimens in comparison with type I styloids.

Table 1 Listing of all specimens including the patients' age and sex, as well as histological characteristics related to bone metabolism

No	Sex	Age	Bone structure	Subperiost. apposition	Tip	Cartilage islets	Ligament	
a. type I								
a1	f	40	Compact, lamellar	–	Ligament insertion, fibrous cartilage	+, hyaline, ossification	–	
a2	f	43	Compact, lamellar	(+), fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	+, fibrous cartilage	fibrous cartilage, ossification	
a3	m	37	Compact, lamellar	(+), fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	–	–	
a4	m	37	Compact, lamellar	(+), fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	–	–	
a5	m	40	Compact/ cancellous, lamellar	+, fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	–	–	
a6	f	50	Compact, lamellar	++	Ligament insertion	+, hyaline cartilage, ossification	–	
a7	m	50	Compact/ cancellous, lamellar	–	Ligament insertion	+, fibrous and hyaline cartilage	–	
a8	m	50	Compact, lamellar	–	Ligament insertion, hyaline cartilage	(+), fibrous cartilage	–	
a9	f	45	Compact/ cancellous lamellar	(+)	Ligament insertion (?), fibrous cartilage, ossification	++ , hyaline cartilage, ossification	Osteogenesis	
a10	f	61	Compact/ cancellous lamellar	+++ , fibrous cartilage	Fibrous cartilage, ligament insertion (?)	+, fibrous cartilage	–	
a11	f	42	Compact/ cancellous lamellar	+	Ligament insertion, fibrous cartilage	+, hyaline and fibrous cartilage	–	
a12	f	51	Compact, lamellar; bone- marrow	–	Ligament insertion, fibrous cartilage	+, fibrous cartilage	–	
a13	f	50	Compact, lamellar bone	+	Ligament insertion, fibrous cartilage	–	–	
b. type II								
b1	f	59	Compact, lamellar	(+)	–	Ligament insertion, fibrous cartilage, ossification	(+), fibrous cartilage	
b2	m	35	Compact, lamellar	–	–	Ligament insertion	+, hyaline cartilage, ossification	++ , hyaline cartilage, ossification
b3	m	49	Compact, lamellar	–	+, fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	–	
b4	m	31	Compact, lamellar	(+)	+	Ligament insertion, fibrous cartilage	++ , hyaline cartilage	
b5	m	51	Compact, lamellar, cancellous	–	–	Ligament insertion	± hyaline cartilage	Intersectional tendon (?)

Table 1 (continued)

No	Sex	Age	Bone structure	Subperiost. apposition	Tip	Cartilage islets	Ligament		
b6	f	52	Compact, lamellar, cancellous	(+)	+	Ligament insertion, hyaline cartilage	(+), hyaline cartilage	–	
b7	f	51	Compact, lamellar	(+)	+	fibrous cartilage	Ligament insertion, fibrous cartilage	++, hyaline and fibrous cartilage	–
b8	m	40	Compact, lamellar	(+)	+	fibrous cartilage	Ligament insertion, hyaline cartilage, ossification	(+) hyaline and fibrous cartilage	–
b9	f	24	Compact, lamellar	+	(+)		Ligament insertion, hyaline cartilage	+, hyaline	–
b10	f	30	Compact, lamellar, cancellous	+	–		Fibrous cartilage, ligament insertion	++, hyaline cartilage, ossification	–
b11	f	57	Compact, lamellar	–	++		Ligament insertion, fibrous cartilage	++, hyaline cartilage, ossification	–

The overall bone structures within the two types were rather similar. Both types showed lamellar bone (Table 1). Even though subperiosteal bone apposition could not be determined in every case, we consider it to be an important growth mechanism for the thickening of the SP. In earlier studies, Lengele and Dhem observed peristyloid calcified tissues that could be followed from the distal part, down to the tip of the SP. These phenomena could be detected in short and long styloids [6]. In the present study, the subperiosteal apposition could be observed in most of the cases. Frequently, an intermediate stadium of fibrous cartilage forming into bone tissue could be noted. One case even showed an osteoma-like bone apposition (Fig. 4d).

The present study has some limitations. Due to the limited number of specimens, the results of the semiquantitative evaluation are not fully representative. Further, the bone samples showed a wide diversity within the structure which made it difficult to define regions of interest. Some of the samples may have been incomplete which did not allow to evaluate the tip, ligament or other structures of every sample for comparison. Other histological characteristics showed an anatomically wide distribution within the bone sample.

Despite the limited number of cases, certain peculiarities were observed that can be distinguished between the histologically differentiable type I and type II. Surgically, operating on type II cases was more challenging. Since the ossified ligament was often significantly more mobile in the neck and frequently adhered to the soft tissues, the surgeries took, on average, one-third longer. The duration of symptoms prior to surgery was highly heterogeneous, ranging from 3 weeks to 12 years. The average pain intensity across all cases and

symptoms showed no significant difference between the two groups. However, it became evident that tinnitus and ear noises occurred only in type I cases which we explain through the fact that the styloid attached to the skull base in type I has the ability to irritate the middle ear and inner ear. Similarly, foreign body sensations were more common in the type I group. Improvements in symptoms after surgery were comparable in both groups; however, ear problems persisted the longest which may be due to the fact that central nervous disorders often show a memory-like effect even when the focus is erased.

Conclusion

Eagle syndrome may be either caused by type I (enlarged SP) or type II (ossified SHL). Both types should be distinguished, due to their different processes of formation and embryologic development. However, osteogenesis is emanating from the fibrous cartilage tissue at the tip of the SP and distal part of the SHL. Subperiosteal bone apposition is responsible for thickening of SP and ossified SHL. Cartilage islets are found in both types and show additional enchondral ossification that may also promote bone tissue growth.

Surgically, operating on type II cases is more challenging. Ear noises and foreign body symptoms are more common in type I. Auditory symptoms tend to persist the longest post-operatively and, in some cases, may not resolve completely. Type I and II can thus be differentiated in several aspects,

ranging from histopathology to the postoperative clinical situation.

Author Contributions All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by all authors, Nils Heim, Franz-Josef Kramer, Werner Götz. The first draft of the manuscript was written by Nils Heim, and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Declarations

Conflict of interest The authors report no conflict of interest in any field.

Ethical Approval The study was performed in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The local ethical board approved the retrospective study on the specimens. Ethical approval was given by the RIB (no. 129–16).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Karam C, Koussa S (2007) Eagle syndrome: the role of CT scan with 3D reconstructions. *J Neuroradiol* 34:344–345
- Badheya A, Jategaonkara A, Kovacs AJA, Kadakia S, De Deyn PP, Ducic Y et al (2017) Eagle syndrome: a comprehensive review. *Clin Neurol Neurosurg* 159:34–38
- Revilla Borjas C, Stuyt MT (1989) The styloid syndrome apropos 3 cases. *Ann Otorrinolaringol Iberoam* 16:659–666
- Camarda AJ, Deschamps C, Forest DI (1989) Stylohyoid chain ossification: a discussion of etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 67:508e–5514
- Ommell KAH, Gandhi C, Ommell ML (1998) Ossification of the human styloid ligament. A longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 85:226–232
- Lengele B, Dhem A (1989) Microradiographic and histological study of the styloid process of the temporal bone. *Acta Anat (Basel)* 135(3):193–199. <https://doi.org/10.1159/000146753>. (PMID: 2675527)
- Rodriguez-Vazquez JF, Merida-Velasco JR, Verdugo-Lopez S, Sanchez-Montesinos I, Meida-Velasco JA (2006) Morphogenesis of the second pharyngeal arch cartilage (Reichert's cartilage) in human embryos. *J Anat* 208:179–189
- Frommer J (1974) Anatomic variations in the stylohyoid chain and their possible clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 38:659–667
- Fusco DJ, Asteraki S, Spetzler RF (2012) Eagle syndrome: embryology, anatomy, and clinical management. *Acta Neurochir* 154:1119–1126
- Yagci AB, Kiroglu Y, Ozdemir B, Kara CO (2008) Three-dimensional computed tomography of a complete stylohyoid ossification with articulation. *Surg Radiol Anat* 30:167–169
- Prasad KC, Kamath MP, Reddy KJM et al (2002) Elongated styloid process (Eagle's syndrome): a clinical study. *J Oral Maxillofac Surg* 60:171–175
- Eagle WW (1937) Elongated styloid process. Report of two cases. *Arch Otolaryngol* 25:584–587
- Chrzanovic BR, Custodio AI, Oliveira DR (2009) An intraoral surgical approach to the styloid process in Eagle's syndrome. *Oral Maxillofac Surg* 13:145–151
- Saccomanno S, Quinzi V, D'Andrea N, Albani A, CocceaniPaskay L, Marzo G (2021) Traumatic events and eagle syndrome: Is there any correlation? *Syst Rev Healthc* 9:825
- Heim N, Warwas FB, Singer L, Kramer FJ, Bourauel C, Götz W (2023) Differences in the osseous ultrastructure in 2 differing etiologies of eagle syndrome. A micro-Ct study. *J Craniofac Surg*. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000009296>
- Heim N, Faron A, Martini M, Reich RH (2017) Eagle syndrome: a follow-up examination of four patients after surgical treatment via cervical approach. *J Craniofac Surg* 28:1683–1686. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003655>. (PMID: 28692507)
- Langlais RP, Miles DA, Van Dis ML (1986) Elongated and mineralized stylohyoid ligament complex: a proposed classification and report of a case of Eagle's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 61(5):527–532. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(86\)90400-7](https://doi.org/10.1016/0030-4220(86)90400-7). (PMID: 3459129)
- Jeyaraj CP (2021) Etio-histomorphogenesis of styloid enlargement—a novel & extensive light microscopic analysis of ten cases of eagle's syndrome. *Clin Surg* 6:3254
- Abe M, Sato T, Akita K, Sato S, Ono T, Ito K (2012) Investigation of the molecular developmental mechanisms of the styloid process based on gene expression analysis. *J Anat* 221(4):363–375
- Dief S, Veitz-Keenan A, Amintavakoli N, McGowan R (2019) A systematic review on incidental findings in cone beam computed tomography (CBCT) scans. *Dentomaxillofac Radiol* 48(7):20180396
- Bruno G, De Stefani A, Barone M, Costa G, Saccomanno S, Gracco A (2019) The validity of panoramic radiograph as a diagnostic method for elongated styloid process: a systematic review. *Cranio* 40:1–8
- Gonzalez-Garcia N, Porta-Etessam J, Garcia-Azorin D (2021) Eagle syndrome: toward a clinical delimitation. *Neurologia (Engl Ed)* 36(6):412–417
- Al-Amad SH, Al Bayatti S, Alshamsi HA (2023) Stylohyoid ligament calcification and its association with dental diseases. *Int Dent J* 73(1):151–156. <https://doi.org/10.1016/j.identj.2022.06.021>. (Epub 2022 Jul 26)
- Persy V, D'Haese P (2009) Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med* 15:405–416
- Gregory CA, Gunn WG, Peister A, Prockop DJ (2004) An aizarin red-based assay of mineralization by adherent cells in culture: comparison with cetylpyridinium chloride extraction. *Anal Biochem* 329:77–84

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Paper 2

Paper 2 wurde aus rechtlichen Gründen nicht als PDF-Datei in diese Dissertation eingebunden.